

Aus dem  
Department für Neurochirurgie und Neurotechnologie  
Universitätsklinik für Neurochirurgie Tübingen

**Expression von Somatostatinrezeptoren in  
Meningeomen**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Fodi, Christina-Katharina**

**2023**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Tatagiba  
2. Berichterstatter: Professor Dr. S. Beckert  
3. Berichterstatter: Professor Dr. B. Brokinkel

Tag der Disputation: 27.04.2023

Widmung  
Meiner Familie

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung .....	1
1.1 Meningeome .....	1
1.1.1 Epidemiologie .....	2
1.1.2 Ätiologie .....	3
1.1.2.1 Sporadische Meningeome .....	3
1.1.2.2 Meningeomatosis cerebri .....	5
1.1.2.3 Neurofibromatose Typ 2 assoziierte Meningeome .....	7
1.1.3 Histopathologische Einteilung .....	7
1.1.4 WHO-Klassifikation .....	9
1.1.5 Klinische Präsentation und Symptomatik .....	11
1.1.6 Diagnostik .....	14
1.1.6.1 Computertomographie .....	14
1.1.6.2 Magnetresonanztomographie .....	15
1.1.6.3 Gefäßdarstellende Verfahren .....	17
1.1.6.4 Positronen-Emission-Tomographie .....	18
1.1.7 Therapie .....	20
1.1.7.1 Beobachtung .....	21
1.1.7.2 Operative Therapie .....	21
1.1.7.3 Radiotherapie .....	24
1.1.7.3.1 Radiochirurgie .....	26
1.1.7.3.2 Stereotaktische fraktionierte Strahlentherapie .....	27
1.1.7.4 Systemtherapie .....	28
1.1.7.4.1 Zytostatische Therapie .....	28
1.1.7.4.2 Hormonelle Therapie .....	29
1.1.7.4.3 Zielgerichtete Therapien .....	30

1.1.7.5 Peptidradiorezeptorthherapie.....	31
1.1.7.6 Nachsorge.....	32
1.1.8 Prognose.....	33
1.2 Somatostatin und seine Rezeptoren.....	34
1.2.1 Somatostatin.....	34
1.2.2 Somatostatinrezeptoren.....	36
1.2.2.1 Aufbau und Struktur.....	36
1.2.2.2 Signaltransduktion.....	37
1.2.2.3 Allgemeines Vorkommen.....	38
1.2.2.4 Vorkommen in Meningeomen.....	38
1.2.3 Somatostatin-Analoga.....	39
1.3 Fragestellung und Ziel der Arbeit.....	40
2. Material und Methoden.....	41
2.1 Patientenkollektiv.....	41
2.2 Datenerhebung.....	44
2.3 Mikroskopische Beurteilung der Gewebeprobe.....	44
2.4 Tissue Microarray.....	45
2.5 Mikrotomie.....	48
2.6 Hämatoxylin-Eosin-Färbung.....	49
2.7 Immunhistochemie.....	51
2.7.1 Kontrollen.....	52
2.7.2 Immunhistochemische Färbung.....	53
2.8 Mikroskopische Auswertung.....	57
2.9 Statistische Analyse.....	61

3. Ergebnisse .....	62
3.1 Beschreibung der Patientenkohorte .....	62
3.2 Expression von Somatostatinrezeptoren in Meningeomen .....	66
3.3 Einfluss klinischer Faktoren auf die Expression von Somatostatinrezeptoren in Meningeomen .....	68
3.3.1 Geschlecht .....	71
3.3.2 Alter .....	72
3.3.3 Primär- und Rezidivtumoren.....	75
3.3.4 Radiotherapie .....	76
3.3.5 Neurofibromatose Typ 2 assoziierte Meningeome .....	78
3.3.6 Meningeomatosis cerebri .....	80
3.3.7 Lokalisation .....	82
3.3.8 WHO-Klassifikation .....	84
3.3.9 Histologische Subtypen.....	86
3.4 Prognostischer Einfluss verschiedener Kenngrößen auf die Ausbildung eines Rezidivs.....	89
3.4.1 Prognostischer Einfluss klinischer Faktoren.....	89
3.4.1.1 Geschlecht .....	91
3.4.1.2 Alter .....	91
3.4.1.3 Primär- und Rezidivtumoren .....	92
3.4.1.4 Radiotherapie.....	93
3.4.1.5 Neurofibromatose Typ 2 assoziierte Meningeome.....	95
3.4.1.6 Meningeomatosis cerebri .....	96
3.4.1.7 Lokalisation .....	97
3.4.1.8 WHO-Klassifikation .....	98
3.4.1.9 Resektionsgrad nach Simpson .....	99

3.4.2 Prognostischer Einfluss der Expression von Somatostatinrezeptoren in Meningeomen.....	100
3.4.2.1 Dichotomisierung der Kohorte nach cutoff ID von 6.....	100
3.4.2.1 Dichotomisierung der Kohorte nach CART-Analyse .....	103
3.4.3 Multivariate Analyse .....	106
4. Diskussion.....	111
4.1 Patientenkohorte.....	111
4.2 Expression von Somatostatinrezeptoren in Meningeomen .....	114
4.3 Einfluss klinischer Faktoren auf die Expression von Somatostatinrezeptoren in Meningeomen .....	116
4.3.1 Notwendigkeit der Beschreibung klinischer Subgruppen .....	116
4.3.2 WHO-Klassifikation und histologische Subtypen .....	117
4.3.3 Neurofibromatose Typ 2, Meningeomatosis cerebri, Alter und Geschlecht .....	119
4.3.4 Lokalisation .....	120
4.3.5 Rezidivmeningeome und Strahlentherapie .....	121
4.3.7 Klinische Zukunftsperspektiven.....	121
4.4 Prognostischer Einfluss verschiedener Kenngrößen auf die Ausbildung eines Rezidivs.....	123
4.4.1 Prognostischer Einfluss klinischer Faktoren.....	124
4.4.2 Prognostischer Einfluss der Expression von Somatostatinrezeptoren .....	129
4.5 Limitationen der Studie .....	135
4.6 Schlussfolgerung .....	136
5. Zusammenfassung .....	138
6.Literaturverzeichnis.....	141

7. Anhang.....	157
7.1 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift .....	157
7.2 Veröffentlichungen.....	158
7.3 Danksagung.....	159

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Beispiele einer Meningeomatosis cerebri im Rahmen der Grunderkrankung NF2 .....	6
Abbildung 2: Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE) unterschiedlicher Meningeom-Subtypen.....	11
Abbildung 3: Zusammenstellung der Patientenkohorte, dargestellt anhand eines Flussdiagramms.....	43
Abbildung 4: Darstellung eines TMA.....	46
Abbildung 5: Schema Immunhistochemie.....	52
Abbildung 6: Pankreasgewebe als Positivschnitte zur Kontrolle der Immunhistochemie.....	53
Abbildung 7: Darstellung des Intensitätsverteilungs-Scores.....	59
Abbildung 8: Beispielhafte Darstellung der immunhistochemischen Färbung. .	60
Abbildung 9: Histogramm zur Altersverteilung.....	62
Abbildung 10: Balkendiagramm der histologischen Subtypen.....	63
Abbildung 11: Balkendiagramm des Resektionsausmaßes nach Simpson.....	64
Abbildung 12: Histogramme der Expressions-Verteilung .....	67
Abbildung 13: SSTR Expression nach Geschlecht.....	71
Abbildung 14: SSTR Expression in verschiedenen Altersgruppen.....	73
Abbildung 15: bivariate Varianzanalyse der SSTR Expression bezogen auf das Alter.....	74
Abbildung: 16 SSTR Expression in Primär- und Rezidivtumoren.....	75
Abbildung 17: SSTR Expression in unbehandelten Meningeomen und Meningeomen die vor Resektion eine Radiotherapie erfahren haben.....	77
Abbildung 18: SSTR Expression in sporadischen Meningeomen und NF2 assoziierten Meningeomen.....	79
Abbildung 19: SSTR Expression in sporadischen Meningeomen und der Meningeomatosis cerebri.....	81
Abbildung 20: SSTR Expression in verschiedenen Lokalisationen .....	83
Abbildung 21: SSTR Expression in Grad 1-3 der WHO-Klassifikation .....	85
Abbildung 22: Univariate Analyse des prognostischen Einflusses des Geschlechts dargestellt anhand einer Kaplan-Meier-Kurve.....	91

Abbildung 23: Univariate Analyse des prognostischen Einflusses des Alters dargestellt anhand einer Kaplan-Meier-Kurve .....	92
Abbildung 24: Univariate Analyse des prognostischen Einflusses von Primär- und Rezidivtumoren dargestellt anhand einer Kaplan-Meier-Kurve .....	93
Abbildung 25: Univariate Analyse des prognostischen Einflusses einer Radiotherapie, dargestellt anhand einer Kaplan-Meier-Kurve .....	94
Abbildung 26: Univariate Analyse des prognostischen Einflusses sporadischer Meningeome und NF2 assoziierter Meningeome dargestellt anhand einer Kaplan-Meier-Kurve .....	95
Abbildung 27: Univariate Analyse des prognostischen Einflusses sporadischer Meningeome und einer Meningeomatosis cerebri, dargestellt anhand einer Kaplan-Meier-Kurve .....	96
Abbildung 28: Univariate Analyse des prognostischen Einflusses verschiedener Lokalisationen, dargestellt anhand einer Kaplan-Meier-Kurve .....	97
Abbildung 29: Univariate Analyse des prognostischen Einflusses der WHO-Klassifikation dargestellt anhand einer Kaplan-Meier-Kurve .....	98
Abbildung 30: Univariate Analyse des prognostischen Einflusses des Resektions-ausmaßes nach Simpson dargestellt anhand einer Kaplan-Meier-Kurve.....	99
Abbildung 31: Univariate Analyse des prognostischen Einflusses der Expression von SSTR in Meningeomen, dargestellt anhand einer Kaplan-Meier-Kurve nach Dichotomisierung anhand eines cutoff ID von 6 .....	102
Abbildung 32: Univariate Analyse des prognostischen Einflusses der Expression von SSTR in Meningeomen dargestellt anhand einer Kaplan-Meier-Kurve nach CART-spezifischer Dichotomisierung .....	105

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Histopathologische Einteilung der Meningeome .....	9
Tabelle 2: mögliche Symptomatik von Meningeomen bezogen auf die Lokalisation .....	13
Tabelle 3: Resektionsgrad nach Simpson .....	24
Tabelle 4: verwendete Reagenzien zur HE-Färbung .....	50
Tabelle 5: Färbeprotokolle Immunhistochemie .....	55
Tabelle 6: verwendete Antikörper gegen Somatostatinrezeptoren .....	56
Tabelle 7: verwendete Reagenzien zur Immunhistochemie .....	56
Tabelle 8: Intensitätsverteilungs-Score .....	58
Tabelle 9: Beschreibung der Patientenkohorte .....	64
Tabelle 10: Expression der SSTR ermittelt anhand des ID .....	66
Tabelle 11: Einfluss klinischer Faktoren auf die Expression von SSTR .....	69
Tabelle 12: ANOVA der histologische Subtypen hinsichtlich der Expression der SSTR .....	87
Tabelle 13: Univariate Analyse prognostischer Parameter .....	90
Tabelle 14: Univariate Analyse des prognostischen Einflusses der Expression von SSTR in Meningeomen nach Dichotomisierung anhand eines cutoff ID von 6 .....	101
Tabelle 15: Univariate Analyse des prognostischen Einflusses der Expression von SSTR in Meningeomen nach CART-spezifischer Dichotomisierung .....	104
Tabelle 16: Multivariate Analyse des prognostischen Einflusses der Expression von SSTR in Meningeomen nach Dichotomisierung anhand eines cutoff ID von 6 .....	108
Tabelle 17: Multivariate Analyse des prognostischen Einflusses der Expression von SSTR in Meningeomen nach CART-spezifischer Dichotomisierung .....	110

## Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ACTH	adrenocortikotropes Hormon
AK	Antikörper
ANOVA	analysis of variance
Aqua dest.	Aqua destillata
AS	Aminosäure
Bax	Bcl-2-associated X protein
Bcl-2	B-cell lymphoma 2
BHS	Blut-Hirn-Schranke
BRCA1	Breast Cancer 1
BRIP1	BRCA1 interacting helicase 1
CART	classification and regression tree
CAV	Cyclophosphamid/Adriamycin/Vincristin
CBTRUS	Central Brain Tumor Registry of the United States
CC1	Cell Conditioning 1
CC2	Cell Conditioning 2
CCK	Cholezystokinin
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
CT	Computertomographie
CT-A	CT-Angiographie
DAB	Diaminobenzidin
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
EEG	Elektroenzephalographie
EGFR	epidermal growth factor receptor
Fab-Fragment	fragment antigen binding
Fc-Fragment	fragment crystallizable
Ga	Gallium
GDP	Guanosindiphosphat
GEP-NET	gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumoren
GIT	Gastrointestinaltrakt

GLTSCR1	glioma tumor suppressor candidate region gene 1
GTP	Guanosintriphosphat
HE	Hämatoxylin-Eosin
HET	Hormonersatztherapie
HPF	high-power field, dt. Hauptgesichtsfeld
HRP	horseradish peroxidase, dt. Meerrettichperoxidase
HWZ	Halbwertszeit
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Wasserstoffperoxid
ID	intensity distribution, dt. Intensitätsverteilung
IGF-1	Insulin-like growth factor 1
ISH-Programm	Industry Solution Healthcare-Programm
i.v.	intravenös
KI	Konfidenzintervall
Ki-67	Kiel-67
KM	Kontrastmittel
LCS	Liquid Coverslip
MAP-Kinase	Mitogen-activated protein Kinase
Merlin	Moesin-ezrin-radixin-like protein, syn. Schwannomin, syn. Neurofibromin 2
MGMT	O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase
MIB-1	made in Borstel 1
MR-A	Magnetresonanzangiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
mTOR	mechanistic target of Rapamycin
MW	Mittelwert
N.	Nervus
NF2	Neurofibromatose Typ 2 / Neurofibromatosis 2
NOS	not otherwise specified
PCA	Phasenkontrast-Angiographie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PNS	peripheres Nervensystem
PP	pankreatisches Polypeptid
PRRT	Peptidradiorezeptortherapie
rER	raues endoplasmatisches Retikulum

RT	Raumtemperatur
RT-PCR	reverse transcription polymerase chain reaction
sER	glattes endoplasmatisches Retikulum
SNP	single nucleotide polymorphism, dt. Einzelnukleotid-Polymorphismus
SST	Somatostatin
SSTR	Somatostatinrezeptor
STH	Somatotropin
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TMA	Tissue Microarray
TOF	Time-of-flight
TSH	Thyreotropin
VEGF	vascular endothelial growth factor
VIP	vasoaktives intestinales Peptid
WHO	World Health Organization
Y	Yttrium
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 1. Einleitung

### 1.1 Meningeome

Der Begriff Meningeom wurde durch den Begründer der modernen Neurochirurgie, Harvey Cushing, geprägt (Arlt 1936, 713). Es sind Tumore, welche aus den Deckzellen der Arachnoidea, respektive den Meningealzellen entstehen (Marosi et al. 2008, 156). Der Großteil kann dem WHO-Grad 1 (World Health Organization) zugeteilt werden (Ostrom et al. 2020) und wird somit als benigner Tumor gewertet. Aufgrund des langsam Wachstums der Meningeome können viele betroffene Patienten durch Verlaufskontrollen überwacht werden. Erreichen die Tumore eine kritische Größe, erzielen somit einen Masseneffekt auf umliegendes Hirngewebe, oder werden symptomatisch, besteht Therapiebedarf. Auch das Auftreten an bestimmten Lokalisationen indiziert aufgrund der Nähe zu relevanten anatomischen Strukturen eine Behandlung. Die Meningeome, welche einer Therapie bedürfen, können chirurgisch oder über eine primäre Strahlentherapie behandelt werden. Bei Auftreten eines Rezidivs kommt ebenso eine Radiotherapie oder ggf. eine erneute Resektion zum Einsatz (Goldbrunner et al. 2021).

Ungefähr 20% der Meningeome werden jedoch dem WHO-Grad 2 und 3 zugeordnet (Louis et al. 2021, 1231; Ostrom et al. 2020) und weisen somit eine erhöhte Rezidivneigung und potentielle Malignität auf. Es gibt auch Patienten, welche mehrere Meningeome, in Form einer Meningeomatosis cerebri, haben. Gehäuft tritt dies in Zusammenhang mit einer Neurofibromatose Typ 2 (NF2) auf. Bei hochgradigen Meningeomen sowie Meningeomatosen kommt man regelmäßig im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf an den Punkt, an dem die oben genannten verfügbaren lokalen Therapieoptionen ausgeschöpft sind und keine etablierten Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen (Maggio et al. 2021). Dies hat für die Betroffenen, je nach Lokalisation des Meningeoms, oftmals schwerwiegende Beeinträchtigungen sowie häufig eine progressive neurologische Verschlechterung mit letztendlich letalem Ausgang zur Folge.

Bisherige Untersuchungen zu neuartigen therapeutischen Ansatzpunkten konnten keine ausreichend wirksamen Therapieoptionen etablieren. Aufgrund dessen bedarf es weiterer Studien zur Entwicklung innovativer Therapiestrategien.

### 1.1.1 Epidemiologie

Meningeome haben mit 38,3% den größten Anteil an den Tumoren des zentralen Nervensystems (ZNS) (Ostrom et al. 2020). Die Inzidenzrate liegt bei 8,81 pro 100 000 Einwohnern (Ostrom et al. 2020). Sie zeigte über die letzten Jahrzehnte einen ansteigenden Trend. Dieser könnte jedoch auch einerseits artifiziell, durch eine zunehmend akkurate Führung von Datenbanken, wie die Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS), entstehen (Ostrom et al. 2020; Wiemels et al. 2010, 308), andererseits könnte dieser Effekt auch durch eine häufigere Diagnosestellung von inzidentellen Meningeomen, durch die vermehrte Durchführung von Bildgebungen (Buerki et al. 2018, 2162), aufgrund anderer Indikationen, auftreten. Die meisten Meningeome treten ab dem fünfzigsten Lebensjahr auf. Die Inzidenzrate zeigt ein mit dem Alter zunehmendes Erkrankungsrisiko (Wiemels et al. 2010, 308). Dies wies auch eine Autopsiestudie nach. Hierbei wurde die höchste Zahl inzidenteller Meningeome bei Patienten mit einem Alter von achtzig Jahren oder älter festgestellt (Nakasu et al. 1987, 319). Dagegen stellen Meningeome einen der seltensten ZNS-Tumore im Alter von null bis vierzehn Jahren dar (Ostrom et al. 2020). Eine Ausnahme bilden hierbei Kinder mit der Erkrankung NF2, auf welche in einem der folgenden Kapitel Bezug genommen wird. Das weibliche Geschlecht ist häufiger als das männliche von Meningeomen betroffen. Die Angaben des Verhältnisses von Frauen zu Männern variieren von 3:2 bis hin zu 2:1 (Wiemels et al. 2010, 308). Die oben genannte Autopsiestudie zeigte ein Verhältnis von Frauen zu Männern von ungefähr 3:1 (Nakasu et al. 1987, 319). Spinale Meningeome treten bei Frauen sogar neun Mal häufiger als bei Männern auf (Marosi et al. 2008, 154). Es macht sich jedoch kein Häufigkeitsunterschied zwischen den Geschlechtern hinsichtlich höhergradiger Meningeome (WHO 2 oder 3) bemerkbar (Achey et al. 2019, 383).

## 1.1.2 Ätiologie

### 1.1.2.1 Sporadische Meningeome

Die meisten Meningeome treten solitär auf. Verschiedene Risikofaktoren können zur Entstehung beitragen. Hierbei können intrinsische und extrinsische Risikofaktoren unterschieden werden.

Ein intrinsischer Risikofaktor liegt beim Geschlecht. Wie bereits beschrieben, sind Frauen deutlich häufiger als Männer von Meningeomen betroffen. Dies wiederum legt nahe, dass genetische Unterschiede zwischen beiden Geschlechtern das Auftreten von Meningeomen beeinflussen können (Baldi et al. 2018, 9). Der Nachweis von Östrogen-, als auch Progesteronrezeptoren in Meningeomen konnte den Einfluss von Sexualhormonen nachweisen (Lesch und Gross 1987).

Ein weiterer Risikofaktor liegt in der familiären Prädisposition. Im Vergleich zur Bevölkerung liegt das Risiko für Angehörige, von Meningeompatienten, dreimal so hoch selbst an solch einem Tumor zu erkranken (Bethke et al. 2008, 270). Wie die Statistiken zeigen, steigt die Inzidenz mit dem Alter, insbesondere ab dem 65. Lebensjahr (Ostrom et al. 2020), so dass auch das Alter als intrinsischer Risikofaktor gewertet werden kann.

Als extrinsischer Risikofaktor ist ionisierende Strahlung bekannt. Diese führt zu Schäden an der DNA (Desoxyribonukleinsäure) und kann sich in verschiedenster Form, wie Einzel- und Doppelstrangbrüchen, oxidativer Schädigung der Basen, oder Cross Links zwischen DNA und DNA oder DNA und Proteinen äußern (Rajaraman et al. 2010, 37). Schäden des Erbguts können dann bekanntermaßen zur Entstehung von Tumoren beitragen. Verschiedene epidemiologische Studien konnten diesen Risikofaktor bei der Entstehung von Meningeomen identifizieren ( Hijiya et al. 2007, 1209; Marosi et al. 2008, 154; Preston et al. 2002, 1558). Dieser können Patienten bspw. in Form einer Schädelbestrahlung bei malignen Erkrankungen (Phillips et al. 2005, 350), oder durch Röntgenaufnahmen des Schädels, zum Beispiel in der zahnärztlichen Diagnostik, ausgesetzt sein. In einer Studie über Röntgenbelastung in der Zahnmedizin zeigte sich, dass die Anzahl von Aufnahmen des gesamten

Mundraumes in Zusammenhang mit dem steigenden Risiko für das Auftreten intrakranieller Meningeome steht (Longstreth et al. 2004, 1032). Zudem gibt es Hinweise, dass die kumulative Strahlendosis durch Computertomographien das Risiko erhöht, wobei anzumerken ist, dass solche Fälle dennoch sehr selten sind (Pearce et al. 2012, 503). Aber auch in der Umwelt ist jeder Mensch ionisierender Strahlung, wenn auch nur in geringem Maße, ausgesetzt. Diese kommt hierbei in Nahrungsmitteln, Baustoffen sowie im Flugverkehr vor. Insgesamt ist die Evidenz bezüglich berufsbedingter Strahlenbelastung und der Inzidenz von Meningeomen nicht überzeugend. Ein weiterer Risikofaktor ist die Einnahme bestimmter, insbesondere hormonhaltiger, Präparate. Diese werden gelegentlich exogen durch orale Kontrazeptiva oder in Form von Hormonersatztherapien (HET), zur Behandlung klimakterischer Beschwerden, zugeführt. Wie bereits erwähnt, konnten Östrogen- und Progesteronrezeptoren in Meningeomen nachgewiesen werden (Lesch und Gross 1987) und somit für Hormonpräparate eine Bindungsstelle bieten. In einer retrospektiven Studie zeigte sich eine Assoziation zwischen der Diagnose von Meningeomen und der früheren, bzw. zeitgleichen Anwendung einer HET (Blitshteyn et al. 2008).

Betrachtet man nun das Genom verschiedener Meningeome ist häufig eine Deletion, bzw. ein Verlust, des Chromosoms 22 vorzufinden. Auf diesem Chromosom befindet sich auch das Gen *Neurofibromatosis 2 (NF2)*, welches unter anderem bei der Erkrankung NF2 verändert ist. Aufgrund des hohen Aufkommens von Meningeomen bei NF2 Patienten, wurden sporadische Meningeome auf dieselbe Mutation hin untersucht. Hierbei wurde erkannt, dass diese hier ebenfalls vorkommt (Kerr et al. 2018, 1109). Eine Mutation oder Deletion dieses Gens ist in bis zu 50% der Fälle nachweisbar (Claus et al. 2005, 4). Dieses Gen codiert für das Tumorsuppressorprotein Merlin (Moesin-Ezrin-Radixin like protein, auch Schwannomin oder Neurofibromin 2 genannt) und kann neben Meningeomen auch bei Schwannomen und Ependymomen deletiert sein (Petrilli und Fernández-Valle 2016). Außerdem können noch weitere genetische Variationen zur Bildung von Meningeomen beitragen. Polymorphismen des Gens *BRIP1 (BRCA1 (Breast Cancer 1) interacting helicase 1)*, welches für ein DNA-Reparaturenzym codiert, sind bspw. mit der Entstehung von Meningeomen

assoziiert (Bethke et al. 2008, 274). Ein weiteres Gen, das ebenfalls für ein DNA-Reparaturenzym codiert, ist *GLTSCR1* (glioma tumor suppressor candidate region gene 1). Dieses führt durch einen Einzelnukleotid-Polymorphismus (SNP) an der Stelle rs1035938 des T Allels zu einem 3,5-fach erhöhten Risiko für Meningeome (Rajaraman et al. 2010, 41).

### 1.1.2.2 Meningeomatosis cerebri

Knapp zehn Prozent aller Meningeome treten multipel auf (Mocker et al. 2011, 67; Terrier und François 2016, 129). Eine Studie zeigte, dass die Anzahl der Patienten umgekehrt exponentiell zur Zunahme der Meningeome pro Patient fällt (Tsermoulas et al. 2018, 1407). Der Begriff multiple Meningeome beschreibt das Vorliegen von mehr als einem Meningeom (Huang et al. 2005). Der Übergang in eine Meningeomatosis cerebri ist in der Literatur nicht genau definiert. Hierbei sind jedoch meistens Patienten gemeint, die mehrere Meningeome haben, die zum Teil ineinander übergehen, einen ausgeprägten Befall aufweisen und somit schwer zu behandeln sind. Als Ursache spielt hierbei die NF2 die größte Rolle, auf welche im nächsten Kapitel eingegangen wird. Weitere familiäre, jedoch seltene Syndrome, welche multiple Meningeome aufweisen können, sind u.a. das Cowden Syndrom, bei dem Tumore aus allen drei Keimblättern entstehen (Yakubov et al. 2016, 152) und das Werner-Syndrom, eine Form der Progerie, welches mit verschiedensten Neoplasien assoziiert ist (Lauper et al. 2013). In der Literatur sind noch weitere sehr seltene Syndrome und Keimbahnmutationen beschrieben, auf die hier aber nicht näher eingegangen werden soll.

Weitere Ursachen einer Meningeomatosis cerebri sind nicht immer klar, können aber zum Teil auf oben genannten Risikofaktoren zurückgeführt werden. Oftmals sind Patienten betroffen, welche sich im Kindesalter einer Strahlenbehandlung aufgrund hämatologischer Erkrankungen, wie Leukämien, oder maligner Hirntumore unterziehen mussten (Agnihotri et al. 2017, 2). Aber auch Erwachsene, die einer erhöhten Strahlenexposition ausgesetzt sind, können multiple Meningeome entwickeln (Umansky et al. 2008, 6). Abbildung 1 zeigt kernspintomographische Aufnahmen eines Patienten mit einer Meningeomatosis cerebri.

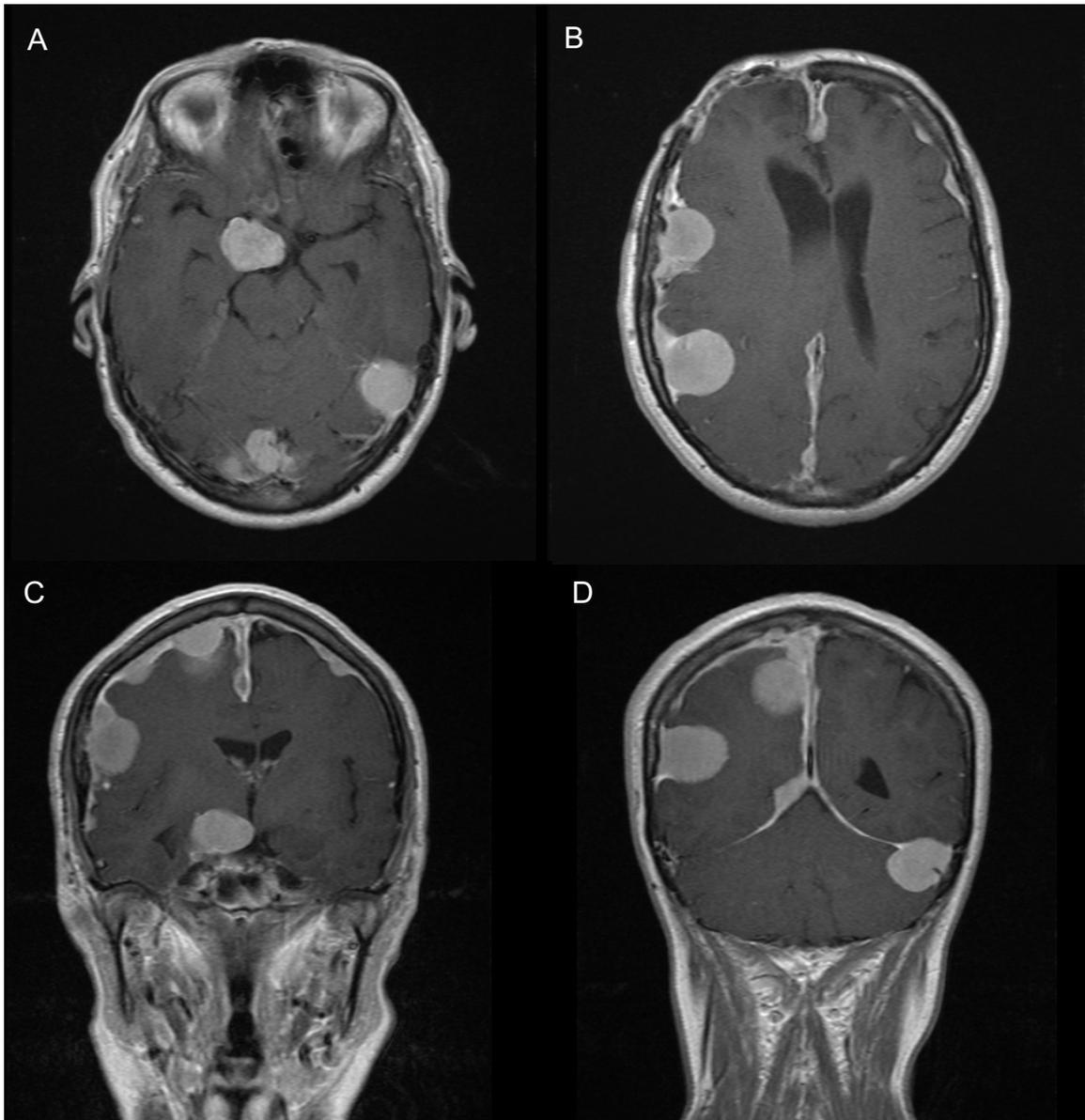


Abbildung 1: Beispiele einer Meningeomatosis cerebri im Rahmen der Grunderkrankung NF2; Kernspintomographie T1 mit Kontrastmittel. Zu sehen sind multiple Meningeome. A axiale Schnittführung, Meningeome im Bereich der Frontobasis, links parietal und im Bereich des Confluens sinuum; B axiale Schnittführung, zwei große Konvexitätsmeningeome rechts, kleine Meningeome im Bereich der Falx cerebri und der linken Konvexität; C coronare Schnittführung, multiple Konvexitätsmeningeome beidseits, an der Falx cerebri und der Frontobasis; D coronare Schnittführung, Konvexitätsmeningeom rechts, Falx- und Tentoriummeningeome (Bildgebung der Patienten der Studienkohorte, Universitätsklinikum Tübingen)

### 1.1.2.3 Neurofibromatose Typ 2 assoziierte Meningeome

Die NF2 ist eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung. Ungefähr 50% aller Fälle sind jedoch als de novo Mutation beschrieben. Diese Patienten gelten als die Erstbetroffenen in ihrer Familie (Ardern-Holmes et al. 2017, 10). Die Inzidenz der Erkrankung liegt bei 1:25000 Lebendgeburten (Asthagiri et al. 2009). Die Prävalenz wird mit 1:60000 angegeben (Evans 2009, 2). Wie bereits erwähnt, ist das Gen *NF2* auf Chromosom 22q12 verändert, welches für das Tumorsuppressorprotein Merlin codiert.

Meist treten die ersten Symptome im frühen Erwachsenenalter auf. In aller Regel entwickeln Patienten, welche eine pathogene Form des *NF2*-Gens geerbt haben, spätestens bis zum 60. Lebensjahr Symptome (Evans 2009, 6). Nahezu beweisend für die NF2 ist das Auftreten bilateraler Vestibularisschwannome (Asthagiri et al. 2009). Diese werden durch Hörverlust, Tinnitus, Gleichgewichtsstörungen, oder eine Kombination dieser Symptome, auffällig. Weitere Krankheitsmanifestationen sind Schwannome anderer kranieller, spinaler und peripherer Nerven sowie intrakranielle und intraspinale multiple Meningeome. Ebenso können auch Ependymome und Gliome auftreten (Evans 2009, 2). Aufgrund der oftmals deutlich ausgeprägten Meningeomatosis cerebri entstehen unterschiedlichste Symptome, welche von fokal neurologischen Defiziten, epileptischen Anfällen, über eine intrakranielle Hypertension, bis hin zu akuten intrakraniellen Druckerhöhungen reichen. Häufig sind die Patienten daher schon in einem jungen Alter schwer betroffen.

### 1.1.3 Histopathologische Einteilung

Meningeome können anhand histopathologischer Kriterien verschiedenen Subtypen und diese wiederum verschiedenen Graden nach der WHO-Klassifikation für Tumore des zentralen Nervensystems zugeteilt werden (Louis et al. 2021, 1231). Auf diese wird genauer im nächsten Kapitel eingegangen. Makroskopisch betrachtet sind Meningeome, nach Fixierung in Formalin, grauweiße, derbe, prall-elastische Tumoren, häufig in einer rundlichen Form. Ihre Schnittfläche ist grau-körnig (Papanagiotou et al. 2012, 1131). Oft stellen sie sich abgekapselt dar (Whittle et al. 2004, 1535). Sie liegen der Dura mater an und

sind über deren Gefäße meist stark vaskularisiert. In der Regel sind sie vom Hirn gut abgegrenzt und wachsen verdrängend ( Marosi et al. 2008, 156; Müller 2018, 465). Jedoch kann es bei höhergradigen Meningeomen auch zu einer Infiltration des benachbarten Gewebes, insbesondere des Hirngewebes, kommen (Riemenschneider et al. 2006, 1046). So können sie auch den Schädelknochen infiltrieren und an ihrer Ansatzstelle zu reaktiven Hyperostosen führen ( Hölper und Eichler 2012, 123; Müller 2018, 465), welche regelrechte Deformierungen der Konvexität verursachen können (Drevelegas 2005, 454).

Eine Sonderform stellen Meningeome mit einem flächenhaften Wachstumsmuster dar (en plaque). Hierbei nimmt der Tumor einen großflächigen Bereich der anliegenden Dura ein und kann auch die Lamina interna der Schädelkalotte befallen (Mühl-Benninghaus 2017, 715). Er breitet sich flächenförmig aus und kann sich über eine gesamte Hemisphäre erstrecken. Die bevorzugte Lokalisation ist der Keilbeinflügel, wobei häufig die Orbita ebenfalls befallen ist (Euskirchen und Peyre 2018, 251).

Mikroskopisch betrachtet nehmen Meningeome ihren Ursprung an den arachnoidalen Deckzellen (Marosi et al. 2008, 156), welche aus dem mesodermalen Keimblatt entspringen. Sie kommen an der Dura sowie seltener in der Auskleidung des Ventrikelsystems vor (Mayol Del Valle und Jesus 2022). Das pathognomonische histologische Merkmal von Meningeomen sind Wirbelformationen aus meningotheelialen Zellen, welche zu Psammomkörpern mineralisieren können (Buerki et al. 2018, 2164). Diese Wirbel-, bzw. Zwiebschalenformationen entstehen durch eine konzentrische Anordnung der Tumorzellen.

Es können 15 histologische Subtypen unterschieden werden, die alle für sich besondere Merkmale aufweisen. Tabelle 1 zeigt eine Übersicht der Subtypen mit der jeweiligen Zuordnung zum entsprechenden WHO-Grad.

Tabelle 1: Histopathologische Einteilung der Meningeome  
Einteilung nach WHO-Grad, histologischem Subtyp und Angabe der Rezidiv-  
Wahrscheinlichkeit (Louis et al. 2016, 804; Yoo-Jin et al. 2008, 428–429)

WHO-Grad	Rezidiv-Wahrscheinlichkeit	Histologischer Subtyp
1	7-20%	Meningotheliomatös Fibroblastisch Transitional Psammomatös Angiomatös Mikrozystisch Sekretorisch Lymphoplasmazellreich Metaplastisch
2	29-40%	Atypisch Chordoid Klarzellig
3	50-78%	Anaplastisch Papillär Rhabdoid

#### 1.1.4 WHO-Klassifikation

Meningeome werden nach der WHO Klassifizierung von Tumoren des zentralen Nervensystems von 2021 eingeteilt. (Louis et al. 2021, 1231). Für die weitere Therapieplanung und Prognose ist das Grading von entscheidender Bedeutung (Buerki et al. 2018, 2174; Lee und Lee 2020, 58). Die Verteilung der Meningeome nach WHO-Graden beträgt 80,3% für Grad 1, 17,9% für Grad 2 und 1,6% für Grad 3 (Ostrom et al. 2020).

Die meisten Meningeom-Subtypen können dem WHO-Grad 1 zugeordnet werden. Das histologische Bild zeigt pleomorphe Kerne und vereinzelte Mitosen, erscheint aber im Gesamten benigne (Whittle et al. 2004, 1535). Sie dürfen keine Kriterien der Hirninvansion, atypischen oder anaplastischen Verhaltens aufweisen (Mawrin und Perry 2010, 381). Die drei häufigsten Subtypen sind der meningotheiomatöse, der fibroblastische und der transitionale (Drevelegas 2005, 454), welcher eine Mischform aus den beiden Erstgenannten darstellt. Typische Merkmale sind meningotheiomale Zellen, Wirbelformationen und Psammomkörper. Der psammomatöse Subtyp weist eine Vielzahl hiervon auf.

Der angiomatöse Subtyp ist wiederum sehr gefäßreich (Whittle et al. 2004, 1536). Sobald ein Meningeom als klarzellig, chordoid, papillär oder rhabdoid befundet wird, kann es nicht mehr dem WHO Grad 1 zugeordnet werden (Mawrin und Perry 2010, 382). Die Rezidivrate der WHO 1 Meningeome liegt nach einer Resektion bei 7-20% (Yoo-Jin et al. 2008, 428).

Dem WHO Grad 2 werden atypische, chordoide und klarzellige Meningeome zugeordnet. Sie wachsen verdrängend, zum Teil aber auch infiltrierend. Insgesamt weisen sie ein schnelleres Wachstum als Meningeome des WHO Grades 1 auf und haben ein höheres Rezidivrisiko. Der WHO Grad 2 wird diagnostiziert, wenn vier oder mehr Mitosen pro zehn Hauptgesichtsfeldern (high-power field, HPF) gezählt werden. Außerdem ist die Diagnosestellung bei Zutreffen von drei, der folgenden fünf, histologischen Kriterien indiziert: prominente Nukleoli, kleine Zellpopulationen, d.h. Zellgruppen mit einer hohen Zell-Plasma-Relation, hohe Zelldichte, spontane Nekrose oder strukturloses Wachstumsmuster mit Verlust der Wirbelarchitektur (Louis et al. 2016, 817). Ein wichtiges, hierbei berücksichtigtes Kriterium, stellt die Hirninvasion dar, die durch eine Infiltration des Hirngewebes durch Tumorzellen, mit Durchbruch durch die Pia mater, definiert ist (Perry et al. 1997; Whittle et al. 2004, 1536). Wird diese in der histopathologischen Aufarbeitung nachgewiesen, wird das Meningeom, unabhängig vom Subtyp, dem WHO-Grad 2 zugeordnet. Hintergrund ist eine, in der Vergangenheit nachgewiesene, höhere Rezidivwahrscheinlichkeit dieser Tumoren (Louis et al. 2016, 817). Die Rezidivrate liegt bei 29-40% (Yoo-Jin et al. 2008, 428).

Unter den WHO Grad 3 fallen die Subtypen anaplastisch, rhabdoid und papillär. Sie zeigen ein malignes, infiltratives Wachstum. Um dem WHO Grad 3 zugeordnet werden zu können, müssen zwanzig oder mehr Mitosen pro zehn HPF oder sarkom-, melanom- bzw. karzinomähnliche Anaplasien vorliegen (Mawrin und Perry 2010, 382). Typisch sind Tumornekrosen, Kernpolymorphien und eine Hirninfiltration (Roser 2012, 600). WHO-Grad 3 Meningeome haben die höchste Rezidivrate mit 50-78% (Yoo-Jin et al. 2008, 429). Abbildung 2 zeigt das histologische Bild verschiedener Meningeom-Subtypen und WHO Grade.

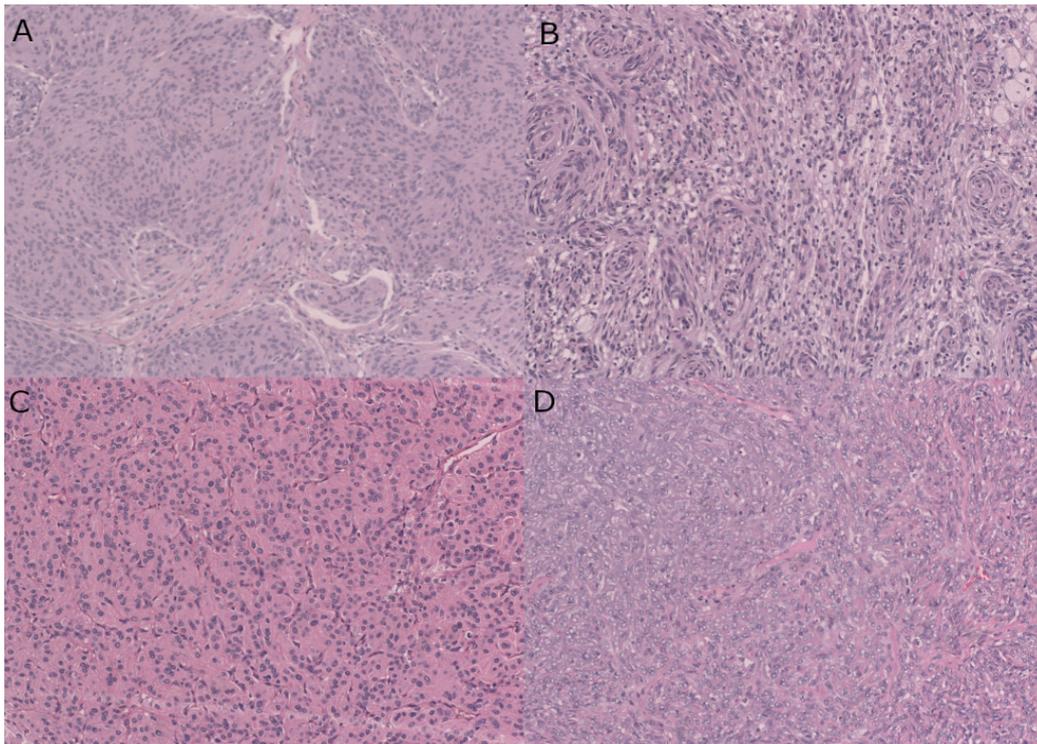


Abbildung 2: Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE) unterschiedlicher Meningeom-Subtypen; A: meningotheiomatöses Meningeom, WHO 1; B: fibroblastisches Meningeom, WHO 1; C: atypisches Meningeom, WHO 2; D: anaplastisches Meningeom, WHO 3; alle Bilder in 100-facher Vergrößerung

### 1.1.5 Klinische Präsentation und Symptomatik

Die Symptomatik von Meningeomen kann sehr variabel sein. Sie ist unter anderem von der Lokalisation, der Wachstumsgeschwindigkeit und der Tumorgroße abhängig.

Da diese Art von Tumoren in vielen Fällen sehr langsam, über Jahre wächst, erscheinen Symptome oftmals sehr spät, bzw. sehr schleichend. Häufig bleiben sie auch symptomlos und werden dann inzidentell im Rahmen von Bildgebungen, aufgrund anderer Indikationen oder sogar erst nach dem Tode bei Obduktionen entdeckt ( Johnson und Abu-Farsakh 2019; Nakasu et al. 1987, 319; Nakasu et al. 2021).

Unspezifische Anzeichen sind Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit und Müdigkeit. Ein häufiges Symptom sind epileptische Anfälle. Diese können generalisiert oder fokal auftreten (Buerki et al. 2018, 2162; van der Linden et al. 2020, 83). Eine Metaanalyse belegte, dass 29,2% aller Patienten mit supratentoriellen

Meningeomen an präoperativen Krampfanfällen leiden. Dieselbe Studie zeigt, dass ein bis zwei Drittel aller Patienten, mit intrakraniellen Meningeomen, ein Hirnödem aufweisen. Bei mehr als der Hälfte dieser Patienten treten wiederum prä- und postoperativ epileptische Anfälle auf (Englot et al. 2016). Diese peritumoralen Ödeme können, je nach Lokalisation, aber auch anderweitige Symptome hervorrufen (Roser 2012, 600).

Befindet sich das Meningeom in unmittelbarer Nähe eloquenter Areale, kann dies bspw. zu einer Hemiparese oder Sprachstörung führen. Meningeome an der Schädelbasis können durch den lokalen Bezug zu den Hirnnerven entsprechende Störungen deren Funktionen hervorrufen. Meningeome in nicht eloquenten Arealen, zum Beispiel in der vorderen Schädelgrube (anteriore Falx, orbitofrontal, olfaktorische Rinne), können hingegen eine enorme Größe erreichen und im Laufe der Zeit, durch Druck auf umliegendes Gewebe, zu Persönlichkeitsveränderungen, Verhaltensstörungen oder psychomotorischer Verlangsamung führen. Meningeome in der hinteren Schädelgrube können einen obstruktiven Hydrocephalus mit morgendlichen Kopfschmerzen und ggf. Papillenödem verursachen (Whittle et al. 2004, 1537–1538). Die Symptomatik kann sich bis hin zu Übelkeit, Erbrechen und einer Vigilanzminderung ausweiten. Spinale Meningeome haben einen Anteil von 10% (Whittle et al. 2004, 1537). Sie stellen an dieser Lokalisation die zweithäufigste intradurale extramedulläre Entität nach den Neurinomen dar (Mühl-Benninghaus 2017, 715). Diese können sich durch motorische oder sensible Ausfälle bemerkbar machen und in ausgeprägten Fällen bis hin zu einem Querschnittssyndrom führen.

Die folgende Tabelle 2 gibt einen Überblick zu den möglichen Symptomen.

Tabelle 2: mögliche Symptomatik von Meningeomen bezogen auf die Lokalisation (Antunes et al. 2019; Bhatoe et al. 2006, 5; Hölper und Eichler 2012, 126–131; Müller 2018, 466)

Lokalisation	Symptomatik
Parasagittal/Falx cerebri vorderes/mittleres/hinteres Drittel	Mittleres Drittel: - kontralaterale einseitige Parese oder Paraparese der Beine - Sensibilitätsstörungen - ggf. fokale Anfälle - bei Falxmeningeom ggf. Blasenstörungen vorderes/hinteres Drittel: - Cephalgien, Schwindel, Übelkeit, bedingt durch erhöhten Hirndruck, oft erst spät symptomatisch okzipital: - Gesichtsfeldausfälle, Visusstörungen
Konvexität	je nach Lage: - Paresen - Sprachstörungen - fokale Anfälle
Keilbeinflügel medial/lateral	- Visusverschlechterung und/oder Gesichtsfeldausfälle durch Affektion Chiasma opticum - Augenmotilitätsstörungen - Foster-Kennedy-Syndrom: ipsilaterale Atrophie N. opticus, kontralaterales Papillenödem, Anosmie
Olfaktoriusrinne	- Hyp-/Anosmie - Frontalhirnsyndrom - Visusstörungen
Orbita	- Exophthalmus, lokales Druckgefühl, retrobulbäre Schmerzen - Augenmotilitäts- und/oder Visusstörungen
Tuberculum sellae	- Visusstörungen, Gesichtsfeldeinschränkungen
Planum sphenoidale	- Visusstörungen
Petroclival (mediales Felsenbein/Clivus)	- Gang-, Hörstörungen durch Affektion N. vestibulocochlearis - Sehstörungen durch Affektion N. abducens - Nacken-, Hinterkopfschmerzen

Hintere Schädelgrube	- ggf. Affektion N. trigeminus und N. Facialis mit sensorischen bzw. motorischen Ausfällen  - Obstruktiver Hydrocephalus - Ataxie, Dysarthrie, Dysmetrie
Ventrikel	- Liquorzirkulationsstörungen mit ggf. Zeichen eines erhöhten Hirndrucks
Spinalkanal	- Motorische und/oder sensorische Ausfälle bis hin zum Querschnittssyndrom

### 1.1.6 Diagnostik

Da Meningeome keine spezifischen Symptome verursachen, konsultieren Patienten aufgrund variabler Beschwerden einen Arzt. In der Anamnese werden die neurologische und psychische Symptomatik sowie die Dauer der Beschwerden abgefragt. Je nach Zustand des Patienten ist ggf. auch eine Fremdanamnese erforderlich. Anschließend erfolgt die klinisch-neurologische Untersuchung. Hierbei kann man, unter Umständen, schon erste Hinweise auf die Lokalisation der Erkrankung, respektive der Läsion, erlangen. Bei Auftreten von epileptischen Anfällen kann eine Elektroenzephalographie (EEG) wiederum Anzeichen für einen Fokus liefern. Letzten Endes ist aber eine Schnittbildgebung nötig, um die Verdachtsdiagnose eines Meningeoms zu erheben. Zunehmend werden diese auch aufgrund anderer Indikationen durchgeführt und ein Meningeom wird als Zufallsbefund diagnostiziert (Nakasu et al. 2021). In vielen dieser Fälle sind, bzw. bleiben Meningeome dementsprechend asymptomatisch. Im Folgenden werden die verschiedenen Untersuchungsmodalitäten erläutert.

#### 1.1.6.1 Computertomographie

Die Computertomographie (CT) ist eine Form der Schnittbildgebung, welche mit Röntgenstrahlen arbeitet. Nach der Magnetresonanztomographie (MRT), ist sie zur Darstellung von Meningeomen die zweite Wahl, wird jedoch oft, als primäres Diagnostikmittel, bei unklarer Diagnose und Hinweisen auf eine intrakranielle Ursache bestehender Symptome eingesetzt.

Meningeome erscheinen in der CT isodens zum Kortex (Mühl-Benninghaus 2017, 715) und haben meist eine rundliche Form. Wird dem Patienten intravenös (i.v.) Kontrastmittel (KM) appliziert, zeigt sich eine homogene KM-aufnehmende Läsion. Diese starke Kontrastmittelanreicherung zeigt sich sowohl in der CT, als auch in der T1-gewichteten MRT, welche durch die fehlende Blut-Hirn-Schranke (BHS) von Meningeomen zustande kommt (Fathi und Roelcke 2013). In den meisten Fällen stellen sich Meningeome scharf vom Gehirn abgegrenzt dar. Das Knochenfenster der CT-Untersuchung stellt knöcherne Strukturen besonders gut dar. Dies sind bspw. knöcherne Destruktionen, welche ein Hinweis auf atypische oder maligne Meningeome sein können oder Hyperostosen des Knochens, welche wiederum für Benignität sprechen können (Saloner et al. 2010, 333). Auch das intraossäre Wachstum eines Meningeom en plaque kann so dargestellt werden. Die CT ist sensitiver als die MRT um Kalzifizierungen, welche in 25% aller Meningeome auftreten, aufzudecken (Saloner et al. 2010, 333). Die Erkenntnisse der CT-Untersuchung können somit zur Planung der Operation und des Resektionsausmaßes einbezogen werden.

### 1.1.6.2 Magnetresonanztomographie

Die MRT ist ein weiteres Schnittbildverfahren und arbeitet mit Magnetfeldern. Im Vergleich zur CT wird der Patient bei dieser Untersuchung keiner Strahlenbelastung ausgesetzt. Die MRT gilt für die radiologische Diagnosestellung sowie Überwachung von Meningeomen als Standarduntersuchung (Buerki et al. 2018, 2163). Sie bietet eine gute Darstellung der Weichteile und deren Kontrastierung (Watts et al. 2014, 113). Jedoch muss bei Kontraindikationen gegen die MRT, wie zum Beispiel das Tragen eines Herzschrittmachers, in gewissen Fällen auf die CT zurückgegriffen werden (Saloner et al. 2010, 333). Die typische Erscheinung eines Meningeoms in der MRT ist in der T1- sowie auch in der T2-Wichtung isointens zum Kortex (Nowosielski et al. 2017, 1589). Dies unterscheidet sich von der Darstellung anderer intrakranieller Neoplasien, da diese in der Regel durch ihren hohen Wassergehalt in der T1-Wichtung hypointens zum Kortex erscheinen (Drevelegas 2005, 454). Nach Gabe von Gadolinium-KM lässt sich in der Regel eine starke homogene Aufnahme dessen

feststellen (Nowosielski et al. 2017, 1589). Die KM-Gabe erleichtert es die Tumorgrenzen darzustellen, da diese in der T1-Wichtung auch isointens erscheinen können (Stefanović et al. 2011). Das anschließende Fehlen eines Flusssignals in nahe gelegenen Sinus durae matris kann Hinweise darauf geben, dass eine Tumorinvasion oder ein Verschluss dessen vorliegt (Dowd et al. 2003, 1). Meningeome nehmen intrakraniell eine extraaxiale Lage ein. Dies bedeutet, dass sie selbst nicht im Hirnparenchym liegen, sondern das Gehirn verlagern, da sie, abgesehen von intraventrikulären Meningeomen, zwischen Parenchym und Schädel lokalisiert sind. Im Großteil aller Fälle sind sie klar vom Hirngewebe getrennt und erweitern durch ihren raumfordernden Effekt die subarachnoidalen Zisternen (Smirniotopoulos und Jäger 2020, 93). Sie zeigen aber einen deutlichen Bezug zu den Meningen. Oftmals ist auch ein Ausläufer des Meningeoms, als sogenannter "Dural Tail", in die benachbarten verdickten Leptomeningen, durch die starke KM-Aufnahme, zu sehen (Euskirchen und Peyre 2018, 249). Dieser ist allerdings, anders als oft angenommen, nicht pathognomonisch für ein Meningeom, legt aber nahe, dass es sich um eines handeln könnte (Guermazi et al. 2005, 187). Peritumorale Ödeme treten insbesondere bei sekretorischen und aggressiven, hirninfiltrierenden Meningeomen auf (Buerki et al. 2018, 2164). Aber auch stark vaskularisierte Tumore können oft ein ausgeprägtes Ödem zeigen (Nassehi et al. 2013).

Insgesamt betrachtet ist die MRT das Mittel der Wahl, um die mikrochirurgische Resektion eines Meningeoms zu planen, da sie die Arachnoidea und deren Hirnadhäsion sehr gut darstellen kann (Fathi und Roelcke 2013). Auch der Infiltrationsgrad der Meningen ist hierbei gut einzuschätzen. Allerdings ist eine Differenzierung zwischen einem frühen Rezidiv und einer strahlenbedingten Alteration, wie einer leichten Duraverdickung, nicht immer sicher möglich. (Buerki et al. 2018, 2164). Ein hierfür geeigneteres Verfahren ist die Positronen-Emissions-Tomographie (PET), auf welche in einem der folgenden Kapitel eingegangen wird.

### 1.1.6.3 Gefäßdarstellende Verfahren

Eine Gefäßdarstellung kann auf verschiedene Arten durchgeführt werden. Zum einen durch konventionelle Röntgenaufnahmen, wobei hier gerne die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) zum Einsatz kommt. Zum anderen kann sie aber auch als CT-Angiographie (CT-A) oder MR-Angiographie (MR-A) erfolgen. Die MR-A ermöglicht sogar durch verschiedene Sequenzen, wie die „Time of Flight“ (TOF) oder die Phasenkontrast-Angiographie (PCA), eine Darstellung der Gefäße ohne KM.

Gelegentlich ist es sinnvoll, vor der Resektion eines Meningeoms, eine Gefäßdarstellung anzufertigen, um deren Lagebeziehung zum Tumor und die Blutversorgung beurteilen zu können. In vielen Fällen sind umgebende und eindringende Gefäße zu sehen, welche in einem Gefäßnabel, im Tumor selbst münden. Die arterielle Versorgung eines Meningeoms erfolgt primär durch durale Arterien, welche aus den Ästen der Arteria carotis externa (A. carotis externa), der A. carotis interna und der A. vertebralis stammen. Zusätzlich können sie auch durch piale Äste der hirnversorgenden Arterien gespeist werden (Dowd et al. 2003, 2). Ein starkes Signal im Tumorbereich zeigt, dass Meningeome ausgeprägt vaskularisierte Tumoren sind (Sanson und Cornu 2000, 500). Die starke Gefäßversorgung erzeugt einen "Tumorblush" in der arteriellen Phase sowie eine Persistenz bis in die späte venöse Phase, mit einem langsamen Auswaschen des KM (Dowd et al. 2003, 2). Zwischenzeitlich ist in der kapillären Phase eine homogene Kontrastierung des Tumors zu sehen.

Meningeome bergen nun also durch ihre ausgeprägte Blutversorgung ein erhöhtes Risiko für intraoperative Blutungen (Fathi und Roelcke 2013). Die Informationen, welche aus der Angiographie gewonnen werden können, sind wichtig, um im Vorfeld das operative Risiko abschätzen zu können. Zudem helfen sie auch bei der Planung der Resektion. Es wird ersichtlich, welche Gefäße zuerst ligiert werden müssen, um starke intraoperative Blutungen zu vermeiden. Auch die Nähe zu basalen Hirngefäßen, wie der A. carotis interna oder der A. basilaris, ist relevant, da eine intraoperative Verletzung dieser zu stärksten Blutverlusten führen würde.

Liegt das Meningeom in der Nähe eines Hirnsinus, ist es wichtig, auf die

Durchgängigkeit und eine etwaige Tumordinfiltration zu achten. Ist dies der Fall, sollte nochmal gesondert eine Phlebographie, zur genauen Beurteilung des betroffenen Sinus durae matris, durchgeführt werden. Sie kann Kompressionen oder eine Thrombose dessen, welche bspw. häufiger bei parafalziellen Meningeomen, die den Sinus sagittalis superior einbeziehen, nachweisen (Buerki et al. 2018, 2164). Des Weiteren dient sie zur Beurteilung des Infiltrationsausmaßes des betroffenen Sinus und ggf. bestehender Kollateralkreisläufe. Sollten sich diese ausgebildet haben und ein Verschluss des Sinus vorliegen, kann bei der Resektionsplanung eine radikale Entfernung, mitsamt des Sinus, erwogen werden (Hölper und Eichler 2012, 127). Eine zerebrale Angiographie wird nicht routinemäßig durchgeführt. Sie kann bspw. bei großen, sehr stark vaskularisierten Meningeomen notwendig werden, wenn präoperativ eine Embolisation der zuführenden Blutgefäße durchgeführt werden soll. Diese zielt auf eine bessere intraoperative Blutungskontrolle und eine blutungsarme, übersichtlichere Resektion ab. Zudem wird die Operationszeit verkürzt, es werden weniger Bluttransfusionen benötigt und empfindliche Strukturen werden durch eine bessere Sicht und verringerten Koagulationsbedarf geschont (Waldron et al. 2011, 3). Hinsichtlich der Durchführung einer Embolisation gibt es jedoch keine Empfehlung. Bisher konnte kein eindeutiger Benefit nachgewiesen werden. Ebenso gibt es keine einschlägigen Studien hierzu. Daher sollte die Entscheidung zur Embolisation für jeden Patienten individuell getroffen werden (Jumah et al. 2021).

#### 1.1.6.4 Positronen-Emission-Tomographie

Wie in den vorangegangenen Kapiteln berichtet, spielen bei der OP-Planung vor allem die CT und die MRT eine wesentliche Rolle. Jedoch können diese bei Rezidiven, Vernarbungen und infiltrativem Wachstum in ihrer Aussagekraft eingeschränkt sein (Gehler et al. 2009). Eine weitere Untersuchungsmethode ist die Positronen-Emissions-Tomographie. Hierbei werden durch Gabe eines Radiopharmakons Strukturen dargestellt, welche dieses vermehrt aufnehmen. Die Anreicherung im Zielgewebe wird mit einer Gammakamera aufgenommen und visuell dargestellt. In der Regel wird die PET gemeinsam mit einer CT- oder MRT-

Untersuchung durchgeführt.

Meningeome zeigen eine starke Expression von Somatostatinrezeptoren (SSTR) (Reubi et al. 1986, 435), welche in der PET als Zielstruktur für Radionuklide genutzt werden können (Tamrazi et al. 2016). Vor allem der Subtyp SSTR2A wird in dieser Tumorart vermehrt exprimiert und konnte bereits, u.a. durch Immunhistochemie und Northern Blot, nachgewiesen werden (Dutour et al. 1998, 624). Die entsprechenden Radiopharmaka, welche bei der PET angewendet werden, sind  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE (Rachinger et al. 2015, 351) oder  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC (Bashir et al. 2020). Sie bestehen aus einem Chelator (DOTA), einem Somatostatin-Analogon (SST-Analogon) (Octreotate oder Tyrosin-Octreotid) und einem gekoppelten Radionuklid, hier meist Gallium ( $^{68}\text{Ga}$ ). Die beiden SST-Analoga zeigen, nachgewiesenermaßen, eine hohe Bindungs-affinität zu SSTR2 (Reubi et al. 2000, 277).

So kann das Ausmaß der Meningeomausdehnung, insbesondere in benachbarte Strukturen, wie angrenzenden Knochen dargestellt werden, was für die operative Planung einer möglichst radikalen Resektion hilfreich ist (Kunz et al. 2017, 1586). Die PET kann in unterschiedlichen Situationen weitere Informationen, welche für den Therapieverlauf mitbestimmend sind, generieren. Eine Studie konnte zeigen, dass sich der Gebrauch eines  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE-PET hoch sensitiv zeigte, um in 90,1% der Fälle bestehendes vitales Meningeomgewebe darzustellen (Rachinger et al. 2015, 351). Bei Fragestellungen nach einem Resttumor-Verbleib oder nach einem Rezidiv ist dies besonders hilfreich zur Differenzierung von nicht tumorösen Signalalterationen (Rachinger et al. 2015, 352). Ein anderes Beispiel wäre die Planung einer Radiotherapie. Um komplexe Meningeome zu beurteilen und deren zentrales Zielvolumen zu bestimmen, wird der Einsatz eines  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC-PET/CT zusätzlich zu CT und MRT empfohlen, um exaktere Informationen zu generieren (Gehler et al. 2009). Ein weiterer Einsatzbereich wäre die Unterscheidung zwischen Meningeomen und anderen primären/sekundären Hirntumoren oder anderweitigen Läsionen. Die genannten Tracer binden an SSTR2, welche im Vergleich zu anderen Entitäten in Meningeomen sehr häufig und in hoher Dichte exprimiert werden und somit in der PET deutlich zur Darstellung kommen (Euskirchen und Peyre 2018, 249–

250). Diese Untersuchung ist im Gegensatz zu einer Biopsie weniger invasiv. Zudem begünstigt der Nachweis von SSTR in Meningeomen, die inoperabel sind, die weiteren Therapiemöglichkeiten (Fathi und Roelcke 2013). Es erleichtert zum einen die Planung einer Radiotherapie und zum anderen besteht auch die Möglichkeit einer zielgerichteten Therapie („Targeted Therapy“), bspw. in Form von SST-Analoga oder einer Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie (PRRT), auf welche im weiteren Verlauf noch eingegangen wird.

### 1.1.7 Therapie

Nicht alle Meningeome müssen einer Behandlung zugeführt werden. Asymptomatische und kleine Meningeome können vorläufig beobachtet werden. Im Falle einer kritischen Größe oder Lokalisation sowie spezifischen Symptomen ist eine Behandlung indiziert. Viele Patienten können durch eine radikale chirurgische Resektion geheilt werden. Je nach Tumorgrad, Hirninfiltration oder Rezidivstatus schließt sich ggf. eine Strahlentherapie an. In geeigneten Fällen kann eine primäre Strahlentherapie zur Stabilisierung der Tumorgöße erfolgen (Goldbrunner et al. 2021). Die Problematik der Behandlung von Meningeomen ist meist nicht die Malignisierung, wie man dies von hirneigenen Tumoren kennt, sondern das gehäufte Auftreten von Rezidiven. Ist ein weiterer Progress zu verzeichnen, muss eine erneute chirurgische Behandlung oder Radiotherapie evaluiert werden. Stößt man hier an Therapiegrenzen, können Systemtherapien in Betracht gezogen werden, welche allerdings gegenwärtiger Forschung unterliegen. Bisher haben sich noch keine innovativen Therapiestrategien als wirkungsvoll erwiesen. Deshalb kann für die Weiterbehandlung neben weiterer lokaler Behandlungsversuche (Resektion und Radiotherapie) bis dato keine eindeutige Empfehlung ausgesprochen werden ( Brastianos et al. 2019, 18; Goldbrunner et al. 2021).

Zur Entscheidungsfindung des Therapieregimes sollte neben dem Patientenwillen, der Nutzen und das Risiko einer operativen Therapie, gegen den zu erwartenden Spontanverlauf der Erkrankung abgewogen und mit einbezogen werden. Zudem kann die durchgeführte Bildgebung Hinweise auf das Wachstumsverhalten des Meningeoms geben. Ein ausgeprägtes perifokales

Ödem spricht eher für ein progredientes, aggressives Wachstum (Marosi et al. 2008, 158). Dagegen zeigen Meningeome mit einem Wachstumsstillstand, bzw. einem langsamen Wachstum, eher Verkalkungen (Chamberlain und Blumenthal 2004; Engelhard 2001, 95). Bei ersterem würde man eher eine Operation in Betracht ziehen, bei letzterem würde man dagegen eher zu einer „wait and scan“-Strategie tendieren (Goldbrunner et al. 2021).

#### 1.1.7.1 Beobachtung

Eine abwartende Haltung mit regelmäßigen Kontrolluntersuchungen mittels MRT, kann bei kleinen, asymptomatischen Meningeomen eingenommen werden. Dies gilt insbesondere für ältere Patienten sowie Patienten mit vielen Komorbiditäten. Die Empfehlungen für die erste Kontrolle nach Diagnosestellung liegt bei sechs Monaten, um die Wachstumsgeschwindigkeit einschätzen zu können. Zeigt der Tumor kein oder nur ein geringes Wachstum und ist weiterhin asymptomatisch, können die Kontrollabstände auf ein Jahr, bzw. nach fünf Jahren sogar auf Zwei-Jahresabstände verlängert werden. Bei Patienten hohen Alters oder mit schweren Komorbiditäten und eingeschränkter Lebenserwartung, können die Kontrollen, bei großer Wahrscheinlichkeit eines benignen Meningeoms, sogar gänzlich entfallen (Goldbrunner et al. 2021). Im Falle eines signifikanten Wachstums sollte eine gezielte lokale Behandlung besprochen werden.

#### 1.1.7.2 Operative Therapie

Die mikrochirurgische Resektion eines Meningeoms zählt neben der Strahlentherapie zu den etablierten Behandlungsmethoden. Das Ziel ist die komplette Entfernung. Dennoch spielen viele Faktoren in der Planung und Umsetzung der Operation eine Rolle. Abhängig von der Lokalisation, der Ausdehnung, der Konsistenz, des vermuteten WHO Grades des Meningeoms sowie der vorhandenen Symptome, wird der Zugangsweg und das anzustrebende Resektionsausmaß festgelegt. Weitere Überlegungen, die mit einfließen, sind das Alter, die Komorbiditäten und Vorbehandlungen des

Patienten sowie das Ziel der Kuration oder Palliation. Selbstverständlich spielt auch die Erfahrung und das Know-how des Operateurs eine grundlegende Rolle (Bi und Dunn 2017).

Die Indikation zu einer operativen Therapie wird gestellt durch ein progressives Wachstum des Tumors oder dessen, bei Diagnosestellung bereits vorhandener, ausgeprägter Größe. Weitere Indikationen sind symptomatische Läsionen, radiologische Hinweise auf höhergradige Meningeome oder der Wunsch des Patienten (Bi und Dunn 2017; Goldbrunner et al. 2021).

Präoperativ kann bei vorbekanntem, ausgeprägtem Hirnödem die Gabe von Dexamethason und ggf. Mannitol in Erwägung gezogen werden. Dies schafft Platz für die Resektion durch Reduktion des Ödems und beugt einer erneuten Ödembildung vor (Hölper und Eichler 2012, 126).

Nach Durchführung des entsprechenden Zugangswegs wird die Dura mater eröffnet. Dann sollte, wenn möglich, zuerst die Gefäßversorgung des Tumors unterbunden werden, da die meisten Meningeome eine hohe Vaskularisation aufweisen (Buerki et al. 2018, 2167). Die Resektion selbst wird mikrochirurgisch mit Hilfe des Operationsmikroskops durchgeführt. Feste und kalzifizierte Tumore sollten von zentral entfernt werden, um den peripheren Anteil sicher vom angrenzenden Hirngewebe lösen zu können (Buerki et al. 2018, 2167). Radikalentfernung bedeutet hierbei eine Entfernung des Tumors mitsamt seiner Matrix. Das wiederum bedeutet die Entfernung der anliegenden Dura und falls vorhanden, des infiltrierte Knochens. Dies stellt die maximale Resektion dar, die verhindern soll, dass im Verlauf ein Rezidiv entsteht (Buerki et al. 2018, 2168). Oft ist es technisch nicht möglich, die gesamte befallene Dura zu entfernen. Dann sollte eine Koagulation der Ansatzstelle des Meningeoms an der Dura erfolgen (SIMPSON 1957).

Zur Einteilung des Resektionsausmaßes nimmt man die Klassifikation nach Simpson zur Hilfe (SIMPSON 1957, 25). Diese ist in Tabelle 3 aufgeführt. Sie ist von prognostischer Wertigkeit, da die lokale Rezidivwahrscheinlichkeit wesentlich vom Resektionsausmaß abhängt (Euskirchen und Peyre 2018, 251). Jedoch haben sich die Neurochirurgie und die Visualisierungsmethoden seit 1957 stark weiterentwickelt. Die Rezidivraten lassen sich nicht nur auf das

makroskopische Resektionsausmaß zurückführen. Der Einsatz eines  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE-PET kann zur Identifizierung von Infiltrationszonen der Dura und des Knochens beitragen und die Resektionsplanung präzisieren. Des Weiteren trägt eine adäquate Weiterbehandlung, im Sinne einer Radiotherapie, zur Verringerung von Rezidiven bei (Behling et al. 2020b; Schwartz und McDermott 2020, 1).

Durch die Vielfalt der Lokalisationen der Meningeome haben die Operationen verschiedene Schwierigkeitsstufen. Der Zugang und die Resektion von Konvexitätsmeningeomen, welche allerdings nur ca. ein Sechstel aller Meningeome ausmachen, ist für einen erfahrenen Neurochirurgen relativ simpel (Buerki et al. 2018, 2167). Resektionen an bestimmten anderen Lokalisationen können dagegen erschwert, bzw. nur begrenzt möglich sein. Beispiele hierfür wären der mediale Keilbeinflügel, der Klivus, eine paraselläre Lage oder Infiltrationen der Schädelbasis. Auch ein Umwachsen von Hirnnerven oder großen Gefäßen sowie Infiltrationen der Hirnsinus verhindert meist eine totale Resektion. Auch wenn die vollständige Exstirpation erwünscht ist, sollte der Patient nicht gefährdet werden oder neurologische Defizite davontragen. Bei Verbleib eines Resttumors kann postoperativ eine abwartende Haltung eingenommen werden oder, unter bestimmten Voraussetzungen, die Radiotherapie zum Einsatz kommen, auf welche im folgenden Kapitel eingegangen wird.

Auch Rezidivtumore weisen durch Narbenbildung aus vorangegangenen Operationen oder stattgehabten Bestrahlungen erschwerte Resektionsbedingungen auf. Die Konfiguration eines Meningeomen plaque macht die Resektion ebenfalls zu einer besonderen Herausforderung und ist meist nicht radikal möglich.

Ähnlich der Resektion intrakranieller Meningeome, sollte bei spinalen Meningeomen ebenfalls der Resektionsgrad Simpson I erreicht werden. Allerdings nur, wenn gewährleistet ist, dass daraus keine neurologischen Funktionseinschränkungen resultieren und ein sicherer und vollständiger Duraverschluss möglich ist (Goldbrunner et al. 2021). Dies ist jedoch nicht immer möglich, bzw. erschwert. Studien zur Resektion spinaler Meningeome zeigten

jedoch ebenso gute Rezidivraten nach einer Resektion Simpson Grad II oder nach der Saito Technik, bei der nur das innere Blatt der Dura mater entfernt wird, als nach einer Resektionen Simpson Grad I (Kobayashi et al. 2021; Tominaga et al. 2021). Das Resektionsausmaß und die histologische Klassifizierung des Meningeoms bestimmt die Weiterbehandlung. Bei Meningeomen WHO Grad 1, welche komplett reseziert wurden, sind routinemäßige Verlaufskontrollen durch eine entsprechende Bildgebung angemessen. Jedoch sollte bei inkomplett resezierten WHO Grad 1 Tumoren (Simpson Grad 4 oder 5) und Tumoren des WHO Grades 2 oder 3, eine adjuvante Therapie angeschlossen werden, um ein Rezidiv zu verzögern oder abzuwenden (Buerki et al. 2018, 2168; Goldbrunner et al. 2021).

Tabelle 3: Resektionsgrad nach Simpson (SIMPSON 1957, 25)

Simpson-Grad	Resektionsausmaß
I	Makroskopische Komplettresektion mit Exzision der betroffenen Dura mater und Resektion des ggf. befallenen Knochens
II	Makroskopische Komplettresektion mit Koagulation der betroffenen Dura mater
III	Makroskopische Komplettresektion intraduraler Tumoranteile ohne Resektion oder Koagulation der betroffenen Dura mater
IV	Teilresektion des Tumors
V	Biopsie des Tumors

### 1.1.7.3 Radiotherapie

Die Radiotherapie ist ein wichtiger Pfeiler in der Behandlung von Meningeomen. Eine Indikation kann, als adjuvante Form, eine Bestrahlung nach subtotaler Resektion sein. WHO Grad 3 Tumoren sollten ungeachtet ihres Resektionsausmaßes immer eine adjuvante Bestrahlung erfahren (Wannenmacher et al. 2013, 397). Für WHO Grad 2 Tumore gibt es keine klare Empfehlung hierzu. Bei unvollständig resezierten Meningeomen kann eine

Bestrahlung evaluiert werden, ansonsten ist zunächst auch eine abwartende Haltung möglich (Goldbrunner et al. 2021). Eine weitere Indikation kann die Inoperabilität eines Patienten sein. Diese kann durch das Alter, seine Komorbiditäten, als auch durch die Tumorlokalisation und -morphologie, bedingt sein (Euskirchen und Peyre 2018, 251). Des Weiteren kommt die Strahlentherapie bei Infiltrationen des Nachbargewebes und Rezidiven zum Einsatz (Hölper und Eichler 2012, 125). Letztendlich stellt auch der Patientenwunsch eine Indikation zur primären Strahlentherapie dar.

Es gibt hierbei verschiedene Therapieformen. Dazu zählen die klassische externe Strahlentherapie, die hypofraktionierte stereotaktische Strahlentherapie sowie die stereotaktische Einzeldosiskonvergenzbestrahlung. Viele Therapieregime haben sich dahingehend gewandelt, dass immer mehr Patienten mit subtotal resezierten oder inoperablen Tumoren eine der beiden letztgenannten Therapieformen erhalten, da diese durch höhere Einzeldosen die Tumorkontrolle verbessern können. Zudem sind die umliegenden Strukturen somit einer geringeren Toxizität ausgesetzt (Sherman und Raizer 2013, 162). Allgemein wird die externe Strahlentherapie bei WHO Grad 1 Tumoren mit ca. 50 Gy und bei WHO Grad 2-3 Tumoren mit ungefähr 60 Gy, aufgeteilt in tägliche Fraktionen, für fünf bis sechs Wochen durchgeführt (Buerki et al. 2018, 2168). Bei der Behandlung muss auf die Gesamtstrahlendosis geachtet werden. Diese sollte nicht überschritten werden, da es zu unerwünschten Nebenwirkungen, wie einem Hirnödem oder Strahlennekrosen, kommen kann. Unter anderem sind aus diesem Grund Bestrahlungen auch nicht beliebig oft durchführbar. Große Tumoren bilden bei Bestrahlungen schneller ein Ödem, welches dann wiederum zu neurologischen Ausfällen führen kann. Bei diesen Patienten sollte, wenn möglich, primär eine Resektion durchgeführt werden. Zudem führt eine Radiotherapie zwar oftmals zu einer Stabilisierung, jedoch nur selten zu einer radiologischen Größenabnahme (Buerki et al. 2018, 2163). Eine Studie zeigte im 3-Jahres-Follow-up ein 90 prozentiges progressionsfreies Überleben bei Patienten mit einem WHO Grad 2 Tumor nach radikaler Resektion und adjuvanter Radiotherapie mit 60Gy (Weber et al. 2018, 262). Dies sind vielversprechende Ergebnisse, sollten jedoch in der Behandlung von

Meningeomen über einen längeren Zeitraum beobachtet werden. Eine weitere Studie belegte, dass das progressionsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben der Patienten mit höhergradigen Meningeomen, durch eine primäre, als auch eine adjuvante Radiotherapie verbessert werden kann (Zhu et al. 2019, 18). Dies demonstriert die Sinnhaftigkeit der Durchführung einer Radiotherapie zur Stabilisierung der Erkrankung.

#### 1.1.7.3.1 Radiochirurgie

Die Radiochirurgie, auch stereotaktische Einzelkonvergenzbestrahlung genannt, ist eine präzise Behandlungsform, bei welcher in ein vorher genau definiertes Zielvolumen hohe Strahlendosen eingebracht werden. Außerhalb des Ziels gibt es einen steilen Dosisgradienten, so dass umliegendes Gewebe weitestgehend geschont werden kann. Die Bestrahlungsplanung erfolgt durch eine computergestützte, stereotaktische Bildgebung, in Form einer CT oder MRT. Es erfolgt dabei die genaue Definition des Zielpunktes, des Zielvolumens und deren exakte Koordinaten. Die Strahlendosis wird in einer einzigen Sitzung appliziert und beträgt 12-15 Gy. Nebenwirkungen der Radiochirurgie können eine zeitweise Verschlechterung bereits bestehender neurologischer Defizite, Kopfschmerzen oder Übelkeit sein (Wannenmacher et al. 2013, 178–399). Ebenso ist die Entwicklung von Strahlennekrosen eine mögliche unerwünschte Wirkung (Minniti et al. 2011, 4).

Unter den verschiedenen Bestrahlungstechniken wird bei Meningeomen bevorzugt die Methode des Gamma-Knife oder ein Linearbeschleuniger eingesetzt. Insbesondere die Form und Größe vieler dieser Tumoren macht diese Behandlung zu einem geeigneten Verfahren (Alexiou et al. 2010, 179). Die Indikationen entsprechen denen, welche im vorherigen Abschnitt genannt wurden (Kondziolka et al. 1991, 552). Meningeome bis zu einer Größe von drei cm oder kleiner als ein cc sind hierfür gut geeignet. Der Abstand zu Hirnarealen und Nerven sowie kritischen Strukturen sollte allerdings ausreichend groß sein, um die Zieldosis ohne Gefährdung dieser Bereiche verabreichen zu können (Rogers et al. 2015). Bei subtotalen Resektionen sollte, wenn möglich, dementsprechend eine Resttumorgöße kleiner als drei cm erzielt werden. Dies

entspricht einer radiochirurgisch gut kontrollierbaren Restgröße, was zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens führen kann (Badakhshi 2017, 27). Auch für primär kleine, nicht resezierbare Meningeome oder entsprechendem Patientenwunsch, stellt die Radiochirurgie eine Alternative zur Operation dar.

#### 1.1.7.3.2 Stereotaktische fraktionierte Strahlentherapie

Die stereotaktische fraktionierte Strahlentherapie funktioniert nach dem gleichen Prinzip wie die Radiochirurgie. Der Unterschied liegt darin, dass die Gesamtdosis in kleine Einzeldosen aufgeteilt, in mehreren Sitzungen appliziert wird und dadurch gewebeschonender ist. Die empfohlene Strahlendosis hängt vom WHO Grad des Meningeoms ab. So sollte bei Meningeomen WHO Grad 1 eine Dosis von 54 Gy, aufgeteilt in fünf Fraktionen à 1,8 Gy pro Woche, und bei Meningeomen WHO Grad 2 oder 3 eine Dosis von 60 Gy, fraktioniert in fünf Sitzungen à 1,8-2,0 Gy pro Woche, verabreicht werden (Wannenmacher et al. 2013, 399). Anders als bei der Radiochirurgie können hier größere Meningeome sowie Tumoren, welche an kritische Strukturen grenzen, bestrahlt werden. Diese Strukturen können bspw. die A. carotis interna, der N. opticus, das Chiasma opticum oder der Hirnstamm sein. Das heißt, dass die stereotaktische fraktionierte Hochpräzisionsstrahlentherapie bei Hochrisikopatienten, mit Meningeomen an besonders kritischen Lokalisationen und Infiltrationen, wie bspw. in den Sinus cavernos, eingesetzt werden kann. Auch den Patienten mit, zwar seltenen, aber schwer zu behandelnden, Optikusscheidenmeningeomen kann hierdurch eine Therapie angeboten werden (Wannenmacher et al. 2013, 398–399). Eine Studie zeigte, dass das Sehvermögen unter fraktionierter Radiotherapie stabil blieb oder sogar verbessert wurde (Arvold et al. 2009, 1170).

#### 1.1.7.4 Systemtherapie

Wie bereits erläutert, sind in der Therapie von Meningeomen die Resektion und die Radiotherapie die entscheidenden Behandlungsformen. Jedoch liegt die Rezidivrate, je nach Grading, bei 7-78% (Whittle et al. 2004, 1536; Yoo-Jin et al. 2008, 429). Mit fortgeschrittenem Krankheitsverlauf kann es in Einzelfällen dazu kommen, dass die etablierten Behandlungsformen an ihre Grenzen stoßen. Systemtherapien spielen bisher eine eher untergeordnete Rolle, können jedoch in solchen Fällen als individuelle Heilversuche in Erwägung gezogen werden. Dies betrifft vor allem rezidivierende und progressive höhergradige Meningeome sowie Patienten mit multiplen Meningeomen. In verschiedenen Studien wurden unterschiedlichste Systemtherapien an spezifischen Kohorten untersucht. Da diese oft sehr klein oder leistungsarm waren, sind die Ergebnisse bisher nicht vielversprechend. Daher wäre es von Nöten, Studien, in welchen unter anderem größere Fallzahlen eingeschlossen werden, durchzuführen (Brastianos et al. 2019, 23). Da es keine überzeugende Evidenz für medikamentöse Therapiealternativen in Meningeomen gibt, wird der Einsatz nur empfohlen, wenn keine weiteren Möglichkeiten zur Strahlen- oder chirurgischen Therapie zur Verfügung stehen (Goldbrunner et al. 2021). Im Folgenden werden verschiedene Therapieansätze erläutert.

##### 1.1.7.4.1 Zytostatische Therapie

Meningeome sind in der Regel langsam wachsende Tumore. Die Anwendung von zytostatischen Medikamenten bei progressiven oder rezidivierenden Meningeomen zeigte kaum eine Wirkung (Sherman und Raizer 2013, 163). Die toxischen Effekte überwiegen dabei, sodass es keinen vertretbaren Nutzen für die Patienten gibt. Deshalb wird nur bei fortgeschrittenen Meningeomen mit höherem WHO-Grad oder im Rahmen klinischer Studien die Anwendung von Chemotherapien in Erwägung gezogen (Euskirchen und Peyre 2018, 250). Eine Studie zum Einsatz von Temozolomid bei Patienten mit rezidivierenden WHO Grad 1 Meningeomen zeigte keinen Erfolg. Alle Patienten erlitten einen Progress der Erkrankung (Chamberlain et al. 2004, 1211–1212). Eine Studie untersuchte die Methylierung der Promotorregion der O-6-Methylguanin-DNA-

Methyltransferase (MGMT) an 36 Meningeomen. Diese codiert für ein DNA-Reparaturenzym, welches die Wirkung von Temozolomid herabsetzt. Die Methylierung und somit Ausschaltung der Wirkung des Reparaturenzyms konnte in keinem der eingeschlossenen Meningeome nachgewiesen werden. Dies könnte die fehlende Wirksamkeit von Temozolomid in der oben genannten Studie von Chamberlain et al. erklären (Robles et al. 2008, 26). Eine andere Studie zur Gabe von Hydroxyurea, einem Hemmer der DNA-Synthese, zeigte bei 90% der Patienten eine Stabilisierung der Erkrankung, jedoch keinen Tumorrückgang (Newton et al. 2004). Hierzu laufen derzeit weitere Studien (NCT0003590, NCT00706810, NCT00006119, NCT00904735). Eine zurückliegende Untersuchung zum Einsatz des Chemotherapieschemas Cyclophosphamid, Adriamycin und Vincristin (CAV), als adjuvante Therapie bei WHO Grad 2 Meningeomen, scheint eine Verlängerung der mittleren Überlebenszeit zu erbringen, jedoch ist die Interpretation der Ergebnisse, ohne vorliegende Kontrollgruppe, erschwert (Chamberlain 1996, 736).

Die genannten Studien sollen beispielhaft die bisherigen Resultate und den Mangel an effektiven Substanzen in diesem Bereich aufzeigen. Zusammenfassend haben sich die zytostatischen Therapien bisher nicht als erfolgsversprechend herausgestellt. Aktuell sind molekulare Marker als neue Ansatzpunkte im Sinne einer zielgerichteten Therapie in den Fokus neuer Studien gerückt (Brastianos et al. 2019, 18), worauf im Folgenden noch eingegangen wird.

#### 1.1.7.4.2 Hormonelle Therapie

Meningeome exprimieren neben SSTR auch anderweitige Hormonrezeptoren, wie bspw. für Progesteron oder Östrogen (Guevara et al. 2010, 381; Mukhopadhyay et al. 2017, 309). Es gibt immer wieder Fallberichte über Patientinnen mit Meningeomen, welche in der Schwangerschaft progredient sind (Hortobágyi et al. 2017, 199; Liang et al. 2020, 1). Daher wurden diese Rezeptoren als mögliche Therapieansätze gesehen. Es gab hierfür in der Vergangenheit verschiedene Untersuchungen mit Hormonrezeptorantagonisten. Eine randomisierte kontrollierte Phase III Studie konnte allerdings keinen Nutzen

von Mifepriston, einem Progesteron-Rezeptorantagonisten, in der Therapie von Meningeomen nachweisen (Ji et al. 2015, 4097). Eine andere Studie, welche die Langzeitanwendung von Mifepriston in einer kleinen Kohorte untersuchte, konnte einen teilweisen Nutzen zeigen, v.a. für das männliche Geschlecht und prämenopausale Frauen (Grunberg et al. 2006). Goodwin et al. untersuchten in einer Phase II Studie die Gabe von Tamoxifen, einem selektiven Estrogenrezeptormodulator, bei Patienten mit refraktären und nicht resezierbaren Meningeomen. Es konnte anhand der Ergebnisse jedoch keine Therapieempfehlung ausgesprochen werden (Goodwin et al. 1993, 77). Neben den enttäuschenden Ergebnissen bei der Untersuchung von Chemotherapien in Meningeomen, zeigt die antihormonelle Behandlung gewisse Hinweise auf Wirksamkeit. Möglicherweise können andere Substanzen sowie die Identifizierung von geeigneten Patienten einen deutlicheren Nutzen erbringen.

#### 1.1.7.4.3 Zielgerichtete Therapien

Im Bereich der Meningeome wurden bereits verschiedene Untersuchungen hinsichtlich zielgerichteter Therapien angestellt. Die Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) Erlotinib und Gefitinib, welche auf den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) wirken, konnten in einer Phase II Studie jedoch keine Effektivität auf Rezidivmeningeome aller drei WHO Grade verzeichnen (Norden et al. 2010, 216). Eine weitere prospektive Studie behandelte 18 Patienten, welche unter progressiven Meningeomen (WHO Grad 1-3) litten, mit Everolimus, einem mTOR-Inhibitor (mechanistic Target of Rapamycin) und Bevacizumab, einem VEGF-Inhibitor (Vascular endothelial growth factor-Inhibitor). Hier konnte nach 18 Monaten in 57% der Fälle ein progressionsfreies Überleben nachgewiesen werden (Shih et al. 2016, 286–287). Eine andere Phase II Studie mit dem TKI Sunitinib, der auf den VEGF-Rezeptor und den platelet-derived growth factor Rezeptor wirkt, schloss 36 Patienten mit höhergradigen Meningeomen ein. Hier konnte bei 25 Patienten nach sechs Monaten eine Krankheitsstabilisierung aufgewiesen werden (Kaley et al. 2015, 118). Zum Teil weisen diese Studien Potenzial für neue Therapiemöglichkeiten auf. Jedoch sind nur kleine Kohorten und einzelne Subgruppen untersucht worden.

Ebenso wurden bei den beiden erstgenannten Studien die molekularen Marker, die als Angriffspunkte der verabreichten Substanzen dienten, nicht explizit, bspw. über immunhistochemische Verfahren, in den Meningeomen nachgewiesen. Um ein gezielteres Ansprechen zu erreichen, könnte eine vorherige Identifikation von geeigneten Subgruppen durch eben genannte Verfahren durchgeführt werden.

#### 1.1.7.5 Peptidradiorezeptortherapie

Die PRRT ist ein nuklearmedizinisches Behandlungsverfahren, welches als Therapie für neuroendokrine Tumoren entwickelt wurde, speziell für gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumore (GEP-NET). Hierbei wird die Expression von Somatostatinrezeptoren als Zielstruktur genutzt. Da 90% aller Meningeome SSTR exprimieren, sah man dies als Chance, dieses Verfahren auch in der Behandlung dieser anzuwenden (Sherman und Raizer 2013, 165). Dem Patienten werden intravenös, alternativ intraarteriell, Somatostatin-Analoga, wie DOTA-TOC oder DOTA-TATE, verabreicht, welche an SSTR, insbesondere SSTR2A, binden. Die verabreichten Peptide sind dabei mit einem  $\beta$ -Strahler, meist  $^{90}\text{Yttrium}$  (Y), gekoppelt. Dadurch wird, sinngemäß, eine interne Strahlentherapie durchgeführt, indem die einzelnen Tumorzellen durch die Bindung gekoppelten Somatostatin mit einer Strahlendosis geschädigt werden (Baum et al. 2004, 1098). Da die Strahlung nur eine Eindringtiefe von wenigen Millimetern hat, wird umliegendes gesundes Gewebe weitestgehend geschont. Jedoch erhalten gesunde SSTR-reiche Gewebe ebenfalls eine Strahlendosis (Haug und Bartenstein 2011, 602). Um eine PRRT durchführen zu können, müssen bestimmte Gegebenheiten vorliegen. Zum Nachweis einer ausreichenden Rezeptorexpression ist das Standardverfahren, vor Durchführung der Therapie, die Eignung durch ein Peptidrezeptor-PET zu prüfen. Hierbei erfolgt auch eine Abschätzung der Kinetik der therapeutischen Substanz (Hänscheid et al. 2012, 1287). Weiterhin muss eine glomeruläre Filtrationsrate von mindestens 40ml/min oder ein Kreatinin-Wert  $<2,0$  mg/dl gegeben sein, da die Behandlung nephrotoxisch ist. Ebenso besteht eine gewisse Hämatoxizität, so dass prätherapeutisch gewisse Grenzwerte für Hämoglobin, die Thrombozyten- und Leukozytenzahl nicht unterschritten werden sollten (Haug

und Bartenstein 2011, 602).

Eine Studie zur PRRT in rezidivierenden Meningeomen aller drei WHO-Grade (n=29), mit Gabe von insgesamt 15GBq <sup>90</sup>Y-DOTATOC mit vorheriger Detektion des SSTR2A durch einen OctreoScan (SSTR-Szintigraphie), zeigte bei 66% der Patienten eine Stabilisierung der Erkrankung (Bartolomei et al. 2009, 1413). Eine weitere Untersuchung bei zwanzig Patienten mit rezidivierenden Meningeomen WHO Grad 1-3 konnte ebenso eine Stabilisierung bei fünfzig Prozent der Studienteilnehmern aufweisen (Seystahl et al. 2016, 1541). Der bisherige Nachweis von SSTR2A in Meningeomen und die bereits durchgeführten Studien zur PRRT, bieten eine gute Ausgangslage, um in diesem Bereich weitere Forschungen hinsichtlich zukünftiger Therapieoptionen anzustellen.

#### 1.1.7.6 Nachsorge

Die Nachsorge bei therapierten Patienten erfolgt, um ein mögliches Rezidiv frühzeitig zu erkennen und ggf. behandeln zu können. Bildgebende Kontrollen, mittels kontrastmittelverstärkter Kernspintomographien, sollten in regelmäßigen Abständen, über mindestens zehn Jahre, durchgeführt werden. Die Frequenz ist dabei abhängig vom histologischen Grad des Tumors und vom Resektionsausmaß. Die Kontrollen für Meningeome des WHO Grades 1 sollten jährlich erfolgen. Nach fünf Jahren kann das Kontrollintervall auf zwei Jahre verlängert werden. Die WHO Grade 2 und 3 bedürfen höher frequentierten Kontrollen. Bei atypischen Meningeomen sollte die Kontrolle halbjährlich und nach fünf Jahren jährlich erfolgen. Bei anaplastischen Meningeomen dagegen sollte, auf unbegrenzte Zeit, alle drei bis sechs Monate eine Kontrolle durchgeführt werden (Goldbrunner et al. 2021).

### 1.1.8 Prognose

Die Prognose für Patienten, die ein Meningeomen haben, ist abhängig von verschiedenen Faktoren. Viele dieser Tumoren können sehr gut durch eine chirurgische Therapie behandelt werden und bedürfen anschließend keiner adjuvanten Verfahren. Weiterführende Therapien werden abhängig vom WHO Grad und dem Resektionsausmaß, welches wiederum durch die Ausdehnung und die Lokalisation des Tumors bedingt ist, durchgeführt (Goldbrunner et al. 2021).

Progression kann sich bei Meningeomen zum einen als Wachstum von Resttumorgewebe äußern oder aber als Transformation von einem niedrigeren zu einem höheren WHO-Grad (Buerki et al. 2018, 2163). Tumorprogress steht ebenso in Beziehung zur Hirninvansion, denn invasive Subtypen weisen eine höhere Rezidivrate und ein schlechteres Outcome auf (Sanson und Cornu 2000, 499; Behling et al. 2020a; Behling et al. 2021b). Die Rezidivraten variieren, wie oben bereits benannt, je nach Grading von 7-87% (Whittle et al. 2004, 1536; Yoo-Jin et al. 2008, 429).

Das relative Zehn-Jahres-Überleben liegt bei benignen Meningeomen bei ca. 87,4%. Da 80,3% aller Meningeome dem WHO Grad 1 zuzuordnen sind, ist die Prognose für Patienten mit einem Meningeom insgesamt als gut einzustufen. Es gibt allerdings auch Daten von Langzeitverläufen von 25 Jahren, welche eine Rezidivrate von über 40% zeigen (Pettersson-Segerlind et al. 2011, 564). Das relative Zehn-Jahres-Überleben bei malignen Meningeomen dagegen beläuft sich lediglich auf 59,6% (Ostrom et al. 2020). Dies macht nochmals deutlich, dass für höhergradige Meningeome, nach Ausschöpfen der standardisierten Verfahren, keine ausreichenden Therapiestrategien vorhanden sind.

## 1.2 Somatostatin und seine Rezeptoren

### 1.2.1 Somatostatin

Somatostatin (SST) ist ein zyklisches Peptidhormon. Es ist nach seiner zuerst entdeckten Wirkung, Somatotropin (STH) zu hemmen, benannt worden. Synonyme sind Somatotropin inhibiting hormone, bzw. Growth Hormone release inhibiting hormone (Löffler und Petrides 2003).

Es gibt zwei Isoformen mit identischen C-Termini als aktive Sequenzen. Eine davon besteht aus 14 (SST-14), die andere aus 28 (SST-28) Aminosäuren (AS). Die zwei Formen entstehen durch zellspezifisches proteolytisches Prozessieren aus einem 10 kDa Prohormon mit 92 AS. SST-14 und SST-28 wirken an allen SSTRs, jedoch zeigen SSTR1-4 eine höhere Affinität zu SST-14 und SSTR5 zu SST-28 (PATEL und SRIKANT 1997, 398). Die Isoform SST-14 wird vor allem im Magen, den Langerhans-Inseln, dem Nervengewebe, den peripheren Nerven und den enterischen Neuronen produziert. SST-28 wird dagegen im größten peripheren Syntheseort, der Darmschleimhaut, produziert (Patel 1999, 160). Weitere SST-produzierende Zellen, in geringerer Zahl, finden sich in den Nebennieren, der Glandula submandibularis, der Schilddrüse, den Nieren, der Prostata und der Plazenta (Patel et al. 1995, 1250). Durch das Vorkommen von SST in den verschiedensten Geweben des Körpers, sind seine physiologischen Funktionen vielseitig und komplex. Es wirkt als Hormon zum einen auf dem Blutweg, zum anderen parakrin in den Geweben, in denen es synthetisiert wird. Es wirkt aber auch als Neuromodulator und -transmitter im ZNS und im vegetativen Nervensystem. Teilt man die Wirkungen von SST in vier Gruppen ein, können hier die Drüsensekretion, die Neurotransmission, die Kontraktion der glatten Muskulatur und die Zellproliferation unterschieden werden (Patel et al. 1995, 1250). SST hemmt im Prinzip alle bekannten endo- und exokrinen Sekretionen. Es übt Effekte auf die vaskuläre Kontraktibilität, die intestinale Motilität und Absorption von Nährstoffen aus. Es beeinflusst autonome, kognitive, verhaltensbezogene, motorische, wie auch sensorische Effekte. Auch die Zellproliferation unterliegt dem Einfluss von SST (PATEL und SRIKANT 1997, 398).

Im Folgenden werden die Wirkungen konkreter benannt. Im Gehirn hat SST die wichtige Funktion die Ausschüttung von STH in der Hypophyse zu hemmen. Des Weiteren hemmt es auch die Ausschüttung von Thyreotropin (TSH), Adrenocorticotropin (ACTH) sowie Prolaktin. Somatostatin wirkt zudem als Neurotransmitter, bzw. Neuromodulator, im ZNS bei der Kognition und bei Bewegungsaktivitäten mit (Chadwick und Cardew 1995).

SST entfaltet über indirekte Effekte, wie bspw. die Hemmung von STH und Insulin-like growth factor-1 (IGF-1), eine antiproliferative Wirkung. Ebenso konnte eine Hemmung der Angiogenese nachgewiesen werden (Bousquet et al. 2001, 33; Reubi und Laissue 1995, 110).

Im Gastrointestinaltrakt (GIT) wird die Freisetzung von SST durch stark sauren Mageninhalt, Fettsäuren, Glucose, Peptide und Gallensäuren ausgelöst. Dadurch wird die Ausschüttung der Magensäure gehemmt. Zum einen direkt über eine Hemmung der Parietalzellen und zum anderen indirekt über eine Hemmung der G- und ECL-Zellen. Ebenso stoppt es im GIT die Ausschüttung von Pepsin aus den Hauptzellen sowie Sekretin und Cholezystokinin (CCK) aus den S- und I-Zellen des Duodenums und Jejunums. Eine weitere Wirkung ist die Inhibition der interdigestiven Motilität sowie der Durchblutung und der Nahrungsabsorption im Dünndarm. Hierbei wird die Vagusaktivität und die Freisetzung von vasoaktivem intestinalem Peptid (VIP) sowie Motilin herabgesetzt. Das endokrine und exokrine Pankreas stehen ebenso unter dem Einfluss von SST. Es hemmt die Ausschüttung von Insulin, Glukagon, pankreatischem Polypeptid (PP) und Bikarbonat. Zusätzlich wird ebenso die Sekretion von Gallenflüssigkeit durch SST inhibiert.

An den nozizeptiven Afferenzen hat SST eine entzündungshemmende Wirkung. Es hemmt die proinflammatorischen Wirkungen von Neurokinin A, Substanz P und Calcitonin gene-related peptide (CGRP). SST kann bei Immunreaktionen auch die Aktivierung von Lymphozyten unterdrücken (Fais et al. 1991, 217). Es sind noch weitere Wirkungen von SST an anderen Organsystemen, wie dem hämatologischen oder urogenitalen System bekannt, auf die hier aber nicht genauer eingegangen werden soll.

### 1.2.2 Somatostatinrezeptoren

Die erste Beschreibung von membrangebundenen Rezeptoren, den sogenannten SSTR, über welche SST seine Effekte entfaltet, erfolgte durch Schonbrunn und Tashjian im Jahr 1978 (Schonbrunn und Tashjian 1978). Fünf unterschiedliche Subtypen wurden im Menschen und in Säugetieren entdeckt. Der Subtyp SSTR2 besitzt ein Intron. Durch alternatives Splicen kommen somit zwei unterschiedliche Rezeptoren, der SSTR2A und der SSTR2B, zustande. Die restlichen Subtypen besitzen keine Introns (Benali et al. 2000, 28). SSTR2B wurde bisher allerdings nur in Geweben von Mäusen nachgewiesen und es ist unklar, ob dieser Subtyp im Menschen exprimiert wird (Reisine und Bell 1995, 430). Die Gene der unterschiedlichen Rezeptoren sind auf verschiedenen Chromosomen lokalisiert (Patel 1999, 164).

#### 1.2.2.1 Aufbau und Struktur

SSTR bestehen aus Glykoproteinen (Chadwick und Cardew 1995). Sie sind in der Plasmamembran verschiedener Zellen lokalisiert, sind G-Protein gekoppelt und besitzen sieben alpha-helikale Transmembrandomänen (Reisine und Bell 1995, 430). Das N-terminale Ende, welches sich extrazellulär befindet, ist für die Bindung des spezifischen Liganden, in diesem Fall SST, verantwortlich. Das intrazelluläre C-terminale Ende übermittelt die Signaltransduktion. Die Anzahl der AS der verschiedenen Rezeptoren liegt zwischen 364 und 418 (Reisine und Bell 1995, 430). Die AS-Sequenzen der fünf Subtypen sind sich in den alpha-helikalen Transmembranregionen sehr ähnlich und unterscheiden sich vor allem in den C- und N-Enden. Die AS-Abfolge ist im Schnitt zwischen den unterschiedlichen Subtypen zu 48% identisch. Die höchste Übereinstimmung mit 61% liegt zwischen SSTR1 und SSTR4 (Chadwick und Cardew 1995).

### 1.2.2.2 Signaltransduktion

Die SSTR gehören zur Gruppe der G-Protein gekoppelten Rezeptoren (Volante et al. 2008). An den Rezeptor ist intrazellulär ein heterotrimäres G-Protein gebunden. Dieses besteht aus einer  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Untereinheit. Befindet sich der Rezeptor in einer Ruhephase, hat die  $\alpha$ -Untereinheit ein Guanosindiphosphat (GDP) gebunden. Bindet nun ein Ligand an den Rezeptor, wird das GDP durch ein Guanostriphosphat (GTP) ausgetauscht. Daraufgehend lösen sich die  $\beta$ - und  $\gamma$ -Untereinheit als Dimer sowie der Rezeptor-Agonisten-Komplex von der  $\alpha$ -Untereinheit. Diese hat das GTP gebunden und löst nun die second messenger Kaskade aus, welche unterschiedlich ausfallen kann. Nach kurzer Zeit wird GTP zu GDP hydrolysiert und die Signaltransduktion wird beendet. Das heterotrimäre G-Protein reassoziert wieder und steht, mitsamt des Rezeptors, für eine erneute Ligandenbindung zur Verfügung.

Die Signalkaskaden der verschiedenen SSTR weisen einige Gemeinsamkeiten auf, jedoch sichern gewisse Unterschiede dass die gewünschten Funktionen und Abläufe im Zellinneren eintreten. Die Bindung des Liganden löst durch membrangebundene Enzyme die Aktivierung bzw. Inhibierung zytoplasmatischer Zielstrukturen aus (Theodoropoulou und Stalla 2013, 229). Ein wichtiger Signalweg, welcher hierbei häufig angewählt wird, ist die Adenylatcyclase. Diese kann aktiviert oder auch, wie in den meisten Fällen durch SSTR vermittelt, inhibiert werden. Dementsprechend werden gekoppelte second messenger Kaskaden verstärkt oder abgeschwächt. Eine weitere Kaskade, welche ausgelöst werden kann, läuft über die Phospholipase C und dient ebenso als enzymatischer Verstärker. Es kann aber auch eine direkte Stimulierung von Kalium- oder Calcium-Kanälen ausgelöst werden, um gewünschte Effekte zu erzielen (Møller et al. 2003, 14; Patel et al. 1995, 1251). SSTR3 kann über eine Konformationsänderung des Tumorsuppressorgens p53 und seinem Co-Faktor Bax (Bcl-2-associated X protein) die Apoptose einleiten (Sharma et al. 1996, 1688). SSTR2 induziert über p53-unabhängige Mechanismen die Apoptose einzelner Zellen. SSTR1, 4 und 5 können durch Modulation der MAP-Kinase (Mitogen activated Protein) die Zelle in der G1-Phase des Zellzyklus im Zellarrest verharren lassen (Ferjoux et al. 2000, 205–208). Die genannten Beispiele

verdeutlichen die antiproliferative Wirkung des Somatostatins und seiner Rezeptoren. Der Effekt wird zusätzlich noch über die Hemmung der Ausschüttung von STH und IGF-1 unterstützt. Alle genannten Wirkweisen des SST in den vorangegangenen Kapiteln, werden ebenso über die erläuterten Kaskaden ausgelöst.

#### 1.2.2.3 Allgemeines Vorkommen

Die bereits benannten Wirkweisen des Somatostatins, setzen das Vorkommen der entsprechenden Rezeptoren voraus. So kommen diese im Gehirn, der Hypophyse und im peripheren Nervensystem (PNS) vor. Im GIT sind sie im Magen, Duodenum, Jejunum und Pankreas in hoher Zahl anzutreffen. Ebenso kann man sie auch in den Nieren, den Nebennieren, der Glandula thyreoidea und in Immunzellen finden. Sie treten in unterschiedlicher Dichte und variablem Expressionsmuster auf (Chadwick und Cardew 1995; Patel 1999, 163; Reubi und Laissue 1995, 111).

SSTR werden auch in verschiedensten Tumoren exprimiert. Dazu zählen die meisten neuroendokrinen Tumore, wie GEP-NET und Karzinoide, Nierenzellkarzinome, Mammakarzinome und Lymphome. Auch in Hirntumoren, wie glialen Tumoren, Hypophysenadenomen und eben auch Meningeomen, werden SSTR exprimiert (Reubi et al. 1994; Reubi und Laissue 1995, 110;). Der pathologische Mechanismus von erhöhter SSTR-Expression in gewissen Tumoren ist weiterhin unklar.

#### 1.2.2.4 Vorkommen in Meningeomen

Nachdem verschiedene Gewebe und Tumoren auf SSTR untersucht wurden, erfolgten im Weiteren spezielle Studien mit Bezug auf Meningeome. Die Studienpopulationen waren insgesamt mit einer Maximalgröße von 60 Tumorproben relativ überschaubar (Silva et al. 2015, 13185). Es konnten hierbei alle fünf verschiedenen SSTR, in unterschiedlicher Expressionsstärke, nachgewiesen werden. Die stärkste Expression zeigte SSTR2A (Arena et al. 2004, 163; Barresi et al. 2008, 491; Dutour et al. 1998, 624; Schulz et al. 2000, 1870; Silva et al. 2015, 13187). Die meisten Untersuchungen erfolgten an Grad I Meningeomen

(Dutour et al. 1998, 621). Aufgrund der geringen Fallzahl und vorzugsweisen Untersuchung an Grad 1 Meningeomen, konnte bisher noch keine verlässliche SSTR-Verteilung in Meningeomen beschrieben werden. Ebenso konnten noch keine Zusammenhänge zwischen dem Expressionsmuster und dem Grading oder verschiedenen Subtypen dargelegt werden (Arena et al. 2004, 163; Silva et al. 2015, 13189).

### 1.2.3 Somatostatin-Analoga

Somatostatinanaloga haben in der Medizin verschiedene Anwendungen gefunden. Gängige Einsatzgebiete synthetischer Analoga sind neuroendokrine Tumore des GIT, z.B. Karzinoide oder die Erkrankung Akromegalie. Hier finden Octreotid, mit einer längeren Wirkdauer und Halbwertszeit (HWZ) von 1,7-1,9h und Lanreotid, mit einer intramuskulären Depotwirkung und einer HWZ von 2,5h Verwendung. Sie binden mit hoher Affinität an SSTR2, geringer an SSTR3 und SSTR5. Dagegen binden die Subtypen SSTR1 und SSTR4 diese Wirkstoffe praktisch nicht. Ebenso kommt bei der Akromegalie und dem M. Cushing Pasireotid mit einer HWZ von 12h und einer Multirezeptor-Affinität für SSTR1, 2, 3 und 5 zum Einsatz. Auch bei schweren ösophagogastralen Blutungen durch Ösophagusvarizen oder portaler Hypertension kommen SST-Analoga als Hämostatika, bis zur Notfallendoskopie, zum Einsatz. Hier wird das SST-Analogon Vapreotid angewendet (Rai et al. 2015, 101; Reubi und Laissue 1995, 111).

Zur Therapie von Meningeomen wurden bereits Phase II Studien mit Pasireotid und Octreotid zur Behandlung von Rezidiven durchgeführt, welche bisher noch keine durchschlagenden Erfolge verbuchen konnten (Johnson et al. 2011, 530; Norden et al. 2015, 280). In Kombination mit Everolimus, einem mTOR-Inhibitor, führte Octreotid in einer anderen Phase-II-Studie jedoch in 78% der Fälle zu einer Regression der behandelten Tumore (Graillon et al. 2020, 552).

### 1.3 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Die Intention der vorgelegten Arbeit ist die Dichte, die Zusammensetzung und die Verteilung der fünf SSTR in der heterogenen Tumorgruppe der Meningeome darzustellen (Behling et al. 2021a). Bisher sind in der Literatur nur kleine Fallserien zu finden, welche meist vor allem WHO Grad 1 Meningeome untersucht haben. Die meisten dieser Studien wurden vor der Aktualisierung der WHO Klassifikation von 2016 durchgeführt, so dass diese Neuerungen, im Besonderen die Hirninfiltration der Meningeome, nicht berücksichtigt werden konnten (Arena et al. 2004; Barresi et al. 2008; Dutour et al. 1998; Schulz et al. 2000; Silva et al. 2015). Da vor allem die oben genannten Problemfälle für die Therapie mit SST-Analoga geeignet wären, im Speziellen mit Radionuklidmarkierten SST-Analoga, soll in dieser Arbeit eine möglichst große Fallzahl immunhistochemisch auf das Vorkommen der fünf SSTR untersucht werden. Es sollen insbesondere NF2 Patienten, Patienten mit einer Meningeomatosis cerebri und Patienten mit höhergradigen Meningeomen eingeschlossen werden (Behling et al. 2021a). Die Erkenntnisse der immunhistochemischen Auswertung der Meningeome, soll dann in Bezug zu den klinischen Daten der jeweiligen Patienten gesetzt werden. Dadurch sollen Patienten, bzw. klinische Konstellationen identifiziert werden, welche besonders geeignet für den Einsatz von SST-Analoga oder einer PRRT wären. Zusätzlich soll die prognostische Aussagekraft der Expression der SSTR hinsichtlich der Ausbildung eines Rezidivs analysiert werden, um diese ggf. zukünftig zur weiteren Einschätzung im histopathologischen Befund zu nutzen (Fodi et al. 2021).

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

Für die vorliegende Arbeit wurde Restgewebe von Meningeomen verwendet, welche in der Klinik für Neurochirurgie der Universitätsklinik Tübingen im Rahmen der operativen Behandlung, im Zeitraum vom 04.01.2013 bis zum Beginn der Studie, dem 24.03.2017, entnommen und in der Abteilung für Neuropathologie der Universitätsklinik Tübingen, im Rahmen der klinisch diagnostischen Auswertung, begutachtet und asserviert worden sind. Nach neurochirurgischer Entnahme wurde das Gewebe histopathologisch aufgearbeitet und die Diagnose durch einen Facharzt für Neuropathologie, anhand aktueller WHO-Kriterien, gesichert. Anschließend wurden die Tumorproben im Archiv des Neuropathologischen Instituts der Universitätsklinik Tübingen aufbewahrt. Die genannte Zeitspanne wurde gewählt, um anhand einer konsekutiven Kohorte, ein ausreichend großes Studienkollektiv zu erhalten. Dieses wurde um einige Gewebeproben aus den Jahren 2003 bis 2012 ergänzt, um die repräsentative Zahl an höhergradigen und NF2-assoziierten Meningeomen zu erhöhen (Behling et al. 2021a).

Bei der Ethik-Kommission des Universitätsklinikums Tübingen wurde für das Projekt ein Antrag eingereicht, welcher geprüft und am 19.11.2014 bewilligt wurde (Projekt-Nr. 618/2014BO2). Zu Beginn der Studie wurden in der Datenbank des Instituts für Neuropathologie der Universitätsklinik Tübingen alle Fälle mit der Diagnose „Meningeom“ detektiert und in einer Tabelle aufgelistet. Diese umfasste alle Schnellschnitte und endgültigen Präparate von Januar 2003 bis März 2017. Um mit der Datenerhebung beginnen zu können, wurde für die einzelnen Patienten überprüft, ob eine Einwilligungserklärung zur wissenschaftlichen Verwendung von Blut und (Rest-)Gewebe (Ethik-Votum vom 17.11.2009, Projekt-Nr. 456/2009BO2) vorliegt. Diese Überprüfung geschah über das elektronische Beauskunftungssystem der Neuropathologie, bzw. bei fehlendem Vorliegen, über das ISH-Programm (Industry Solution Healthcare-Programm) der Universitätsklinik Tübingen. Wurde der Verwendung

widersprochen, bzw. war das Dokument nicht unterschrieben worden oder in keinem der beiden Programme auffindbar, wurden diese Fälle aus der Studie ausgeschlossen. Aufgrund fehlender Verfügbarkeit einiger Tumorproben konnten entsprechende Fälle ebenfalls nicht eingeschlossen werden. Mangels Gewebe, respektive Tumorgewebe, oder nicht eindeutig zu identifizierender Tumorareale mussten weitere Fälle aus der Studie ausgeschlossen werden. Nach Ausschluss der Gewebeproben und Festlegung einer ausreichend großen Kohorte, blieben letztendlich 726 Fälle für die weiterführende Analyse. Bei der Überprüfung und Auswertung der HE- und immunhistochemischen Färbungen mussten dann weitere Fälle exkludiert werden. Dies betraf Gewebezylinder, die statt Tumorzellen Bindegewebe, Einblutungen, Nekrosen oder weniger als ein Drittel der möglichen Gewebemenge enthielten. Gründe hierfür waren mechanische Verluste oder fehlendes Gewebe auf Höhe der angefertigten Schnitte. Ebenso konnten die Tumorproben, die nur unzureichend angefärbt waren, nicht in die Auswertung mit einfließen. Das folgende Schaubild zeigt eine Übersicht anhand welcher man die Zusammenstellung des Patientenkollektivs und der letztendlich ausgewerteten Fälle nachvollziehen kann (Abbildung 3).

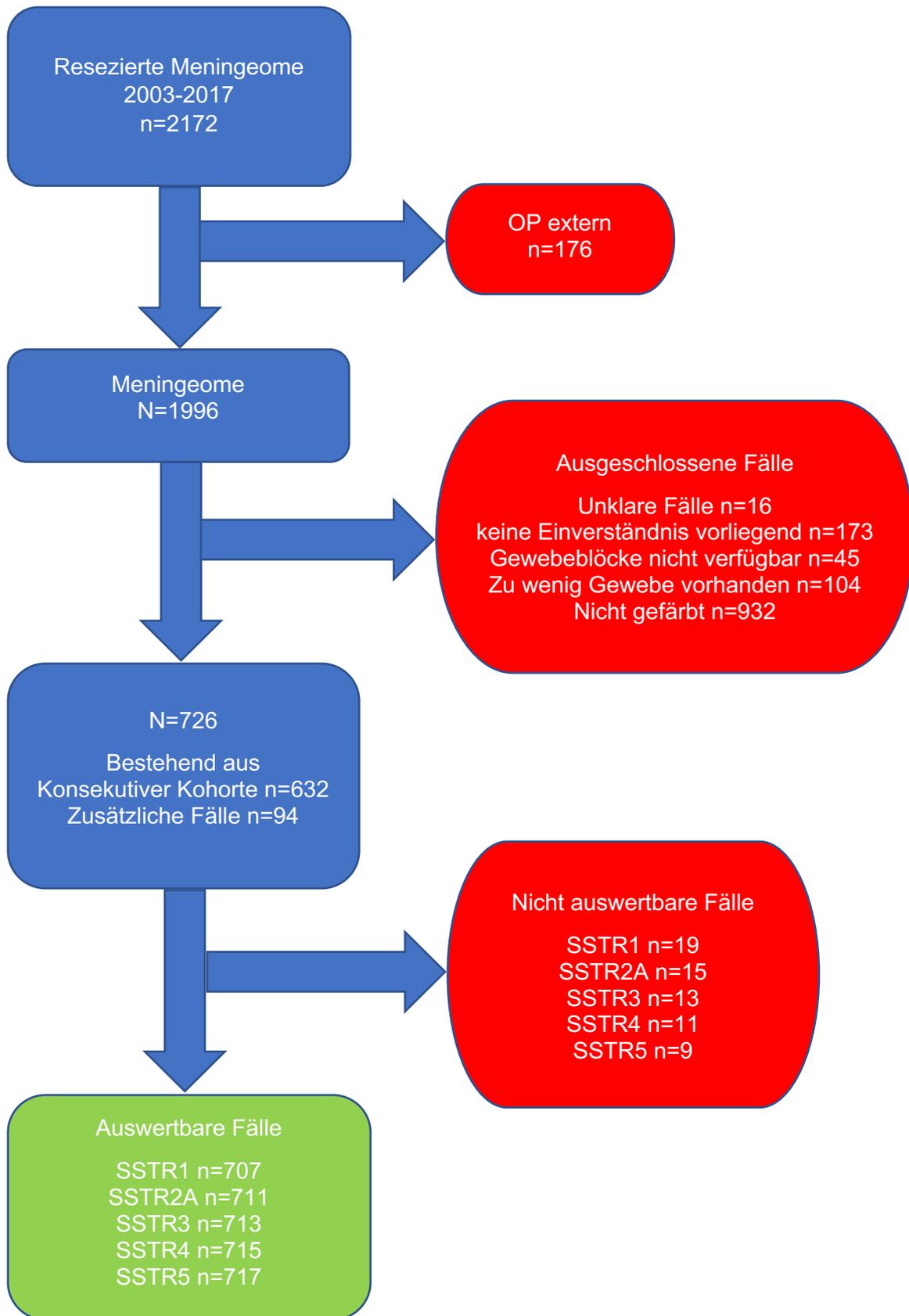


Abbildung 3: Zusammenstellung der Patientenkohorte, dargestellt anhand eines Flussdiagramms; basierend auf (Behling et al. 2021a)

## 2.2 Datenerhebung

Für die bereits durch das neuropathologische Institut pseudonymisierten Fälle, wurden aus dem Beauskunftungssystem, als auch aus dem ISH-Programm, die zugehörigen klinischen Daten erhoben. Diese umfassten das Geschlecht, das Alter bei Probeneingang, die gesicherte Tumor-Diagnose mit Subtyp-Spezifizierung und zugehörigem WHO-Grad. Ebenso wurden die Hirninvansion, der Primär- bzw. Rezidiv-Status und das Auftreten einer NF2 oder Meningeomatosis cerebri erfasst. Als Meningeomatosis cerebri wurden Fälle gewertet, die mindestens drei Meningeome aufwiesen. Zusätzliche Daten, welche aufgenommen wurden, waren die Lokalisation des Tumors, der Resektionsgrad nach Simpson, die Durchführung einer Strahlentherapie sowie das Follow-up der Patienten mit dem Endpunkt Rezidiv-freies Überleben (Behling et al. 2021a).

## 2.3 Mikroskopische Beurteilung der Gewebeproben

Unter Verwendung der Tabelle mit den pseudonymisierten Fallnummern und den vorherig vermerkten passenden Blocknummern, wurden aus dem Archiv des Instituts für Neuropathologie, die entsprechenden Paraffinblöcke mit den eingebetteten Tumorproben und die dazugehörigen feingeweblichen Schnitte, mit Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE), zusammengestellt. Anstelle der Blöcke und Schnitte wurde im Archiv ein Repräsentant hinterlegt, auf welchem vermerkt war, wann und von wem der jeweilige Block bzw. HE-Schnitt entnommen wurde. Anschließend wurden die Gewebelöcke und HE-Schnitte einander zugeordnet. Die HE-Färbungen wurden dann unter dem Mikroskop (Olympus VANOX AHBT3, Tokio, Japan) histopathologisch evaluiert, um Areale mit einer möglichst hohen Dichte von Tumorzellen zu identifizieren. Diese Bereiche mussten zusätzlich noch eine ausreichende Größe von mindestens 1mm aufweisen, um eine Stanzbiopsie entnehmen zu können. Es wurden großflächige Tumorareale bevorzugt, um im Idealfall zwei Gewebeproben entnehmen zu können. Die geeigneten Stellen wurden dann auf dem Deckglas farblich markiert, um sicherzustellen, dass nachfolgend beim Anfertigen der Tissue Microarrays

(TMA), durch Abgleich des Blocks mit dem entsprechenden Schnitt, hieraus die Stanzbiopsie entnommen werden kann. Es wurde darauf geachtet, dass nur Areale markiert wurden, die den pathologischen Kriterien eines Meningeoms entsprechen. Die Bereiche sollten möglichst kein Bindegewebe, Nekrose oder eingeblutetes Gewebe enthalten (Behling et al. 2021a).

War ein HE-Schnitt nicht mehr zum zugehörigen Paraffinblock passend, da in der Vergangenheit schon viele Schnitte von der betreffenden Tumorprobe angefertigt worden waren, wurde ein neuer HE-Schnitt produziert. Dies war notwendig, um sicherzustellen, dass die Markierung für die Biopsieentnahme an der richtigen Stelle gesetzt werden konnte.

### 2.4 Tissue Microarray

Um viele Gewebeproben auf einem Objektträger vergleichen zu können sowie eine möglichst übersichtliche Darstellung derer zu erhalten, wurde die Methode des Tissue Microarrays gewählt. Hierbei werden in einem Paraffinblock eine große Anzahl verschiedener, zu analysierender Tumore, in Form eines Stanzzylinders positioniert. Durch Anfertigung von feingeweblichen Schnitten des TMA-Blocks können unterschiedliche Färbungen für alle auf dem TMA befindlichen Tumorproben durchgeführt werden. Dadurch kann eine große Anzahl an repräsentativen Tumorproben in kurzer Zeit einheitlich untersucht werden. Dazu entsteht eine Gleichmäßigkeit der angewendeten Färbungen für alle Proben des jeweiligen Schnittes. Die Methode eignet sich für Tumore mit einem eher homogenen histologischen Bild, wie es beim Meningeom in der Regel vorliegt. Es wird eine schnelle und einheitliche Auswertung ermöglicht mit geringem Verbrauch an Gewebe und Verbrauchsmaterialien. Unterschiedliche Färbungen von konsekutiven Schnitten erlauben zudem eine immunhistochemische Analyse verschiedener Marker in gleichen Tumorarealen. Zudem ermöglichen die zusammengestellten TMA-Blöcke und klinischen Daten eine rasche Implementierung von Folgeprojekten (Behling und Schittenhelm 2018, 833).

Die TMAs wurden wie folgend beschrieben angefertigt. Auf jedem leeren Paraffinblock, dem sogenannten Empfängerblock, wurden die Stanzbiopsien aus den jeweiligen Donor-Blöcken in zehn Spalten und sieben Reihen angeordnet. In der letzten Spalte wurden zur Orientierung die untersten zwei Slots frei gelassen. So konnte man auf einfachem Weg sicherstellen, dass der Block richtig herum positioniert ist und es zu keiner Verwechslung der Spalten- sowie Reihennummern kommt. In einer elften Spalte, in zweiter Reihe, wurde eine Stanzbiopsie eines atypischen Rezidiv-Meningeoms, WHO 2, gesetzt. Diese Tumorprobe wurde bereits im Vorfeld positiv auf den SSTR2A-Rezeptor getestet und zeigte eine kräftige Expression von diesem. Sie fungierte als Positiv-Kontrolle für die immunhistochemische Färbung. Die maximale Anzahl der Stanzbiopsien auf einem Block wurde auf 60-70 Stück, inklusive der Kontrolle, begrenzt. Dies hat den Hintergrund, dass man ein Brechen der Paraffinblöcke durch Stanzen, die zu nah an den Rand gesetzt werden, vermeiden wollte. Abbildung 4 zeigt einen TMA-Block.

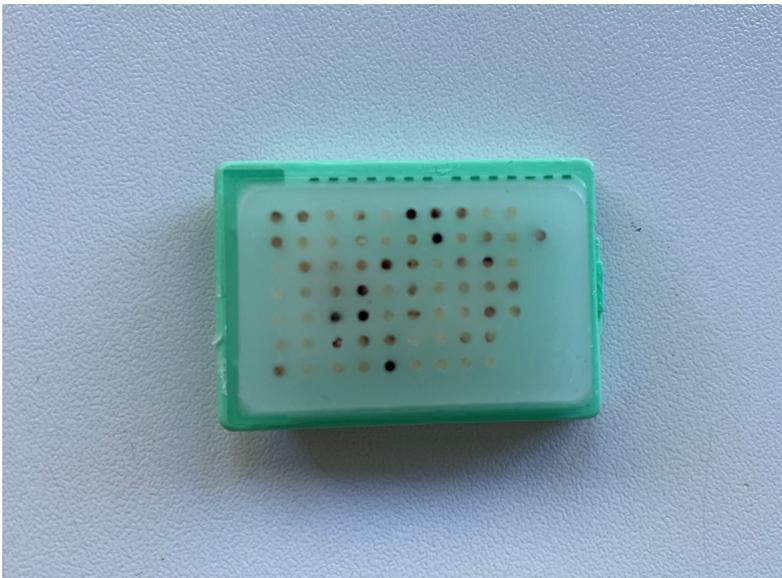


Abbildung 4: Darstellung eines TMA

Zur Herstellung der TMAs wurde ein Manual Tissue Microarrayer (Model MTA-1, Beecher Instruments, Inc., Wisconsin, USA) verwendet. Dazu wurden leere Paraffinblöcke, als Empfängerblöcke, die zuvor angefertigt worden waren (Spezialparaffin für Histologie, SAV Liquid Production, Flintsbach am Inn, Deutschland; Einbettkassetten, KABE Labortechnik GmbH, Wiehl-Bomig, Deutschland) sowie die Donor-Blöcke mit den zugehörigen HE-Schnitten benötigt, um exakt aus den markierten Tumorarealen die Stanzbiopsien zu entnehmen (Behling et al. 2021a).

Die Empfängerblöcke wurden in den Manual Tissue Microarrayer eingespannt, um eine exakte Positionierung zu gewährleisten. Anschließend wurde die Platzierung und Justierung für die erste Stanzbiopsie, mithilfe eines digitalen Mikrometers eingestellt. Diese betrug 2mm zu den Rändern des Blockes, um die oben genannte Rissbildung zu vermeiden. Zwischen den einzelnen Stanzbiopsien wurden 1mm große Abstände eingehalten. War die passende Position eingestellt, wurde mit der Empfängerstanze, mit einem Durchmesser von 1mm ein Paraffinzylinder entnommen, welcher verworfen wurde. So entstand eine Öffnung für die nachfolgend entnommene Gewebebiopsie. Hierfür wurde über den Empfängerblock eine Brücke mit dem Donor-Block gestellt. Aus diesem wurde mit der Donor-Stanze des Durchmessers 1,1mm, auf die man am Manual Tissue Microarrayer umschwenken konnte, aus dem zuvor markierten Bereich, eine Stanzbiopsie entnommen. Die Brücke wurde dann wieder entfernt und die Biopsie konnte mithilfe eines Stempels der Donor-Stanze in die zuvor vorbereitete Öffnung im Empfängerblock eingeführt werden. Der Stanzzylinder wurde so weit eingeführt, dass er plan mit der Oberfläche des Paraffinblockes war.

Anschließend wurde mit dem digitalen Mikrometer die Position für die nächste Stanzbiopsie eingestellt. Das Verfahren wurde mehrfach wiederholt, bis ein Block befüllt war. Von jedem Donor-Block wurden zwei Stanzbiopsien entnommen, die nebeneinander auf dem Empfängerblock positioniert wurden. Bei den verwendeten Tumorproben war immer ausreichend Tumorgewebe vorhanden, sodass von jeder Probe zwei Biopsien entnommen werden konnten (Behling et al. 2021a). Dadurch sollte gewährleistet werden, dass ausreichend

repräsentatives Gewebe für die Färbung und Auswertung gesichert wurde und ein umfangreicher Datensatz erstellt werden konnte. Zusätzlich sollten so Leerstanzen, mechanische Verluste und Stanzbiopsien, welche ggf. unbeabsichtigt aus nicht repräsentativem Gewebe entnommen wurden, ausgeglichen werden. Abschließend wurde in der elften Spalte die Kontrolle platziert. Diese wurde als zusätzliche Orientierungshilfe auf dem Block verwendet. Es erfolgte die fortlaufende Durchnummerierung der Empfängerblöcke, bevor diese mit den Gewebestanden versehen wurden. Während der Herstellung der TMAs wurde ein Grid-Layout in Excel (Microsoft Office 365 Plus) angefertigt, in dem für jeden TMA-Block, an jeder Position, die pseudonymisierte Nummer der jeweiligen Gewebeprobe vermerkt wurde. Dieses Grid-Layout wurde dann auch nachfolgend für die Auswertung der immunhistochemischen Färbungen zur sicheren Orientierung genutzt. Nach der Fertigstellung aller TMAs, wurden diese zehn Minuten in einen Wärmeschrank mit 38°C gelegt, um das Paraffin zu erweichen. Anschließend wurde ein Objektträger waagrecht auf den Paraffinblock gepresst. Die Oberfläche wurde dadurch planiert und der TMA-Block auf dem Objektträger zusätzlich befestigt. Hierdurch soll ein Brechen des TMA-Blocks beim weiteren Handling und ein Herausgleiten der Gewebezylinder vermieden werden.

### 2.5 Mikrotomie

Die fertigen TMA-Blöcke wurden im Anschluss zur Herstellung feingeweblicher Präparate geschnitten. Dabei werden mit einem Mikrotom dünne Schnitte angefertigt. Die Schnittdicke variiert von 1 bis 60µm. Bei den in dieser Arbeit verwendeten Präparaten, wurde eine Schnittdicke von 4µm gewählt. Die Schnitte wurden dabei mit einem Rotationsmikrotom Microm HM 355S (Thermo Fisher Scientific, Walldorf, Deutschland) mit Mikrotomklingen A35 (Feather, Osaka, Japan) hergestellt. Zur präziseren Schnittführung wurden die Schnittflächen der TMA-Blöcke leicht gekühlt. Anschließend wurden die fertigen Schnitt-Präparate auf Objektträger aufgezogen. Hierfür wurden für die HE-Färbungen Superfrost Objektträger (R. Langenbrinck GmbH, Emmendingen, Deutschland) und für die immunhistochemischen Färbungen TOM-1190 Objektträger (TOMO, Matsunami

Glass Ind., Ltd., Osaka, Japan) verwendet. Diese wurden vor der Weiterbehandlung in einem Wärmeschrank bei 65°C getrocknet (Behling et al. 2021a).

Auf diese Art wurden die Leerschnitte für die Färbungen der TMA-Blöcke hergestellt. Es wurden jeweils acht Schnitte angefertigt. Einen für die HE-Färbung, fünf für die immunhistochemischen Färbungen der verschiedenen SSTR und zwei Reserveschnitte.

### 2.6 Hämatoxylin-Eosin-Färbung

Die Hämatoxylin-Eosin-Färbung gilt als Übersichtsfärbung für histologische Präparate. Das Hämatoxylin, in Form des natürlichen Hämalan, färbt alle Strukturen, die sauer bzw. basophil sind, intensiv blau an. Dies sind demzufolge DNA, Zellkerne, Ribosomen und raues endoplasmatisches Retikulum (rER). Das synthetisch hergestellte Eosin färbt dagegen alles basische, bzw. azidophile rot. Folglich sind dies Proteine des Zellplasmas, Mitochondrien, glattes endoplasmatisches Retikulum (sER) und Kollagen.

Sie erleichtert die Darstellung morphologischer Unterschiede sowie der Identifikation krankhafter Veränderungen und diente zur Sicherung der histopathologischen Diagnose. Die HE-Färbung wurde in der vorliegenden Arbeit an den Tissue Microarrays durchgeführt, um diese nach ihrer Fertigstellung zu überprüfen. Gewebezyylinder, die statt Tumorzellen Bindegewebe, Einblutungen oder Nekrosen enthielten, konnten nicht zur Auswertung verwendet werden und wurden somit ausgeschlossen.

Der Färbeablauf gliedert sich in die folgenden Arbeitsschritte. Die Entparaffinierung der Schnitte erfolgte manuell. Dazu wurden diese dreimal zehn Minuten in Xylol inkubiert. Anschließend wurden die Schnitte in eine absteigende Alkoholreihe, bestehend aus zweimal Ethanol 100%, einmalig Ethanol 96% und einmalig Ethanol 70%, für jeweils fünf Minuten überführt. Nachfolgend erfolgte eine Spülung mit Aqua destillata (Aqua dest.).

Die entparaffinierten Schnitte wurden daraufhin eineinhalb Minuten mit Mayers Hämalan inkubiert. Danach wurden sie zweimalig mit Aqua dest. gespült, um dann zehn Minuten unter fließendem Leitungswasser gebläut zu werden. Durch

das Bläuen stieg der pH-Wert an, wodurch die bisher rötlich-braun gefärbten Strukturen einen Farbumschlag in blauviolett durchliefen. Nach anschließendem kurzzeitigem Spülen mit Aqua dest., wurden die Schnitte zur Gegenfärbung eineinhalb Minuten in 0,1-prozentigem Erythrosin inkubiert. Zur Differenzierung des Erythrosins wurden die Schnitte kurz in 70% vergälltes Ethanol und nachfolgend zur Entwässerung jeweils kurz in 96% vergälltes Ethanol und zweimalig in 100% vergälltes Ethanol gelegt. Daraufhin wurden die Präparate in einem organischen Lösungsmittel geklärt. Dies erfolgte drei Mal jeweils kurzzeitig mit Xylol. Abschließend wurden die Schnitte mit dem Einschlussmittel HICO-MIC eingedeckt und ein Deckglas aufgelegt. Tabelle 4 zeigt eine Übersicht der zur HE-Färbung verwendeten Reagenzien.

Tabelle 4: verwendete Reagenzien zur HE-Färbung

Reagenz	Hersteller
Xylol Ethanol 100%, 96%, 70% vergällter Ethanol 100%, 96%, 70%	Diagonal, Münster, Germany AppliChem GmbH, Darmstadt, Germany Alkoholvertrieb Süd GmbH, Horb am Neckar, Germany
Gebrauchslösung Mayers Häkalaun	
Häkalaun nach Mayer 500ml Aqua dest. 500ml	Merck KGaA, Darmstadt, Germany
Stammlösung Erythrosin	
Erythrosin 0,1% 1g Aqua dest. 1000ml	Merck KGaA, Darmstadt, Germany
Gebrauchslösung Erythrosin	
Stammlösung Erythrosin 200ml Eisessig 0,2ml	Merck KGaA, Darmstadt, Germany

## 2.7 Immunhistochemie

Das Ziel einer immunhistochemischen Untersuchung ist die Visualisierung verschiedener Proteine in Gewebeschnitten. Hierfür macht man sich die immunologische Reaktion zwischen mono- oder polyklonalen Antikörpern (AK) an diesen Proteine, respektive Antigenen, zunutze. Die Bildung dieser Antigen-Antikörper-Komplexe wird detektiert und sichtbar gemacht.

Hierzu gibt es verschiedene Varianten. Zum einen gibt es die direkte Methode, wobei der Primärantikörper die Markermoleküle für die Farbreaktion direkt gebunden hat. Diese können bspw. fluoreszierender Farbstoff oder kolloidales Gold sein. Zum anderen gibt es die indirekte Methode, wobei ein zweiter, mit Markermolekülen versehener AK, den bereits gebildeten Antigen-Antikörper-Komplex am Fc-Fragment (Fragment crystallisable) des Primärantikörpers bindet. Dies ist ein Mittel zur Signalamplifikation, da auf diese Art mehrere Sekundärantikörper binden können. Die gebundenen Markermoleküle generieren dann durch den Umsatz eines Chromogens die Farbreaktion.

In der vorliegenden Arbeit wurde die zweitgenannte Methode angewendet, um die Expression der Somatostatinrezeptoren 1, 2A, 3, 4 und 5 in Meningeomen darzustellen. Die durchgeführte immunhistochemische Untersuchung stellt eine zytoplasmatische und membranöse Färbung dar. Hierfür wurde ein Peroxidase-Detektionssystem verwendet. Dabei bindet ein Primärantikörper mit seinem Fab-Fragment (Fragment antigen binding) an das gesuchte Antigen. An dessen Fc-Fragment wiederum lagert sich ein Sekundärantikörper, ein sogenannter HQ-Linker an, welcher zahlreiche, nicht-endogene HQ-Haptene (firmeneigenes Hapten) besitzt. An diese Haptene binden nun Tertiärantikörper, in Form von HRP-Multimeren (horseradish-peroxidase = Meerrettichperoxidase). Durch Zugabe von Diaminobenzidin (DAB), einem Elektronen-Donator und Wasserstoffperoxid ( $H_2O_2$ ), dem Substrat der Peroxidase, oxidiert das Chromogen DAB und bildet ein, in organischen Lösungsmitteln unlösliches, braunes Präzipitat, welches im Lichtmikroskop sichtbar ist. Die zahlreichen Bindungsstellen am Sekundärantikörper sowie die vielen sich anlagernden Multimer-Moleküle, führen wiederum zur Signalamplifikation. Dies resultiert in

einer erhöhten Farbintensität, ohne die Hintergrundfärbung zu verstärken. Das Schema der Methode ist in Abbildung 5 dargestellt.

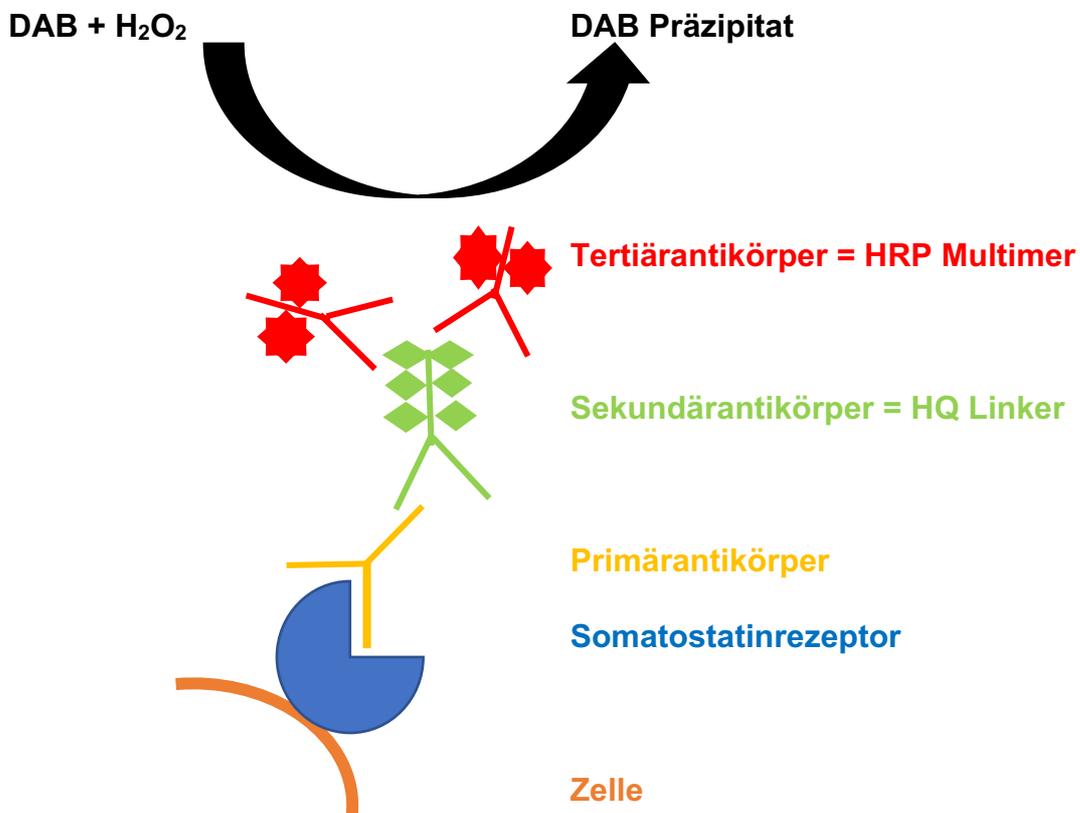


Abbildung 5: Schema Immunhistochemie. Angelehnt an (*OptiView DAB IHC Detection Kit - PDF Kostenfreier Download 2021, 1*).

### 2.7.1 Kontrollen

Als Positivkontrollen wurde bei allen fünf durchgeführten immunhistochemischen Färbungen der SSTR1, SSTR2A, SSTR3, SSTR4 und SSTR5 auf dem entsprechenden TMA eine Stanzbiopsie eines Rezidivs, eines atypischen Meningeoms, welches bereits im Vorfeld positiv auf SSTR2A getestet wurde, verwendet. Zusätzlich wurde bei der Färbung im Färbeautomat (BenchMark GX, Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) ein Gewebeschnitt eines Pankreas-Präparates mitgeführt (Abbildung 6). Die Kontrollen dienen zur Überprüfung der verwendeten Reagenzien und Abläufe des Färbeprozesses (Behling et al. 2021a).

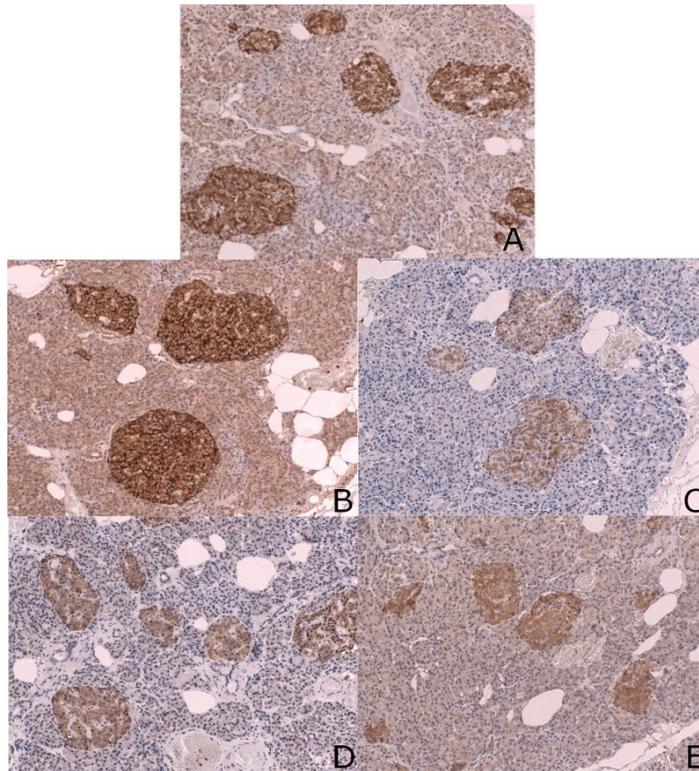


Abbildung 6: Pankreasgewebe als Positivschnitte zur Kontrolle der Immunhistochemie. A: SSTR1; B: SSTR2A; C: SSTR3; D: SSTR4; E: SSTR5. Deutliche Immunpositivität der Langerhans-Inseln, alle Bilder in 100-facher Vergrößerung.

### 2.7.2 Immunhistochemische Färbung

Die immunhistochemische Färbung der TMA-Schnitte erfolgte mit dem Färbeautomat Ventana BenchMark GX (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) sowie dem OptiView DAB IHC Detection Kit (Ventana Medical Systems, Tucson, Arizona, USA). Dies ist ein indirektes Biotin-freies System, um Primärantikörper zu detektieren. Der Färbeautomat fasst pro Durchlauf 20 Objektträger. Dementsprechend wurde er mit 19 TMA-Schnitten und einem Schnitt von Pankreasgewebe als Positivkontrolle beladen.

Für die Färbung der fünf Rezeptortypen wurden unterschiedliche Färbeprotokolle angewendet, welche jeweils auf den verwendeten Primärantikörper abgestimmt wurden. Diese sind in Tabelle 5 aufgeführt. Um eine optimale Färbung zu erzielen, mussten die Schnitte im ersten Schritt entparaffiniert werden. Dies geschah maschinell durch den Färbeautomat. Hierzu wurden die Objektträger erhitzt, wodurch das Paraffin schmolz. EZ-Prep, eine Reinigungslösung, wurde

bei 76°C hinzugegeben, um die Oberflächenspannung der wässrigen Lösung herabzusetzen. Das Paraffin wurde somit aus dem Gewebe sowie vom Glas des Objektträgers entfernt und schwamm an die Oberfläche des wässrigen Pools. Ein Air-Vortex-Mixer verhinderte ein erneutes Absetzen des Paraffins. Dieses wurde dann durch Spülung mit Reaktionspuffer entfernt. Durch anschließendes Eindecken mit Liquid Coverslip (LCS), einer vorverdünnten Eindecklösung, wurde eine Barriere zwischen den wässrigen Reagenzien und der Luft geschaffen. Dies verhinderte eine Evaporation und bot eine stabile wässrige Umgebung für die immunhistochemische Färbung. LCS besteht aus organischen Ölmolekülen, welche eine geringere Dichte als Wasser haben. Nach Zugabe auf den wässrigen Pufferpool, verteilte es sich durch die Oberflächenspannung auf der Wasseroberfläche und bildete so eine Reaktionskammer. Es erfolgte die Zugabe des OptiView Peroxidase Inhibitors, um eine endogene Peroxidase-Aktivität und eine dementsprechende Hintergrundfärbung im Folgenden zu reduzieren.

Durch die ehemals durchgeführte Fixierung des Gewebes in Formalin, haben sich zwischen dem Aldehyd und den Aminogruppen des Gewebes kovalente Bindungen ausgebildet, welche zur Denaturierung und zum Verlust der Antigenität geführt haben. Zur Antigendemaskierung mussten die Schnitte deshalb vorbehandelt werden, um eine optimale Reaktivität des Antigens zu gewährleisten. Diese Vorbehandlung wurde, je nach angewendetem Färbeprotokoll, durchgeführt. Aus Tabelle 5 ist zu entnehmen, dass für SSTR1 Protease 1, eine Endopeptidase und für SSTR2A Cell Conditioning 2 (CC2), ein Citratpuffer genutzt wurde. Für SSTR3, SSTR4 und SSTR5 wurde Cell Conditioning 1 (CC1), ein EDTA-Puffer, verwendet. In derselben Tabelle sind ebenfalls die entsprechenden Inkubationszeiten aufgeführt. Die Substanzen lösten durch Hydrolyse bei CC1 und CC2 mithilfe von erhöhten Temperaturen bei 95-100°C die kovalenten Bindungen, wodurch es zur Renaturierung kam und die Antigene freigelegt wurden. Dementsprechend wurde so die Aufnahmefähigkeit für die Primärantikörper erhöht.

Im nächsten Schritt wurden die jeweiligen Primärantikörper bei Raumtemperatur (RT) inkubiert. Die entsprechenden Verdünnungen und Inkubationszeiten sind

ebenfalls Tabelle 5 zu entnehmen, die verwendeten Antikörper gehen aus Tabelle 6 hervor.

Anschließend wurden nacheinander der OptiView HQ-Linker sowie das OptiView HRP-Multimer, jeweils für eine Inkubationszeit von acht Minuten hinzugegeben. Nach Applikation von OptiView H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> gemeinsam mit OptiView DAB, welche ebenfalls acht Minuten inkubiert wurden, erfolgte die Zugabe von OptiView Copper für eine Inkubationszeit von vier Minuten. Anschließend wurde eine Gegenfärbung mit Hämatoxin durchgeführt, welche vier Minuten inkubiert wurde. Diese diente zur Kontrastbildung der positiv gefärbten Areale. Jedem Schritt folgte eine Spülphase mit Reaktionspuffer, um die vorherige Reaktion zu stoppen und den Objektträger zwischen den Färbeporgängen zu reinigen. Zudem diente sie dem Erhalt einer stabilen wasserhaltigen Umgebung. Im Anschluss an den Färbeporgang, wurden die Objektträger aus der Maschine genommen und mit alltäglicher Geschirrspüllösung vom LCS gesäubert. Anschließend erfolgte eine Dehydratation durch eine aufsteigende Alkoholreihe, eine dreimalige Behandlung mit dem Intermedium Xylol sowie ein abschließendes Eindecken mit HICO-MIC (Behling et al. 2021a). Alle verwendeten Reagenzien zur Immunhistochemie sind in Tabelle 7 aufgeführt.

Tabelle 5: Färbeprotokolle Immunhistochemie (Behling et al. 2021a)

AK gegen	SSTR1	SSTR2A	SSTR3	SSTR4	SSTR5
Protokoll-Nr.	384	417	5	401	408
Verdünnung	1:3000	1:500	1:1000	1:1000	1:100
AK-Inkubation	40 min	120 min	32 min	32 min	32 min
Vorbehandlung	Protease1	CC2	CC1	CC1	CC1
Dauer	4 min	32 min	32 min	32 min	32 min
Temperatur	RT	94-95°C	95-100°C	95-100°C	95-100°C

Tabelle 6: verwendete Antikörper gegen Somatostatinrezeptoren (Behling et al. 2021a)

AK gegen	SSTR1	SSTR2A	SSTR3	SSTR4	SSTR5
Hersteller	Gramsch Labs <sup>1</sup>	Cusabio Techn. LLC Dianova <sup>2</sup>	Abcam plc <sup>3</sup>	Genetex International Corporation <sup>4</sup>	Abcam plc <sup>3</sup>
Wirt	Kaninchen	Kaninchen	Kaninchen	Kaninchen	Kaninchen
Spezifität	polyklonal	polyklonal	monoklonal	polyklonal	monoklonal
Isotyp	IgG	IgG	IgG	IgG	IgG
Antigen Spezies	Human	Human	Human	Human	Human
Positivkontrolle	Pankreas	Pankreas	Pankreas	Pankreas	Pankreas

<sup>1</sup>Schwabhausen, Dtl., <sup>2</sup>Hamburg, Dtl., <sup>3</sup>Cambridge, UK, <sup>4</sup>Zeeland, USA

Tabelle 7: verwendete Reagenzien zur Immunhistochemie

Reagenz	Hersteller
Cell Conditioning 1 (Tris-basierter Puffer) Cell Conditioning 2 (Citratpuffer) Reaction Buffer (Tris-basierte Pufferlösung) EZ-Prep (Reinigungslösung) Liquid Cover Slip (Eindecklösung) Protease 1 (Endopeptidase)	Ventana Medical Systems, Inc. Tucson, Arizona, USA
Hämatoxylin	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
OptiView DAB IHC Detection kit beinhaltet:	Ventana Medical Systems, Inc. Tucson, Arizona, USA
OptiView Peroxidase Inhibitor OptiView HQ Universal Linker OptiView HRP Multimer OptiView H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> OptiView DAB OptiView Copper	

## 2.8 Mikroskopische Auswertung

Die lichtmikroskopische Auswertung der TMAs erfolgte mit einem Mikroskop (Olympus VANOX AHBT3, Tokio, Japan), welches über Objektive mit den zusätzlichen Vergrößerungsstufen 20x, 100x, 200x, 400x und 1000x verfügt. Der Fokus der Auswertung lag allein auf den zytoplasmatisch und membranös angefärbten Tumorzellen. Anfärbungen von Meningen, Bindegewebszellen, Nekrose oder Blutzellen wurde außer Acht gelassen. War zu viel Bindegewebe, Einblutung oder Nekrose im Stanzzyylinder enthalten, konnte die Tumorprobe nicht in die Auswertung einbezogen werden.

Die quantitative und qualitative Bewertung der einzelnen Tumorproben erfolgte anhand eines semi-quantitativen Intensitätsverteilungs-Scores (intensity distribution = ID) (Barresi et al. 2008, 486), welcher für alle fünf immunhistochemischen Untersuchungen gleichermaßen angewendet wurde. Dieser gliedert sich in einen Intensitätswert, welcher die Stärke der Immunopositivität ausdrückt, sowie einen Verteilungswert, welcher der Menge, der angefärbten Zellen entspricht. Die Intensität wurde mittels eines Intensitäts-Scores in vier Grade eingeteilt. Dementsprechend wurden Werte von null bis drei vergeben. Der Wert null wurde verwendet, wenn es keinerlei Anfärbung im Gewebezyylinder gab, die Probe folglich negativ war. Bei einer schwachen, bzw. moderaten oder starken Färbung, wurden demzufolge, für die jeweilige Stufe, Werte von eins bis drei vergeben.

Für die Menge der exprimierten Rezeptoren wurde die angefärbte Fläche der Tumorzellen der Stanzbiopsie in Prozentwerten anhand eines Verteilungs-Scores beurteilt. Diese ergab wiederum, anhand des verwendeten Scores, fünf Stufen. Waren unter 5% der Zellen angefärbt, ergab dies den Wert null. Waren 5-25% der Fläche positiv, vergab man den Wert eins, bei einer Positivität von 26-50% den Wert zwei, bei 51-75% den Wert drei und bei 76-100% den Wert vier. Durch Multiplikation der beiden ermittelten Werte, erhielt man den jeweiligen Endwert, welcher in einer Reichweite von null bis zwölf Punkten liegt ( Behling et al. 2021a; Fodi et al. 2021). Tabelle 8 zeigt eine Übersicht des Scores. Abbildung 7 zeigt, wie sich der Intensitätsverteilungs-Score immunhistochemisch dargestellt hat und Abbildung 8 zeigt weitere Beispiele der fünf immunhistochemischen

Färbungen an den unterschiedlichen WHO Graden der Meningeome.

Konnten von einer Tumorprobe beide Stanzbiopsien ausgewertet werden, was in den meisten Fällen zutraf, wurde aus den beiden ermittelten Punktwerten ein Mittelwert errechnet. Konnte nur eine Stanzbiopsie ausgewertet werden, wurde nur dieser Wert verwendet.

Zeitgleich zur Auswertung wurden die ermittelten Scores in das bereits bestehende Grid Layout sowie in die anfänglich angelegte Tabelle eingetragen. In der Tabelle wurden dann zusätzlich die errechneten Mittelwerte vermerkt. Die hier verwendeten mikroskopischen Bilder wurden mit einer Prog Res C10 plus Kamera (Jenoptik, Jena, D) und dem entsprechenden Programm Imagic Ims (Imagic Bildverarbeitung AG, Glattbrugg, Schweiz) aufgenommen. Anschließend wurden diese mit dem Graphikprogramm GIMP 2.10.20 bearbeitet.

Tabelle 8: Intensitätsverteilungs-Score (Barresi et al. 2008, 486)

Intensitäts-Score		Verteilungs-Score	
Intensität	Wert	positive Zellen	Wert
negativ	0	<5%	0
schwach	1	5-25%	1
moderat	2	26-50%	2
stark	3	51-75%	3
		76-100%	4

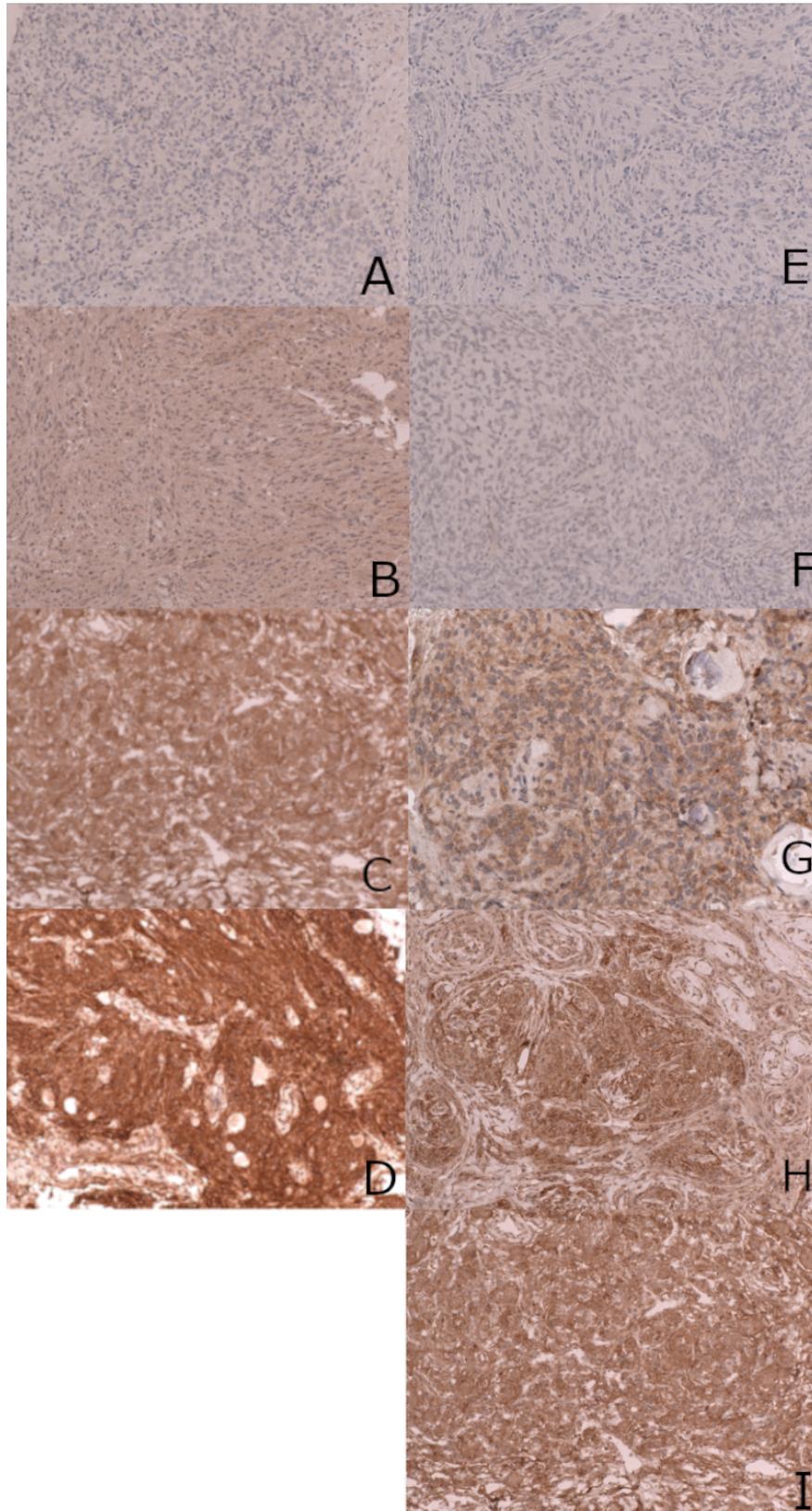


Abbildung 7: Darstellung des Intensitätsverteilungsscores. Intensität - A: negativ; B: schwach; C: moderat; D: stark; positive Zellen – E: <5%; F: 5-25%; G: 26-50%; H: 51-75%; I: 76-100%; alle Bilder in 100-facher Vergrößerung

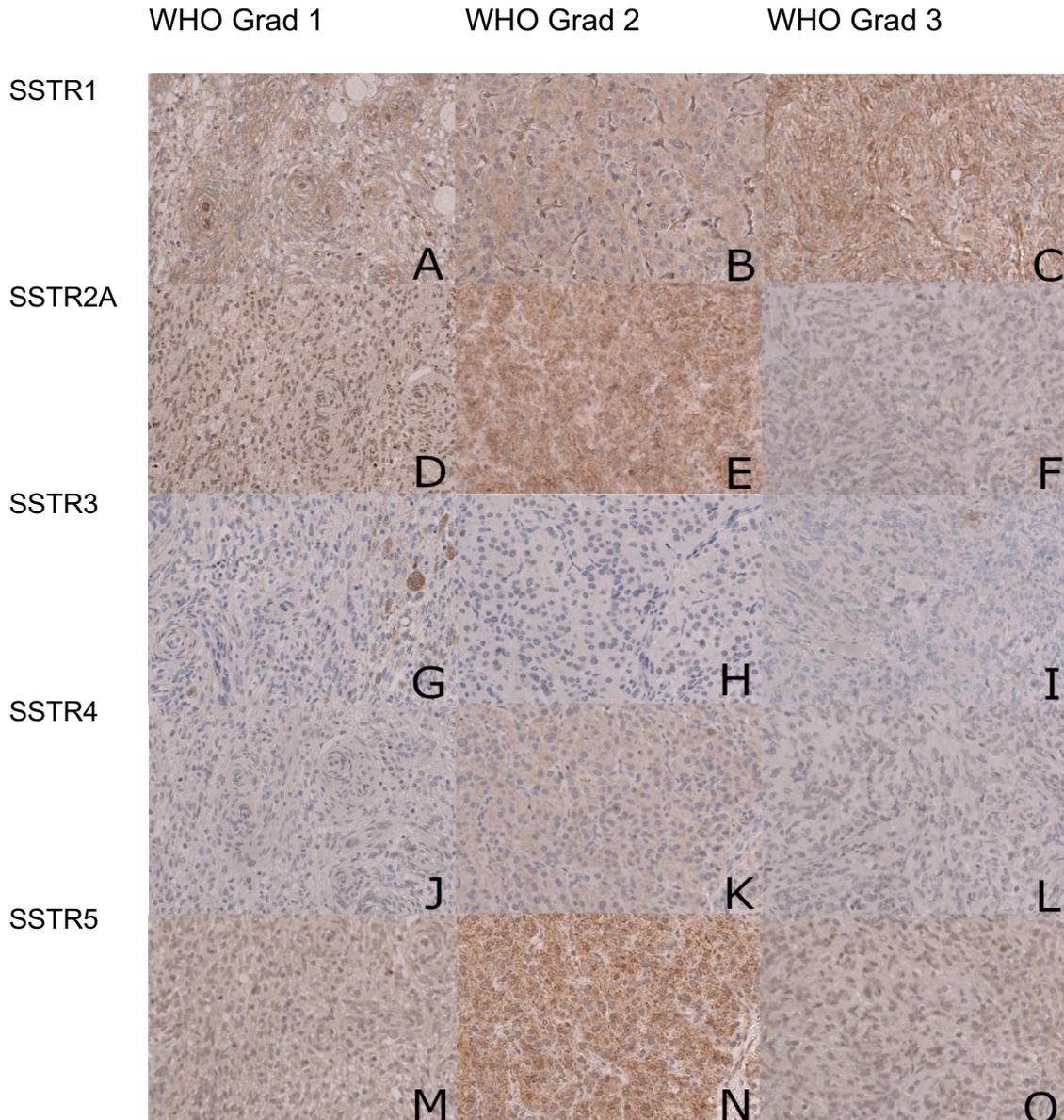


Abbildung 8: Beispielhafte Darstellung der immunhistochemischen Färbung von SSTR1, 2A, 3, 4 und 5 in Meningeomen der einzelnen WHO-Stufen. A: fibroblastisches Meningeom, WHO 1, SSTR1, ID 2x2; B: atypisches Meningeom, WHO 2, SSTR1, ID 2x4; C: anaplastisches Meningeom, WHO 3, SSTR1, ID 2x4; D: fibroblastisches Meningeom, WHO 1, SSTR2A, ID 1x4; E: atypisches Meningeom, WHO 2, SSTR2A, ID 2x4; F: anaplastisches Meningeom, WHO 3, SSTR2A, ID 1x4; G: fibroblastisches Meningeom, WHO 1, SSTR3, ID 3x1; H: atypisches Meningeom, WHO 2, SSTR3, ID 1x1; I: anaplastisches Meningeom, WHO 3, SSTR3, ID 2x1; J: fibroblastisches Meningeom, WHO 1, SSTR4, ID 1x2; K: atypisches Meningeom, WHO 2, SSTR4, ID 1x4; L: anaplastisches Meningeom, WHO 3, SSTR4, ID 1x1; M: fibroblastisches Meningeom, WHO 1, SSTR5, ID 1x4; N: atypisches Meningeom, WHO 2, SSTR5, ID 3x3; O: anaplastisches Meningeom, WHO 3, SSTR5, ID 1x4; alle Bilder in 200-facher Vergrößerung (Behling et al. 2021a).

## 2.9 Statistische Analyse

Die statische Analyse wurde mit dem Programm JMP® Statistical Discovery Software 15.1.0 (Cary, NC: SAS Institute Inc.; 1989) durchgeführt. Die Anfertigung des Datensatzes, welcher in JMP importiert wurde, erfolgte mit Microsoft Excel Office 365 Plus (© Microsoft 2016).

Um den Einfluss klinischer Faktoren auf die Expression der SSTR zu analysieren, wurde eine univariate Varianzanalyse („oneway analysis of variance“, ANOVA) angefertigt. Eine bivariate Varianzanalyse erlaubte eine zusätzliche Betrachtung des Alters. Um optimale Teilungswerte für lineare Daten, wie das Alter und die Scores der jeweiligen SSTR, zu bestimmen, erfolgte die Nutzung einer CART-Analyse („Classification of regression trees“) (Behling et al. 2021a).

Die Ereigniszeitanalysen wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode und die jeweiligen Gruppenvergleiche mittels Log-Rang Tests sowie des Pearson Chi-Quadrat-Tests durchgeführt. Die Anfertigung einer multivariaten Cox-Regressionsanalyse gestattete die Untersuchung der prognostischen Parameter auf ihre Unabhängigkeit. Das Signifikanzniveau wurde auf  $<0,05$  festgelegt (Fodi et al. 2021).

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Beschreibung der Patientenkohorte

Wie im Material und Methoden Teil bereits erläutert, verblieben nach Ausschluss genannter Fälle, letztendlich 726 Meningeome, welche statistisch ausgewertet werden konnten. 69,15% der Patientenkohorte war weiblich, entsprechend 30,85% männlich. Das Alter lag zum Zeitpunkt der Tumorresektion im Mittel bei 56,74 Jahren, bei einer Altersspanne von 8,3 bis 89,9 Jahren. Die Altersverteilung ist in Abbildung 9 detailliert dargestellt.

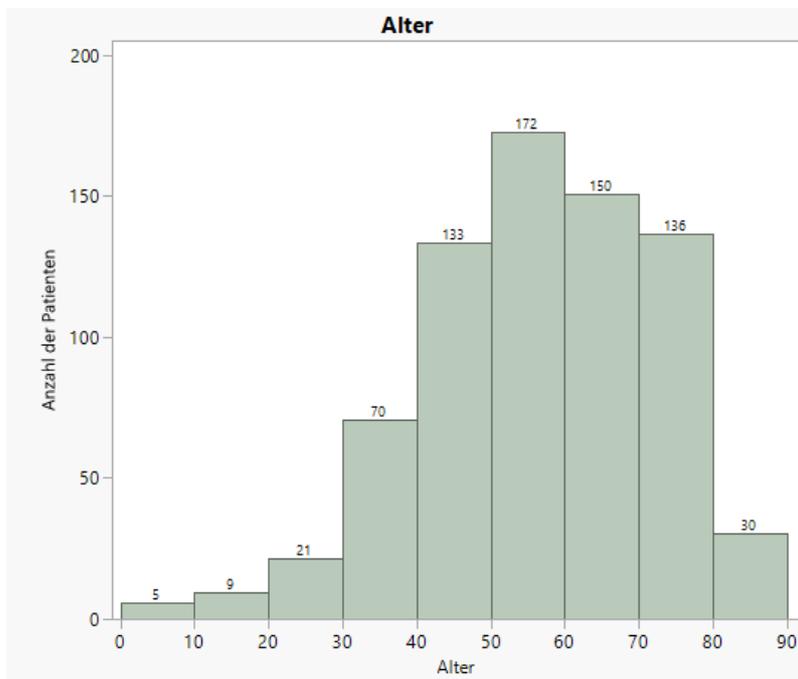


Abbildung 9: Histogramm zur Altersverteilung, basierend auf (Behling et al. 2021a; Fodi et al. 2021)

Der Großteil der Tumoren entsprach sporadischen Meningeomen. 10,06% entstammten von Patienten, welche unter einer NF2 litten. 100 Tumorstadien der Kohorte stammten von Patienten, die eine Meningeomatosis cerebri aufwiesen. 15,56% der Tumoren entsprachen einem Rezidivtumor. 8,4% der Patienten erhielten vor Resektion des Meningeoms eine Radiotherapie und 4,94% erhielten eine adjuvante Radiotherapie nach erfolgter Resektion.

Zur Beschreibung der Lokalisation wurden drei Gruppen gebildet. Diese entsprachen Konvexitäts- oder Falxmeningeomen, Schädelbasismeningeomen und spinalen Meningeomen. Die Verteilung lag entsprechend bei 282 zu 375 zu 69 Tumoren.

Aufgeteilt nach der WHO-Klassifizierung entfielen auf den Grad 1 80,58%, auf den Grad 2 16,25% und auf den Grad 3 3,17%. Die Aufteilung nach den histologischen Subtypen kann Abbildung 10 entnommen werden.

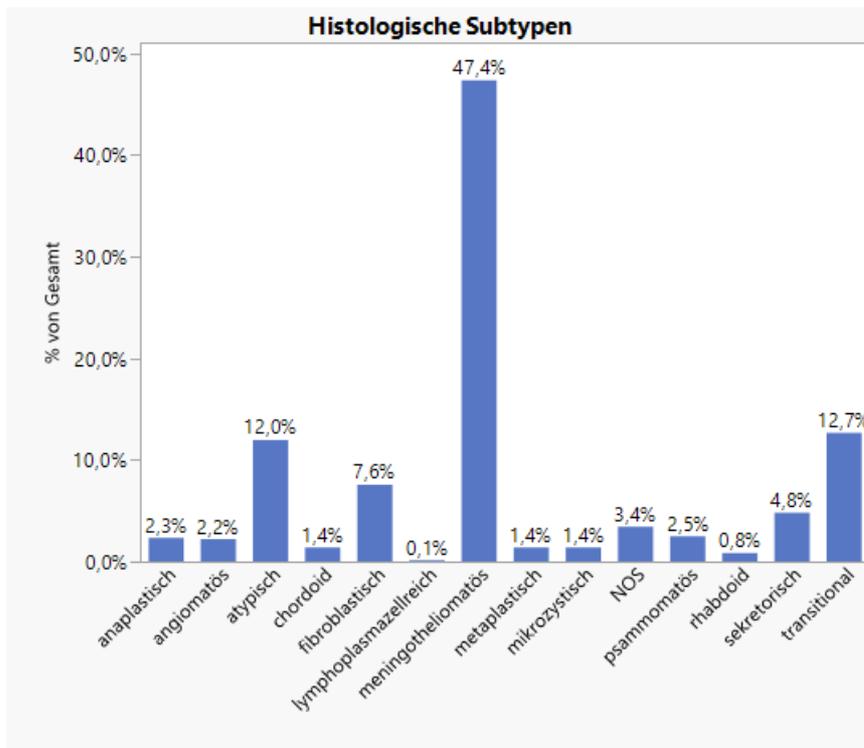


Abbildung 10: Balkendiagramm der histologischen Subtypen, basierend auf (Behling et al. 2021a; Fodi et al. 2021)

Die Aufschlüsselung des Resektionsausmaßes nach Simpson ist in Abbildung 11 sowie Tabelle 9 dargestellt. In derselben Tabelle ist ebenso eine Übersicht der bereits genannten klinischen Parameter zu sehen (Behling et al. 2021a; Fodi et al. 2021).

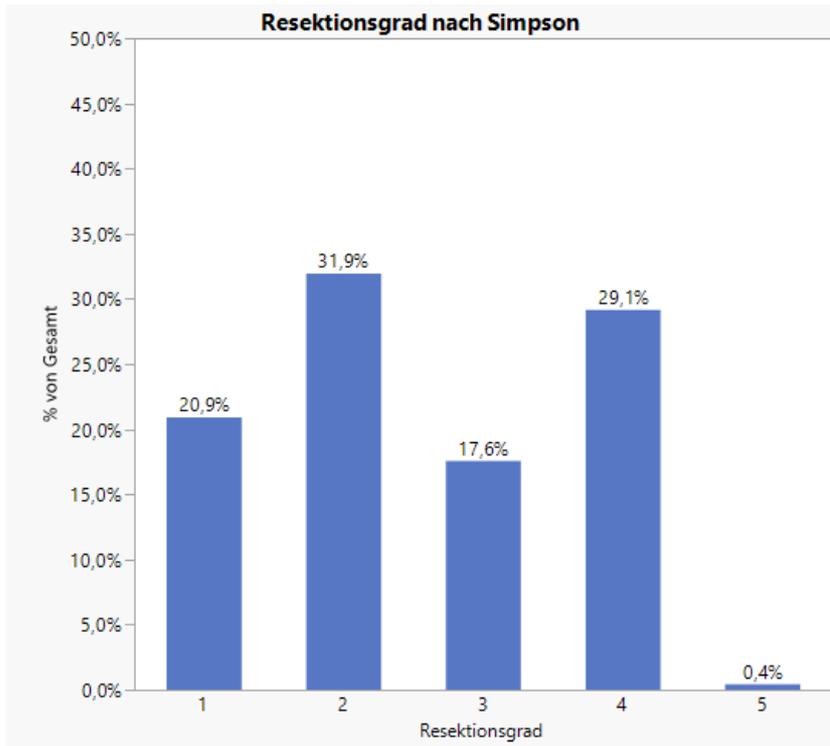


Abbildung 11: Balkendiagramm des Resektionsausmaßes nach Simpson; basierend auf (Behling et al. 2021a; Fodi et al. 2021)

Tabelle 9: Beschreibung der Patientenkohorte (Behling et al. 2021a; Fodi et al. 2021)

Klinische Daten	Anzahl Patienten	%
Geschlecht		
weiblich	502	69,15
männlich	224	30,85
Alter	726	100
Mittelwert 56,7 Jahre		
Minimum 8,3		
Maximum 89,9 Jahren		
Tumorstatus		
Primär	613	84,44
Rezidiv	113	15,56
NF 2		
nein	653	89,94
ja	73	10,06
Meningeomatosis cerebri		
nein	626	86,23
ja	100	13,7
vorherige Radiotherapie		

ja	61	8,4
nein	665	91,6
adjuvante Radiotherapie		
ja	33	95,06
nein	635	4,94
Lokalisation		
Falx/Konvexität	282	38,84
Schädelbasis	375	51,65
Spinal	69	9,5
WHO-Klassifikation		
Grad 1	585	80,58
Grad 2	118	16,25
Grad 3	23	3,17
Histologische Subtypen		
WHO 1		
Fibroblastisch	55	7,58
Meningotheliomatös	344	47,38
Transitional	92	12,67
Psammomatös	18	2,48
Angiomatös	16	2,2
Sekretorisch	35	4,82
Mikrozystisch	10	1,38
Lymphoplasmazellreich	1	0,14
Metaplastisch	10	1,38
NOS	25	3,44
WHO 2		
Atypisch	87	11,98
Klarzellig	-	-
Chordoid	10	1,38
WHO 3		
Anaplastisch	17	2,34
Papillär	-	-
Rhabdoid	6	0,83
Resektionsgrad nach Simpson		
1	150	20,92
2	229	31,94
3	126	17,57
4	209	29,15
5	3	0,42

### 3.2 Expression von Somatostatinrezeptoren in Meningeomen

Die Auswertung anhand des ID erbrachte für die einzelnen Rezeptoren verschiedene Mittelwerte. Der höchste Wert konnte für SSTR1 mit 6,52 ermittelt werden. Folgend waren SSTR2A und SSTR5 mit einem mittleren ID von 5,86 bzw. 4,82. SSTR3 und SSTR4 zeigten dagegen im Mittel eine geringere Expression. Die Werte lagen bei 2,21, respektive 2,75. Ein negativer Score, bzw. ein Score <1, trat bei den Rezeptortypen 1, 2A und 5 nur in 14, 4 und 10 Fällen auf. SSTR3 und 4 konnten dagegen vermehrt nur mit Werten <1 beurteilt werden. Dies traf bei SSTR3 in 250 (35,06%) und bei SSTR4 in 108 (15,10%) Fällen zu. Die Verteilung des ID und damit die Stärke und das Ausmaß der Expression der fünf verschiedenen Rezeptoren, ist in Abbildung 12 dargestellt. Tabelle 10 zeigt eine Übersicht der Werte (Behling et al. 2021a).

Tabelle 10: Expression der SSTR ermittelt anhand des ID (Behling et al. 2021a)

	SSTR1	SSTR2A	SSTR3	SSTR4	SSTR5
Anzahl	707	711	713	715	717
Mittelwert	6,52	5,86	2,21	2,75	4,82
Minimum	0	0	0	0	0
Maximum	12	12	12	9	12
ID <1 n(%)	14 (1,98)	4 (0,56)	250 (35,06)	108 (15,10)	10 (1,39)

### 3. Ergebnisse

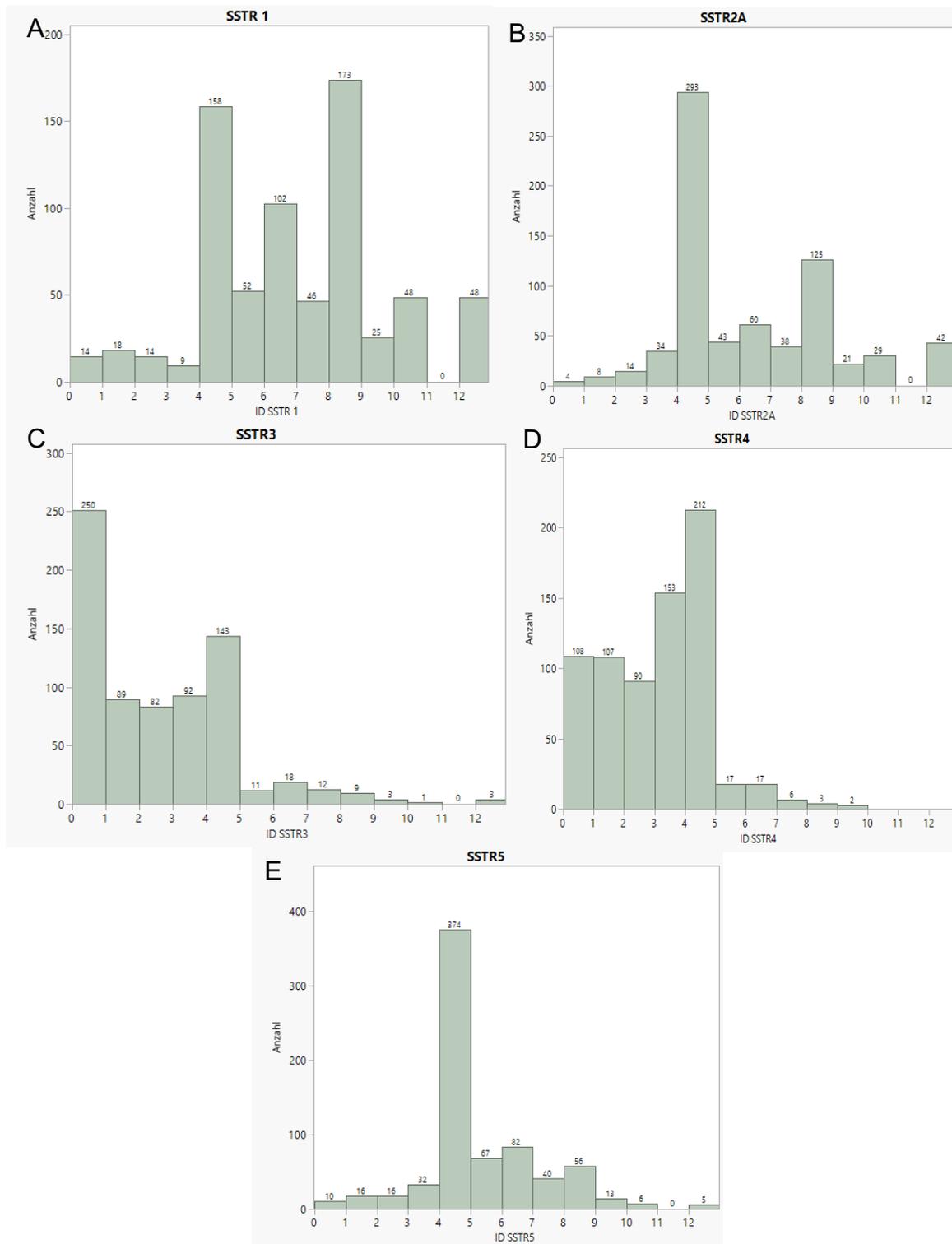


Abbildung 12: Histogramme der Expressions-Verteilung von A: SSTR1, B: SSTR2A, C: SSTR3, D: SSTR4 und E: SSTR5 (Behling et al. 2021a)

### 3.3 Einfluss klinischer Faktoren auf die Expression von Somatostatinrezeptoren in Meningeomen

Um die Beziehung der klinischen Faktoren zur Expression von SSTR zu betrachten, wurde jeweils eine univariate Varianzanalyse durchgeführt. Für das Alter wurde die Kohorte mithilfe einer CART Analyse bezüglich des maximalen Unterschieds der jeweiligen SSTR-Expression dichotomisiert. Für SSTR1 lag der cutoff bei 41,91 Jahren (<41,91 n=122, ≥41,91 n=585), für SSTR2A bei 34,47 Jahren (<34,47 n=50, ≥34,47 n=661) und für SSTR3 bei 72,45 Jahren (<72,45 n=588, ≥72,45 n=125). Die cutoffs für SSTR4 und SSTR5 lagen jeweils bei 42,98 Jahren (<42,98 n=135, ≥42,98 n=580), bzw. 45,77 Jahren (<45,77 n=165, ≥45,77 n=552). Diese Altersgruppen-cutoffs wurden anschließend ebenso, hinsichtlich der Ausprägung der einzelnen Rezeptorsubgruppen, anhand einer ANOVA untersucht (Behling et al. 2021a). Tabelle 11 kann eine detaillierte Übersicht aller erhobenen Werte der Analysen entnommen werden.

Tabelle 11: Einfluss klinischer Faktoren auf die Expression von SSTR (ANOVA) (Behling et al. 2021a); Sternchen (\*) kennzeichnet statistisch signifikante Ergebnisse; MW: Mittelwert

Klinische Daten	SSTR1		SSTR2A		SSTR3		SSTR4		SSTR5	
	MW (95%KI)	p-Wert	MW (95%KI)	p-Wert	MW (95%KI)	p-Wert	MW (95%KI)	p-Wert	MW (95%KI)	p-Wert
Geschlecht		0,0296*		0,2076		0,4467		0,0806		0,9765
Weiblich	6,67 (6,43-6,92)		5,78 (5,55-6,01)		2,17 (1,98-2,36)		2,82 (2,68-2,97)		4,82 (4,66-4,99)	
Männlich	6,18 (5,81-6,54)		6,05 (5,7-6,39)		2,3 (2,02-2,58)		2,59 (2,37-2,8)		4,83 (4,58-5,07)	
Alter (CART cutoff)	41,91	<0,0001*	34,47	0,0011*	72,45	<0,0001*	42,98	0,0005*	45,77	0,0002*
≥	6,73 (6,51-6,95)		5,95 (5,75-6,15)		1,39 (1,02-1,76)		2,65 (2,51-2,78)		4,97 (4,81-5,12)	
<	5,52 (5,03-6)		4,71 (3,99-5,43)		2,38 (2,21-3,6)		3,19 (2,92-3,47)		4,34 (4,06-4,63)	
Tumorstatus		<0,0001*		0,3696		0,3610		0,2436		0,1503
Primär	6,72 (6,5-6,93)		5,82 (5,62-6,03)		2,18 (2,01-2,35)		2,78 (2,65-2,91)		4,87 (4,72-5,02)	
Rezidiv	5,46 (4,95-5,97)		6,07 (5,58-6,55)		2,38 (1,98-2,77)		2,58 (2,28-2,89)		4,59 (4,25-4,94)	
Vorhergehende RT		0,0007*		0,4835		0,6414		0,1291		0,0340*
Ja	5,36 (4,67-6,06)		6,09 (5,42-6,76)		2,09 (1,54-2,63)		2,44 (2,02-2,86)		4,34 (3,87-4,81)	
Nein	6,63 (6,42-6,84)		5,84 (5,64-6,04)		2,22 (2,06-2,38)		2,78 (2,65-2,9)		4,87 (4,73-5,01)	
NF2		<0,0001*		0,0049*		<0,0001*		<0,0001*		<0,0001*
Ja	4,62 (4-5,25)		5,04 (4,43-5,64)		3,8 (3,31-4,28)		3,62 (3,25-3,99)		3,92 (3,49-4,34)	
Nein	6,73 (6,52-6,94)		5,95 (5,75-6,16)		2,04 (1,88-2,2)		2,65 (2,52-2,77)		4,93 (4,78-5,07)	

3. Ergebnisse

Meningeomatosis cerebri		<0,0001*		0,0923		<0,0001*		<0,0001*	<0,0001*
Ja	4,49 (3,97-5,01)		5,45 (4,93-5,97)		4,02 (3,62-4,42)		3,77 (3,46-4,09)		3,81 (3,45-4,17)
Nein	6,84 (6,63-7,05)		5,93 (5,72-6,13)		1,92 (1,76-2,08)		2,59 (2,46-2,71)		4,99 (4,84-5,13)
Lokalisation		<0,0001*		0,0003*		<0,0001*		0,0062*	<0,0001*
Falx/Konvexität	5,85 (5,53-6,16)		5,64 (5,33-5,94)		1,74 (1,49-1,99)		2,58 (2,38-2,77)		4,52 (4,30-4,74)
Schädelbasis	6,74 (6,46-7,01)		6,2 (5,93-6,46)		2,65 (2,43-2,86)		2,78 (2,62-2,95)		4,9 (4,71-5,09)
spinal	8,12 (7,48-8,76)		4,95 (4,33-5,57)		1,74 (1,24-2,24)		3,28 (2,88-3,67)		5,67 (5,23-6,11)
WHO-Klassifikation		<0,0001*		0,0160*		0,8841		0,0011*	0,0003*
Grad 1	6,77 (6,55-7,0)		5,75 (5,54-5,96)		2,22 (2,05-2,4)		2,85 (2,72-2,99)		4,89 (4,74-5,05)
Grad 2	5,62 (5,13-6,12)		6,49 (6,01-6,96)		2,19 (1,8-2,58)		2,37 (2,08-2,67)		4,77 (4,43-5,12)
Grad 3	4,65 (3,55-5,76)		5,48 (4,42-6,54)		2,0 (1,13-2,87)		1,98 (1,31-2,64)		3,30 (2,55-4,06)

### 3.3.1 Geschlecht

Unter Berücksichtigung des Geschlechts konnte ein Unterschied für SSTR1 bezüglich der Ausprägung der Expression in Meningeomen festgestellt werden. Hier lag der ID bei Frauen im Mittel bei 6,67, bei Männern hingegen bei 6,18 ( $p=0,0269$ , siehe Abbildung 13A). Für die Rezeptorsubtypen 2A, 3, 4 und 5 ergab sich jeweils kein signifikanter Expressionsunterschied zwischen den Geschlechtern ( $p=0,2076$ ,  $p=0,4467$ ,  $p=0,0806$  bzw.  $0,9765$ , Abbildung 13B-E) (Behling et al. 2021a).

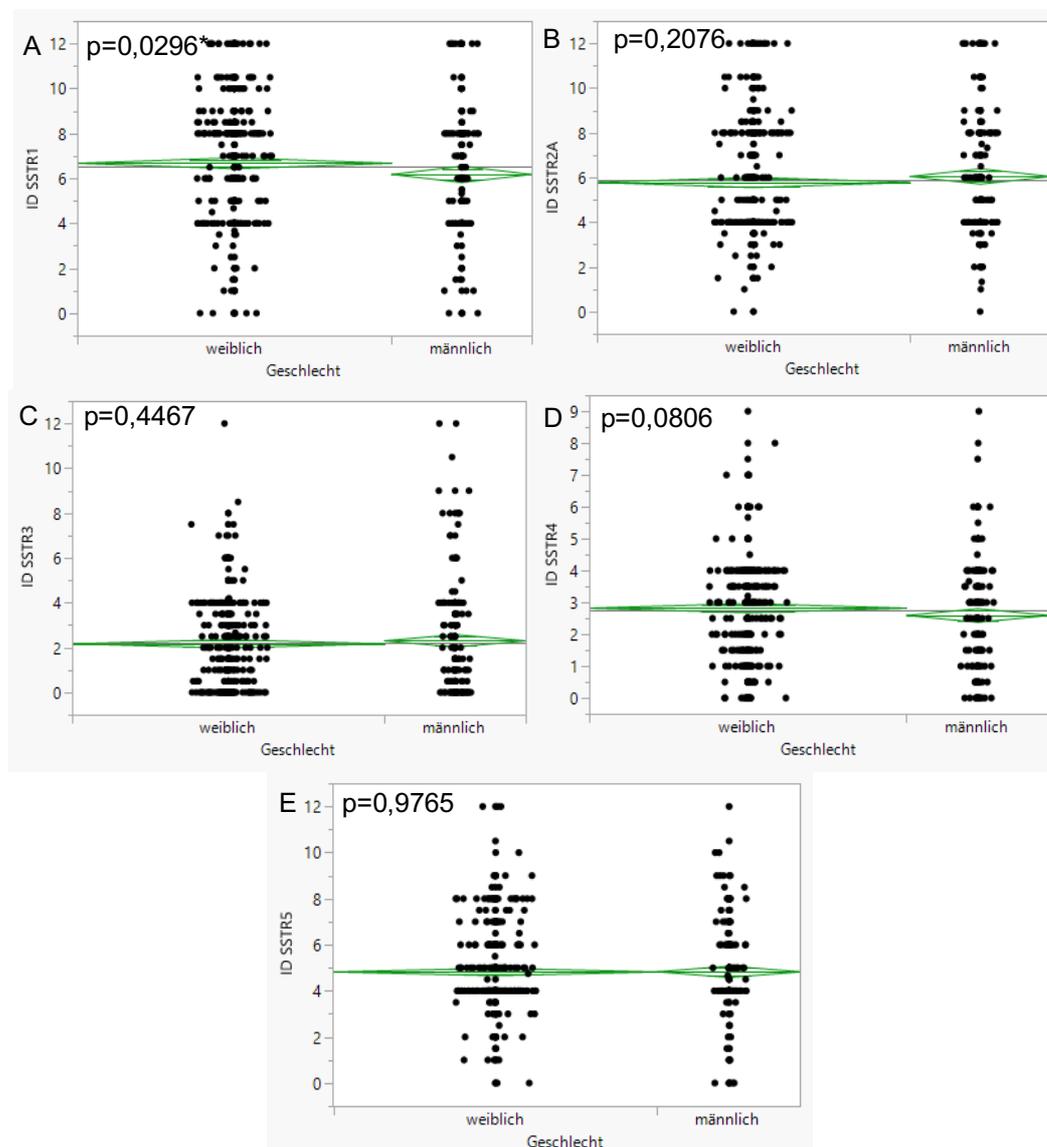


Abbildung 13: SSTR Expression nach Geschlecht. Signifikant höhere mittlere Expression von SSTR1 in Meningeomen von weiblichen Patienten im Vergleich zu Männern (A). Kein signifikanter Unterschied für SSTR2A (B), SSTR3 (C), SSTR4 (D) und SSTR5 (E). Basierend auf (Behling et al. 2021a); Sternchen (\*) kennzeichnet statistisch signifikante Ergebnisse (ANOVA)

### 3.3.2 Alter

Die Altersgrenzwerte, welche durch die CART Analyse bestimmt wurden, zeigten eine Spanne von 34,47 bis 72,45 Jahren. Es hat sich für die Rezeptortypen 1, 2A und 5 gezeigt, dass die Meningeome der Patienten, welche zum Resektionszeitpunkt älter als der bestimmte Grenzwert waren, eine signifikant höhere Expression des jeweiligen Rezeptors aufwiesen ( $p < 0,0001$ ,  $p = 0,0011$  respektive  $p = 0,0002$ ). Die Rezeptorsubtypen 3 und 4 zeigten dagegen bei den Patienten einen im Mittel höheren ID, welche zum Zeitpunkt der operativen Entfernung jünger als der ermittelte Grenzwert waren. Der Unterschied der Expression war bei beiden Typen statistisch signifikant ( $p < 0,0001$  bzw.  $p = 0,0005$ , Abbildung 14) (Behling et al. 2021a).

In einer bivariaten Varianzanalyse des Alters und der einzelnen SSTR-Subtypen, erhielt man für SSTR1, 3, 4 und 5 einen Mittelwertsunterschied zwischen den jeweiligen Altersgruppen ( $p = 0,0008$ ,  $p < 0,0001$ ,  $p = 0,0013$  bzw.  $p = 0,0192$ ). Wie auch in der ANOVA zeigt sich hier für SSTR1 und SSTR5 ein höherer Mittelwert für die älteren Patienten und für SSTR3 und SSTR4 dementsprechend für die jüngeren Patienten. Für SSTR2A konnte dagegen kein Unterschied nachgewiesen werden ( $p = 0,2108$ ). Abbildung 15 zeigt die entsprechenden Streudiagramme.

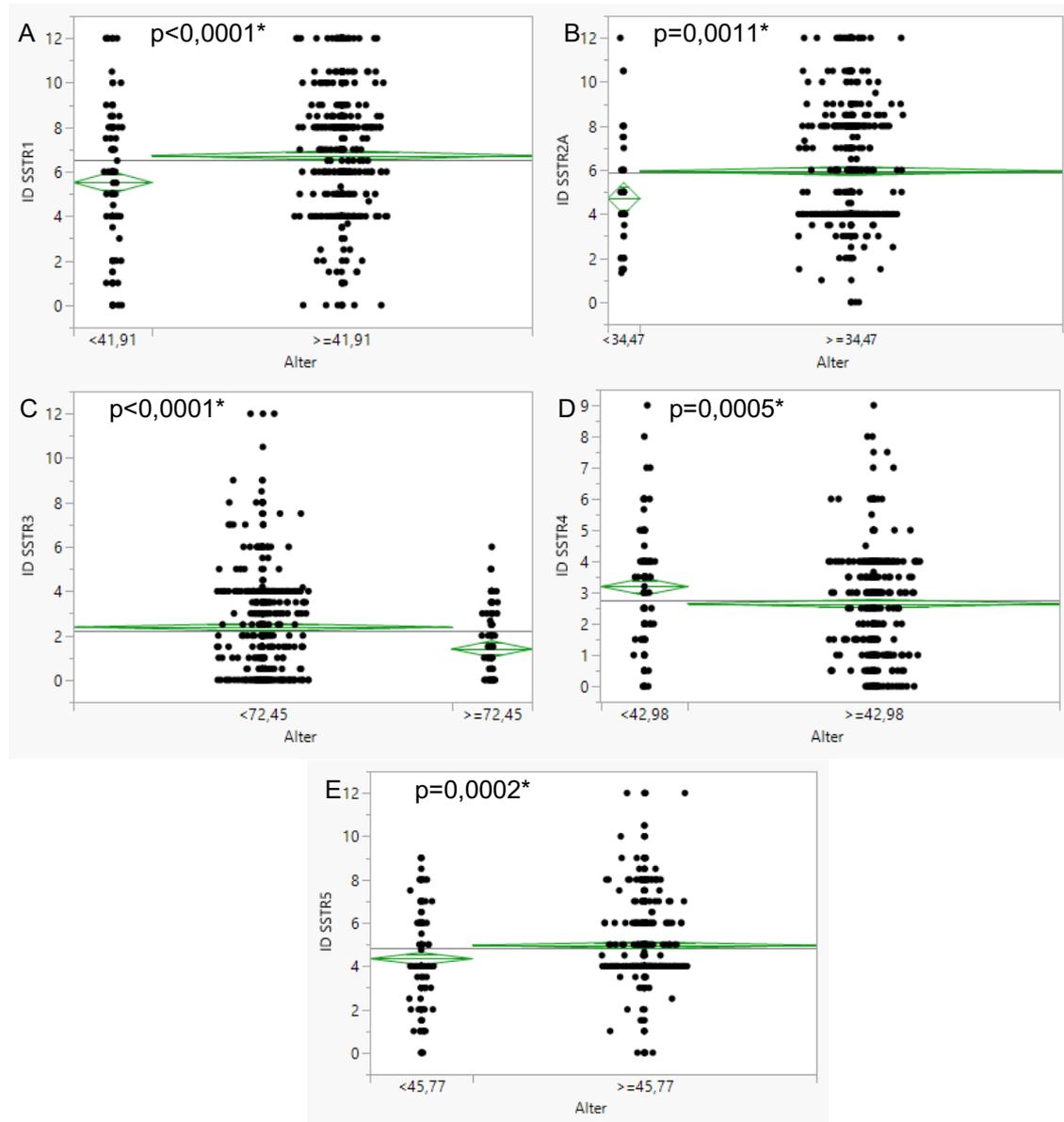


Abbildung 14: SSTR Expression in verschiedenen Altersgruppen. ANOVA der SSTR Expression bezogen auf verschiedene Altersgruppen, die mittels CART Analyse bestimmt wurden. Statistisch signifikante erhöhte mittlere Expression von SSTR1 (A), SSTR2A (B) und SSTR5 (E) in den Gruppen mit höherem Lebensalter und für SSTR3 (C) sowie SSTR4 (D) in den Gruppen mit geringerem Lebensalter. Basierend auf (Behling et al. 2021a); Sternchen (\*) kennzeichnet statistisch signifikante Ergebnisse (ANOVA)

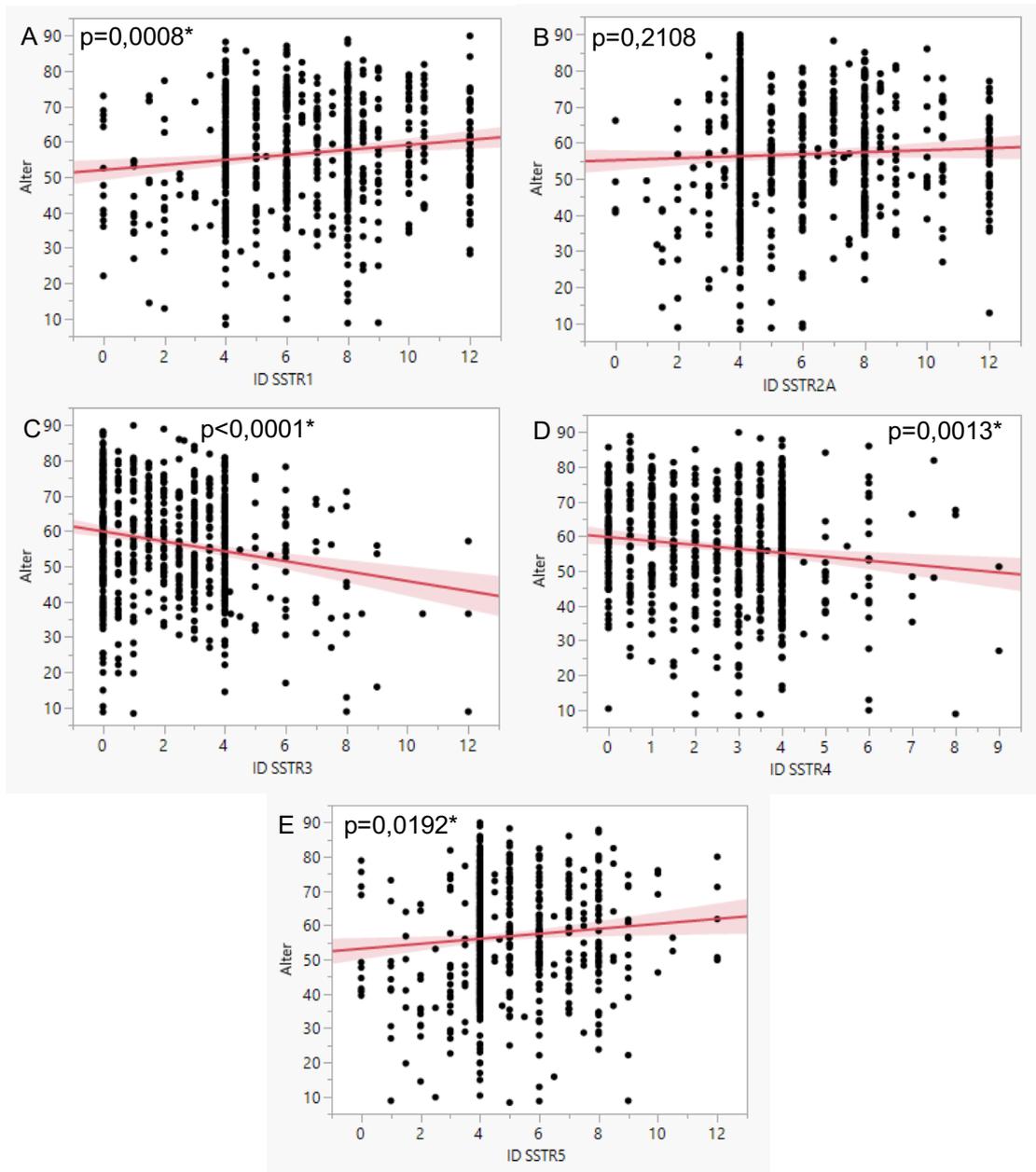


Abbildung 15: bivariate Varianzanalyse der SSTR Expression bezogen auf das Alter. Statistisch signifikant erhöhte mittlere Expression von SSTR1 (A) und SSTR5 (E) der älteren Patienten sowie SSTR3 (C) und SSTR4 (D) der jüngeren Patienten. Kein statistisch signifikanter Unterschied der Expression von SSTR2A (B) bezogen auf das Patientenalter. Basierend auf (Behling et al. 2021a); Sternchen (\*) kennzeichnet statistisch signifikante Ergebnisse

### 3.3.3 Primär- und Rezidivtumoren

Betreffend des Tumorstatus war ein signifikanter Unterschied bezüglich der Expression des SSTR1 zu sehen ( $p < 0,0001$ ). Primäre Tumore wiesen im Mittelwert eine Expression von 6,72 auf, wohingegen Tumorrezidive einen verminderten ID von, im Mittel, 5,46 zeigten. Bezüglich der Rezeptorsubtypen 2A, 3, 4 und 5 konnte kein Unterschied der Expressionsstärke in Primär- und Rezidivtumoren festgestellt werden ( $p = 0,3696$ ,  $p = 0,3610$ ,  $p = 0,2436$  bzw.  $p = 0,1503$ , siehe Abbildung 16) (Behling et al. 2021a).

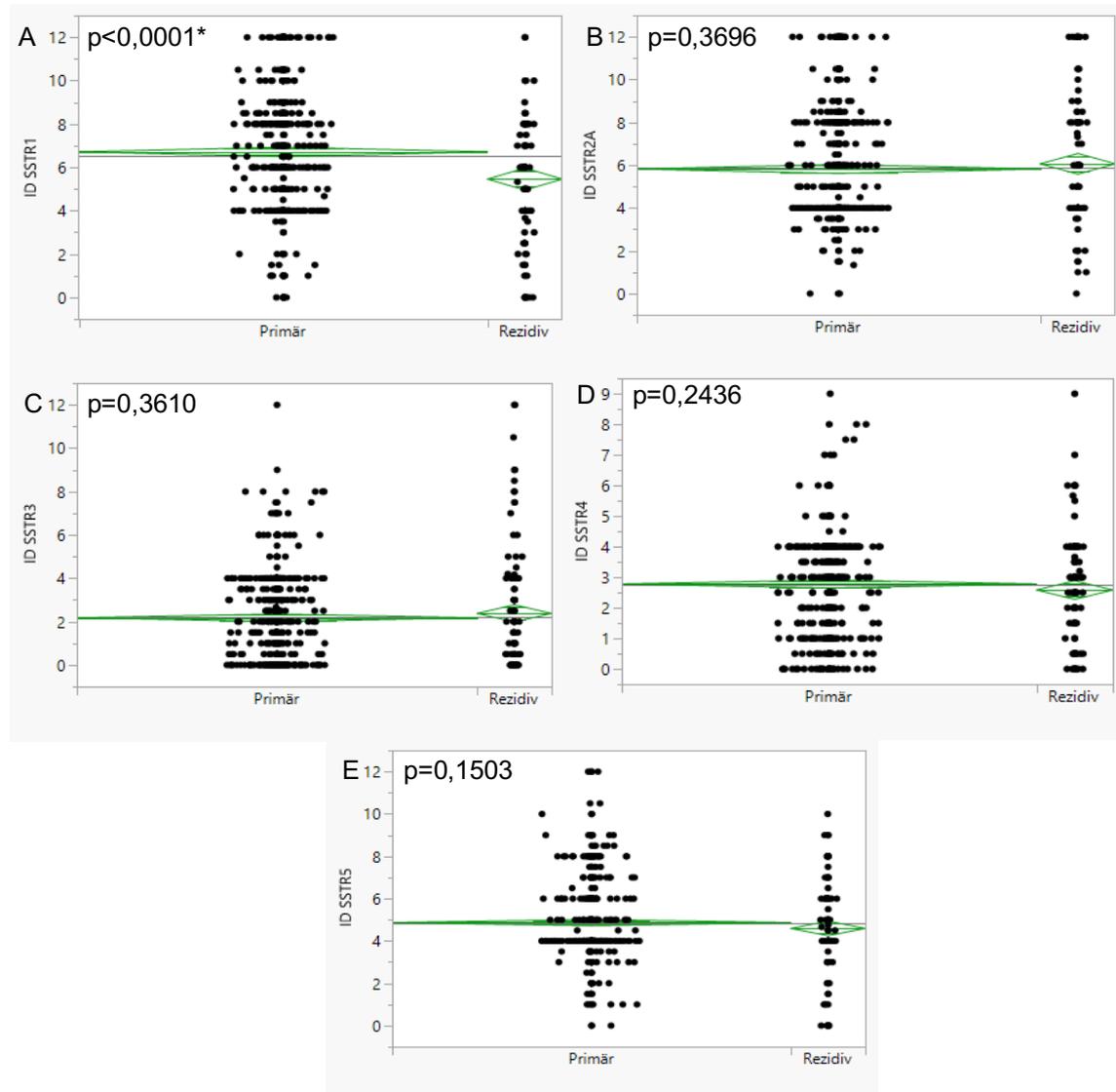


Abbildung: 16 SSTR Expression in Primär- und Rezidivtumoren. Signifikant erhöhte mittlere Expression von SSTR1 (A) in Primärtumoren, jedoch keine signifikanten Unterschiede bzgl. der Expression von SSTR2A (B), SSTR3 (C), SSTR4 (D) und SSTR5 (E) in Primär- und Rezidivtumoren. Basierend auf (Behling et al. 2021a); Sternchen (\*) kennzeichnet statistisch signifikante Ergebnisse (ANOVA)

#### 3.3.4 Radiotherapie

Meningeome, welche vor Resektion mit einer Radiotherapie behandelt wurden, wiesen einen signifikant geringeren ID der Subtypen SSTR1 und 5 auf. Der Mittelwert des ID für SSTR1 lag bei bestrahlten Tumoren bei 5,36 und bei nicht bestrahlten Tumoren bei 6,63 ( $p=0,0007$ ). Tumoren, die vorher eine Strahlentherapie erhalten hatten, wiesen für SSTR5 einen mittleren ID von 4,34 auf und Tumoren, die vor Resektion nicht mit einer Radiotherapie behandelt wurden, einen Wert von 4,87 ( $p=0,0340$ ). Es waren keine signifikanten Unterschiede der Expression von SSTR2A, 3 und 4 im Vergleich zu nicht vorbehandeltem Gewebe zu erkennen. Bestrahlte Tumoren zeigten einen ID für die mittlere Expression von SSTR2A von 6,09 und nicht bestrahlte Tumoren einen ID von 5,84 ( $p=0,4835$ ). Die Mittelwerte für SSTR3 und SSTR4 lagen bei bestrahlten Tumoren bei 2,09, bzw. 2,44 und bei nicht bestrahlten Tumoren bei 2,22, bzw. 2,78 ( $p=0,6414$ , respektive  $p=0,1291$ ) (Behling et al. 2021a). Die entsprechenden Streudiagramme sind Abbildung 17 zu entnehmen.

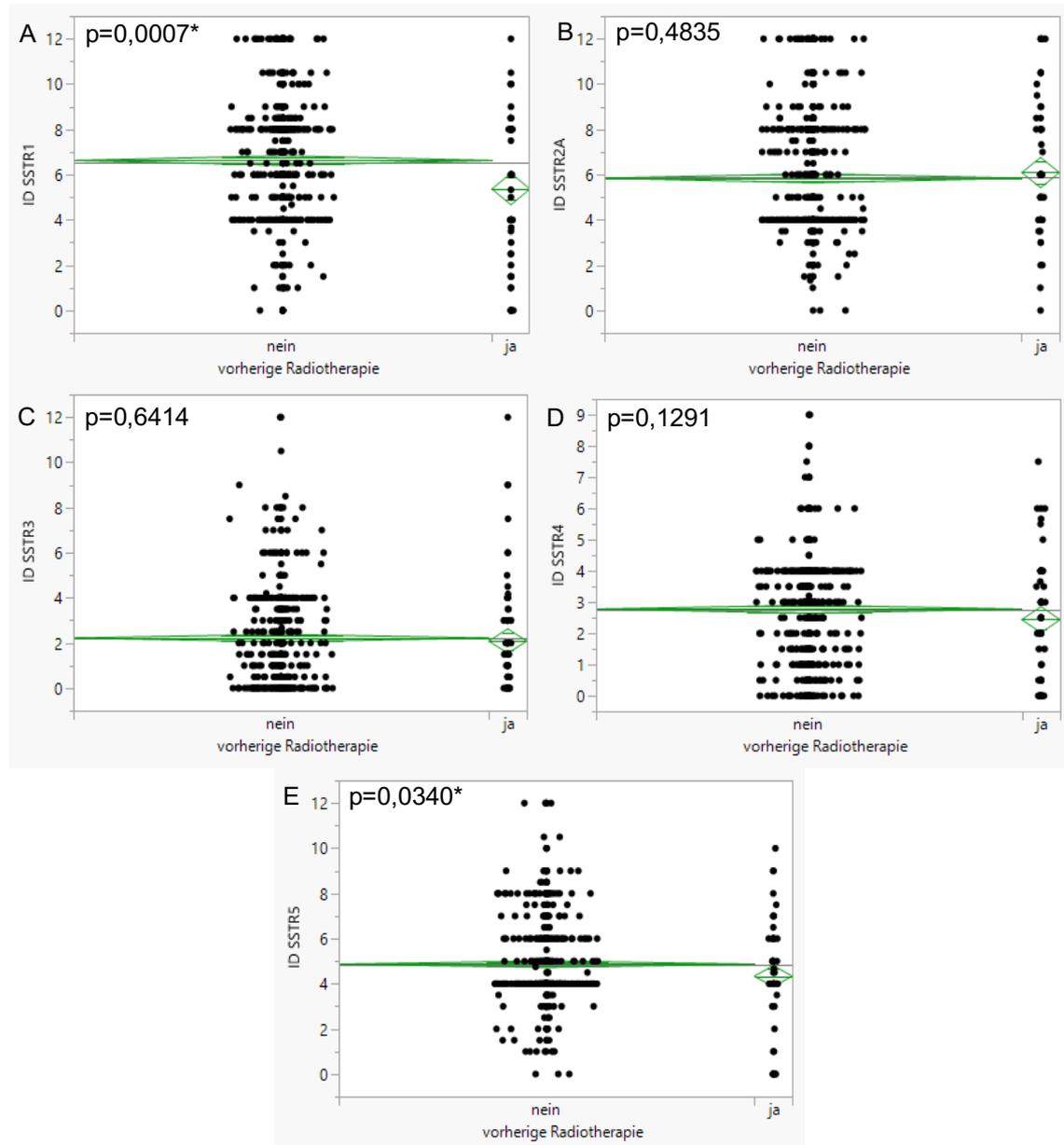


Abbildung 17: SSTR Expression in unbehandelten Meningeomen und Meningeomen die vor Resektion eine Radiotherapie erfahren haben. Signifikant erniedrigte Expression von SSTR1 (A) und SSTR5 (E) in vorherig bestrahlten Meningeomen. Keine signifikanten Unterschiede der Expression von SSTR2A (B), SSTR3 (C) und SSTR4(D) in bestrahlten und nicht bestrahlten Meningeomen. Basierend auf (Behling et al. 2021a); Sternchen (\*) kennzeichnet statistisch signifikante Ergebnisse (ANOVA)

### 3.3.5 Neurofibromatose Typ 2 assoziierte Meningeome

Eine wichtige Gruppe von Patienten sind jene, welche unter einer NF2 leiden. Die Meningeome, welche mit dieser Erkrankung in Zusammenhang stehen, zeigten signifikante Unterschiede in der Expression der einzelnen SSTRs. Hierbei ist aufgefallen, dass die Subtypen 1, 2A und 5 einen geringeren ID in NF2 assoziierten Meningeomen aufwiesen als in sporadischen Meningeomen. SSTR1 präsentierte den größten Unterschied mit einem Mittelwert von 6,73 bei sporadischen und 4,62 bei NF2 assoziierten Meningeomen ( $p < 0,0001$ ). Gefolgt wurde dies von SSTR5. Dieser wies bei NF2 Patienten einen Mittelwert von 3,92 auf und zeigte dagegen in sporadischen Meningeomen einen mittleren ID von 4,93 ( $p < 0,0001$ ). SSTR2A wies indes nur einen knapp signifikanten Unterschied auf. Der mittlere ID lag bei sporadischen Meningeomen bei 5,95 und bei NF2 assoziierten bei 5,04 ( $p = 0,0049$ ). Die Subtypen SSTR3 und 4 zeigten hingegen eine signifikant stärkere Expression in Meningeomen von NF2 Patienten als in sporadischen Meningeomen. Hierbei lag der mittlere ID für SSTR3 bei NF2 assoziierten Meningeomen bei 3,8 und bei sporadischen Meningeomen bei 2,04 ( $p < 0,0001$ ). Der Mittelwert für SSTR4 lag bei NF2 Patienten bei 3,62 und Patienten mit sporadischen Meningeomen bei 2,65 ( $p < 0,0001$ ) (Behling et al. 2021a). Abbildung 18 zeigt die Diagramme der entsprechenden ANOVA.

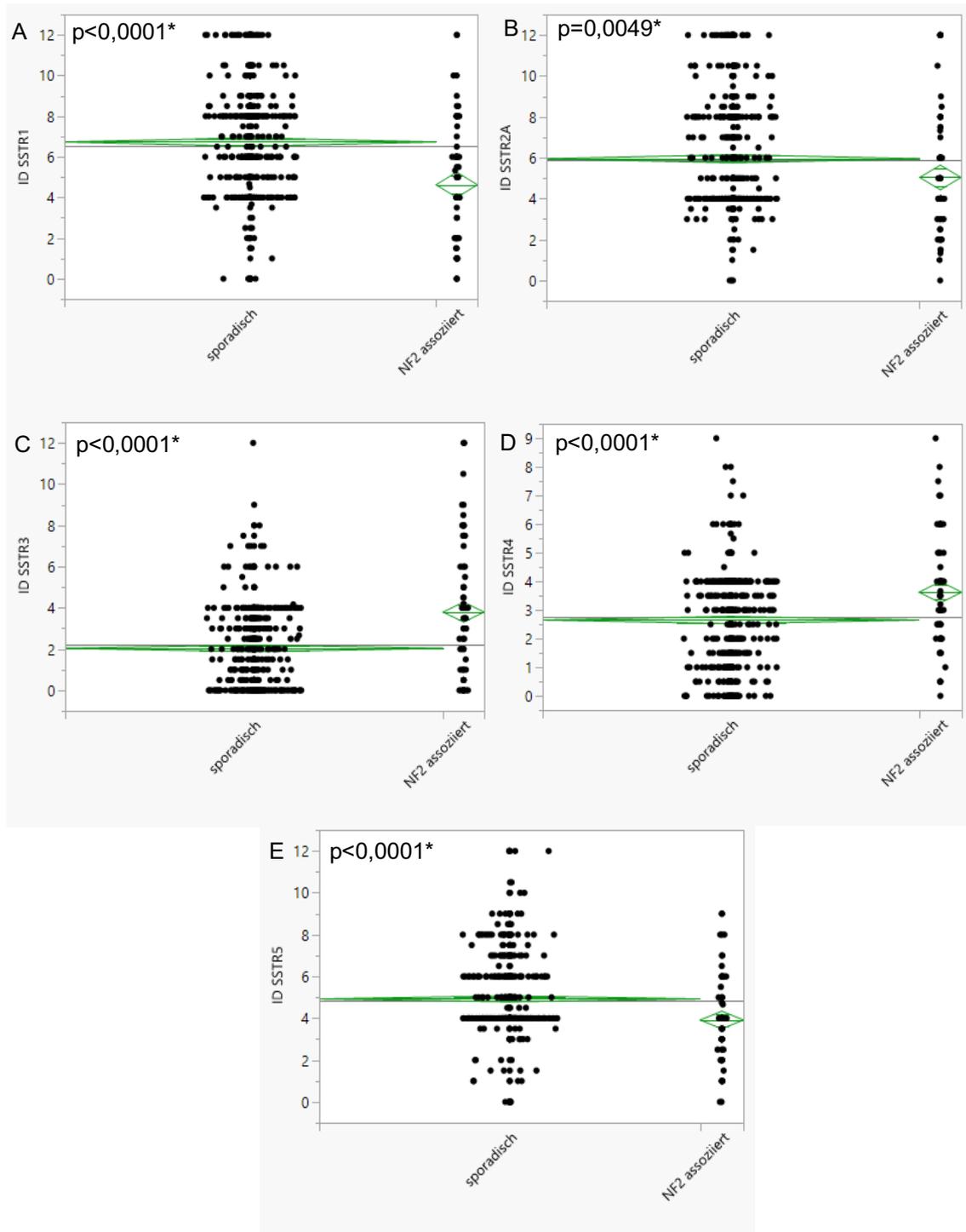


Abbildung 18: SSTR Expression in sporadischen Meningeomen und NF2 assoziierten Meningeomen. Signifikant erhöhte Mittelwerte der Expression von SSTR1 (A), SSTR2A (B) und SSTR5 (E) in sporadischen Meningeomen. Dagegen signifikant höhere Expression von SSTR3 (C) und SSTR4 (D) in NF2 assoziierten Meningeomen (Behling et al. 2021a); Sternchen (\*) kennzeichnet statistisch signifikante Ergebnisse (ANOVA)

### 3.3.6 Meningeomatosis cerebri

Eine weitere relevante Subgruppe sind jene Patienten, welche unter einer Meningeomatosis cerebri leiden. Die meisten dieser Patienten haben ebenso eine NF2. Vergleicht man die gesamte Gruppe der Patienten mit einer Meningeomatosis cerebri, mit der Gruppe von Patienten, welche ein singuläres Meningeom aufweisen, lassen sich signifikante Unterschiede im ID der Subtypen SSTR1, 3, 4 und 5 aufweisen. SSTR1 und SSTR5 hatten einen höheren ID in sporadischen Meningeomen (6,84, bzw. 4,99) als in Tumoren die einer Meningeomatosis cerebri entstammten (4,49, bzw. 3,81, jeweils  $p < 0,0001$ ). Bei SSTR3 und SSTR4 verhielt sich dies andersherum. Der mittlere ID von SSTR3 in Meningeomatosis Fällen lag bei 4,02 und in sporadischen Meningeomen bei 1,92 ( $p < 0,0001$ ). SSTR4 wies in Tumoren einer Meningeomatosis cerebri einen Mittelwert von 3,77 und in singulären Meningeomen einen Wert von 2,59 auf ( $p < 0,0001$ ). Lediglich der SSTR2A zeigt in den beiden Gruppen eine ähnliche Expression, mit einer mittleren Expression von 5,93 in sporadischen Meningeomen und 5,45 in Tumoren assoziiert mit einer Meningeomatosis cerebri ( $p = 0,0923$ ). Abbildung 19 zeigt die zugehörigen Streudiagramme.

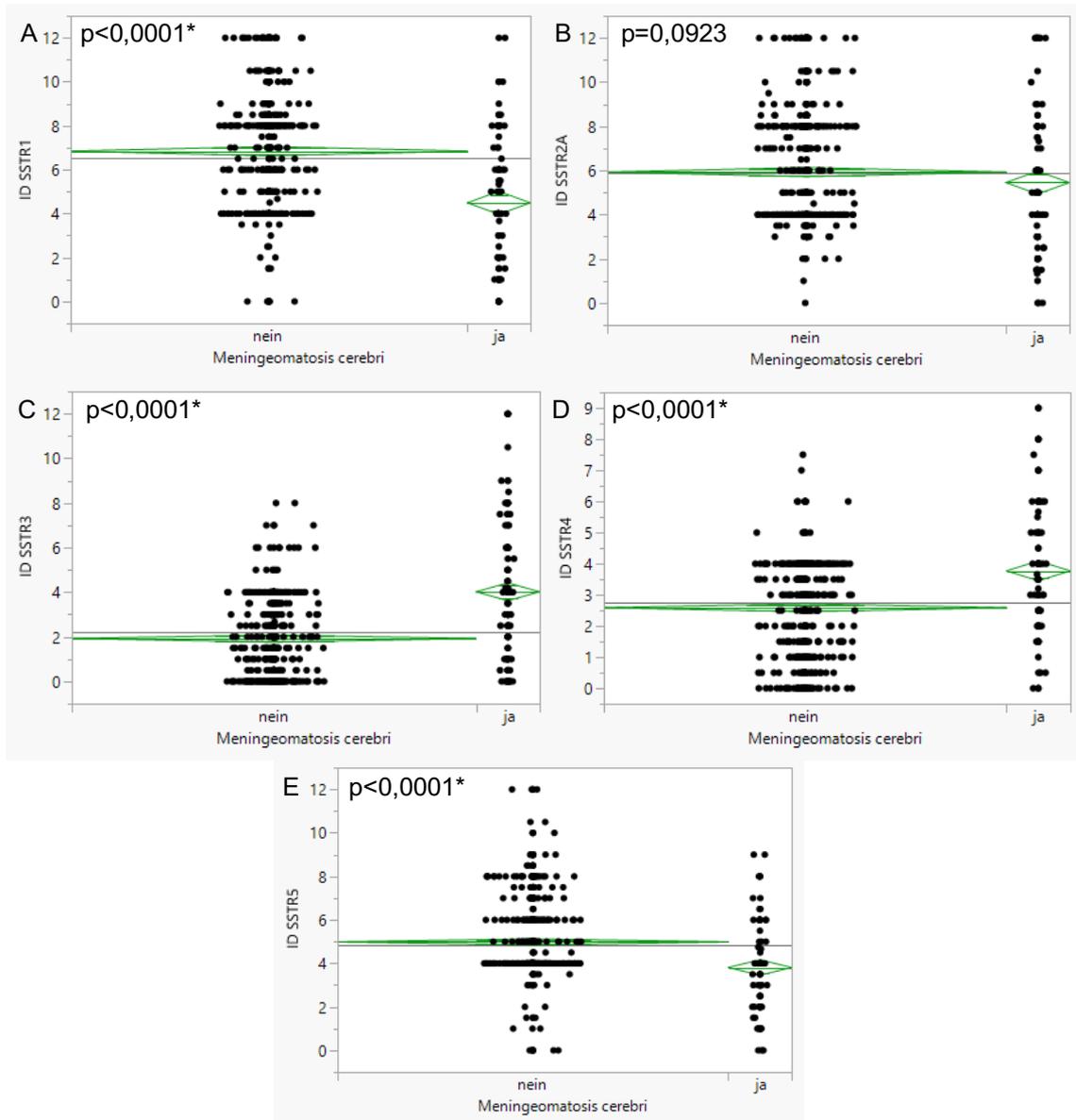


Abbildung 19: SSTR Expression in sporadischen Meningeomen und der Meningeomatosi cerebri. SSTR1 (A) und SSTR5 (E) weisen in sporadischen Meningeomen eine signifikant erhöhte mittlere Expression auf. SSTR3 (C) und SSTR4 (D) haben eine signifikant erhöhte Expression in Tumoren aus einer Meningeomatosi cerebri. SSTR2A weist keine signifikanten Unterschiede in beiden Gruppen auf. Sternchen (\*) kennzeichnet statistisch signifikante Ergebnisse (ANOVA)

### 3.3.7 Lokalisation

Der ID zeigte auch deutliche Unterschiede bezüglich der Lokalisation der Meningeome. Spinale Meningeome exprimierten die Subtypen SSTR1, 4 und 5 am stärksten. Führend war hier der SSTR1 mit einem Mittelwert von 8,1 im Vergleich zu Falx-/Konvexitätsmeningeomen und Schädelbasismeningeomen mit Mittelwerten von 5,85 und 6,74 ( $p < 0,0001$ ). Folgend war der Subtyp SSTR5 mit einem Mittelwert von 5,67 spinal, zu vergleichsweise 4,52 und 4,9 an der Falx/Konvexität bzw. Schädelbasis ( $p < 0,0001$ ). Auch der SSTR4 war in spinalen Meningeomen im Mittel (3,28) in stärkerer Expression vorzufinden als an den beiden anderen Lokalisationen (Falx/Konvexität 2,58, Schädelbasis 2,78,  $p < 0,0001$ ). SSTR2A wies die höchste Expression in Schädelbasismeningeomen mit einem Mittelwert von 6,2, auf. Der ID lag an der Falx/Konvexität bei 5,64, spinal bei 4,95 und zeigte somit signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen ( $p = 0,0003$ ). Der SSTR3 zeigte insgesamt den schwächsten ID und war von den drei Gruppen an der Schädelbasis im Mittel am stärksten ausgeprägt (2,65, Falx/Konvexität 1,74, spinal 1,74,  $p < 0,0001$ ) (Behling et al. 2021a). Die Diagramme der ANOVA hierzu sind in Abbildung 20 dargestellt.

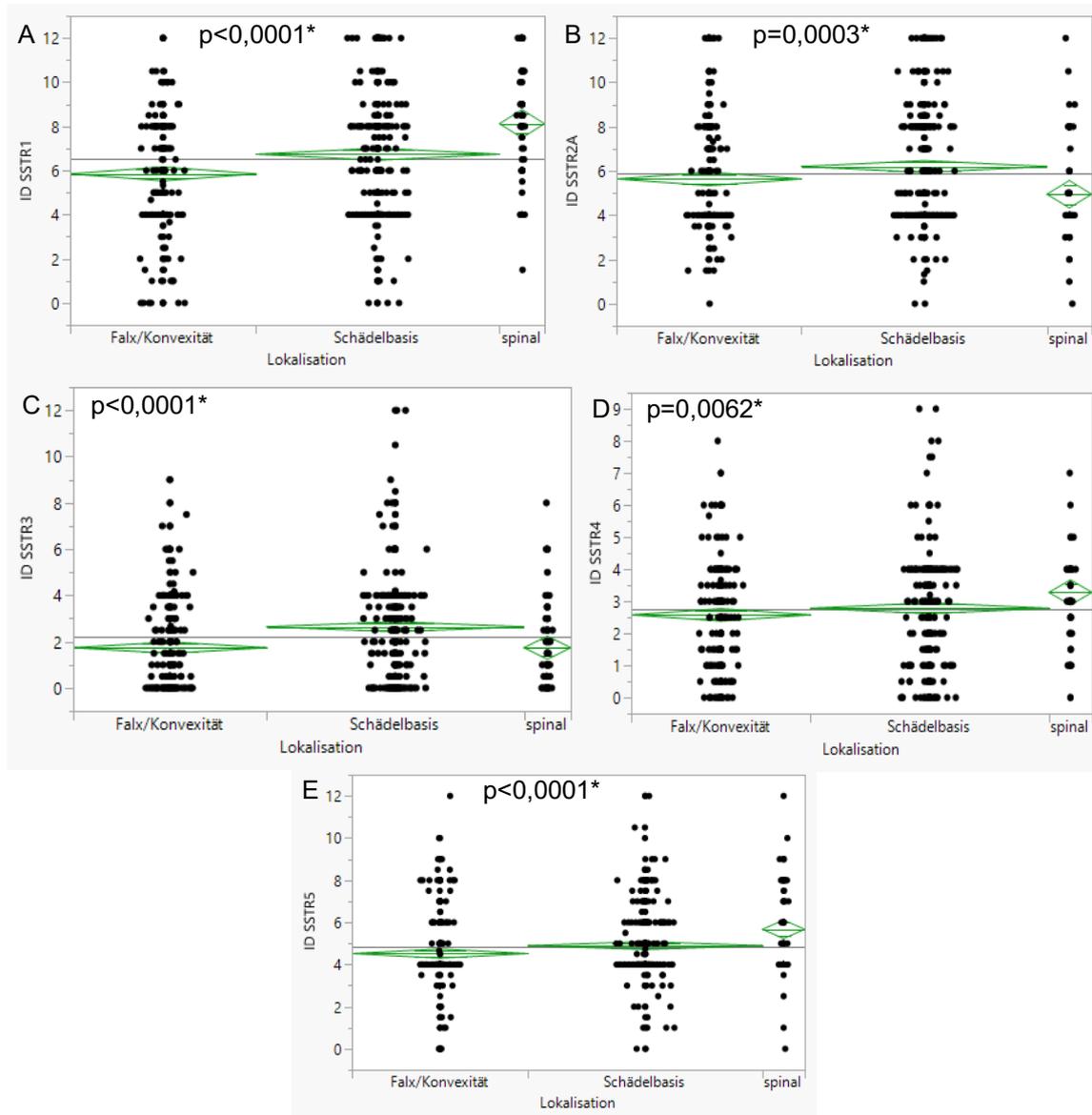


Abbildung 20: SSTR Expression in verschiedenen Lokalisationen. Lokalisation der Meningeome aufgeteilt in Falx/Konvexität, Schädelbasis und spinal. SSTR1 (A), SSTR4 (D) und SSTR5 (E) weisen die signifikant höchste Expression in spinalen Meningeomen auf. SSTR2A (B) und SSTR3 (C) dagegen werden signifikant am stärksten in Schädelbasis-Meningeomen exprimiert. (Behling et al. 2021a); Sternchen (\*) kennzeichnet statistisch signifikante Ergebnisse (ANOVA)

### 3.3.8 WHO-Klassifikation

Zwischen den verschiedenen Stufen der WHO-Klassifikation konnten für die SSTR-Subtypen 1, 2A, 4 und 5 signifikante Unterschiede festgestellt werden. SSTR1 und 4 zeigten von Grad 1, über Grad 2, nach Grad 3, eine kontinuierliche Verringerung der Rezeptorexpression. SSTR1 wies für WHO Grad 1 einen mittleren ID von 6,77, für Grad 2 von 5,62 und für Grad 3 von 4,65 auf ( $p < 0,0001$ ). Der mittlere ID des SSTR4 verringerte sich von Grad 1 Meningeomen von 2,85, über Grad 2 mit 2,37, zu Grad 3 mit 1,98 ( $p = 0,0011$ ). SSTR2A wies im Mittel den höchsten ID für Grad 2 (6,49) im Vergleich zu Grad 1 und Grad 3 auf (5,75 bzw. 5,48,  $p = 0,0160$ ). Der ID fiel für den SSTR5 für die WHO Grad 3 Meningeome am geringsten aus (3,30). Grad 1 und Grad 2 zeigten eine höhere Expressionsstärke (4,89 bzw. 4,77,  $p = 0,0003$ ). Für SSTR3 konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen WHO-Graden festgestellt werden (mittlerer ID WHO Grad 1 2,22, Grad 2 2,19, Grad 3 2,  $p = 0,8841$ ). Eine detaillierte Auflistung aller Werte ist in Tabelle 11 zu finden und die entsprechenden Diagramme in Abbildung 21 (Behling et al. 2021a).

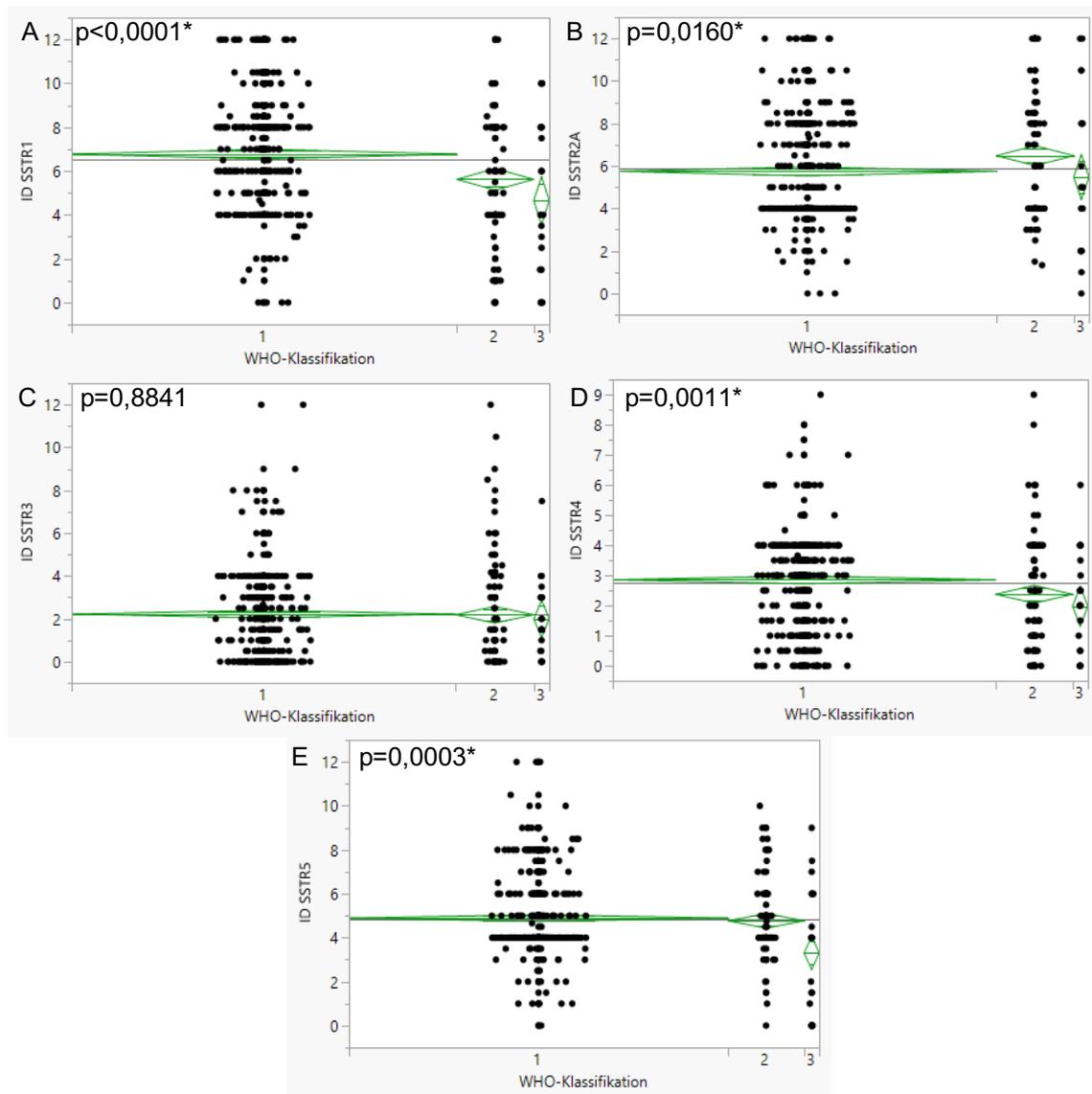


Abbildung 21: SSTR Expression in Grad 1-3 der WHO-Klassifikation. Eine signifikante Abnahme der Rezeptorexpression konnte für SSTR1 (A) und SSTR4 (D) festgestellt werden. SSTR2A (B) zeigte die stärkste Expression in Grad 2 Meningeomen. Signifikant am geringsten war die Expression von SSTR5 (E) in Grad 3 Meningeomen. Für SSTR3 (C) konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. (Behling et al. 2021a); Sternchen (\*) kennzeichnet statistisch signifikante Ergebnisse (ANOVA)

### 3.3.9 Histologische Subtypen

Die Stärke des ID war zwischen den histologischen Subtypen der Meningeome sehr variabel. Alle Werte dazu lassen sich Tabelle 12 detailliert entnehmen. Auffällig war, dass sekretorische Meningeome die höchsten Mittelwerte der Expression der Rezeptorsubtypen SSTR1, 2A und 3 aufwiesen (9,79, 9,57 bzw. 3,73 mit  $p < 0,0001$ ,  $p < 0,0001$  bzw.  $p = 0,0011$ ; vergleichend hierzu die Gesamt-Mittelwerte der Rezeptorexpression SSTR1 6,52, SSTR2A 5,86 und SSTR3 2,21). SSTR4 und 5 zeigten dagegen die stärkste Expression in angiomatösen Meningeomen (3,63 bzw. 6,88 mit  $p = 0,0085$  bzw.  $p < 0,0001$ ; Gesamt-Mittelwerte der Rezeptorexpression SSTR4 2,75 und SSTR5 4,82). Auffallend innerhalb der Gruppe der WHO Grad 2 Meningeome war, dass der Subtyp chordoid einen höheren ID für SSTR1 und 2A (7,2 und 8,25), im Vergleich zu atypischen Meningeomen (ID 5,13 bzw. 6,42) aufwies (jeweile  $p < 0,0001$ ). Anaplastische und rhabdoide Meningeome besaßen die geringste Expression innerhalb aller histologischen Subtypen für SSTR1, 4 und 5 mit einem ID von jeweils 4,68, 2 und 3,59, bzw. 4,58, 1,92 und 2,5 ( $p < 0,0001$ ,  $p = 0,0085$ , bzw.  $p < 0,0001$ ). Rhabdoide Meningeome zeigten ebenfalls für SSTR2A den geringsten Mittelwert mit einem ID von 4 ( $p < 0,0001$ ). SSTR3 erlangte in allen Meningeom-Subtypen nur einen ID im unteren Bereich. Der höchste Wert seiner Expression lag im Mittel bei 3,73 in sekretorischen Meningeomen. Die geringsten Werte traten mit 1,26 und 1,35 in nicht weiter spezifizierbaren Meningeomen (not otherwise specified = NOS) und mikrozystischen Meningeomen auf ( $p = 0,0011$ ) (Behling et al. 2021a).

Tabelle 12: ANOVA der histologische Subtypen hinsichtlich der Expression der SSTR (Behling et al. 2021a); Sternchen (\*) kennzeichnet statistisch signifikante Ergebnisse

Histologische Subtypen	SSTR1		SSTR2A		SSTR3		SSTR4		SSTR5	
	MW (95%KI)	p-Wert	MW (95%KI)	p-Wert	MW (95%KI)	p-Wert	MW (95%KI)	p-Wert	MW (95%KI)	p-Wert
WHO 1		<0,0001*		<0,0001*		0,0011*		0,0085*		<0,0001*
Fibroblastisch	6,16 (5,46-6,85)		4,06 (3,44-4,69)		1,54 (0,97-2,11)		2,69 (2,25-3,13)		4,09 (3,61-4,57)	
Meningotheliomatös	6,79 (6,52-7,07)		5,87 (5,62-6,12)		2,31 (2,08-2,53)		2,97 (2,8-3,14)		5,05 (4,86-5,24)	
Transitional	5,82 (5,3-6,35)		4,57 (4,09-5,05)		2,11 (1,68-2,54)		2,42 (2,09-2,76)		4,38 (4,01-4,75)	
Psammomatös	8,79 (7,58-10,01)		4,65 (3,54-5,76)		1,62 (0,62-2,62)		3,35 (2,58-4,13)		5,29 (4,44-6,15)	
Angiomatös	7,50 (6,25-8,75)		7,91 (6,77-9,05)		1,97 (0,94-3,0)		3,63 (2,83-4,42)		6,88 (6,0-7,75)	
Sekretorisch	9,79 (8,94-10,63)		9,57 (8,80-10,34)		3,73 (3,03-4,43)		2,67 (2,13-3,21)		4,34 (3,75-4,94)	
Mikrozystisch	6,05 (4,47-7,63)		7,85 (6,41-9,29)		1,35 (0,05-2,66)		2,56 (1,49-3,62)		5,95 (4,84-7,06)	
Lymphoplasmazellreich	8,0		4,0		1,0		2,5		4,0	
Metaplastisch	6,2 (4,62-7,78)		4,85 (3,41-6,29)		2,05 (0,75-3,36)		2,50 (1,49-3,51)		5,20 (4,09-6,31)	

## 3. Ergebnisse

NOS	5,79 (4,77-6,81)		5,86 (4,95-6,77)		1,26 (0,44-2,09)		2,46 (1,82-3,1)		5,48 (4,78-6,18)	
WHO 2										
Atypisch	5,13 (4,58-5,67)		6,42 (5,92-6,91)		2,38 (1,94-2,83)		2,42 (2,08-2,77)		4,58 (4,2-4,96)	
Klarzellig	-		-		-		-		-	
Chordoid	7,2 (5,62-8,78)		8,25 (6,81-9,69)		1,95 (0,65-3,26)		2,10 (1,09-3,11)		5,17 (4,0-6,34)	
WHO 3										
Anaplastisch	4,68 (3,46-5,89)		6,0 (4,89-7,11)		1,76 (0,76-2,77)		2,0 (1,23-2,77)		3,59 (2,74-4,44)	
Papillär	-		-		-		-		-	
Rhabdoid	4,58 (2,54-6,63)		4,0 (4,14-5)		2,67 (0,98-4,35)		1,92 (0,62-3,22)		2,50 (1,07-3,93)	

### 3.4 Prognostischer Einfluss verschiedener Kenngrößen auf die Ausbildung eines Rezidivs

Die Ausbildung eines Rezidivs ist bei Meningeomen von verschiedenen Faktoren abhängig, wie bspw. des WHO-Grades oder des Resektionsausmaßes. Um diese Faktoren in der Patientenkohorte zu untersuchen und deren prognostischen Einfluss zu ermitteln, wurde eine uni-, als auch eine multivariate Analyse durchgeführt, wobei der Einfluss der Expression der SSTRs im Fokus stand. Von den 726 Patienten der Kohorte konnten 60 Patienten nicht für die Auswertung bzgl. des prognostischen Einflusses auf die Ausbildung eines Rezidivs herangezogen werden, da entsprechende Daten über die Nachsorge nicht vorlagen. Letztlich konnten 666 Patienten in die Statistik einbezogen werden. Von den verbliebenen Patienten wurde bei 137 (20,57%) ein Rezidiv beobachtet. Die restlichen 529 Patienten (79,43%) waren ohne Tumorrezidiv. Die Beobachtungszeiträume waren sehr variabel und hatten eine Spanne von 1,13 Monaten bis zu 195,58 Monaten. Im Mittel lag der Beobachtungszeitraum bei 27,72 Monaten (Fodi et al. 2021).

#### 3.4.1 Prognostischer Einfluss klinischer Faktoren

Der prognostische Einfluss klinischer Faktoren wurde in einer univariaten Ereigniszeitanalyse anhand der Kaplan-Meier-Methode und des Log-Rang Tests dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine Überprüfung durch den Chi-Quadrat-Test. Die gewählten Kenngrößen beinhalten das Geschlecht, das Alter zum Zeitpunkt der Resektion, die Assoziation zu einer NF2 oder einer Meningeomatosis cerebri und der Status eines Rezidiv- bzw. Primärtumors. Ebenso wurde der Bezug zu einer vorherigen, bzw. adjuvanten Radiotherapie, dem WHO- sowie dem Simpson-Grad und der Lokalisation des Meningeoms analysiert. Die univariaten Untersuchungen der einzelnen Faktoren werden in den folgenden Abschnitten separat dargestellt. Die vollständigen Werte aller klinischer Faktoren können in Tabelle 13 eingesehen werden (Fodi et al. 2021).

Tabelle 13: Univariate Analyse prognostischer Parameter (Fodi et al. 2021); Sternchen (\*) kennzeichnet statistisch signifikante Ergebnisse

Kenngröße	Anzahl	Tumorrezidiv N (%)		p-Wert Pearson Chi-Quadrat	p-Wert Log-Rang
		ja	nein		
Geschlecht	666			<0,0001*	<0,0001*
Weiblich	462	67 (14,5)	395 (85,5)		
Männlich	204	70 (34,31)	134 (65,69)		
Alter (CART)	666			<0,0001*	0,0018*
<39,48	91	35 (38,46)	56 (61,54)		
≥39,48	575	102 (17,74)	473 (82,26)		
Rezidiv	666			<0,0001*	<0,0001*
Primär	562	71 (12,63)	491 (87,37)		
Rezidiv	104	66 (63,46)	38 (36,54)		
Vorherige RT	666			<0,0001*	<0,0001*
Ja	58	43 (74,14)	15 (25,86)		
Nein	608	94 (15,46)	514 (84,54)		
Adjuvante RT	666			0,5925	0,5133
Ja	33	8 (24,24)	25 (75,76)		
Nein	633	129 (20,38)	504 (79,62)		
NF2	666			<0,0001*	0,0292*
Ja	62	27 (43,55)	35 (56,45)		
Nein	604	110 (18,21)	494 (81,79)		
Meningeomatosis cerebri	666			<0,0001*	0,0080*
Ja	90	41 (45,56)	49 (54,44)		
Nein	576	96 (16,67)	480 (83,33)		
Lokalisation	666			0,0111*	0,1185
Falx/Konvexität	265	63 (23,77)	202 (76,23)		
Schädelbasis	340	70 (20,59)	270 (79,41)		
spinal	61	4 (6,56)	57 (93,44)		
WHO-Grad	666			<0,0001*	<0,0001*
1	538	64 (11,90)	474 (88,10)		
2	106	54 (50,94)	52 (49,06)		
3	22	19 (86,36)	3 (13,64)		
Simpson-Grad	657			<0,0001*	<0,0001*
<4	466	64 (13,73)	402 (86,27)		
≥4	191	72 (37,70)	119 (62,30)		

### 3.4.1.1 Geschlecht

Das rezidivfreie Überleben in Abhängigkeit des Geschlechts zeigte einen signifikanten Unterschied. Männer waren mit 34,31% deutlich häufiger von einem Rezidiv betroffen im Vergleich zu Frauen, mit 14,5%. Die Signifikanz zeigte sich im Pearson Chi-Quadrat-, als auch im Log-Rang-Test (jeweils  $p < 0,0001$ ). Die Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 22 dargestellt.

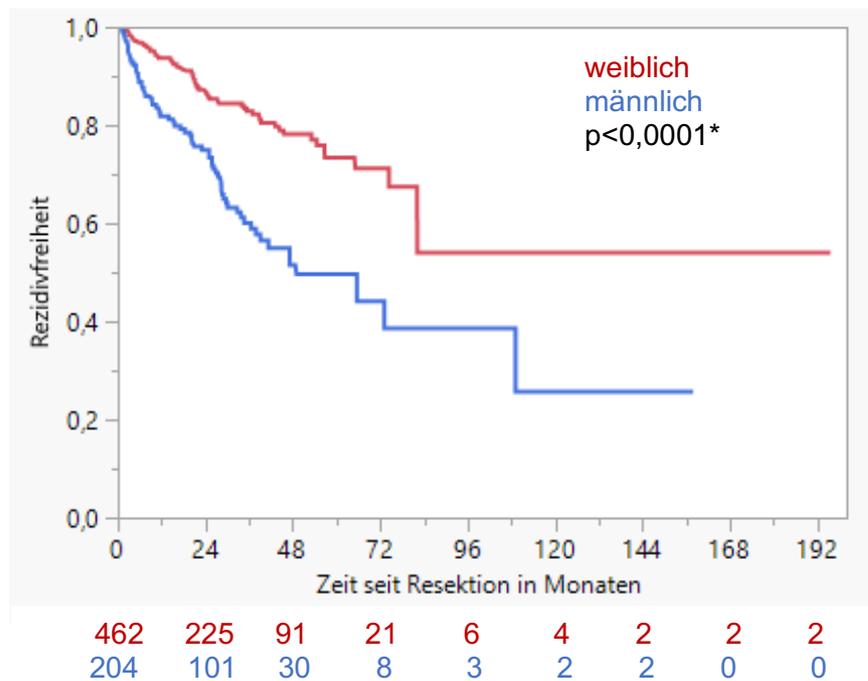


Abbildung 22: Univariate Analyse des prognostischen Einflusses des Geschlechts dargestellt anhand einer Kaplan-Meier-Kurve. Das männliche Geschlecht weist hierbei einen ungünstigen Verlauf auf (Fodi et al. 2021); Sternchen (\*) kennzeichnet statistisch signifikante Ergebnisse

### 3.4.1.2 Alter

Um das Alter bezüglich eines Rezidivs besser beurteilen zu können, wurde eine CART-Analyse durchgeführt. Hierdurch wurde der bestmögliche Trennwert für das Alter, bezogen auf das Auftreten eines Rezidivs, bestimmt. Dieser Wert lag bei 39,48 Jahren. Durch die Ereigniszeitanalyse konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden. Jüngere Patienten (<39,48 Jahre) zeigten einen prognostisch ungünstigeren Verlauf (Pearson Chi-Quadrat  $p < 0,0001$ , Log-Rang  $p = 0,0018$ , siehe Abbildung 23) (Fodi et al. 2021).

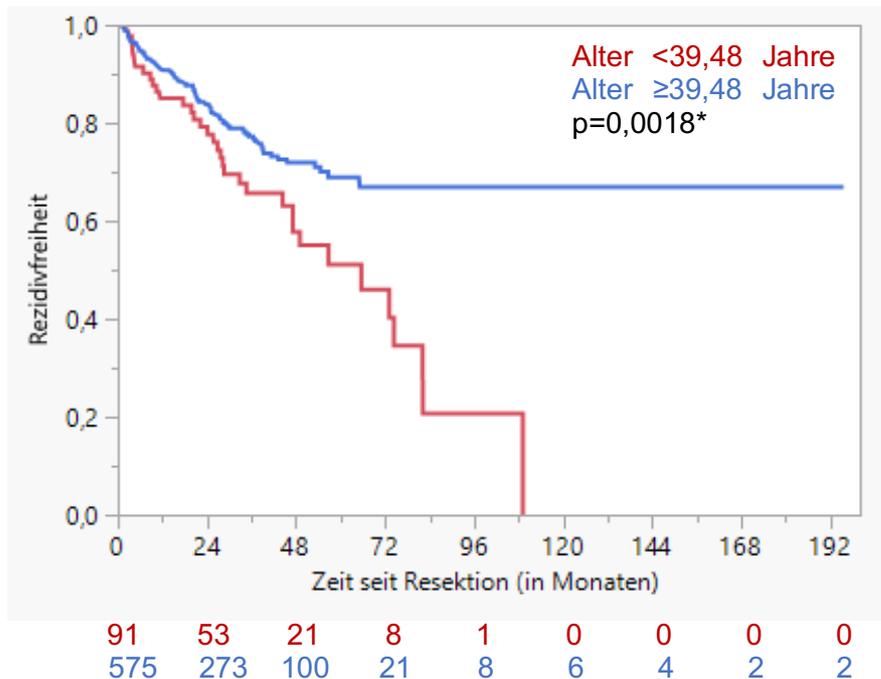


Abbildung 23: Univariate Analyse des prognostischen Einflusses des Alters dargestellt anhand einer Kaplan-Meier-Kurve. Das Alter <39,48 Jahre erwies sich als prognostisch ungünstig (Fodi et al. 2021); Sternchen (\*) kennzeichnet statistisch signifikante Ergebnisse

#### 3.4.1.3 Primär- und Rezidivtumoren

Betrachtet man den Pearson Chi-Quadrat Test und die Ereigniszeitanalyse hinsichtlich der Ausbildung eines Rezidivs, bzw. eines Re-Rezidivs, aus einem Primär-, respektive Rezidivtumor, lässt sich ein signifikanter Unterschied feststellen (jeweils  $p < 0,0001$ ). Hierbei entwickelten die Patienten, welche bereits unter einem Rezidivtumor litten, häufiger ein erneutes Rezidiv, als die Patienten, die zum ersten Mal an einem Meningeom operativ behandelt wurden. Ebenso zeigte sich ein prognostisch ungünstiger Verlauf für die Patienten mit einem Rezidivmeningeom (Fodi et al. 2021). Abbildung 24 zeigt die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve.

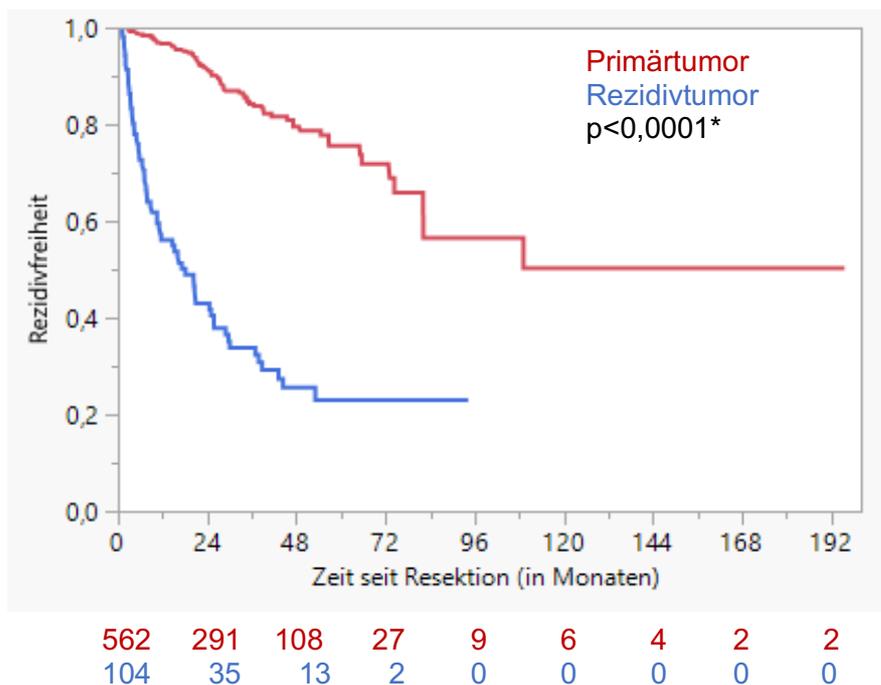


Abbildung 24: Univariate Analyse des prognostischen Einflusses von Primär- und Rezidivtumoren dargestellt anhand einer Kaplan-Meier-Kurve. Patienten mit einem Primärtumor zeigten einen günstigeren Verlauf (Fodi et al. 2021); Sternchen (\*) kennzeichnet statistisch signifikante Ergebnisse

#### 3.4.1.4 Radiotherapie

Die Radiotherapie gilt als wichtiger Bestandteil der Behandlung von Meningeomen. Im Pearson Chi-Quadrat Test zeigt die Gruppe von Meningeomen, die vor der mikrochirurgischen Resektion eine Bestrahlung erhalten hat, häufiger ein Rezidiv als die Gruppe, welche im Vorfeld nicht bestrahlt wurde ( $p < 0,0001$ ). Die Rezidivraten der Patienten mit vorheriger Strahlentherapie lag bei 74,14%, bei jenen ohne Radiotherapie bei 15,46%. Patienten ohne vorherige Radiotherapie zeigten einen deutlich besseren Verlauf in der Kaplan-Meier-Analyse ( $p < 0,0001$ ).

Betrachtet man nun die Gruppen, welche eine adjuvante, bzw. keine adjuvante Strahlentherapie nach Resektion erhalten haben, ergibt sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Rezidivrate ( $p = 0,5925$ ). Zudem lässt sich kein prognostischer Unterschied in der Kaplan-Meier-Analyse feststellen ( $p = 0,5133$ ) (Fodi et al. 2021). Beide Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 25 zu sehen.

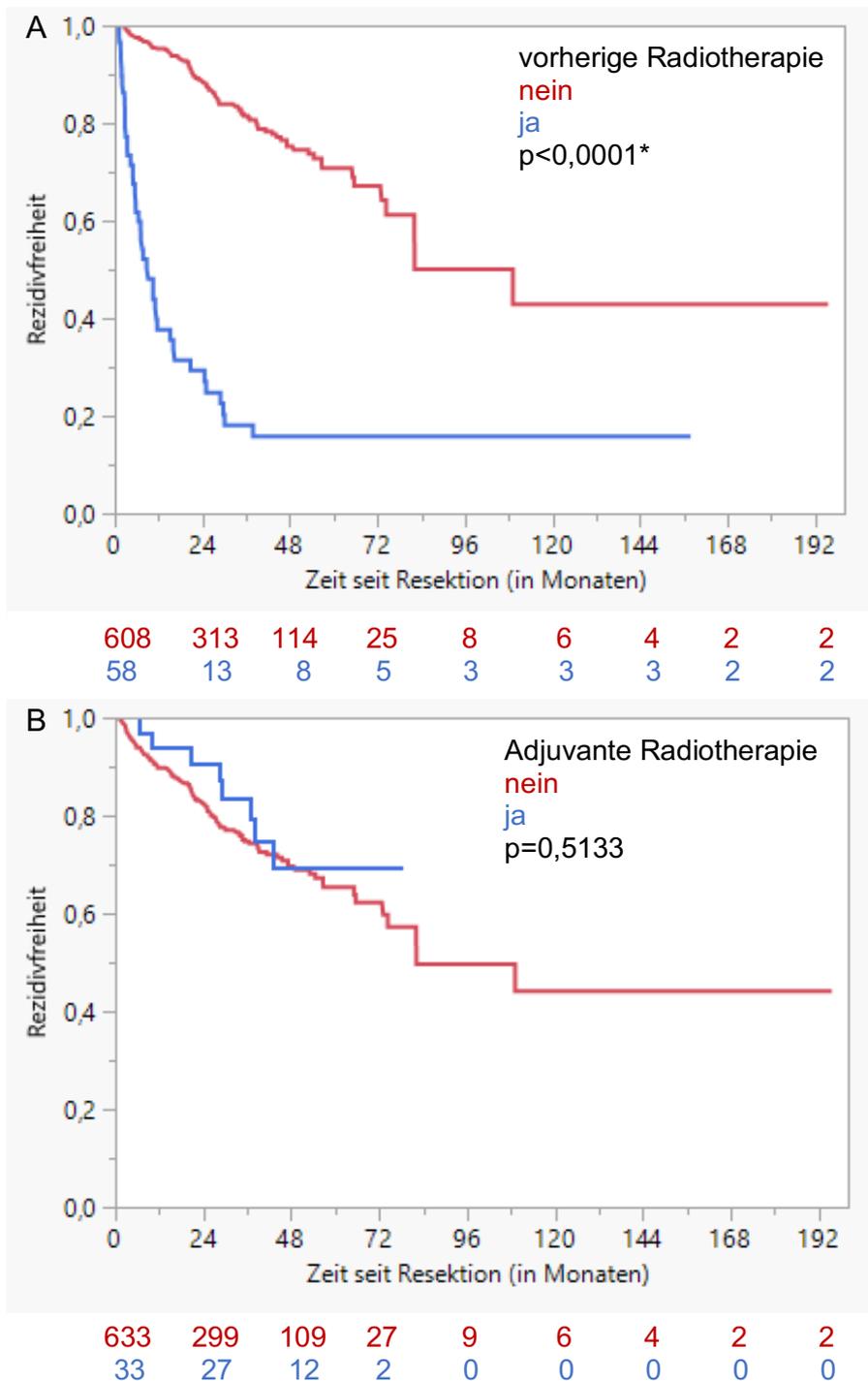


Abbildung 25: Univariate Analyse des prognostischen Einflusses einer Radiotherapie, dargestellt anhand einer Kaplan-Meier-Kurve. A: Bestrahlung, bzw. keine Bestrahlung vor Resektion. Die Patientengruppe ohne Vorbehandlung zeigt einen günstigeren Verlauf. B: Bestrahlung, bzw. keine Bestrahlung nach Resektion. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Verlaufs (Fodi et al. 2021); Sternchen (\*) kennzeichnet statistisch signifikante Ergebnisse

### 3.4.1.5 Neurofibromatose Typ 2 assoziierte Meningeome

Patienten mit einer NF2 leiden gehäuft unter multiplen Meningeomen. Daher wurde auch in der hier untersuchten Kohorte eine Analyse bezüglich des Verlaufs und des Auftretens von Rezidiven angefertigt. NF2 assoziierte Meningeome zeigten mit 43,55% eine deutlich höhere Rezidivrate im Vergleich zu sporadischen Meningeomen (18,21%,  $p < 0,0001$ ). Betrachtet man die Prognose ergab sich ebenfalls ein schlechterer Verlauf für Patienten mit NF2 assoziierten Meningeomen hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens ( $p = 0,0292$ , Abbildung 26) (Fodi et al. 2021).

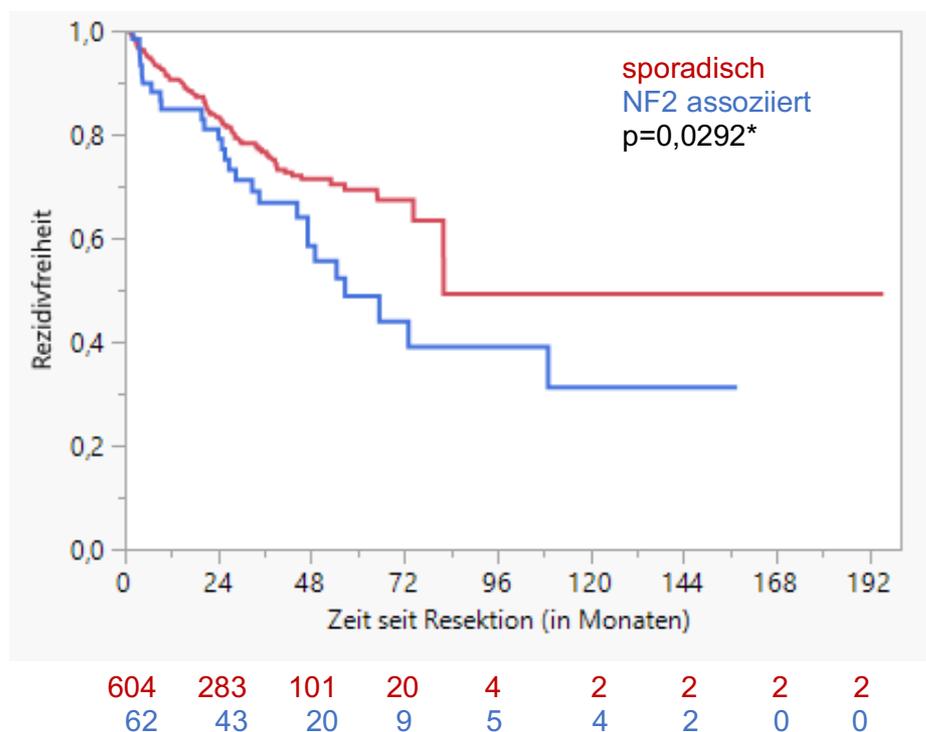


Abbildung 26: Univariate Analyse des prognostischen Einflusses sporadischer Meningeome und NF2 assoziierter Meningeome dargestellt anhand einer Kaplan-Meier-Kurve. Patienten mit einer NF2 weisen einen prognostisch ungünstigen Verlauf auf (Fodi et al. 2021); Sternchen (\*) kennzeichnet statistisch signifikante Ergebnisse

### 3.4.1.6 Meningeomatosis cerebri

Die Patientengruppe mit einer Meningeomatosis cerebri hat ein erhöhtes Risiko vermehrt Rezidive auszubilden. Die Rezidivquote lag in dieser Gruppe bei 45,56%, verglichen mit 16,67% in der restlichen Kohorte ( $p < 0,0001$ ). In der Ereigniszeitanalyse konnte ein signifikant schlechterer Verlauf bei Patienten mit multiplen Meningeomen festgestellt werden ( $p = 0,0080$ ). Die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 27 dargestellt.

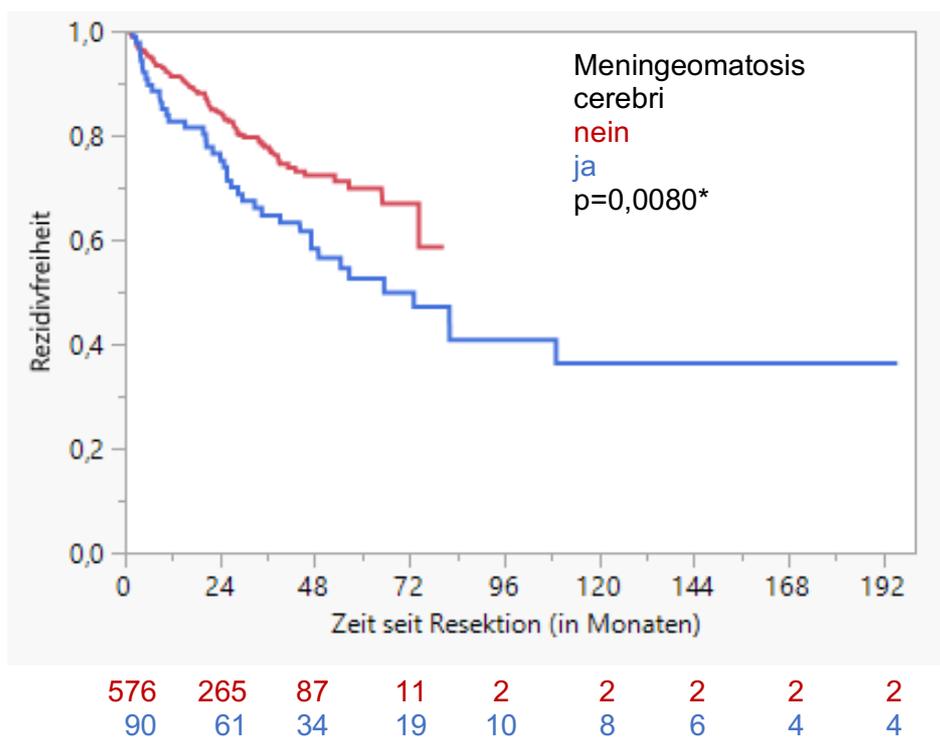


Abbildung 27: Univariate Analyse des prognostischen Einflusses sporadischer Meningeome und einer Meningeomatosis cerebri, dargestellt anhand einer Kaplan-Meier-Kurve, mit einem prognostisch ungünstigen Verlauf für Patienten mit einer Meningeomatosis cerebri. Sternchen (\*) kennzeichnet statistisch signifikante Ergebnisse

### 3.4.1.7 Lokalisation

Bei der Analyse der Kohorte aufgespalten nach der Lokalisation, wiesen 23,77% der Falx-/Konvexitätsmeningeome, 20,59% der Schädelbasismeningeome und 6,56% der spinalen Meningeome im beobachteten Zeitraum ein Rezidiv auf. Der Chi-Quadrat-Test zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen auf ( $p=0,0111$ ). Im Log-Rang Test der Kaplan-Meier Methode ließ sich allerdings kein signifikanter prognostischer Unterschied nachweisen ( $p=0,1185$ , Abbildung 28), wobei zu erwähnen ist, dass bei den spinalen Meningeomen die Nachkontrollen oft nicht über einen längeren Zeitraum wahrgenommen werden (Fodi et al. 2021).

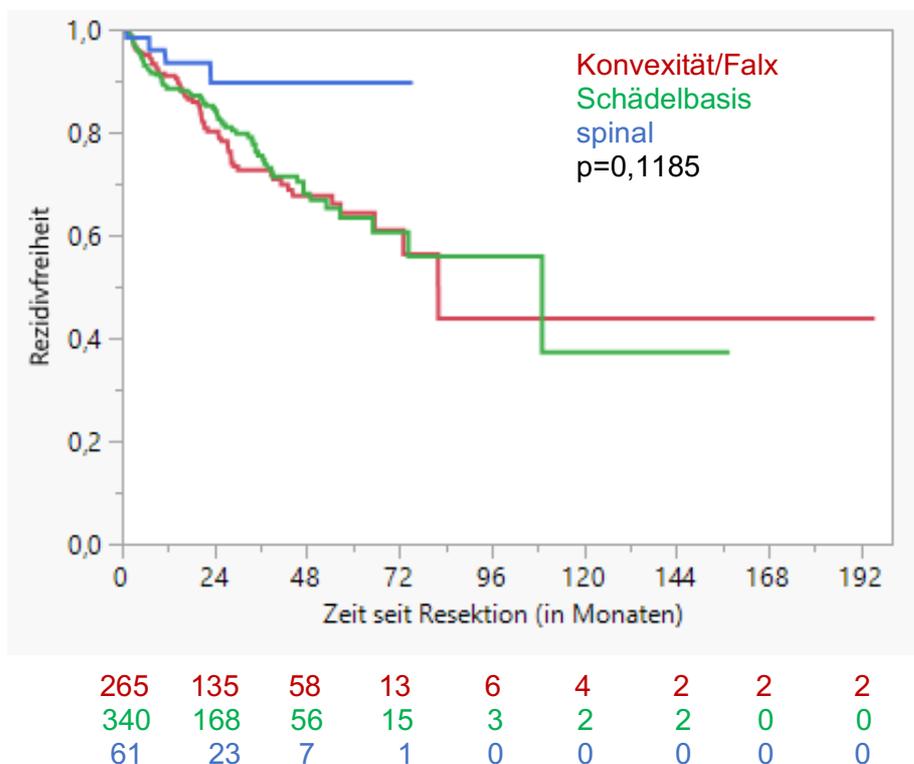


Abbildung 28: Univariate Analyse des prognostischen Einflusses verschiedener Lokalisationen, dargestellt anhand einer Kaplan-Meier-Kurve. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des prognostischen Verlaufs (Fodi et al. 2021).

### 3.4.1.8 WHO-Klassifikation

Betrachtet man die Rezidivraten aufgeteilt nach der WHO-Klassifikation, zeigen sich diese steigend über Grad 1 bis Grad 3, mit 11,9%, 50,94% und 86,36% ( $p < 0,0001$ ). Der p-Wert der Ereigniszeitanalyse nach Kaplan-Meier lag bei  $< 0,0001$  und demonstrierte einen signifikanten prognostischen Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens (Fodi et al. 2021). In Abbildung 29 ist die entsprechende Kurve dargestellt.

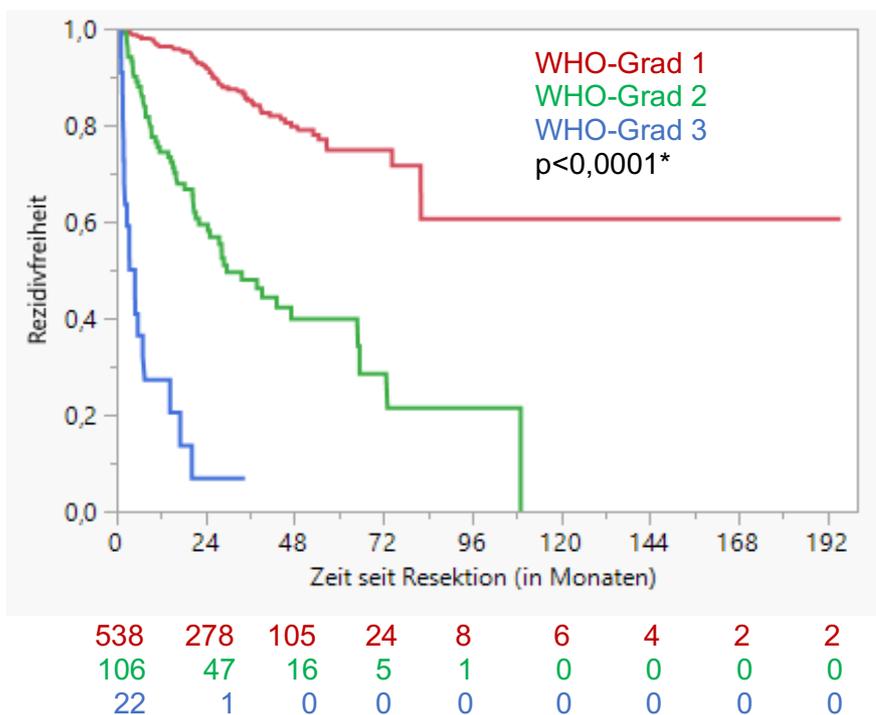


Abbildung 29: Univariate Analyse des prognostischen Einflusses der WHO-Klassifikation dargestellt anhand einer Kaplan-Meier-Kurve mit dem ungünstigsten Verlauf für WHO Grad 3 Meningeome (Fodi et al. 2021); Sternchen (\*) kennzeichnet statistisch signifikante Ergebnisse

### 3.4.1.9 Resektionsgrad nach Simpson

In der untersuchten Patientenkohorte waren die Resektionsgrade 1 bis 4 nach Simpson vertreten. Biopsierte Meningeome, entsprechend Grad 5, waren nicht vorhanden. Es wurden zur Analyse zwei Gruppen gebildet. Die eine Gruppe beinhaltete Meningeome mit dem Resektionsgrad 1-3, entsprechend einer vollständigen Resektion der intraduralen Anteile. Die andere Gruppe bildeten Meningeome, welche teilreseziert wurden und daher dem Resektionsgrad 4 nach Simpson zugeteilt werden. Bezüglich der Rezidivrate zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Teilresezierte Meningeome bildeten mit einer höheren Rate (37,7%), im Vergleich zu Meningeomen, die komplett reseziert werden konnten (13,73%), ein Rezidiv aus ( $p < 0,0001$ ). In der Kaplan-Meier-Analyse ergab sich ein negativer prognostischer Effekt im Falle einer subtotalen Resektion nach Simpson Grad 4 ( $p < 0,0001$ , siehe Abbildung 30) (Fodi et al. 2021).

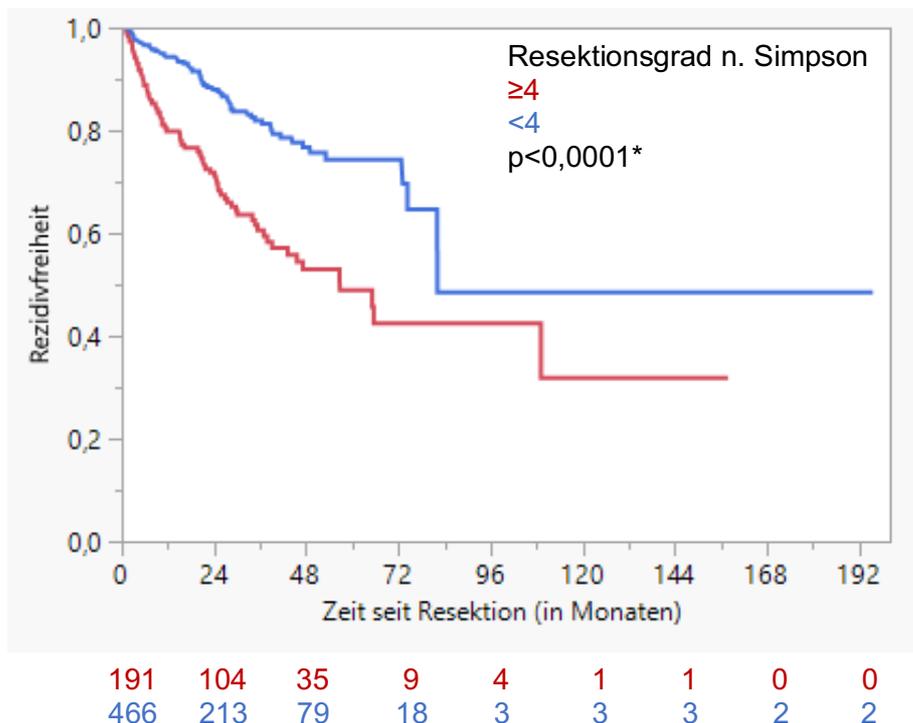


Abbildung 30: Univariate Analyse des prognostischen Einflusses des Resektionsausmaßes nach Simpson dargestellt anhand einer Kaplan-Meier-Kurve. Es zeigt sich ein prognostisch ungünstiger Verlauf für teilresezierte Meningeome (Fodi et al. 2021); Sternchen (\*) kennzeichnet statistisch signifikante Ergebnisse

### 3.4.2 Prognostischer Einfluss der Expression von Somatostatinrezeptoren in Meningeomen

#### 3.4.2.1 Dichotomisierung der Kohorte nach cutoff ID von 6

Die Expressionsstärke, beurteilt anhand des ID, der fünf SSTR-Subtypen, wurde ebenso in Bezug auf ihre prognostische Aussagekraft untersucht. Der maximal zu erreichende Score der semiquantitativen Analyse lag bei 12. Zunächst wurde ein cutoff in der Mitte des ID bei  $\geq 6$  zur Dichotomisierung der Kohorte gewählt. Der Nachweis eines ID  $\geq 6$  in der Auswertung der Tumorproben auf SSTR1 lag bei 415 Stück (63,75%). Dementsprechend wiesen 236 Proben (36,25%) einen ID  $< 6$  auf. Die Rezidivrate lag bei Tumoren mit einem ID  $\geq 6$  bei 16,9%. Dagegen entwickelten 27,45% der Meningeome mit einem ID  $< 6$  ein Rezidiv ( $p=0,0012$ ). Die Kaplan-Meier-Analyse zeigte ebenso einen prognostisch günstigen Verlauf für die Tumore mit einer höheren Expression von SSTR1 ( $p=0,0158$ ).

SSTR2A konnte mit einem ID von  $\geq 6$  in 44,73% ( $n=293$ ) und für einen ID  $< 6$  entsprechend in 55,27% ( $n=362$ ) nachgewiesen werden. Die Rezidivrate war in Meningeomen mit höherer Expression von SSTR2A mit 24,23% ausgeprägter als in Tumoren mit geringerer Rezeptorexpression (17,4%,  $p=0,0312$ ). Auch die Kaplan-Meier-Analyse zeigte bei erhöhter Expression einen schlechteren Verlauf ( $p=0,0143$ ).

Meningeome wiesen SSTR3 nur in geringer Zahl mit einem ID  $\geq 6$  auf ( $n=42$ , 6,41%). 93,59% ( $n=613$ ) wiesen einen ID  $< 6$  auf. Diese Tumoren entwickelten in 19,74% ein Rezidiv. Meningeome mit erhöhter Expression dagegen in 33,23% ( $p=0,0351$ ). In der Ereigniszeitanalyse konnte für den prognostischen Verlauf keine statistische Signifikanz festgestellt werden ( $p=0,2121$ ).

SSTR4 konnte ebenso nur in wenigen Meningeomen mit einem ID  $\geq 6$  festgestellt werden ( $n=24$ , 3,66%). 632 (96,34%) Tumoren wiesen einen ID  $< 6$  auf. Jedoch lagen auch hier die Rezidivraten höher bei jenen Meningeomen mit einer erhöhten Rezeptorexpression (37,5%, gegen 20,09% bei ID  $< 6$ ,  $p=0,0390$ ). In der Kaplan-Meier-Analyse konnte jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden ( $p=0,8551$ ).

Der Rezeptor SSTR5 war mit einem ID  $\geq 6$  in 189 Tumoren (28,72%) vertreten.

Dagegen zeigten 469 Meningeome (71,28%) einen ID <6. Bezüglich der Rezidivhäufigkeit ( $p=0,6804$ ) und des prognostischen Verlaufs ( $p=0,1520$ ) konnte in den Analysen kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Details dieser Auswertung können Tabelle 14 und Abbildung 31 entnommen werden (Fodi et al. 2021).

Tabelle 14: Univariate Analyse des prognostischen Einflusses der Expression von SSTR in Meningeomen nach Dichotomisierung anhand eines cutoff ID von 6 (Fodi et al. 2021); Sternchen (\*) kennzeichnet statistisch signifikante Ergebnisse

Kenngröße	Anzahl	Tumorrezidiv N (%)		p-Wert Pearson Chi-Quadrat	p-Wert Log-Rang
		ja	nein		
	N (%)				
SSTR1	651			0,0012*	0,0158*
<6	236 (36,25)	65 (27,45)	171 (72,46)		
≥6	415 (63,75)	70 (16,9)	345 (83,13)		
SSTR2A	655			0,0312*	0,0143*
<6	362 (55,27)	63 (17,40)	299 (82,60)		
≥6	293 (44,73)	71 (24,23)	222 (75,77)		
SSTR3	655			0,0351*	0,2121
<6	613 (93,59)	121 (19,74)	492 (80,26)		
≥6	42 (6,41)	14 (33,23)	28 (66,67)		
SSTR4	656			0,0390*	0,8551
<6	632 (96,34)	127 (20,09)	505 (79,91)		
≥6	24 (3,66)	9 (37,50)	15 (62,50)		
SSTR5	658			0,6804	0,1520
<6	469 (71,28)	95 (20,26)	374 (79,74)		
≥6	189 (28,72)	41 (21,69)	148 (78,31)		

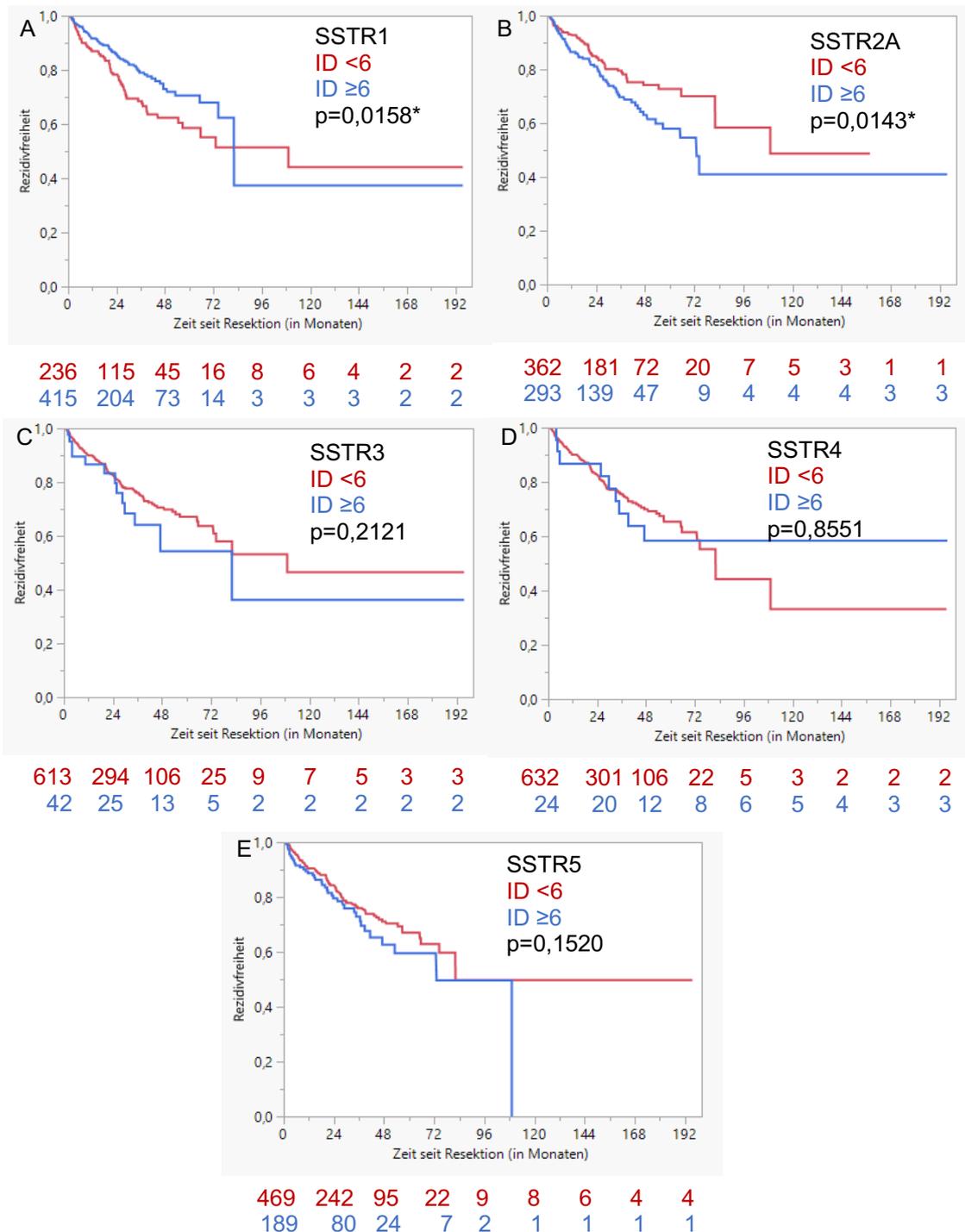


Abbildung 31: Univariate Analyse des prognostischen Einflusses der Expression von SSTR in Meningeomen, dargestellt anhand einer Kaplan-Meier-Kurve nach Dichotomisierung anhand eines cutoff ID von 6. Nachweis eines statistisch signifikant prognostisch günstigen Verlaufs für die erhöhte Expression von SSTR1 (A). Eine erhöhte Expression von SSTR2A (B) erwies sich als prognostisch ungünstig. Für SSTR3 (C), SSTR4 (D) und SSTR5 (E) konnte in der Kaplan-Meier-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied für den prognostischen Verlauf nachgewiesen werden (Fodi et al. 2021). Sternchen (\*) kennzeichnet statistisch signifikante Ergebnisse

#### 3.4.2.1 Dichotomisierung der Kohorte nach CART-Analyse

Um eine optimale Dichotomisierung der Kohorte für die jeweilige SSTR-Expression zu bestimmen, wurde zusätzlich eine CART-Analyse durchgeführt. Die resultierenden Gruppen wurden sich ebenso in der Analyse bezüglich der Ausbildung eines Rezidivs und des prognostischen Verlaufs gegenübergestellt. Der spezifische cutoff für SSTR1 lag bei einem ID von 4. Bei 46 Meningeomen (7,07%) lag der ID  $<4$  und in 605 Tumoren (92,93%)  $\geq 4$ . Hinsichtlich der Ausbildung eines Rezidivs zeigte sich ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,0001$ ). 58,7% ( $n=27$ ) der Meningeome mit einem ID  $<4$  bildeten ein Rezidiv, wohingegen sich nur 17,85% ( $n=108$ ) der Meningeome mit einem Score  $\geq 4$  rezidivierend zeigten. Der Log-Rang Test zeigte einen günstigen Verlauf für Meningeome mit höherer Rezeptorexpression ( $p < 0,0001$ ).

Der Subtyp SSTR2A, mit einem spezifischen Teilungswert von 2,5, zeigte ebenfalls Gruppenunterschiede auf. Lediglich 17 Fälle (2,6%) wiesen einen ID  $<2,5$  auf. Dagegen hatten 638 (97,4%) einen ID  $\geq 2,5$ . Meningeome mit niedriger Rezeptorexpression entwickelten in 58,82% der Fälle einen Rezidivtumor, wohingegen 19,44% der anderen Gruppe ein Rezidiv ( $p < 0,0001$ ) ausbildeten. Die Kaplan-Meier-Analyse zeigte einen prognostisch günstigeren Verlauf für Meningeome mit höherer Rezeptorexpression ( $p=0,0333$ ).

Betrachtete man den SSTR3 mit einem optimalen Teilungswert von einem ID von 7,5 ( $<7,5$   $n=636$ , 97,1%,  $\geq 7,5$   $n=19$ , 2,9%), fiel auf, dass hier die Fälle, die einen Score  $\geq 7,5$  innehaben, eine höhere Rezidivrate ( $n=11$ , 57,89%) aufwiesen, als jene, mit einem ID  $<7,5$  ( $n=124$ , 19,5%,  $p < 0,0001$ ). Der p-Wert von 0,0081 zeigte in der Ereigniszeitanalyse einen prognostisch ungünstigeren Verlauf für Meningeome mit einer Expression von SSTR3  $\geq 7,5$  an.

Der Subtyp SSTR4 hatte seinen spezifischen cutoff bei 4,5. Die Gruppe mit einem ID  $<4,5$  beinhaltete 614 Meningeome (93,6%) und die Gruppe mit einem ID  $\geq 4,5$  42 Meningeome (6,4%). Die Rezidivrate lag in der Gruppe erhöhter Expression bei 4,48% ( $n=17$ ) und in der Gruppe mit geringerer Ausprägung bei 19,38% ( $n=119$ ,  $p=0,0011$ ). Er war der Einzige der fünf Rezeptoren, welcher in der Kaplan-Meier-Analyse keinen signifikanten Unterschied bezüglich des prognostischen Verlaufs aufwies ( $p=0,9181$ ).

SSTR5, mit einem bestimmten Grenzwert von 3,5, beinhaltet in der Gruppe eines ID von <3,5 54 Meningeome (8,21%). Die andere Gruppe umfasste 604 Tumoren (91,79%). Es zeigten sich ebenfalls signifikante Unterschiede bezüglich der Rezidivausbildung ( $p < 0,0001$ ). Bei Meningeomen mit einem Score <3,5 lag die Rezidivrate bei 57,41% ( $n=31$ ). Die Gruppe mit einem ID  $\geq 3,5$  hingegen wies eine Rate von 17,38% ( $n=105$ ) auf. Die Meningeome mit einer geringeren Expression zeigten einen schlechteren Verlauf ( $p < 0,0001$ ) (basierend auf (Fodi et al. 2021)).

Die cutoffs, als auch die entsprechenden Daten der Analysen können detailliert Tabelle 15 und Abbildung 32 entnommen werden

Tabelle 15: Univariate Analyse des prognostischen Einflusses der Expression von SSTR in Meningeomen nach CART-spezifischer Dichotomisierung, basierend auf (Fodi et al. 2021); Sternchen (\*) kennzeichnet statistisch signifikante Ergebnisse

Kenngröße	Anzahl	Tumorrezidiv N (%)		p-Wert Pearson Chi-Quadrat	p-Wert Log- Rang
		ja	nein		
	N				
SSTR1 (CART)	651				
<4	46 (7,07)	27 (58,70)	19 (41,30)	<0,0001*	<0,0001*
$\geq 4$	605 (92,93)	108 (17,85)	497 (82,15)		
SSTR2A (CART)	655				
<2,5	17 (2,6)	10 (58,82)	7 (41,18)	<0,0001*	0,0333*
$\geq 2,5$	638 (97,4)	124 (19,44)	514 (80,56)		
SSTR3 (CART)	655				
<7,5	636 (97,1)	124 (19,50)	512 (80,50)	<0,0001*	0,0081*
$\geq 7,5$	19 (2,9)	11 (57,89)	8 (42,11)		
SSTR4 (CART)	656				
<4,5	614 (93,6)	119 (19,38)	495 (80,62)	0,0011*	0,9181
$\geq 4,5$	42 (6,4)	17 (40,48)	25 (59,52)		
SSTR5 (CART)	658				
<3,5	54 (8,21)	31 (57,41)	23 (42,59)	<0,0001*	<0,0001*
$\geq 3,5$	604 (91,79)	105 (17,38)	499 (82,62)		

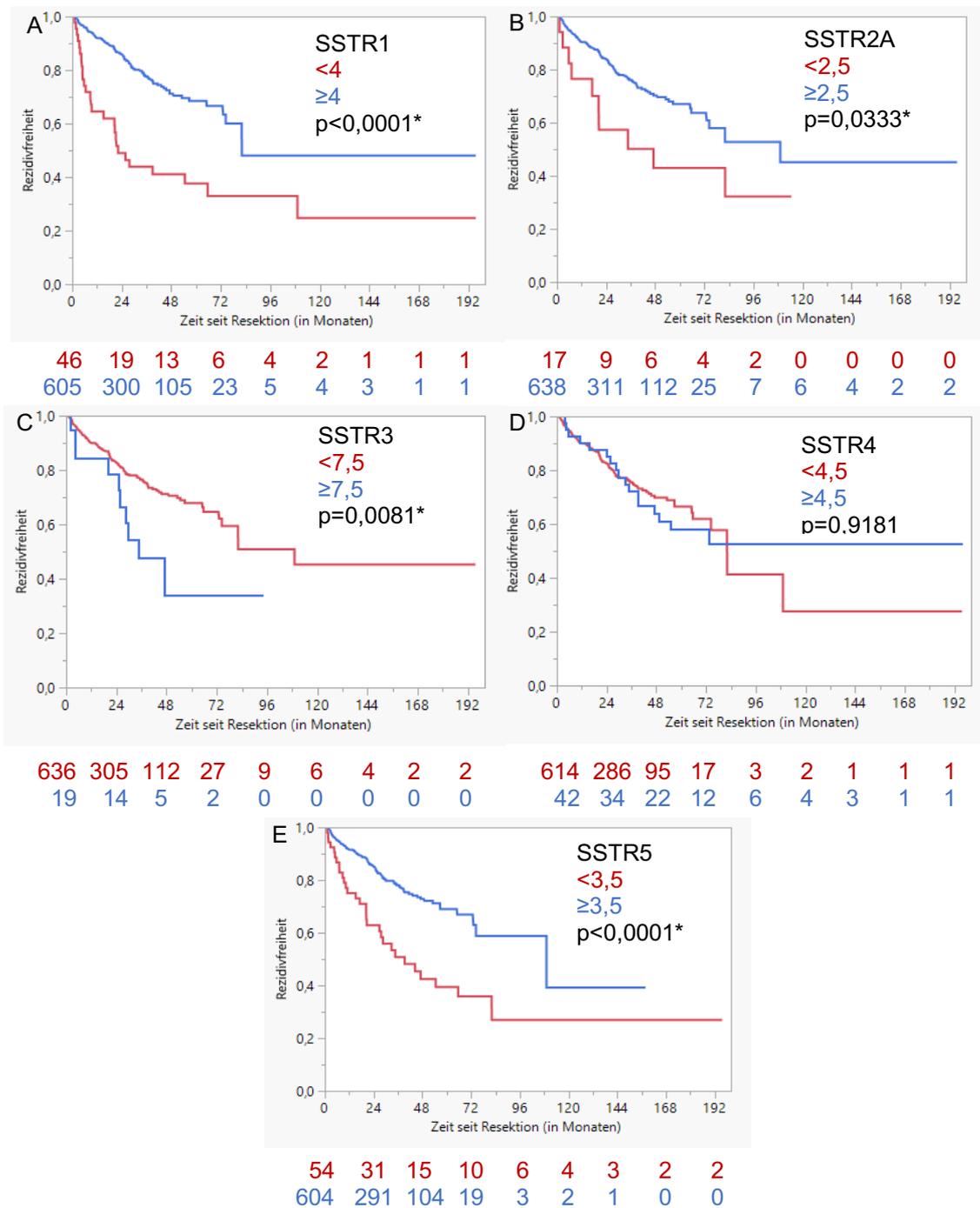


Abbildung 32: Univariate Analyse des prognostischen Einflusses der Expression von SSTR in Meningeomen dargestellt anhand einer Kaplan-Meier-Kurve nach CART-spezifischer Dichotomisierung. Nachweis eines statistisch signifikant prognostisch günstigen Verlaufs für die erhöhte Expression von SSTR1 (A), SSTR2A (B) und SSTR5 (E). Für SSTR3 (C) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied für einen schlechteren Verlauf bei erhöhter Expression. Kein Nachweis eines statistisch signifikanten Unterschieds für den prognostischen Verlauf hinsichtlich der Expression von SSTR4 (D). Basierend auf (Fodi et al. 2021). Sternchen (\*) kennzeichnet statistisch signifikante Ergebnisse

### 3.4.3 Multivariate Analyse

Die Multivariate Analyse wurde anhand einer Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Es wurden hierbei neben den fünf SSTR, das Geschlecht, das Alter, der Tumorstatus bzgl. Primär- oder Rezidivtumor, eine mögliche adjuvante Strahlentherapie, das Vorhandensein einer NF2, die Lokalisation, der WHO- sowie der dichotomisierte Simpson-Grad kombiniert. Die klinischen Parameter wurden aufgrund ihrer Stabilität und statistischen Signifikanz in der univariaten Testung ausgewählt. Zudem wurden Faktoren eingeschlossen, von welchen bereits bekannt ist, dass diese prognostische Wertigkeit haben, wie die adjuvante Radiotherapie und die Tumorlokalisierung, obwohl beide Faktoren in der Kaplan-Meier-Analyse die statistische Signifikanz verfehlten. Das Vorliegen einer Meningeomatosis cerebri wurde nicht in der multivariaten Analyse berücksichtigt, da sich dieser klinische Faktor eng mit dem Faktor NF2 deckt. Das Alter wurde nach dem Grenzwert, welche bereits durch die CART-Analyse bestimmt wurde, in Gruppen eingeteilt und anhand dessen analysiert. Die Expression der SSTR wurde wie bereits in der univariaten Analyse zunächst anhand des ID von 6 und anschließend CART-spezifisch dichotomisiert.

Die erste multivariate Analyse beinhaltete die SSTR-Dichotomisierung bei einem ID von 6. Ebenso wie in der univariaten Analyse zeigte sich weiterhin das männliche Geschlecht ( $p=0,0042$ ) und ein jüngeres Lebensalter ( $<39,48$  Jahre,  $p=0,0380$ ) als negative prognostische Faktoren. Auch der Zustand eines bereits bestehenden Rezidivmeningeoms blieb ein prognostisch unabhängiger negativer Faktor ( $p<0,0001$ ) mit einem relativen Risiko von 4,74 (Konfidenzintervall (KI) 3,16-7,10). Teilresezierte Meningeome (Simpson Grad  $\geq 4$ ) blieben als unabhängiger Faktor für einen schlechteren Verlauf bestehen ( $p=0,0005$ ). Die klinischen Faktoren NF2 ( $p=0,2029$ ) und die Lokalisation (Falx/Konvexität gegen Schädelbasis  $p=0,3943$ , Falx/Konvexität gegen spinal  $p=0,6612$ , Schädelbasis gegen spinal  $p=0,4464$ ) verloren dagegen die statistische Signifikanz hinsichtlich des prognostischen Verlaufs. Die adjuvante Strahlentherapie stellte sich als unabhängiger protektiver Faktor heraus ( $p=0,0004$ ) im Gegensatz zu den Ergebnissen der univariaten Analyse. Betrachtet man den WHO Grad der Meningeome in der multivariaten Analyse zeigte sich auch hierbei ein protektiver

Effekt der niedriggradigen Meningeome gegenüber den höhergradigen. Beispielsweise wies Grad 1 gegenüber Grad 3 ein relatives Risiko von 0,06 ( $p < 0,0001$ , KI 0,03-0,11) hinsichtlich der Ausbildung eines Rezidivs auf. In der Analyse der SSTRs erwies sich SSTR2A als unabhängiger negativer Faktor mit einem relativen Risiko von 1,69 ( $p = 0,0060$ , KI 1,16-2,46). SSTR1 verlor in der multivariaten Analyse seine prognostische Signifikanz ( $p = 0,4372$ ). SSTR3, SSTR4 und SSTR5 zeigten sich, wie auch in der univariaten Analyse, als statistisch nicht signifikant ( $p = 0,4497$ ,  $p = 0,3029$ , bzw.  $p = 0,3687$ ). Tabelle 16 zeigt eine vollständige Übersicht aller Ergebnisse der ersten multivariaten Analyse (Fodi et al. 2021).

Tabelle 16: Multivariate Analyse des prognostischen Einflusses der Expression von SSTR in Meningeomen nach Dichotomisierung anhand eines cutoff ID von 6 (basierend auf (Fodi et al. 2021)); Sternchen (\*) kennzeichnet statistisch signifikante Ergebnisse

Parameter	Risikoverhältnisse (95% KI)	p-Wert
Geschlecht		
Männlich	1,77 (1,20-2,63)	0,0042*
Alter		
<39,48	1,84 (1,03-3,27)	0,0380*
Rezidiv		
Rezidiv	4,74 (3,16-7,10)	<0,0001*
Adjuvante RT		
Ja	0,25 (0,12-0,54)	0,0004*
NF 2		
Ja	0,64 (0,32-1,27)	0,2029
Lokalisation		
Falx/Konvexität - Schädelbasis	0,84 (0,57-1,25)	0,3943
Falx/Konvexität - spinal	1,27 (0,44-3,64)	0,6612
Schädelbasis - spinal	1,5 (0,53-4,25)	0,4464
Simpson-Klassifikation		
≥4	1,97 (1,35-2,88)	0,0005*
WHO-Grad		
1 gegen 2	0,29 (0,19-0,44)	<0,0001*
1 gegen 3	0,06 (0,03-0,11)	<0,0001*
2 gegen 3	0,20 (0,11-0,39)	<0,0001*
SSTR1		
≥6	0,86 (0,59-1,26)	0,4327
SSTR2A		
≥6	1,69 (1,16-2,46)	0,0060*
SSTR3		
≥6	0,77 (0,39-1,52)	0,4497
SSTR4		
≥6	0,65 (0,29-1,47)	0,3029
SSTR5		
≥6	1,20 (0,81-1,80)	0,3687

Eine weiterführende Untersuchung analysierte die CART-spezifischen cutoffs der SSTR. Es konnten auch hier in der multivariaten Analyse diverse prognostisch unabhängige Faktoren identifiziert werden. Unter anderem zeigte sich, wie auch in den anderen Analysen, das männliche Geschlecht als prognostisch negativer Faktor ( $p=0,0024$ ). Auch die Rezidivtumoren erwiesen sich mit einem p-Wert von  $<0,0001$  signifikant als prognostisch ungünstig im Vergleich zu Primärtumoren. Das relative Risiko lag hier bei 5,04 (KI 3,35-7,57).

Als zwei weitere unabhängige prognostische Parameter, konnten die Simpson- und die WHO-Klassifikation ausgemacht werden. In Bezug auf den Resektionsgrad nach Simpson, zeigten sich die Meningeome, welche lediglich teilreseziert wurden ( $\geq$ Grad 4), gegenüber den vollständig resezierten Meningeomen ( $<$ Grad 4) als prognostisch negativ ( $p=0,0027$ ). Hinsichtlich der WHO-Klassifikation stellten sich der WHO Grad 1 gegenüber Grad 2 ( $p<0,0001$ ) sowie der Grad 1 gegenüber Grad 3 ( $p<0,0001$ ) und Grad 2 gegen Grad 3 ( $p=0,0002$ ) als protektive Faktoren dar. Das höchste protektive Potential zeigten WHO Grad 1 gegenüber Grad 3 Meningeomen mit einem relativen Risiko von 0,07 (KI 0,04-0,15). Für die Durchführung einer adjuvanten Radiotherapie konnte ebenso ein positiver prognostischer Einfluss, als unabhängiger Faktor nachgewiesen werden ( $p=0,0012$ ). In der multivariaten Analyse konnten das Alter ( $p=0,1053$ ), die Lokalisation (Falx/Konvexität gegen Schädelbasis  $p=0,2364$ , Falx/Konvexität gegen spinal  $p=0,7370$ , Schädelbasis gegen spinal  $p=0,4349$ ) und das Vorhandensein einer NF2 ( $p=0,2851$ ), im Vergleich zur univariaten Analyse, nicht als unabhängige prognostische Parameter identifiziert werden. SSTR1, 3 und 4 verloren in der multivariaten Analyse ebenso ihre statistische Signifikanz (jeweils  $p=0,8111$ ,  $p=0,9117$  und  $p=0,1351$ ). Ein ID von  $\geq 2,5$ , den SSTR2A betreffend, erwies sich als unabhängiger negativ prognostischer Faktor ( $p=0,0239$ ). Auffallend hierbei war das relative Risiko mit 2,67 (KI 1,14-6,24). Der SSTR5 mit Expressionswerten  $\geq 3,5$  hingegen konnte als unabhängiger positiv prognostischer Wert ausgemacht werden ( $p=0,0024$ ). Die vollständigen Werte sowie Risikoverhältnisse der multivariaten Analyse können Tabelle 17 entnommen werden (basierend auf (Fodi et al. 2021)).

Tabelle 17: Multivariate Analyse des prognostischen Einflusses der Expression von SSTR in Meningeomen nach CART-spezifischer Dichotomisierung (basierend auf (Fodi et al. 2021)); Sternchen (\*) kennzeichnet statistisch signifikante Ergebnisse

Parameter	Risikoverhältnisse (95% KI)	p-Wert
Geschlecht		
Männlich	1,84 (1,24-2,73)	0,0024*
Alter		
<39,48	1,58 (0,91-2,75)	0,1053
Rezidiv		
Rezidiv	5,04 (3,35-7,57)	<0,0001*
Adjuvante RT		
Ja	0,28 (0,13-0,61)	0,0012*
NF 2		
Ja	0,69 (0,35-1,36)	0,2851
Lokalisation		
Falx/Konvexität - Schädelbasis	0,79 (0,53-1,17)	0,2364
Falx/Konvexität - spinal	1,20 (0,41-3,49)	0,7370
Schädelbasis - spinal	1,52 (0,53-4,37)	0,4349
Simpson-Klassifikation		
≥4	1,84 (1,24-2,74)	0,0027*
WHO-Grad		
1 gegen 2	0,28 (0,18-0,43)	<0,0001*
1 gegen 3	0,07 (0,04-0,15)	<0,0001*
2 gegen 3	0,27 (0,13-0,54)	0,0002*
SSTR1		
≥4	1,08 (0,60-1,96)	0,8111
SSTR2A		
≥2,5	2,67 (1,14-6,24)	0,0239*
SSTR3		
≥7,5	0,96 (0,43-2,14)	0,9117
SSTR4		
≥4,5	0,59 (0,29-1,18)	0,1351
SSTR5		
≥3,5	0,42 (0,24-0,73)	0,0024*

## 4. Diskussion

Diese Arbeit stellt die bisher umfangreichste Beschreibung der Expression aller fünf SSTRs in Meningeomen dar. Neben dem Vorkommen wurde die Zusammensetzung und Expressionsstärke der verschiedenen Subtypen ermittelt. Zu Beginn der Diskussion erfolgt eine Betrachtung des Gesamtkollektivs. Anschließend findet die Diskussion der Expression der SSTR sowie der Einfluss klinischer Faktoren statt. Das Kapitel schließt dann mit der Betrachtung der prognostischen Parameter.

### 4.1 Patientenkohorte

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde eine konsekutive Kohorte gewählt, welche durch einige zusätzliche Gewebeproben ergänzt wurde, um die Fallzahlen bestimmter Subgruppen zu erhöhen. Insgesamt wurde ein Studienkollektiv von 726 Patienten erreicht. In diesem Kapitel sollen die einzelnen klinischen Parameter des Patientenkollektivs mit der Literatur abgeglichen werden.

Das angegebene Geschlechterverhältnis in der Literatur liegt in etwa bei 2:1 (Wiemels et al. 2010, 308). 69,15% der Patienten dieser Studie waren weiblichen und 30,85% männlichen Geschlechts, resultierend in ein Geschlechterverhältnis von 2,2:1 zu Gunsten weiblicher Patienten. Somit zeigt sich die Studienkohorte kohärent zum etablierten Geschlechterverhältnis.

Zum Zeitpunkt der Resektion lag das gemittelte Lebensalter bei 56,7 Jahren. Meningeome zeigen eine steigende Inzidenz mit zunehmenden Lebensjahren und treten am häufigsten im sechsten und siebten Lebensjahrzehnt auf (Marosi et al. 2008, 154). In dieser Kohorte lag das Alter etwas niedriger, was damit zusammenhängen könnte, dass vermehrt Patienten mit NF2 eingeschlossen wurden. Diese Patienten erkrankten in der Regel schon in jüngeren Jahren (Mautner et al. 1996). Zudem handelt es sich um eine chirurgische Kohorte. Eine nicht unerhebliche Anzahl an neu diagnostizierten Meningeomen kommt heutzutage als Zufallsbefund im Rahmen von kranialen Bildgebungen zur Darstellung (Nakasu et al. 2021). Aus klinischer Erfahrung handelt es sich häufig

um ältere Personen, bei denen zum Ausschluss einer zerebralen Ischämie oder von Traumafolgen nach stattgehabtem Sturz eine Bildgebung erfolgte. Insbesondere im höheren Alter bei fehlenden spezifischen Symptomen werden viele neu diagnostizierte Meningeome in dieser Patientengruppe daher oft beobachtet.

Die Inzidenz multipler Meningeome liegt verschiedenen Studien zu Folge etwa bei 9% (Lusins und Nakagawa 1981, 137; Terrier und François 2016, 128). In der vorliegenden Arbeit lag der Anteil der Patienten mit einer Meningeomatos cerebri bei 13,77%. Der Gesamtanteil der Patientenkohorte, welcher mit einer NF2 in Verbindung stand, lag bei 10,06%. Dem gegenüber steht eine Inzidenz der Erkrankung von 2,5:100.000. In dieser Studie ist zudem auffallend, dass der Anteil von Patienten mit einer Meningeomatos cerebri und einer NF2, im Vergleich zur Literatur, erhöht ist. Wie zu Beginn bereits erläutert, sollten eben diese Gruppen stark vertreten sein, um statistisch aussagekräftige Daten für Gruppenvergleiche zu erhalten und eine bessere Kenntnis über deren Rezeptorprofil zu erlangen. Zudem ist der Anteil an NF2 assoziierten Meningeomen in Tübingen aufgrund des großen Einzugsgebietes für diese spezielle Patientengruppe (Zentrum für seltene Erkrankungen) erhöht.

Die Rezidivraten in der Literatur variieren und steigen dem WHO Grad entsprechend an. Sie liegen bei 7-20% bei Grad 1, 30-40% bei Grad 2, und 50-80% bei Grad 3 Meningeomen (Saraf et al. 2011, 1605). Der Gesamtanteil der Patienten mit einem Rezidivtumor in der Kohorte lag bei 15,56%. Da hierunter alle eingeschlossenen Patienten fallen und die Meningeome Grad 1 mit 80,45% den größten Anteil einnehmen, kann dieser Wert mit der Literatur in Einklang gebracht werden.

Schlüsselt man die Kohorte nach den WHO-Graden und den jeweiligen Rezidivraten auf, erhält man für den WHO Grad 1 8,03%, für den Grad 2 38,98% und für den Grad 3 86,96%. Auch hier entsprechen Grad 1 und 2 den Referenzwerten in der Bevölkerung, lediglich Grad 3 weist in der hier vorliegenden Patientengruppe einen erhöhten Wert auf. Möglicherweise liegt dies daran, dass das Department für Neurochirurgie der Universitätsklinik Tübingen als internationales Zentrum für Schädelbasischirurgie vermehrt

Patienten mit fortgeschrittenen aggressiven Meningeomen zugewiesen bekommt. Die Verteilung der WHO Grade 1, 2 und 3 in der Patientenkohorte lag bei 80,45%, 16,25% bzw. 3,17%. Die Angaben zur Verteilung des WHO Grades 1 bis 3 variieren in der Literatur von 80-90%, 5-17% bzw. 1-3% (Ostrom et al. 2017, v22; Ostrom et al. 2020; Saraf et al. 2011, 1605). Dies deckt sich in etwa mit der hier vorliegenden Studienpopulation, wobei auffällt, dass sich die Anzahl der Grad 2 und 3 Meningeome im oberen Bereich befindet. Dies kann wiederum auch die erhöhte Rezidivrate der WHO Grad 3 Meningeome erklären. Hinsichtlich der WHO-Klassifikation wurde ebenso bewusst eine größere Anzahl höhergradige Meningeome eingeschlossen, um die Expression der SSTR in dieser Art von Meningeomen besser beurteilen zu können, da gerade für diese Fälle Therapiealternativen notwendig sind. Zudem können dadurch erweiterte Erkenntnisse, die diesbezüglich in der Literatur nur schwach vertreten sind, dazugewonnen werden.

In der Literatur sind menigotheliomatöse, fibroblastische und transitionale Subtypen als häufig beschrieben. Selten dagegen sind angiomatöse, mikrozystische und sekretorische Meningeome (Drevelegas 2005, 454). Diese Verteilung spiegelt sich in etwa auch in der vorliegenden Patientenkohorte wider. Bezüglich der Lokalisation ist festzustellen, dass 51,65% der begutachteten Meningeome der Schädelbasis entsprungen sind. Dieser hohe Prozentsatz kommt dadurch zu Stande, dass die neurochirurgische Klinik der Universitätsklinik Tübingen, an welcher sie entnommen wurden, ein Schädelbasiszentrum ist. Literaturangaben zufolge, kommen Schädelbasis-Meningeome dagegen in der Bevölkerung in etwa 35-40% der Fälle vor (Hölper und Eichler 2012, 124; Park et al. 2019, 1351). Konvexitäts- und Falx-meningeomen ergeben, in der vorliegenden Kohorte, zusammen einen Anteil von 38,84% und spinale Meningeome einen Anteil von 9,5%. Die Angaben der Literatur decken sich hier in etwa bzgl. der spinalen Meningeome mit circa 10% (Whittle et al. 2004, 1537) und der Falx- sowie Konvexitätsmeningeome mit circa 20% bzw. 30% (Drevelegas 2005, 453).

Das Resektionsausmaß nach Simpson ist von vielen Faktoren abhängig. Schädelbasismeningeome sind in dieser Kohorte, wie bereits erwähnt, häufiger

vertreten. Diese sind oftmals schwer zugänglich, bzw. nah an kritischen Strukturen gelegen, so dass vermehrt keine radikale Resektion durchgeführt werden kann. Dies kann damit in Einklang gebracht werden, dass ein großer Anteil (29,15%) der Meningeome in der vorliegenden Studienpopulation nach Simpson-Grad 4 reseziert wurden.

#### 4.2 Expression von Somatostatinrezeptoren in Meningeomen

In der vorliegenden Arbeit wurden 726 Meningeome auf alle fünf SSTR-Subtypen untersucht. Sie stellt somit die bisher größte Untersuchung diesbezüglich dar. Bereits durchgeführte Studien konnten einen Nachweis des SSTR2A in Meningeomen erbringen (Barresi et al. 2008; Reubi et al. 1998). Auch Wang et al. konnten in ihrer Studie einen 100%igen immunhistochemischen Nachweis von SSTR2 in 30 Meningeomen darlegen (Wang et al. 2013, 521–522). Das Vorkommen des SSTR2A konnte auch in der vorliegenden, deutlich größeren, Kohorte in 99,44% der Fälle, gezeigt werden.

Auch das Vorhandensein der anderen vier SSTR-Subtypen in Meningeomen konnte hierbei immunhistochemisch nachgewiesen werden. Jedoch kann die Expression recht unterschiedlich stark ausgeprägt sein, wodurch sich auch nicht alle Meningeome für eine PRRT eignen. Daher wurde hier die Expression in einem semiquantitativen Score ausgedrückt. Vor allem SSTR1 und 5 konnten zu einem hohen Prozentsatz von 98,02% und 98,61% mit einem Score >1 bewertet werden. SSTR3 und 4 zeigten sich etwas geringer, in 64,94% und 84,9% der Fälle, mit einem ID >1 (Behling et al. 2021a). Auch Silva et al. konnten in ihrer immunhistochemischen Studie, mit 60 eingeschlossenen Meningeomen, einen Nachweis aller fünf SSTR Subtypen aufzeigen, mit einer starken Expression von SSTR2A. Dieser konnte in 100% der Fälle nachgewiesen werden. SSTR1 nur in 61,1%, SSTR3 in 80,6%, SSTR4 in 68,3% und SSTR5 in 78,3% (Silva et al. 2015, 13187–13189). Eine weitere immunhistochemische Untersuchung von allen fünf SSTR-Subtypen von 40 Meningeomen bestätigte dies, wenn auch mit geringeren Expressionsraten (SSTR1 mit 5%, SSTR2A mit 70%, SSTR3 mit 25%, SSTR4 28%, SSTR5 mit 11%) (Schulz et al. 2000, 1866). Dutour et al. zeigten durch

den Nachweis von mRNA durch eine RT-PCR (reverse transcription polymerase chain reaction) in 20 Meningeomen einen 100%igen Nachweis des SSTR2. SSTR1 konnte in 80% und SSTR3, 4 und 5 in jeweils 60-65% der Fälle nachgewiesen werden (Dutour et al. 1998, 624). Arena et al. verwendeten dieselbe Methode und konnten damit ebenso alle fünf Subtypen, in unterschiedlicher Ausprägung, in einer Gruppe von 42 Meningeomen nachweisen (SSTR1 mit 69%, SSTR2A mit 79%, SSTR3 mit 43%, SSTR4 und 5 mit jeweils 33%) (Arena et al. 2004, 159).

Auffallend ist, dass der Nachweis der einzelnen Subtypen teilweise deutlich variiert. Zum einen könnte dies durch die divergierenden, jedoch insgesamt recht geringen Fallzahlen der einzelnen Studien entstanden sein. Zum anderen könnten technische Aspekte, bzw. die angewandte Methodik (RT-PCR vs. Immunhistochemie), eine Rolle spielen. Zudem ist teilweise nicht beschrieben, wie die kleinen Kohorten zusammengesetzt waren und ob es sich um repräsentative Patientengruppen handelte. Bei der vorliegenden Arbeit sowie den Studien von Silva et al. und Schulz et al., könnte ebenso eine Interobserver-Variabilität der Untersucher durch die subjektive, semiquantitative Beurteilung der immunhistochemisch gefärbten Proben vorliegen. Ebenso wurden unterschiedliche Scores zur Bewertung der immunhistochemischen Färbung angewendet, was die einheitliche Beurteilung erschwert. Der bisher umfassendste Score, welcher die Quantität als auch die Intensität der immunhistochemischen Färbung in einem Score vereint, wurde von Barresi et al. beschrieben und daher auch in dieser Studie verwendet (Barresi et al. 2008, 486; Behling et al. 2021a; Fodi et al. 2021).

Alle dargestellten Studien konnten, wenn auch in deutlich kleineren Kohorten, die fünf Rezeptor-Subtypen nachweisen und erste Einblicke in die SSTR-Expression in Meningeomen gewährleisten. Diese vorangegangenen Erkenntnisse konnten nun durch die vorliegende Arbeit, an der mit Abstand bisher größten Kohorte bestätigt werden. Es handelt sich um konsekutive Fälle sowie zusätzliche Fälle von besonderem Interesse. Hierbei sind vor allem höhergradige Meningeome, NF2 assoziierte Meningeome und die Meningeomatosis cerebri zu nennen. Bisher wurden nie einzelne Subgruppen bezüglich der Expression der SSTRs,

im Besonderen aller fünf Subtypen, beschrieben. Die Ergebnisse zeigen deutlich auf, dass es hier Ansatzpunkte für weiterführende Diagnostik und Therapien gibt (Behling et al. 2021a).

#### 4.3 Einfluss klinischer Faktoren auf die Expression von Somatostatinrezeptoren in Meningeomen

##### 4.3.1 Notwendigkeit der Beschreibung klinischer Subgruppen

Die immunhistochemischen Untersuchungen an dieser großen Meningeom-Kohorte lieferten Erkenntnisse hinsichtlich der SSTR Expression in einzelnen Subgruppen. Diese konnte durch eine Vielzahl erhobener klinischer Parameter gezielter ausgewertet und analysiert werden. Hierdurch konnten klinische Untergruppen bzgl. ihres Rezeptorprofils (Expressionsstärke und Verteilung der Subtypen) erstmals genauer charakterisiert werden. Diese Zusammensetzung und das verstärkte Vorkommen einzelner Subtypen in speziellen Patientengruppen, ist hilfreich um passende Substanzen optimiert für zukünftige Therapien und gezielte Applikationen weiterentwickeln und einsetzen zu können (Behling et al. 2021a). Wie bereits erläutert, kommt man in speziellen Fällen in der Behandlung von höhergradigen und rezidivierenden Meningeomen, ab einem gewissen Punkt an die Grenze der etablierten Behandlungsmöglichkeiten. Dies tritt gehäuft insbesondere bei Patienten mit einer NF2 und bzw. oder einer Meningeomatosis cerebri auf (Coy et al. 2020, 651). Nach der chirurgischen Resektion und Strahlentherapie gibt es bisher keine weiteren, etablierten Behandlungsverfahren. Verschiedene Studien zu innovativen Therapiemöglichkeiten wurden hierzu bereits durchgeführt, konnten allerdings noch keine durchschlagenden Erfolge verzeichnen (Brastianos et al. 2019, 27). Eine vielversprechende Therapie, welche bisher nur in individuellen Fällen eingesetzt wird, ist die PRRT. Verschiedene kleine Studien haben bereits erfolgsversprechende Ergebnisse gezeigt ( Bartolomei et al. 2009; Gerster-Gilliéron et al. 2015; Hartrampf et al. 2020). Eine retrospektive Studie schloss bspw. 20 Patienten mit progressiven Meningeomen unterschiedlicher WHO-

Grade ein. Sie zeigte in 50% der Fälle eine Stabilisierung der Erkrankung sowie eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, bei erhöhter Expression des SSTR2A (Seystahl et al. 2016, 1541). Da die PRRT zum jetzigen Zeitpunkt meist mit Octreotid als Substanz und SSTR2A als Angriffspunkt eingesetzt wird, wurden Untersuchungen anderer SSTRs bisher vernachlässigt. Diese könnten für den genannten Therapieansatz jedoch ebenso geeignet sein, bzw. könnten die derzeit verwendeten Substanzen, hinsichtlich einer Multirezeptor-Affinität, bezüglich ihrer Wirksamkeit weiterentwickeln. Es sollen nun die einzelnen klinischen Subgruppen genauer betrachtet werden.

#### 4.3.2 WHO-Klassifikation und histologische Subtypen

Die oben genannten Studien konnten grundlegende Ergebnisse feststellen. Allerdings wurden hier vor allem niedriggradige Meningeome, teilweise nur einzelne Rezeptor-Subtypen und kleine Kohorten mit maximal 60 eingeschlossenen Fällen untersucht (Arena et al. 2004; Barresi et al. 2008; Dutour et al. 1998; Schulz et al. 2000; Silva et al. 2015; Reubi et al. 1998; Wang et al. 2013, 519). Die größte retrospektive Studie von Silva et al. hatte 60 Meningeome eingeschlossen, darunter elf Meningeome WHO Grad 2 und zwei Meningeome Grad 3 (Silva et al. 2015). In der vorliegenden Arbeit wurden dagegen 118 WHO Grad 2 und 23 WHO Grad 3 Meningeome untersucht. Hierbei zeigte sich bei Meningeomen des WHO Grades 2 eine starke Expression des SSTR2A mit einem ID von 4,49. Aber auch SSTR1 und SSTR5 wiesen eine starke Expression auf (ID 5,62 bzw. 4,77). Meningeome Grad 3 wiesen ebenso für SSTR1, SSTR2A und SSTR5 erhöhte Werte, verglichen mit SSTR3 und SSTR4 auf. Die genannten Subtypen zeigten aber im Vergleich zu den Grad 2 Meningeomen eine abnehmende Expressionsstärke (ID SSTR1 4,65, SSTR2A 5,48, SSTR5 3,30). Insgesamt zeigte sich bei allen SSTR Subtypen, ausgenommen bei SSTR2A, eine abnehmende Expression von WHO Grad 1 nach WHO 3. SSTR3 verfehlte jedoch als einziger die statistische Signifikanz (Behling et al. 2021a). Silva et al. konnte für SSTR5 eine Abnahme der Expression von WHO Grad 1 nach Grad 2 feststellen (Silva et al. 2015, 13187). Dies kann wiederum mit dem hier vorliegenden Ergebnis für SSTR5 in Einklang

gebracht werden. Die Arbeitsgruppen Arena et al. und Schulz et al. konnten in ihrer Untersuchung jedoch keinen Zusammenhang zwischen den WHO Graden und der spezifischen SSTR Expression nachweisen (Arena et al. 2004, 163; Schulz et al. 2000, 1870). Bezüglich SSTR2A war ein Anstieg der Expression von Grad 1 nach Grad 2 und wiederum eine Abnahme bei Grad 3 zu sehen. Wang et al. hingegen wies eine steigende Expression von SSTR2 bei steigendem WHO Grad nach (Wang et al. 2013, 522). Silva et al. konnte hingegen keine Korrelation der Expression des SSTR2A und dem entsprechenden WHO Grad der untersuchten Meningeomen nachweisen (Silva et al. 2015, 13189). Diese unterschiedlichen Ergebnisse können auf stark divergierende Fallzahlen und verschiedene Untersuchungsmethoden zurückgeführt werden, sowie einem Selektionsbias einzelner Kohorten.

Meningeome eines höheren WHO Grades gelangen eher an den Punkt einer Therapielimitation, sodass gerade für diese Subgruppe andere Therapieoptionen wie die PRRT von Interesse sind. Leider wurde in dieser Arbeit für die genannte Gruppe eine abnehmende Expression der SSTR beobachtet. Jedoch soll dies nicht heißen, dass eine Behandlung mittels PRRT ausgeschlossen ist, da aktuell unklar ist, welche immunhistochemische Expression mit einem Therapieansprechen assoziiert ist (Behling et al. 2021a). Vielmehr macht es deutlich, dass andere Substanzen, mit einer Multirezeptor-Affinität, wie bspw. Pasireotid (Rai et al. 2015, 101), hierfür weiterentwickelt werden könnten, um die Angriffsfläche aufgrund eines erhöhten Bindungsangebots und somit möglicherweise die Therapieeffektivität zu erhöhen (Behling et al. 2021a). Da Meningeome viele verschiedene Subtypen haben, ist es auch hier von Interesse, ob es bestimmte Gruppen gibt, welche spezielle SSTR-Subtypen vermehrt exprimieren. Anders als die Arbeitsgruppe Silva et al., welche keine Unterschiede in der Rezeptorexpression und den unterschiedlichen histologischen Subtypen aufweisen konnte (Silva et al. 2015, 13189), war in der vorliegenden Arbeit auffällig, dass sekretorische Meningeome in der Expression von SSTR1, 2A und 3 deutlich führend waren. Hingegen waren SSTR4 und 5 in angiomatösen Meningeomen am stärksten vertreten. Von diesen beiden Subtypen ist auch bekannt, dass sie vermehrt andere Mutationen, als die häufige

NF2-Mutation, aufweisen ( Behling et al. 2021a; Clark et al. 2013; Reuss et al. 2013, 354), so dass auch hier ein Zusammenhang der unterschiedlich starken Expressionen liegen könnte. Zwischen den anderen Meningeom-Subtypen war die Expression sehr variabel ausgeprägt. Der chordoide Subtyp wies bspw. Eine erhöhte Expression für SSTR1 und SSTR2A auf, so dass für einzelne Subtypen ggf. auch eine erweiterte Therapie in Frage kommen könnte (Behling et al. 2021a).

#### 4.3.3 Neurofibromatose Typ 2, Meningeomatosis cerebri, Alter und Geschlecht

Eine andere, oft angesprochene Patienten-Subgruppe ist jene, welche an einer NF2 erkrankt ist. Die hiermit assoziierten Meningeome zeigten eine verstärkte Expression von SSTR3 und 4, Rezeptoren, welche in anderen Meningeomen eher niedrig exprimiert waren. An dieser Stelle könnte wiederum eine Verbindung zum Alter hergestellt werden, da jüngere Patienten ebenso verstärkt die SSTR-Subtypen 3 und 4 aufgewiesen haben und dies auch oft die Patienten sind, welche Meningeome in Verbindung zu einer NF2 aufweisen (Behling et al. 2021a). Auch Patienten mit einer Meningeomatosis cerebri zeigen vermehrt diese beiden Subtypen. SSTR1, 2A und 5 kommen dagegen verstärkt in sporadischen Meningeomen vor. Hier kann andersherum die Verbindung zu älteren Patienten hergestellt werden, welche eben diese Rezeptoren vermehrt exprimieren. Verschiedene Arbeitsgruppen konnten dagegen keinen Zusammenhang zwischen dem Alter und der Expression der verschiedenen Subtypen aufweisen (Arena et al. 2004, 159; Schulz et al. 2000, 1870; Silva et al. 2015, 13187). Weitere Untersuchungen hinsichtlich der Rezeptorexpression und dem Zusammenhang zu einer Meningeomatosis cerebri oder einer NF2 sind in der Literatur bisher nicht beschrieben. An dieser Stelle sollte auch erwähnt werden, dass das Krankheitsbild der Meningeomatosis cerebri aktuell nicht klar definiert ist. Da betroffene Patienten oft sehr schwer erkrankt sind und häufig keine weitere Therapieoptionen mehr haben, ist es von besonderer Wichtigkeit die SSTR Expression als Therapietarget in dieser Subkohorte genauer zu beschreiben.

Hinsichtlich des Geschlechts konnte bei Frauen lediglich eine stärkere Expression für SSTR1 festgestellt werden. Die anderen Subtypen wiesen keine signifikanten Unterschiede auf (Behling et al. 2021a). Die in der Literatur beschriebenen Studien konnten hier auch keinen weiteren Zusammenhang darstellen (Schulz et al. 2000, 1870; Silva et al. 2015, 13187).

#### 4.3.4 Lokalisation

Betrachtete man die Meningeome anhand ihrer Lokalisation, sah man, dass spinale Meningeome führend bezüglich der Expression der Subtypen 1, 4 und 5 waren. Schädelbasismeningeome zeigten die stärkste Expression der Subtypen 2A und 3, wobei bemerkt werden muss, dass SSTR3 insgesamt eher schwach ausgeprägt war. In Falx-/Konvexitätsmeningeomen konnten SSTR1, 4 und 5 am geringsten nachgewiesen werden (Behling et al. 2021a). In der Literatur wurde bisher lediglich durch Silva et al. eine Untersuchung im Zusammenhang zur Lokalisation durchgeführt, welche jedoch keine signifikanten Unterschiede bzgl. der SSTR-Expression feststellen konnten (Silva et al. 2015, 13187). Dies kann wiederum auf die geringe Fallzahl zurückgeführt werden. Ein pauschalisiertes Anwenden einer PRRT anhand der Lokalisation scheint basierend auf unseren Daten nicht sinnvoll. Jedoch zeigt sich auch hier deutlich, dass jede Lokalisation ein anderes Rezeptorprofil aufzuweisen scheint. Vor allem Schädelbasismeningeome können oftmals, aufgrund erschwerter Resektionsbedingungen, nicht vollständig entfernt werden und könnten ggf. von einer PRRT profitieren. Aber auch spinale oder Falx- sowie Konvexitätsmeningeome bedürfen u.U. einer erweiterten Therapie, so dass auch hier von Multirezeptor-Substanzen Gebrauch gemacht werden könnte (Behling et al. 2021a).

#### 4.3.5 Rezidivmeningeome und Strahlentherapie

Rezidivtumore zeigten in der vorliegenden Arbeit eine geringere Expression von SSTR1. Die anderen Rezeptorsubtypen ließen keine Unterschiede zwischen Primär- und Rezidivtumoren erkennen (Behling et al. 2021a). In einer anderen Studie konnte eine hohe Expression von SSTR2 und 3 in teilresezierten Meningeomen, mit erneutem Tumorwachstum, gezeigt werden (Silva et al. 2015, 13188). Hier kann daher kein übereinstimmendes Ergebnis ermittelt werden. Anhand der Fallzahl, kann jedoch diese Arbeit als die repräsentativere Untersuchung betrachtet werden.

Patienten, welche vor der Tumorsektion eine Bestrahlung erhalten haben, sind in dieser Kohorte mit 8,4% vertreten. Die hohe Beteiligung dieser Gruppe konnte aussagekräftige Daten bzgl. der SSTR-Expression generieren, respektive inwiefern diese von einer Strahlentherapie beeinflusst wird. In bereits bestrahlten Meningeomen wurden SSTR1 und 5 geringer exprimiert. Für die anderen drei Subtypen konnte dies nicht beobachtet werden (Behling et al. 2021a). In der Literatur gibt es hierzu keine weiteren Untersuchungen, was eine Beurteilung erschwert. Sollten jedoch weiterführende Therapien, wie bereits benannt durch eine PRRT, nötig werden, hätte man über SSTR2A, 3 und 4 die Möglichkeit eines Ansatzpunktes.

#### 4.3.7 Klinische Zukunftsperspektiven

Meningeome können in den unterschiedlichsten Ausprägungen vorkommen und den verschiedenen, eben genannten, Subgruppen zugeteilt werden. Insgesamt konnten in dieser Arbeit verschiedene Intensitäten der unterschiedlichen SSTR-Subtypen nachgewiesen werden. Um ggf. eine PRRT unter optimierten Bedingungen anzuwenden, könnten andere Substanzen mit einer Multirezeptor-Affinität entwickelt werden. Bisher kommt hierbei standardmäßig Octreotid, mit seiner hohen Affinität für SSTR2A, zum Einsatz. Hierbei sind vor allem Substanzen mit einer Multirezeptor-Affinität gemeint, wie man sie aus der Therapie neuroendokriner Tumore oder der Akromaglie kennt (Behling et al. 2021a). Ein Beispiel hierfür wäre Pasireotid mit den Zielstrukturen SSTR1, 2A, 3 und 5 sowie einer 30-fach erhöhten Affinität für SSTR1 und einer 39-fach höheren

Affinität für SSTR5 als Octreotid (Öberg und Lamberts 2016, R553-R554; Theodoropoulou und Stalla 2013, 235–236). Dieser Therapieansatz bietet Möglichkeiten die Behandlung der Patienten, bei welchen man keine sinnvollen Alternativen mehr anbieten kann, voranzubringen. Es bedarf jedoch noch weiterer Studien, um dies besser einsetzen zu können. Bisher ist noch unklar, ab welchem Grenzwert, im Sinne des ermittelten ID, eine PRRT wirkungsvoll ist. Zum aktuellen Zeitpunkt wird vor jeder PRRT ein PET (DOTATAE oder DOTATOC) durchgeführt. Nur wenn hier eine ausreichende Expression des SSTR2A zur Darstellung kommt, wird die Therapie mittels PRRT als sinnvoll eingestuft. Daher wäre ein nächster Schritt, die immunhistochemischen Ergebnisse mit Daten, welche durch ein PET ermittelt wurden, abzugleichen und gemeinsame Grenzwerte zu bestimmen. So könnten dann perspektivisch in der histopathologischen Routinediagnostik, durch immunhistochemische Färbungen, SSTR-Expressionsraten bestimmt werden, um die voraussichtliche Effektivität einer solchen Therapie ,im Falle eines Rezidivs, abschätzen zu können (Behling et al. 2021a).

Ein weiterer Therapieansatz, welcher verfolgt werden könnte, ist die Gabe von Somatostatinanaloga ohne Kopplung mit einer Strahlenquelle. Hierzu wurden bisher wenige Studien durchgeführt, welche u.a. in Kombination mit Everolimus, erste erfolgsversprechende Ergebnisse aufzeigen konnte ( Graillon et al. 2020, 552; Johnson et al. 2011, 530). Eine Studie, welche die Wirkung auf das progressionsfreie Überleben bei Meningeomen, nach Gabe von Pasireotid untersuchte, konnte keine wesentlichen Erfolge verbuchen. Jedoch fiel auf, dass bei den Patienten, bei welchen in der entsprechenden Tumorprobe SSTR3 immunhistochemisch nachgewiesen werden konnte, in der Studie ein verbessertes progressionsfreies Überleben, wie auch ein verbessertes Gesamtüberleben aufwiesen, als jene, bei welchen kein SSTR3 nachgewiesen werden konnte (Norden et al. 2015, 283). In der vorliegenden Arbeit konnte bei Patienten mit einer NF2 eine vermehrte Expression von SSTR3, im Vergleich zu sporadischen Meningeomen, nachgewiesen werden. Dies eröffnet wiederum die Möglichkeiten, eine solche Therapie gezielter einzusetzen und an bestimmten Patienten-Subgruppen weitere Studien durchzuführen (Behling et al. 2021a).

Insgesamt eröffnet das zunehmende Wissen über das Vorkommen von SSTRs in Meningeomen, die unterschiedliche Verteilung der Subtypen in bestimmten Patientengruppen, bzw. Tumoren, mit speziellen Merkmalen, weitere Möglichkeiten, um bereits vorhandene oder neue Therapieansätze gezielt zu verfolgen.

#### 4.4 Prognostischer Einfluss verschiedener Kenngrößen auf die Ausbildung eines Rezidivs

Es gibt verschiedene bekannte Faktoren, welche auf das Auftreten eines Rezidivs in Meningeomen prognostisch einwirken können. Diese wurden innerhalb der Kohorte anhand univariater Analysen untersucht. Zusätzlich wurde eine multivariate Analyse durchgeführt, da sie eine höhere Validität zur Beurteilung mehrerer Variablen besitzt. So soll die prognostische Unabhängigkeit der einzelnen Parameter eruiert werden, da viele klinische Gesichtspunkt in enger Wechselwirkung stehen. Nun werden diese Ergebnisse im Kontext der aktuellen Literatur diskutiert. Von besonderem Interesse ist hierbei der Einfluss von SSTR in Meningeomen (Fodi et al. 2021). In kleinen Kohorten wurden bereits erste Untersuchungen zur Expression von SSTR und deren Einwirkung auf proliferative Eigenschaften der Tumoren durchgeführt (Arena et al. 2004, 163; Barresi et al. 2008, 491; Silva et al. 2015, 13187). Die vorliegende Arbeit ist, mit 666 Fällen, die bisher größte Studie, hinsichtlich des prognostischen Einflusses von SSTR in Meningeomen auf die Ausbildung eines Rezidivs. Auch hier werden die Ergebnisse, mit der relevanten Literatur hierzu, im Folgenden verglichen. Es sollen gemeinsame sowie neue Erkenntnisse identifiziert werden, die in der zukünftigen Prognoseeinschätzung von Meningeomen hilfreich sein könnten (Fodi et al. 2021).

#### 4.4.1 Prognostischer Einfluss klinischer Faktoren

Verschiedene Studien zum progressionsfreien Überleben, bzw. zum Gesamtüberleben, haben verschiedene Resultate erbracht. Es gibt Nachweise zu erhöhten postoperativen Todesraten (Cahill und Claus 2011) oder einem erniedrigten progressionsfreiem Überleben bei Männern (McCarthy et al. 1998, 834). Wiederum existieren auch Studien, welche nur in benignen Meningeomen einen negativen Einfluss des männlichen Geschlechts (Achey et al. 2019, 383–385) oder auch keinen Einfluss des Geschlechts, hinsichtlich des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens nachweisen konnten (Achey et al. 2019, 383–385; Mirimanoff et al. 1985, 21; Tian et al. 2020, 4). In der vorliegenden Kohorte zeigte sich das männliche Geschlecht im Zusammenhang mit dem Auftreten eines Rezidivs, als negativer prognostischer Faktor (Fodi et al. 2021). Dies könnte unter anderem darauf zurückgeführt werden, dass Männer, öfter als Frauen, von höhergradigen Meningeomen betroffen sind (McCarthy et al. 1998, 833), welche mehr dazu neigen, ein Rezidiv auszubilden. Auch die multivariaten Analyse dieser Arbeit bestätigte einen unabhängigen negativen prognostischen Effekt durch das männliche Geschlecht (Fodi et al. 2021). Ein jüngeres Lebensalter wurde, in Beziehung zu WHO Grad 1-3, in vorhergehenden Untersuchungen angesichts des Gesamtüberlebens als prognostisch günstig gewertet (Cahill und Claus 2011; McCarthy et al. 1998, 834). Eine andere Studie konnte dagegen keinen Unterschied bei einem willkürlichen cutoff von 50 Jahren feststellen (Mirimanoff et al. 1985, 21). In der hier untersuchten Kohorte dagegen erwies es sich als prognostisch ungünstig, wenn die Patienten jünger als der CART-spezifische Grenzwert, von 39,48 Jahren, waren. Diese Beobachtung könnte unter Umständen in Zusammenhang damit stehen, dass die Kohorte um Meningeome von Patienten mit einer NF2 und Meningeomatosis cerebri erweitert wurde. Beide Faktoren zeigen in der univariaten Analyse einen negativen prognostischen Effekt (Fodi et al. 2021). Dies deckt sich mit der Literatur, in welcher die Rezidivwahrscheinlichkeit der Meningeome, respektive der Fälle einer Meningeomatosis cerebri, als erhöht beschrieben wird (Coy et al. 2020, 658). In der untersuchten Kohorte lässt sich der prognostische Effekt von NF2 jedoch nicht in der multivariaten Analyse

nachweisen. Allerdings blieb ein Alter unter 39,48 Jahren ein unabhängiger negativer prognostischer Faktor in der multivariaten Analyse, in welcher der gewählte cutoff eines ID von  $\geq 6$  der SSTRs eingeschlossen waren (Fodi et al. 2021). Es muss an dieser Stelle betont werden, dass der Altersgrenzwert daher für die untersuchte Kohorte spezifisch ist und nicht verallgemeinert werden sollte. Die Ergebnisse zeigen jedoch eindrucksvoll, dass die Anwendung eines CART-spezifischen Trennwerts für prognostische Analysen von Wichtigkeit ist und willkürlichen Werten vorgezogen werden sollte.

Ein wichtiger und viel untersuchter Faktor ist das histologische Grading der Meningeome. Hier konnte eindeutig ein signifikanter Unterschied in der uni- und multivariaten Analyse bezüglich des rezidivfreien Überlebens gezeigt werden. Je höher der WHO-Grad, desto höher zeigte sich auch die Rezidivrate (Fodi et al. 2021). Dies kann histologisch durch die voranschreitende Entartung, erhöhte Mitoseraten der Tumorzellen sowie Infiltration benachbarter Strukturen begründet werden. Dieser Zusammenhang wurde bereits in diversen Studien dargelegt (McCarthy et al. 1998, 836; Kim et al. 2006, 533; Zhu et al. 2019, 15) und ist seit vielen Jahren fester Bestandteil der WHO-Klassifikation für Tumore des zentralen Nervensystems (Louis et al. 2021, 1231).

Die Lokalisation eines Meningeoms bestimmt in gewisser Weise die Resektabilität des Tumors und somit den erreichbaren Simpson-Grad mit. In dieser Kohorte waren überdurchschnittlich viele Schädelbasis-Meningeome vertreten (51,65%), welche des Öfteren nicht radikal reseziert werden können, um neurovaskuläre Strukturen nicht zu gefährden. Bezogen auf die Lokalisation des Tumors, konnte in der Untersuchung auf die Ausbildung eines Rezidivs lediglich im Chi-Quadrat Test ein erkennbarer Unterschied festgestellt werden. Hier erwiesen sich die Meningeome der Schädelbasis, im Vergleich zu spinalen oder Falx-/Konvexitäts-meningeomen, gehäuft als rezidivierend. Der Log-Rang Test konnte dieses Ergebnis jedoch nicht bestätigen. Auch die multivariate Analyse schloss einen unabhängigen prognostischen Einfluss der Lokalisation der Meningeome aus (Fodi et al. 2021). Da die neurochirurgische Klinik, an welcher die Proben entnommen wurden, einen Schwerpunkt in der operativen Behandlung von Schädelbasistumoren hat, kann davon ausgegangen werden,

dass die erhöhte Expertise bessere Resektionsergebnisse zu Tage bringt. Zudem wird jedoch auch eine erhebliche Anzahl an vorbehandelten rezidivierenden Fällen aus einem internationalen Einzugsgebiet operativ behandelt. Dies könnte erklären, weshalb die genannten statistischen Tests kein eindeutiges Ergebnis erbrachten. In einer anderen Untersuchung, welche aus einem größeren Teil der Tübinger Meningeom-Kohorte entstand (n=1571), zeigten sich erhöhte Rezidivraten in Schädelbasismeningeomen, verglichen mit spinalen Meningeomen. Im Vergleich zu Falx-/Konvexitätsmeningeomen konnte jedoch multivariat ebenfalls kein Unterschied festgestellt werden (Behling et al. 2020b). Eine weitere Studie konnte diese Resultate, im Sinne gehäufte Rezidive in Schädelbasismeningeomen im Vergleich zu anderen Lokalisationen, bestätigen (Mirimanoff et al. 1985, 21).

In diesem Zusammenhang sollte auch die Ausbildung eines Rezidivs, in Bezug zum Resektionsgrad nach Simpson betrachtet werden. Die beiden Gruppen, Simpson Grad eins bis drei und Simpson Grad vier und fünf, zeigten, dass bei zweitgenannter Gruppe, welche teilresezierten Meningeomen entspricht, ein wesentlich größerer Anteil ein Rezidiv, bzw. einen Progress erlitten hat, als Patienten mit einer kompletten intraduralen Resektion. Dieses Ergebnis erwies sich in der univariaten, als auch in der multivariaten Analyse als statistisch signifikant (Fodi et al. 2021). Auch Zhu et al. beobachteten, dass ein größeres Ausmaß der Resektion mit einem verlängerten progressionsfreien Überleben sowie einem verbesserten Gesamtüberleben einhergeht (Zhu et al. 2019, 17). Die genannten Ergebnisse konnten ebenso mit weiteren Studien in Einklang gebracht werden ( Behling et al. 2020b; Mirimanoff et al. 1985, 20; Voß et al. 2017, 644). Vitales Gewebe, bzw. Tumorgewebe, besitzt weiterhin die Fähigkeit zu proliferieren. Es erscheint daher nachvollziehbar, dass wenn Tumorgewebe zurückgelassen werden muss, die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs, respektive Progresses, erhöht ist.

Ein wichtiger Therapiepfeiler in der Behandlung von Meningeomen ist die Strahlentherapie (Goldbrunner et al. 2021), wobei weiterhin unklar ist, zu welchem Zeitpunkt diese effektiv ist. Weber et al. führten eine prospektive Studie, hinsichtlich der Durchführung einer adjuvanten Strahlentherapie durch. Hierbei

konnte eine Verbesserung des 3-jährigen progressionsfreien Überlebens in 88,7% von WHO Grad 2 Meningeomen nachgewiesen werden (Weber et al. 2018, 262). Zhu et. al konnte dies nach vollständiger Resektion nur in anaplastischen, jedoch nicht in atypischen Meningeomen nachweisen. Nach subtotaler Resektion zeigte sich jedoch in beiden Gruppen ein verlängertes progressionsfreies Überleben nach Durchführung einer adjuvanten Strahlentherapie (Zhu et al. 2019, 16–17). In der vorliegenden Kohorte konnte für die Patienten, welche eine adjuvante Radiotherapie erhalten hatten, kein Unterschied bezüglich des Auftretens eines Rezidivs in der univariaten Analyse festgestellt werden. In der multivariaten Analyse zeigte sich jedoch ein unabhängiger positiver prognostischer Effekt (Fodi et al. 2021). Dies könnte dadurch erklärt werden, dass vermehrt Patienten mit rezidivierenden, bzw. höhergradigen Meningeomen einer adjuvanten Strahlentherapie zugeführt wurden und eben diese Meningeome zu Rezidiven neigen, sodass sich univariat kein Effekt zeigte. Nach Berücksichtigung dieser möglicherweise beeinflussenden Parameter in der multivariaten Analyse zeigte sich dann der beschriebene positive Effekt der adjuvanten Strahlentherapie, passend zu der bisher vorliegenden Studienlage und Behandlungsempfehlung ( Fodi et al. 2021; Goldbrunner et al. 2021).

Verschiedene Kriterien spielen für den Erfolg einer chirurgischen Behandlung oder Strahlentherapie eine Rolle. Dies kann u.a. der WHO-Grad des vorliegenden Meningeoms sein. In aller Regel erfolgt vor Therapieentscheidung keine vorherige bioptische Sicherung, sondern die bildmorphologische Diagnosestellung. Die Tumorgöße und die Lokalisation sind ebenso zwei wichtige Faktoren für die Tumorkontrolle. Bei Patienten, die primär mit einer Strahlentherapie behandelt wurden, können diese Faktoren, unter Umständen, den Erfolg negativ beeinflussen (Goldbrunner et al. 2021). Man darf jedoch nicht aus den Augen lassen, dass in der vorliegenden Kohorte nur die Meningeome aufgenommen wurden, welche eine chirurgische Therapie erfahren haben, so dass das Langzeitergebnis der Patienten, welche nur eine Strahlentherapie erhalten haben, nicht vollständig beurteilt werden kann.

Erhielten Patienten in der vorliegenden Kohorte vor Resektion eine Radiotherapie, lagen bei diesen die Rezidivraten deutlich höher (74,14%), als bei jenen, welche keine Bestrahlung im Vorfeld erhalten hatten (15,46%) (Fodi et al. 2021). Am ehesten kann dieses Ergebnis darauf zurückgeführt werden, dass hierbei höhergradige Meningeome betroffen waren. Hierbei handelt es sich um spezielle Fälle, welche nach einer primären Strahlentherapie einen Progress zeigten und einer Resektion zugeführt wurden. Die Ergebnisse lassen daher keine Rückschlüsse auf die Effektivität der Radiotherapie als primäre Behandlung von Meningeomen zu. Einige Studien konnten ein gutes Ansprechen einer primären Radiotherapie zeigen. Pourel et al. konnte bei Meningeomen, welche im Sinus cavernosus gelegen sind, ein rezidivfreies Überleben von 80% durch eine Strahlentherapie nachweisen. Ebenso zeigte diese Arbeitsgruppe eine Abhängigkeit der Rezidivraten nach Radiotherapie von den entsprechenden WHO-Graden (Pourel et al. 2001, 67). Auch Kondziolka et al. präsentierten in ihrer Studie eine Tumorkontrollrate von 97% nach primärer Radiotherapie (Kondziolka et al. 2008, 3). Daher ist die vorliegende Kohorte zur Beurteilung des Benefits einer primären Strahlentherapie letztlich nicht richtig geeignet.

Ein letzter klinischer Gesichtspunkt, welcher in Bezug auf das progressionsfreie Überleben betrachtet wurde, war der Status eines Rezidivtumors. Von 104 Patienten mit einem Rezidivtumor entwickelten 66 (63,46%) ein Re-Rezidiv. Aus der Gruppe der Primärtumoren konnte in den Verlaufskontrollen bei 12,63% ein Rezidiv detektiert werden. Dieser Unterschied erwies sich im Chi-Quadrat Test, als auch im Log Rang Test, als statistisch signifikant (p-Wert <0,0001). Die statistische Signifikanz und somit der unabhängige negative prognostische Einfluss, wurde in der multivariaten Analyse bestätigt (Fodi et al. 2021). Cohan et al. konnten in einer Kohorte von 60 Patienten mit WHO Grad 2/3 Meningeomen ebenfalls ein Re-Rezidiv bei 78% feststellen (Cohan et al. 2018, 826). Ähnliche Ergebnisse wurden auch in weiteren Studien, u.a. in einer erweiterten Untersuchung der Tübinger Meningeom-Kohorte (Rezidivrate 63,5%), nachgewiesen (Behling et al. 2020b; Zhu et al. 2019, 15). Zurückzuführen sind diese Resultate unter anderem auf die höhere Aggressivität, welche häufig in rezidivierenden Tumoren gefunden wird. Außerdem beeinflussen u.a. der Grad

der Resektion, bzw. die vorangegangenen Behandlungsmodalitäten die Ausbildung eines Rezidivs ( Behling et al. 2020b; Zhu et al. 2019, 18).

#### 4.4.2 Prognostischer Einfluss der Expression von Somatostatinrezeptoren

SSTRs wurden bisher in verschiedenen Tumoren beschrieben ( Reubi et al. 1994; Reubi und Laissue 1995, 110). Ihre Rolle im Rahmen des Tumorwachstum ist jedoch weiterhin unklar (Fodi et al. 2021). Prinzipiell suggerieren die nachgeschalteten intrazellulären Mechanismen jedoch, dass durch SSTRs antiproliferative und proapoptotische Effekte zu erwarten sind (Ferjoux et al. 2000, 205–208). Studien konnte zum Teil auch Effekte diesbezüglich nachweisen. Eine Untersuchung beschrieb eine Korrelation des DOTATATE/-TOC-PET und dem Ansprechen auf eine PRRT in 20 Patienten mit rezidivierenden und hochgradigen Meningeomen. Zusätzlich konnte ein sechsmonatiges progressionsfreies Überleben bei starkem immunhistochemischen Nachweis der Expression von SSTR2A gezeigt werden (Seystahl et al. 2016, 1541), wobei man bei diesem kurzen Zeitraum selbstverständlich nicht von einem überzeugenden Ergebnis sprechen kann. Die Arbeitsgruppe Arena et al. zeigte in sieben in vitro Meningeom-Zellkulturen einen Rückgang der DNA-Synthese bei Zugabe von SST. Es konnte allerdings keine Korrelation zu einem bestimmten SSTR Subtyp ausgemacht werden (Arena et al. 2004, 163). Dies sind grundlegende Hinweise, dass SSTRs einen Einfluss auf das Meningeomenwachstum haben könnten. Die bereits im Verlauf erläuterten Behandlungsmethoden sind, vor allem bei rezidivierenden, multiplen und höhergradigen Meningeomen eingeschränkt. Es gibt beispielsweise kürzlich publizierte Empfehlungen, eine frühe erneute Resektion durchzuführen, um die Zeit bis zu einer wiederholten Behandlungs-notwendigkeit bei Rezidivmeningeomen zu verlängern (Lemée et al. 2020). Bei komplexen Fällen bedarf es daher einem Therapiemanagement durch ein erfahrenes interdisziplinäres Team. Zur Entscheidungsfindung werden suffiziente prognostische Informationen benötigt, um die Notwendigkeit und Dringlichkeit einer Behandlung besser abschätzen zu können. Bisher wurde die Prognose eines Meningeoms in erster Linie an der WHO-Klassifikation und der

entsprechenden Zuteilung des Tumors, zum jeweiligen WHO Grad festgemacht. Hier erfolgte zuletzt 2016 eine Neuerung, indem alle hirninvasiven Meningeome direkt, unabhängig vom Subtyp, dem WHO Grad 2 zugeteilt werden und somit als aggressiver, mit erhöhtem Risiko für die Ausbildung eines Rezidivs, gewertet werden (Louis et al. 2016, 817). Neben einer Klassifizierung der DNA-Methylierung in Meningeomen zur Entscheidung für eine adjuvante Therapie (Sahm et al. 2017), wurde in einer kleinen Teilmenge von Meningeomen molekulare Marker, zur Detektion eines erhöhten Rezidivrisikos identifiziert (Suppiah et al. 2019, 8–11). Die prognostischen Möglichkeiten sind insgesamt jedoch noch nicht zufriedenstellend. Um im klinischen Alltag die Prognoseeinschätzung zu erleichtern, wäre daher die Expression der SSTR ein guter Parameter, welcher durch den Einsatz der Immunhistochemie problemlos genutzt werden könnte, um Patienten zu identifizieren, welche ein erhöhtes Rezidivrisiko haben. Daher wurde in der vorliegenden großen Kohorte der Einfluss der Expression von Somatostatinrezeptoren auf die Rezidivwahrscheinlichkeit eines Meningeoms untersucht (Fodi et al. 2021). In den bereits angesprochenen Studien zu SSTRs in Meningeomen wurden vereinzelte Aspekte diesbezüglich betrachtet. Arena et al. konnten keinen Zusammenhang zwischen der Expression der SSTR und des Proliferationsmarkers MIB-1 (Made in Borstel-1), des Tumorsuppressorgens p53 und des Apoptose-regulierenden Proteins bcl-2 (B-cell lymphoma 2) feststellen (Arena et al. 2004, 163). Silva et al. konnte keine Beziehung zwischen dem Vorkommen der einzelnen Rezeptoren und der Ausbildung eines Rezidivs herstellen (Silva et al. 2015, 13187). Durch die geringen Fallzahlen sind die genannten Studien jedoch nur bedingt aussagekräftig. Die vorliegende Arbeit ist mit einer Kohorte von 666 Meningeom mit Abstand die größte Studie, welche den prognostischen Einfluss der SSTRs bezüglich der Ausbildung eines Rezidivs untersucht hat (Fodi et al. 2021). Es konnte gezeigt werden, dass Meningeome mit einer erhöhten Expression von SSTR2A vermehrt Rezidive ausbilden. Lag der ID bei  $\geq 6$  traten in 24,23% der Fälle ein Rezidiv auf. Der prognostische Verlauf zeigte sich in der Kaplan-Meier-Analyse ungünstiger ( $p=0,0143$ ). Dies konnte in der multivariaten Analyse bestätigt und der SSTR2A somit als unabhängiger prognostisch

negativer Faktor identifiziert werden ( $p=0,0060$ ). Einer der Haupterklärungen hierfür könnte darin liegen, dass die Expressionsstärke in WHO Grad 2 Meningeomen, im Vergleich zu WHO Grad 1 Meningeomen, stärker ist und diese wiederum vermehrt dazu neigen, ein Rezidiv auszubilden. Jedoch zeigte sich in den Untersuchungen wiederum eine Abnahme der Expressionsstärke in WHO Grad 3 Meningeomen. Dies könnte möglicherweise durch eine Dedifferenzierung in malignen Meningeomen erklärt werden. Der prognostische Effekt von SSTR2A bleibt jedoch in der multivariaten Analyse bestehen, wo der Einfluss der WHO-Klassifizierung mit eingerechnet wird. (Behling et al. 2021a; Fodi et al. 2021). Auch andere Gene, welche in meningothelealem Gewebe als stabil beschrieben wurden, zeigten in rezidivierenden und malignisierenden Meningeomen eine verminderte Expression (Pérez-Magán et al. 2010, 1289). Die Arbeitsgruppe Barresi et al. konnte zwischen Meningeomen des WHO-Grades 2, als auch des WHO-Grades 3, einem erhöhtem ID für SSTR2A, dem Proliferationsmarker Ki-67 (Kiel-67) und einer erhöhten Dichte der Mikrogefäße, einen Zusammenhang finden. Betrachtet man das Gesamtbild, kann daraus abgeleitet werden, dass möglicherweise ein Zusammenhang zwischen der erhöhten Expression von SSTR2A und der Ausbildung aggressiver Meningeome besteht. Dies wird sichtbar durch die erhöhte Proliferation und die vermehrte Ausbildung von Gefäßen (Barresi et al. 2008, 489–491). Ebenda kann wiederum eine Parallele mit der vorliegenden Studie gezogen werden, welche in der multivariaten Analyse einen negativen prognostischen Effekt des SSTR2A, als unabhängigen Parameter, zeigte. Silva et al. wiesen in teilresezierten Meningeomen, mit erneutem Tumorwachstum, eine vermehrte Expression des SSTR2A nach (Silva et al. 2015, 13188), was die genannten Resultate nochmals unterstreicht.

In der Analyse der Expressionsstärke der SSTRs konnte nur für SSTR1 eine verminderte Expression in Rezidivtumoren festgestellt werden (Behling et al. 2021a). Hinsichtlich des prognostischen Einflusses zeigte sich ein günstiger Verlauf ( $p=0,0158$ ) und geringere Rezidivraten bei einem ID  $\geq 6$ , jedoch konnte sich dieser Faktor in der multivariaten Analyse nicht als unabhängig beweisen ( $p=0,4327$ ). Für SSTR3 und SSTR4 konnten erhöhte Rezidivraten bei einem ID  $\geq 6$  nachgewiesen werden (33,33%, bzw. 37,5%). Die entsprechenden Kaplan-

Meier-Analysen und die multivariate Analyse zeigten dagegen keine statistische Signifikanz. Für SSTR5 konnte in den Analysen anhand der Dichotomisierung des cutoffs 6 ebenso keine Unterschiede in der Ausbildung eines Rezdivs oder des prognostischen Verlaufs aufgezeigt werden (Fodi et al. 2021).

Es wurden vielfältige Mechanismen von Somatostatin und seinen Rezeptoren beschrieben, unter anderem antiproliferative Mechanismen in Tumoren. Beispiele hierfür sind die Zellzyklusinhibition, Apoptose und Angiogenesehemmung (Reubi und Laissue 1995, 111; Susini und Buscail 2006, 1736). In dieser Arbeit wurde in einer großen Kohorte der Nachweis von SSTR in Meningeomen erbracht (Behling et al. 2021a). Aber auch in neuroendokrinen Tumoren, Nierenzellkarzinomen und Lymphomen wurde die Rezeptoren in der Vergangenheit nachgewiesen (Reubi und Laissue 1995, 110). Jedoch muss deutlich gemacht werden, dass es bisher unklar ist ob SSTR einen Einfluss auf die Proliferation eines Tumors haben oder zur Tumorentstehung beitragen. Das bisher existierende Wissen besteht aus unterschiedlich konzipierten Studien verschiedener Tumoren und kann somit in keiner Weise als allgemeingültig angesehen werden (Fodi et al. 2021). Ein Beispiel hierfür wäre eine Studie an Ratten, welche einen Rückgang von Blasenkrebs aufgrund der karzinogenen Wirkung von Nitrosaminen, durch die Applikation von Somatostatin aufwies (Szende et al. 1992, 383). Eine mögliche Erklärung hierfür wäre die vermehrte Expression von SSTR als letzte Signalantwort der Zellen vor der Dedifferenzierung, um einen hormonellen proapoptotischen Einfluss herbeizuführen (Fodi et al. 2021). Ein gegenteiliges Beispiel ist eine in vitro Studie, die durch Gabe von SST und Octreotid auf Meningeom-Zellkulturen ein Wachstum hervorgerufen haben (Koper et al. 1992, 546). Die Mechanismen wie jedoch über die SSTR eine Tumorprogression erreicht wird, ist bisher unklar (Fodi et al. 2021).

Die vorliegende Analyse, in welcher zwei Gruppen anhand des mittleren ID von 6 gebildet wurden, konnte bezüglich des prognostischen Einflusses der SSTR auf Meningeome, außer in Bezug auf SSTR2A, keine Unabhängigkeit nachweisen. Bei immunhistochemischen Scores kann prinzipiell für jeden Wert ein cutoff gesetzt werden. Dementsprechend erhält man dann unterschiedliche

Ergebnisse. Es ist aber nicht klar, ab welchem cutoff die Expression der einzelnen SSTR einen realistischen Einfluss auf den prognostischen Verlauf und die Rezidivhäufigkeit haben. Um dies nochmals genauer zu beleuchten, wurde daher eine zusätzliche Analyse des prognostischen Einflusses durchgeführt. Hierbei erfolgte eine optimale Dichotomisierung der SSTR-Expression anhand einer CART-Analyse, bezüglich der Rezidivverteilung. Es ergaben sich jedoch für einige SSTRs recht kleine Gruppengrößen, sodass auch hier die statistische Aussagekraft erschwert ist. Der ermittelte Cutoff für SSTR1 lag bei 4. Aus der größeren Gruppe mit 605 Meningeomen mit einem ID  $\geq 4$  ( $n=46$ ) bildeten 17,85% ein Rezidiv aus, aus der kleineren Gruppe mit einem ID  $< 4$  mit 46 Meningeomen dagegen 58,7% ( $p < 0,0001$ ). Auch die Kaplan-Meier-Analyse zeigte für die Gruppe mit einem ID  $\geq 4$  einen prognostisch günstigeren Verlauf ( $p < 0,0001$ ). Bei SSTR3 lag die Gruppengröße des CART-ermittelten ID von  $> 7,5$  lediglich bei 19 Meningeomen. Von diesen wiesen 57,89% im Verlauf ein Rezidiv auf ( $p < 0,0001$ ). Diese zeigten in der Ereigniszeitanalyse ebenso einen ungünstigeren Verlauf ( $p = 0,0081$ ). Der CART-ermittelten ID für SSTR4 von 4,5 zeigte in einer kleinen Gruppe mit 42 Meningeomen eine erhöhte Rezidivrate von 40,48% im Vergleich zu 19,38% bei einem ID  $< 4,5$  in einer Gruppengröße von 614 Tumoren ( $p = 0,0011$ ). Jedoch konnte die multivariate Analyse für die eben genannten drei Rezeptoren keinen statistisch unabhängigen Effekt nachweisen (SSTR1  $p = 0,8111$ , SSTR3  $p = 0,9117$ , SSTR4  $p = 0,1351$ ). Dies ist sicher zum einen auf die bereits benannten kleinen Gruppengrößen zurückzuführen, welche durch die CART-Analyse ermittelt wurden. Ebenso decken sich diese Ergebnisse auch mit der Analyse, bei welcher ein Grenzwert von 6 verwendet wurde und mit der Studie von Silva et al., welche auch keine Zusammenhang aufzeigen konnten (Fodi et al. 2021; Silva et al. 2015, 13187).

Dagegen konnte für SSTR2A weiterhin ein prognostisch unabhängiger Einfluss nachgewiesen werden. Der ermittelte ID lag in der CART-Analyse bei 2,5 und war für Meningeome mit einem Wert  $\geq 2,5$  prognostisch ungünstig ( $p = 0,0239$ ). Dies bestätigt nochmals die Ergebnisse der Analyse des SSTR2A mit einem cutoff von 6, dass Tumore mit einer erhöhten Expression erhöhte Rezidivraten aufweisen (Fodi et al. 2021).

Hingegen wurde der SSTR5 in dieser Untersuchung als unabhängiger, positiver prognostischer Faktor identifiziert ( $p=0,0024$ ). In der CART-Analyse lag die Gruppengröße mit einem ermittelten ID von  $<3,5$  bei 54 Meningeomen im Vergleich zu einer Gruppe mit 604 Tumoren mit einem ID  $\geq 3,5$ . Die kleinere Gruppe wies in 57,41% ein Rezidiv auf ( $p<0,0001$ ) und insgesamt einen schlechteren Verlauf ( $<0,0001$ ). Bzgl. Des genannten Rezeptors konnten Silva et al. zwar keinen Zusammenhang zur Ausbildung eines Rezidivs, aber eine vermehrte Expression in WHO Grad 1 Meningeomen nachweisen (Silva et al. 2015, 13187). Gegebenenfalls war die Kohorte mit 60 Meningeomen jedoch zu klein, um eine Verbindung zur Rezidivausbildung aufzuweisen. Dennoch konnten Silva et al. als erste einen Zusammenhang benigner Meningeome und der Expression des SSTR5 aufzeigen (Fodi et al. 2021). Möglicherweise besteht an dieser Stelle eine Verbindung des Vorkommens des SSTR5 und eines protektiven Charakters. Auch andersherum konnten in der vorliegenden Arbeit sowie in der Studie von Silva et al. ein verminderter ID des SSTR5 in WHO Grad 3 Meningeomen nachgewiesen werden (Behling et al. 2021a; Silva et al. 2015, 13187). Dies könnte zum Rückschluss führen, dass höhergradige Meningeome im Rahmen der Dedifferenzierung bzw. Malignisierung, wie bereits oben erläutert, bestimmte Rezeptoren und somit schützende Mechanismen verlieren (Behling et al. 2021a; Pérez-Magán et al. 2010, 1289). Jedoch sollte dieses Ergebnis kritisch betrachtet werden, da die Gruppengrößen in der CART-spezifischen Dichotomisierung des ID deutliche Unterschiede aufweisen und in der vorangegangenen Analyse mit einem Grenzwert eines ID von 6 keinen unabhängigen prognostischen Effekt aufzeigen konnte. Möglicherweise bestehen Effekte des SSTR5 auf den Krankheitsverlauf, respektive die Rezidivwahrscheinlichkeit, welche allerdings nicht als stabil zu werten sind. Annahmen bzgl. des prognostischen Einflusses der SSTR früherer Studien, konnten in der vorliegenden Arbeit an der größten je durchgeführten retrospektiven Studie unter Einschluss etablierter prognostischer Faktoren in einer multivariaten Analyse aufgezeigt werden. SSTR2A konnte sich in beiden Analysen als unabhängiger negativer prognostischer Faktor beweisen und könnte zukünftig weitere Informationen hinsichtlich der Prognose eines

Meningeoms generieren. Beispielsweise wäre dies hilfreich, um in prognostisch unklaren Fällen Indikationsstellungen zur weiteren Therapie, bspw. einer Radiotherapie, zu erleichtern. Jedoch sind die vorliegenden Ergebnisse nicht ausreichend, um allgemeingültige Aussagen zu treffen. Es bedarf weiterer Studien, um die gegenteilige prognostische Wirkung von SSTR2A zu erforschen, da man der Natur der SSTR zugrundeliegend, eher von einer Hemmung des Wachstums von Tumoren ausgehen würde (Fodi et al. 2021). Auch andere, vorangegangene Untersuchungen zeigen ebenfalls unterschiedliche Ergebnisse bzgl. Inhibition bzw. Progression des Zellwachstums in Zusammenhang mit SST auf ( Chamberlain et al. 2007, 3; Koper et al. 1992, 546).

Aufgrund der Größe der Studie kann jedoch von einem repräsentativen Ergebnis ausgegangen werden. Längere Zeitintervalle der Nachsorge wären wünschenswert, da Meningeome oft ein langsames Wachstumsverhalten aufweisen und somit weitere Rezidive detektiert werden könnten, welche ggf. die Ergebnisse beeinflussen würden (Fodi et al. 2021).

#### 4.5 Limitationen der Studie

Die Hauptlimitationen der Studie sind der retrospektive Aufbau sowie die variable Dauer der Verlaufskontrollen. Aufgrund des, in vielen Fällen, langsamen Wachstums der Meningeome, wäre eine langfristige Nachverfolgung wünschenswert.

Ein weiterer Punkt ist die Menge des verwendeten Meningeomgewebes. Das Gewebe, welches zur immunhistochemischen Färbung verwendet wurde, sollte ausreichend sein. Da Meningeome in aller Regel eher homogene Tumore sind, sollten zwei Mal 1mm eines Tumors zur Minimierung der Heterogenität genügen. Jedoch könnte unter Umständen in manchen Fällen die Heterogenität eines einzelnen Tumors nicht vollständig abgebildet sein. Auch der verwendete Score (Barresi et al. 2008, 486) zur Beurteilung der Tumorproben, weist eine gewisse Einschränkung auf. Es wurde die Intensität und die Verteilung bewertet. Die maximal erreichbare Punktzahl lag bei einem ID von 12. Ein Wert von 6 kann sich beispielsweise durch eine maximale Färbeintensität mit einem Wert von 3 und

eine Verteilung in 26-50% der Zellen (Verteilungs-Score 2) oder aber durch eine moderate Anfärbung (Intensitäts-Score 2) in 51-75% der Zellen (Verteilungs-Score 3) zusammensetzen. Unklar ist nun, ob Meningeome mit diesen unterschiedlichen Merkmalen in der immunhistochemischen Färbung im endgültig ermittelten ID gleich bewertet werden können.

Die Unterschiede der Expression in einzelnen der untersuchten Subgruppen ist teilweise gering. Es ist unklar, ob sich dies in Unterschieden der Tumorbilogie und des Ansprechens auf eine weiterführende Behandlung, z.B. mit einer PRRT, ausdrückt. Hierfür werden weitere Studien bzgl. des immunhistochemischen Nachweises und dem klinischen Ansprechen der Meningeome auf spezifische Therapieverfahren mit SSTR als Zielstruktur erforderlich sein.

Hinsichtlich der prognostischen Aussagekraft wäre die weitere Einbeziehung prognostischer Marker, wie beispielsweise der TERT-Promotor-Mutation (Sahm et al. 2016), die mit Tumorrezidiven assoziiert ist, jedoch zum Zeitpunkt der Arbeit noch nicht Bestandteil der neuen WHO -Klassifikation war (Mirian et al. 2022, 1), wünschenswert.

#### 4.6 Schlussfolgerung

In dieser Studie konnte an der bisher größten Meningeomkohorte die immunhistochemische Expression aller fünf Somatostatinrezeptoren (SSTR1, SSTR2A, SSTR3, SSTR4, SSTR5) in Meningeomen beschrieben werden. Hierbei wurden unterschiedliche Expressionsmuster für bestimmte Patientensubgruppen identifiziert. Hervorzuheben sind diesbezüglich die Patienten mit einer Neurofibromatose Typ 2, welche häufig mit einer Meningeomatosis cerebri einhergeht. In diesen Meningeomen konnten der Subtyp SSTR3 und 4 vermehrt nachgewiesen werden. Rezidivtumoren dagegen exprimieren vermehrt SSTR1. Auch die verschiedenen Lokalisationen sowie die WHO-Grade der Meningeome, weisen eine unterschiedliche Zusammensetzung der SSTR Subtypen auf. Da diese Rezeptoren in einer Vielzahl exprimiert werden, stellen sie eine ausgezeichnete Struktur für zielgerichtete Therapien dar. Erste Studien mittels Somatostatin-Analoga und Peptidradiorezeptorthérapien, sollten weitergeführt

werden. Die Substanzen hierfür sollten an die spezifischen Subgruppen angepasst und im Sinne einer Multirezeptor-Affinität erweitert werden, da hierdurch ein besseres Ansprechen erzielt werden könnte.

In der Analyse der Rezeptoren auf ihre prognostische Aussagekraft, hinsichtlich der Ausbildung eines Rezidivs, konnten der SSTR2A und der SSTR5 als unabhängige Faktoren identifiziert werden. Hierbei wirkt der SSTR2A als prognostisch ungünstig, was in beiden multivariaten Analysen nachgewiesen werden konnte. SSTR5 dagegen zeigte sich, zumindest in der multivariaten Analyse mit CART-spezifischer Dichotomisierung, prognostisch günstig. Diese Erkenntnisse könnten, nach weiteren Studien, perspektivisch in der Routinediagnostik eingesetzt werden. Durch immunhistochemische Verfahren zur Darstellung der genannten Marker, könnten so prognostische Hinweise über das jeweilige Meningeom generiert werden.

## 5. Zusammenfassung

Meningeome machen mit 38,3% den größten Anteil der primären intrakraniellen Tumore aus. Die meisten Tumore hiervon zeigen ein langsames Wachstum, sodass diese Tumorart generell als gutartig bezeichnet wird. Viele Meningeome können durch regelmäßige Verlaufskontrollen überwacht werden. Die therapiebedürftigen Tumore können chirurgisch und in speziellen Fällen über eine primäre Strahlentherapie behandelt werden. In manchen Fällen ist auch eine Kombination aus Beidem erforderlich. Auch wenn ein Großteil der Meningeome auf diese Art therapiert werden kann, gibt es immer wieder Rezidivfälle. Dies sind meist Meningeome, welche durch mitotische Aktivität oder histologische Ausprägungen entsprechend dem WHO Grad 2 oder 3 zugeordnet werden. Es gibt auch Patienten mit multiplen Meningeomen in Form einer Meningeomatosis cerebri. Betroffen hierbei sind meist Patienten, die unter einer Neurofibromatose Typ 2 leiden.

Bei den genannten Fällen kommt man regelmäßig im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf an den Punkt, an dem die verfügbaren therapeutischen Optionen ausgeschöpft sind und auf individuelle Therapieoptionen mit bisher nicht evidenzbasiertem Nutzen zurückgegriffen werden muss. Einen potentiellen Ansatzpunkt stellen die Somatostatinrezeptoren dar. Hierbei konnten erste Untersuchungen der Peptidradiorezeptortherapie mit SSTR2A als Zielstruktur, die aus der Therapie von GEP-NET übernommen wurde, eine teilweise Verhinderung des Meningeomwachstums nachweisen.

Die vorliegende Arbeit hat erste Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen untermauert und in einem großen Kollektiv sowie speziellen Subgruppen deutlich erweitert. Es wurden 726 Meningeome auf Tissue Microarrays arrangiert und immunhistochemisch auf die Somatostatinrezeptoren 1, 2A, 3, 4 und 5 gefärbt. Es erfolgte eine Bewertung hinsichtlich der Intensität der Färbung und der Menge der angefärbten Tumorzellen mittels eines semiquantitativen Scores. Somit erhielt man für die verschiedenen Meningeome Expressionswerte, die in Zusammenhang mit klinischen Daten statistisch ausgewertet wurden.

Dabei konnte das Vorkommen aller fünf Rezeptoren und Unterschiede der Verteilung in verschiedenen Meningeom-, bzw. Patienten-Subgruppen nachgewiesen werden. Besonders hervorzuheben sind das vermehrte Vorkommen von SSTR3 und 4 in NF2 assoziierten Meningeomen und SSTR1 in Rezidiv-Meningeomen. Bestrahlte Meningeome wiesen dagegen verringerte Expressionsmuster für SSTR1 und 5 auf. Anhand der Lokalisationen ließen sich ebenso Unterschiede feststellen. Spinale Meningeome waren hierbei führend in der Expression von SSTR1, 4 und 5. Schädelbasismeningeome wiesen vermehrt SSTR2A auf. Betrachtete man die WHO-Grade, zeigte sich bei zunehmendem WHO-Grad eine Abnahme hinsichtlich der Expression von SSTR1 und 4. Auch SSTR5 zeigte in WHO Grad 3 Meningeomen eine Abnahme, wohingegen SSTR2A in WHO Grad 2 Meningeomen verstärkt exprimiert wurde. Die Vielfalt der Expressionsmuster in den verschiedenen Gruppen suggeriert, dass möglicherweise Substanzen mit einer Multirezeptor-Affinität für Therapien mit Somatostatin-Analoga oder für eine Peptidradiorezeptortherapie eine höhere Wirksamkeit aufweisen könnten. Ebenso sollten basierend auf diesen neuen Erkenntnissen weiterführende Studien durchgeführt werden, um zu ermitteln, ab welcher Expressionsstärke diese Substanzen wirksam sein könnten und in welcher Konstellation, bzw. in welchen Meningeom-Subgruppen hierbei ein therapeutischer Effekt erzielt werden kann. Dadurch könnten ggf. oben genannte erste erfolgsversprechende Ergebnisse einer Peptidradiorezeptortherapie optimiert und die entsprechenden Therapiemöglichkeiten erweitert werden.

In der Untersuchung der prognostischen Wertigkeit der Somatostatinrezeptoren konnte ein unabhängiger negativer Einfluss des SSTR2A festgestellt werden. SSTR5 dagegen zeigte in Teilen Hinweise auf einen positiven prognostischen Einfluss. Diese Erkenntnisse könnten hilfreich für die Prognostik verschiedener Meningeome sein. Es könnte perspektivisch hierbei anhand des Expressionsmusters und der damit einhergehenden Rezidivneigung des Tumors evaluiert werden, ob bspw. die Durchführung einer adjuvanten Strahlentherapie frühzeitig in Betracht gezogen werden sollte. Es bedarf jedoch weiterer Untersuchungen, um genaue Grenzwerte der SSTR-Expression zu identifizieren,

um diese Methode im klinischen Alltag etablieren zu können. Zudem ist der Zusammenhang der Expressionsunterschiede und dem klinischen Verlauf aktuell noch weitgehend unklar.

## 6.Literaturverzeichnis

- Achey, Rebecca L./Gittleman, Haley/Schroer, Julia/Khanna, Vishesh/Kruchko, Carol/Barnholtz-Sloan, Jill S. (2019). Nonmalignant and malignant meningioma incidence and survival in the elderly, 2005-2015, using the Central Brain Tumor Registry of the United States. *Neuro-oncology* 21 (3), 380–391. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noy162>.
- Agnihotri, Sameer/Suppiah, Suganth/Tonge, Peter D./Jalali, Shahrzad/Danesh, Arnavaz/Bruce, Jeffery P./Mamatjan, Yasin/Klironomos, George/Gonen, Lior/Au, Karolyn/Mansouri, Sheila/Karimi, Sharin/Sahm, Felix/Deimling, Andreas von/Taylor, Michael D./Laperriere, Normand J./Pugh, Trevor J./Aldape, Kenneth D./Zadeh, Gelareh (2017). Therapeutic radiation for childhood cancer drives structural aberrations of NF2 in meningiomas. *Nature Communications* 8 (1), 186. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00174-7>.
- Alexiou, George A./Gogou, Pinelopi/Markoula, Sofia/Kyritsis, Athanasios P. (2010). Management of meningiomas. *Clinical neurology and neurosurgery* 112 (3), 177–182. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2009.12.011>.
- Antunes, Cristiano/Ramos, Rui/Machado, Maria João/Filipe, Miguel Afonso (2019). Giant posterior fossa meningioma: the importance of early diagnosis and challenges concerning treatment. *BMJ Case Reports* 12 (3), e228454. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-228454>.
- Ardern-Holmes, Simone/Fisher, Gemma/North, Kathryn (2017). Neurofibromatosis Type 2. *Journal of child neurology* 32 (1), 9–22. <https://doi.org/10.1177/0883073816666736>.
- Arena, Sara/Barbieri, Federica/Thellung, Stefano/Pirani, Paolo/Corsaro, Alessandro/Villa, Valentina/Dadati, Patrizia/Dorcaratto, Alessandra/Lapertosa, Gabriella/Ravetti, Jean-Louis/Spaziante, Renato/Schettini, Gennaro/Florino, Tullio (2004). Expression of somatostatin receptor mRNA in human meningiomas and their implication in in vitro antiproliferative activity. *Journal of neuro-oncology* 66 (1-2), 155–166. <https://doi.org/10.1023/b:neon.0000013498.19981.55>.
- Arlt, Hans Georg (1936). Multiple Meningiome des Gehirns und diffuse Meningiomatosis des Rückenmarks. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* 156 (1), 713–734. <https://doi.org/10.1007/BF02870825>.
- Arvold, Nils D./Lessell, Simmons/Bussiere, Marc/Beaudette, Kevin/Rizzo, Joseph F./Loeffler, Jay S./Shih, Helen A. (2009). Visual outcome and tumor control after conformal radiotherapy for patients with optic nerve sheath meningioma. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 75 (4), 1166–1172. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.12.056>.
- Asthaigiri, Ashok R./Parry, Dilys M./Butman, John A./Kim, H. Jeffrey/Tsilou, Ekaterini T./Zhuang, Zhengping/Lonser, Russell R. (2009). Neurofibromatosis type 2. *The Lancet* 373 (9679), 1974–1986. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60259-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60259-2).
- Badakhshi, Harun (2017). Bildgeführte stereotaktische Radiochirurgie. Hochpräzise, nicht-invasive Tumortherapie. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg.
- Baldi, I./Engelhardt, J./Bonnet, C./Bauchet, L./Berteaud, E./Grüber, A./Loiseau, H. (2018). Epidemiology of meningiomas. *Neurochirurgie* 64 (1), 5–14. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2014.05.006>.

- Barresi, V./Alafaci, C./Salpietro, F./Tuccari, G. (2008). Sstr2A immunohistochemical expression in human meningiomas: is there a correlation with the histological grade, proliferation or microvessel density? *Oncology Reports* 20 (3), 485–492.
- Bartolomei, Mirco/Bodei, Lisa/Cicco, Concetta de/Grana, Chiara Maria/Cremonesi, Marta/Botteri, Edoardo/Baio, Silvia Melania/Aricò, Demetrio/Sansovini, Maddalena/Paganelli, Giovanni (2009). Peptide receptor radionuclide therapy with (90)Y-DOTATOC in recurrent meningioma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 36 (9), 1407–1416. <https://doi.org/10.1007/s00259-009-1115-z>.
- Bashir, Asma/Broholm, Helle/Clasen-Linde, Erik/Vestergaard, Mark B./Law, Ian (2020). Pearls and Pitfalls in Interpretation of 68Ga-DOTATOC PET Imaging. *Clinical nuclear medicine* 45 (6), e279-e280. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000003012>.
- Baum, R. P./Sldner, J./Schmcking, M./Niesen, A. (2004). Peptidrezeptorvermittelte Radiotherapie (PRRT) neuroendokriner Tumoren. *Der Onkologe* 10 (10), 1098–1110. <https://doi.org/10.1007/s00761-004-0771-7>.
- Behling, Felix/Fodi, Christina/Gepfner-Tuma, Irina/Machetanz, Kathrin/Renovanz, Mirjam/Skardelly, Marco/Bornemann, Antje/Honegger, Jürgen/Tabatabai, Ghazaleh/Tatagiba, Marcos/Schittenhelm, Jens (2020a). CNS Invasion in Meningioma-How the Intraoperative Assessment Can Improve the Prognostic Evaluation of Tumor Recurrence. *Cancers* 12 (12), 3620. <https://doi.org/10.3390/cancers12123620>.
- Behling, Felix/Fodi, Christina/Hoffmann, Elgin/Renovanz, Mirjam/Skardelly, Marco/Tabatabai, Ghazaleh/Schittenhelm, Jens/Honegger, Jürgen/Tatagiba, Marcos (2020b). The role of Simpson grading in meningiomas after integration of the updated WHO classification and adjuvant radiotherapy. *Neurosurgical review*. <https://doi.org/10.1007/s10143-020-01428-7>.
- Behling, Felix/Fodi, Christina/Skardelly, Marco/Renovanz, Mirjam/Castaneda, Salvador/Tabatabai, Ghazaleh/Honegger, Jürgen/Tatagiba, Marcos/Schittenhelm, Jens (2021a). Differences in the expression of SSTR1-5 in meningiomas and its therapeutic potential. *Neurosurgical review*. <https://doi.org/10.1007/s10143-021-01552-y>.
- Behling, Felix/Hempel, Johann-Martin/Schittenhelm, Jens (2021b). Brain Invasion in Meningioma-A Prognostic Potential Worth Exploring. *Cancers* 13 (13), 3259. <https://doi.org/10.3390/cancers13133259>.
- Behling, Felix/Schittenhelm, Jens (2018). Tissue microarrays - translational biomarker research in the fast lane. *Expert Review of Molecular Diagnostics* 18 (10), 833–835. <https://doi.org/10.1080/14737159.2018.1522252>.
- Benali, N./Ferjoux, G./Puente, E./Buscail, L./Susini, C. (2000). Somatostatin receptors. *Digestion* 62 Suppl 1, 27–32. <https://doi.org/10.1159/000051852>.
- Bethke, Lara/Murray, Anne/Webb, Emily/Schoemaker, Minouk/Muir, Kenneth/McKinney, Patricia/Hepworth, Sarah/Dimitropoulou, Polyxeni/Lophatananon, Artitaya/Feychting, Maria/Lönn, Stefan/Ahlbom, Anders/Malmer, Beatrice/Henriksson, Roger/Auvinen, Anssi/Kiuru, Anne/Salminen, Tiina/Johansen, Christoffer/Christensen, Helle Collatz/Kosteljanetz, Michael/Swerdlow, Anthony/Houlston, Richard (2008). Comprehensive analysis of DNA repair gene variants and risk of meningioma. *Journal of the National Cancer Institute* 100 (4), 270–276. <https://doi.org/10.1093/jnci/djn004>.

- Bhatoe, Harjinder S./Singh, Prakash/Dutta, Vibha (2006). Intraventricular meningiomas: a clinicopathological study and review. *Neurosurgical focus* 20 (3), E9. <https://doi.org/10.3171/foc.2006.20.3.10>.
- Bi, Wenya Linda/Dunn, Ian F. (2017). Current and emerging principles in surgery for meningioma. *Chinese clinical oncology* 6 (Suppl 1), S7. <https://doi.org/10.21037/cco.2017.06.10>.
- Blitshteyn, Svetlana/Crook, Julia E./Jaeckle, Kurt A. (2008). Is there an association between meningioma and hormone replacement therapy? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 26 (2), 279–282. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.2133>.
- Bousquet, C./Puente, E./Buscail, L./Vaysse, N./Susini, C. (2001). Antiproliferative effect of somatostatin and analogs. *Chemotherapy* 47 Suppl 2, 30–39. <https://doi.org/10.1159/000049159>.
- Brastianos, Priscilla K./Galanis, Evanthia/Butowski, Nicholas/Chan, Jason W./Dunn, Ian F./Goldbrunner, Roland/Herold-Mende, Christel/Ippen, Franziska M./Mawrin, Christian/McDermott, Michael W./Sloan, Andrew/Snyder, James/Tabatabai, Ghazaleh/Tatagiba, Marcos/Tonn, Joerg C./Wen, Patrick Y./Aldape, Kenneth/Nassiri, Farshad/Zadeh, Gelareh/Jenkinson, Michael D./Raleigh, David R. (2019). Advances in multidisciplinary therapy for meningiomas. *Neuro-oncology* 21 (Suppl 1), i18-i31. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nyy136>.
- Buerki, Robin A./Horbinski, Craig M./Kruser, Timothy/Horowitz, Peleg M./James, Charles David/Lukas, Rimas V. (2018). An overview of meningiomas. *Future Oncology* 14 (21), 2161–2177. <https://doi.org/10.2217/fon-2018-0006>.
- Cahill, Kevin S./Claus, Elizabeth B. (2011). Treatment and survival of patients with nonmalignant intracranial meningioma: results from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program of the National Cancer Institute. *Clinical article. Journal of neurosurgery* 115 (2), 259–267. <https://doi.org/10.3171/2011.3.JNS101748>.
- Chadwick, Derek/Cardew, Gail (1995). *Somatostatin and its receptors*. Chichester/New York, Wiley.
- Chamberlain, M. C. (1996). Adjuvant combined modality therapy for malignant meningiomas. *Journal of neurosurgery* 84 (5), 733–736. <https://doi.org/10.3171/jns.1996.84.5.0733>.
- Chamberlain, Marc C./Blumenthal, Deborah T. (2004). Intracranial meningiomas: diagnosis and treatment. *Expert review of neurotherapeutics* 4 (4), 641–648. <https://doi.org/10.1586/14737175.4.4.641>.
- Chamberlain, Marc C./Glantz, Michael J./Fadul, Camilo E. (2007). Recurrent meningioma: salvage therapy with long-acting somatostatin analogue. *Neurology* 69 (10), 969–973. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000271382.62776.b7>.
- Chamberlain, Marc C./Tsao-Wei, Denise D./Groshen, Susan (2004). Temozolomide for treatment-resistant recurrent meningioma. *Neurology* 62 (7), 1210–1212. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000118300.82017.f4>.
- Chohan, Muhammad O./Ryan, Christopher T./Singh, Ranjodh/Lanning, Ryan M./Reiner, Anne S./Rosenblum, Marc K./Tabar, Viviane/Gutin, Philip H. (2018). Predictors of Treatment Response and Survival Outcomes in Meningioma Recurrence with Atypical or Anaplastic Histology. *Neurosurgery* 82 (6), 824–832. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyx312>.
- Clark, Victoria E./Erson-Omay, E. Zeynep/Serin, Akdes/Yin, Jun/Cotney, Justin/Ozduman, Koray/Avşar, Timuçin/Li, Jie/Murray, Phillip B./Henegariu, Octavian/Yilmaz, Saliha/Günel, Jennifer Moliterno/Carrión-Grant, Geneive/Yilmaz,

- Baran/Grady, Conor/Tanrikulu, Bahattin/Bakircioğlu, Mehmet/Kaymakçalan, Hande/Caglayan, Ahmet Okay/Sencar, Leman/Ceyhun, Emre/Atik, A. Fatih/Bayri, Yaşar/Bai, Hanwen/Kolb, Luis E./Hebert, Ryan M./Omay, S. Bulent/Mishra-Gorur, Ketu/Choi, Murim/Overton, John D./Holland, Eric C./Mane, Shrikant/State, Matthew W./Bilgüvar, Kaya/Baehring, Joachim M./Gutin, Philip H./Piepmeyer, Joseph M./Vortmeyer, Alexander/Brennan, Cameron W./Pamir, M. Necmettin/Kiliç, Türker/Lifton, Richard P./Noonan, James P./Yasuno, Katsuhito/Günel, Murat (2013). Genomic analysis of non-NF2 meningiomas reveals mutations in TRAF7, KLF4, AKT1, and SMO. *Science (New York, N.Y.)* 339 (6123), 1077–1080. <https://doi.org/10.1126/science.1233009>.
- Claus, Elizabeth B./Bondy, Melissa L./Schildkraut, Joellen M./Wiemels, Joseph L./Wrensch, Margaret/Black, Peter M. (2005). Epidemiology of intracranial meningioma. *Neurosurgery* 57 (6), 1088-95; discussion 1088-95. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000188281.91351.b9>.
- Coy, Shannon/Rashid, Rumana/Stemmer-Rachamimov, Anat/Santagata, Sandro (2020). An update on the CNS manifestations of neurofibromatosis type 2. *Acta neuropathologica* 139 (4), 643–665. <https://doi.org/10.1007/s00401-019-02029-5>.
- Dowd, Christopher F./van Halbach, V./Higashida, Randall T. (2003). Meningiomas: the role of preoperative angiography and embolization. *Neurosurgical focus* 15 (1), E10. <https://doi.org/10.3171/foc.2003.15.1.10>.
- Drevelgas, Antonios (2005). Extra-axial brain tumors. *European radiology* 15 (3), 453–467. <https://doi.org/10.1007/s00330-004-2557-0>.
- Dutour, Anne/Kumar, Ujendra/Panetta, Rosemarie/Ouafik, L'Hovicine/Fina, Federic/Sasi, Ramakrishnan/Patel, Yogesh C. (1998). Expression of somatostatin receptor subtypes in human brain tumors. *International Journal of Cancer* 76 (5), 620–627. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0215\(19980529\)76:5<620::AID-IJC2>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(19980529)76:5<620::AID-IJC2>3.0.CO;2-S).
- Engelhard, H. H. (2001). Progress in the diagnosis and treatment of patients with meningiomas. Part I: diagnostic imaging, preoperative embolization. *Surgical Neurology* 55 (2), 89–101. [https://doi.org/10.1016/s0090-3019\(01\)00349-4](https://doi.org/10.1016/s0090-3019(01)00349-4).
- Englot, Dario J./Magill, Stephen T./Han, Seunggu J./Chang, Edward F./Berger, Mitchel S./McDermott, Michael W. (2016). Seizures in supratentorial meningioma: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neurosurgery* 124 (6), 1552–1561. <https://doi.org/10.3171/2015.4.JNS142742>.
- Euskirchen, Philipp/Peyre, Matthieu (2018). Management of meningioma. *Presse medicale (Paris, France : 1983)* 47 (11-12 Pt 2), e245-e252. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2018.05.016>.
- Evans, D. Gareth R. (2009). Neurofibromatosis type 2 (NF2): a clinical and molecular review. *Orphanet journal of rare diseases* 4, 1–16. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-4-16>.
- Fais, S./Annibale, B./Boirivant, M./Santoro, A./Pallone, F./Delle Fave, G. (1991). Effects of somatostatin on human intestinal lamina propria lymphocytes. Modulation of lymphocyte activation. *Journal of Neuroimmunology* 31 (3), 211–219. [https://doi.org/10.1016/0165-5728\(91\)90042-6](https://doi.org/10.1016/0165-5728(91)90042-6).
- Fathi, Ali-Reza/Roelcke, Ulrich (2013). Meningioma. *Current neurology and neuroscience reports* 13 (4), 337. <https://doi.org/10.1007/s11910-013-0337-4>.
- Ferjoux, Géraldine/Bousquet, Corinne/Cordelier, Pierre/Benali, Naoual/Lopez, Frédéric/Rochaix, Philippe/Buscail, Louis/Susini, Christiane (2000). Signal transduction of somatostatin receptors negatively controlling cell proliferation.

- Journal of physiology, Paris 94 (3-4), 205–210. [https://doi.org/10.1016/s0928-4257\(00\)00206-0](https://doi.org/10.1016/s0928-4257(00)00206-0).
- Fodi, Christina/Skardelly, Marco/Hempel, Johann-Martin/Hoffmann, Elgin/Castaneda, Salvador/Tabatabai, Ghazaleh/Honegger, Jürgen/Tatagiba, Marcos/Schittenhelm, Jens/Behling, Felix (2021). The immunohistochemical expression of SSTR2A is an independent prognostic factor in meningioma. *Neurosurgical Review*. <https://doi.org/10.1007/s10143-021-01651-w>.
- Gehler, Barbara/Paulsen, Frank/Oksüz, Mehmet O./Hauser, Till-Karsten/Eschmann, Susanne M./Bares, Roland/Pfannenberger, Christina/Bamberg, Michael/Bartenstein, Peter/Belka, Claus/Ganswindt, Ute (2009). 68Ga-DOTATOC-PET/CT for meningioma IMRT treatment planning. *Radiation oncology (London, England)* 4, 56. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-4-56>.
- Gerster-Gilliéron, Karine/Forrer, Flavio/Maecke, Helmut/Mueller-Brand, Jan/Merlo, Adrian/Cordier, Dominik (2015). 90Y-DOTATOC as a Therapeutic Option for Complex Recurrent or Progressive Meningiomas. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 56 (11), 1748–1751. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.155853>.
- Goldbrunner, Roland/Stavrinou, Pantelis/Jenkinson, Michael D./Sahm, Felix/Mawrin, Christian/Weber, Damien C./Preusser, Matthias/Minniti, Giuseppe/Lund-Johansen, Morten/Lefranc, Florence/Houdart, Emanuel/Sallabanda, Kita/Le Rhun, Emilie/Nieuwenhuizen, David/Tabatabai, Ghazaleh/Soffiatti, Riccardo/Weller, Michael (2021). EANO guideline on the diagnosis and management of meningiomas. *Neuro-oncology*. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab150>.
- Goodwin, J. W./Crowley, J./Eyre, H. J./Stafford, B./Jaeckle, K. A./Townsend, J. J. (1993). A phase II evaluation of tamoxifen in unresectable or refractory meningiomas: a Southwest Oncology Group study. *Journal of Neuro-Oncology* 15 (1), 75–77. <https://doi.org/10.1007/BF01050266>.
- Graillon, Thomas/Sanson, Marc/Campello, Chantal/Idbaih, Ahmed/Peyre, Matthieu/Peyrière, Hadrien/Basset, Noémie/Autran, Didier/Roche, Catherine/Kalamarides, Michel/Roche, Pierre-Hugues/Fuentes, Stéphane/Tabouret, Emeline/Barrie, Maryline/Cohen, Anita/Honoré, Stéphane/Boucekine, Mohamed/Baumstarck, Karine/Figarella-Branger, Dominique/Barlier, Anne/Dufour, Henry/Chinot, Olivier Louis (2020). Everolimus and Octreotide for Patients with Recurrent Meningioma: Results from the Phase II CEVOREM Trial. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 26 (3), 552–557. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-2109>.
- Grunberg, Steven M./Weiss, Martin H./Russell, Christy A./Spitz, Irving M./Ahmadi, Jamshid/Sadun, Alfredo/Sitruk-Ware, Regine (2006). Long-term administration of mifepristone (RU486): clinical tolerance during extended treatment of meningioma. *Cancer investigation* 24 (8), 727–733. <https://doi.org/10.1080/07357900601062339>.
- Guerhazi, A./Lafitte, F./Miaux, Y./Adem, C./Bonneville, J-F/Chiras, J. (2005). The dural tail sign--beyond meningioma. *Clinical radiology* 60 (2), 171–188. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2004.01.019>.
- Guevara, Patricia/Escobar-Arriaga, Elizabeth/Saavedra-Perez, David/Martinez-Rumayor, Abelardo/Flores-Estrada, Diana/Rembao, Daniel/Calderon, Alejandra/Sotelo, Julio/Arrieta, Oscar (2010). Angiogenesis and expression of estrogen and progesterone receptors as predictive factors for recurrence of

- meningioma. *Journal of neuro-oncology* 98 (3), 379–384. <https://doi.org/10.1007/s11060-009-0086-z>.
- Hänscheid, Heribert/Sweeney, Reinhart A./Flentje, Michael/Buck, Andreas K./Löhr, Mario/Samnack, Samuel/Kreissl, Michael/Verburg, Frederik A. (2012). PET SUV correlates with radionuclide uptake in peptide receptor therapy in meningioma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 39 (8), 1284–1288. <https://doi.org/10.1007/s00259-012-2124-x>.
- Hartrampf, Philipp E./Hänscheid, Heribert/Kertels, Olivia/Schirbel, Andreas/Kreissl, Michael C./Flentje, Michael/Sweeney, Reinhart A./Buck, Andreas K./Polat, Bülent/Lapa, Constantin (2020). Long-term results of multimodal peptide receptor radionuclide therapy and fractionated external beam radiotherapy for treatment of advanced symptomatic meningioma. *Clinical and Translational Radiation Oncology* 22, 29–32. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2020.03.002>.
- Haug, A. R./Bartenstein, P. (2011). Peptidradiorrezeptortherapie neuroendokriner Tumoren. *Der Onkologe* 17 (7), 602–608. <https://doi.org/10.1007/s00761-011-2055-3>.
- Hijiya, Nobuko/Hudson, Melissa M./Lensing, Shelly/Zacher, Margie/Onciu, Mihaela/Behm, Fred G./Razzouk, Bassem I./Ribeiro, Raul C./Rubnitz, Jeffrey E./Sandlund, John T./Rivera, Gaston K./Evans, William E./Relling, Mary V./Pui, Ching-Hon (2007). Cumulative incidence of secondary neoplasms as a first event after childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA* 297 (11), 1207–1215. <https://doi.org/10.1001/jama.297.11.1207>.
- Hölper, Bernd Manfred/Eichler, Michael Karl (2012). *Kompodium Neuro- und Wirbelsäulen Chirurgie*. 330 Tabellen. 3. Aufl. Rosenheim, proINN-Verl.
- Hortobágyi, Tibor/Bencze, János/Murnyák, Balázs/Kouhsari, Mahan C./Bognár, László/Marko-Varga, György (2017). Pathophysiology of Meningioma Growth in Pregnancy. *Open Medicine* 12, 195–200. <https://doi.org/10.1515/med-2017-0029>.
- Huang, Hongguang/Buhl, Ralf/Hugo, Heinz Hermann/Mehdorn, H. Maximilian (2005). Clinical and histological features of multiple meningiomas compared with solitary meningiomas. *Neurological research* 27 (3), 324–332. <https://doi.org/10.1179/016164105X39932>.
- Ji, Yongli/Rankin, Cathryn/Grunberg, Steven/Sherrod, Andy E./Ahmadi, Jamshid/Townsend, Jeannette J./Feun, Lynn G./Fredericks, Ruth K./Russell, Christy A./Kabbinavar, Fairouz F./Stelzer, Keith J./Schott, Anne/Verschraegen, Claire (2015). Double-Blind Phase III Randomized Trial of the Antiprogestin Agent Mifepristone in the Treatment of Unresectable Meningioma: SWOG S9005. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 33 (34), 4093–4098. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.6490>.
- Johnson, Derek R./Kimmel, David W./Burch, Patrick A./Cascino, Terrence L./Giannini, Caterina/Wu, Wenting/Buckner, Jan C. (2011). Phase II study of subcutaneous octreotide in adults with recurrent or progressive meningioma and meningeal hemangiopericytoma. *Neuro-oncology* 13 (5), 530–535. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nor044>.
- Johnson, Mahlon D./Abu-Farsakh, Sohaib (2019). Clinicopathologic features of incidental meningiomas: A review of the literature and the University of Rochester autopsy experience. *Clinical neuropathology* 38 (3), 118–121. <https://doi.org/10.5414/NP301160>.
- Jumah, Fareed/AbuRmilah, Anan/Raju, Bharath/Jaber, Suhaib/Adeeb, Nimer/Narayan, Vinayak/Sun, Hai/Cuellar, Hugo/Gupta, Gaurav/Nanda, Anil (2021). Does preoperative embolization improve outcomes of meningioma resection? A

- systematic review and meta-analysis. *Neurosurgical review*.  
<https://doi.org/10.1007/s10143-021-01519-z>.
- Kaley, Thomas J./Wen, Patrick/Schiff, David/Ligon, Keith/Haidar, Sam/Karimi, Sasan/Lassman, Andrew B./Nolan, Craig P./Deangelis, Lisa M./Gavrilovic, Igor/Norden, Andrew/Drappatz, Jan/Lee, Eudocia Quant/Purow, Benjamin/Plotkin, Scott R./Batchelor, Tracy/Abrey, Lauren E./Omuro, Antonio (2015). Phase II trial of sunitinib for recurrent and progressive atypical and anaplastic meningioma. *Neuro-oncology* 17 (1), 116–121. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou148>.
- Kerr, Keith/Qualmann, Krista/Esquenazi, Yoshua/Hagan, John/Kim, Dong H. (2018). Familial Syndromes Involving Meningiomas Provide Mechanistic Insight Into Sporadic Disease. *Neurosurgery* 83 (6), 1107–1118. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy121>.
- Kim, Yoo-Jin/Ketter, Ralf/Henn, Wolfram/Zang, Klaus D./Steudel, Wolf-Ingo/Feiden, Wolfgang (2006). Histopathologic indicators of recurrence in meningiomas: correlation with clinical and genetic parameters. *Virchows Archiv : an international journal of pathology* 449 (5), 529–538. <https://doi.org/10.1007/s00428-006-0285-3>.
- Kobayashi, Kazuyoshi/Ando, Kei/Matsumoto, Tomohiro/Sato, Koji/Kato, Fumihiko/Kanemura, Tokumi/Yoshihara, Hisatake/Sakai, Yoshihito/Hirasawa, Atsuhiko/Nakashima, Hiroaki/Imagama, Shiro (2021). Clinical features and prognostic factors in spinal meningioma surgery from a multicenter study. *Scientific Reports* 11 (1), 11630. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91225-z>.
- Kondziolka, D./Lunsford, L. D./Coffey, R. J./Flickinger, J. C. (1991). Stereotactic radiosurgery of meningiomas. *Journal of neurosurgery* 74 (4), 552–559. <https://doi.org/10.3171/jns.1991.74.4.0552>.
- Kondziolka, Douglas/Mathieu, David/Lunsford, L. Dade/Martin, Juan J./Madhok, Ricky/Niranjan, Ajay/Flickinger, John C. (2008). Radiosurgery as definitive management of intracranial meningiomas. *Neurosurgery* 62 (1), 53-8; discussion 58-60. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000311061.72626.0D>.
- Koper, J. W./Markstein, R./Kohler, C./Kwekkeboom, D. J./Avezaat, C. J./Lamberts, S. W./Reubi, J. C. (1992). Somatostatin inhibits the activity of adenylate cyclase in cultured human meningioma cells and stimulates their growth. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 74 (3), 543–547. <https://doi.org/10.1210/jcem.74.3.1346787>.
- Kunz, Wolfgang G./Jungblut, Lisa M./Kazmierczak, Philipp M./Vettermann, Franziska J./Bollenbacher, Andreas/Tonn, Jörg C./Schichor, Christian/Rominger, Axel/Albert, Nathalie L./Bartenstein, Peter/Reiser, Maximilian F./Cyran, Clemens C. (2017). Improved Detection of Transosseous Meningiomas Using 68Ga-DOTATATE PET/CT Compared with Contrast-Enhanced MRI. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 58 (10), 1580–1587. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.191932>.
- Lauper, Julia M./Krause, Alison/Vaughan, Thomas L./Monnat, Raymond J. (2013). Spectrum and risk of neoplasia in Werner syndrome: a systematic review. *PLoS one* 8 (4), e59709. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059709>.
- Lee, Young Suk/Lee, Youn Soo (2020). Molecular characteristics of meningiomas. *Journal of Pathology and Translational Medicine* 54 (1), 45–63. <https://doi.org/10.4132/jptm.2019.11.05>.
- Lemée, Jean-Michel/Corniola, Marco V./Meling, Torstein R. (2020). Benefits of re-do surgery for recurrent intracranial meningiomas. *Scientific Reports* 10 (1), 303. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-57254-5>.

- Lesch, K. P./Gross, S. (1987). Estrogen receptor immunoreactivity in meningiomas. Comparison with the binding activity of estrogen, progesterone, and androgen receptors. *Journal of neurosurgery* 67 (2), 237–243. <https://doi.org/10.3171/jns.1987.67.2.0237>.
- Liang, Yinfei/Fang, Bixing/Chen, Dan/Zhang, Shuqi/Wu, Xifu/Zeng, Xiangli (2020). Sudden Hearing Loss and Vertigo Caused by a Transitional Meningioma in Pregnancy. *Ear, nose, & throat journal*, 145561320901401. <https://doi.org/10.1177/0145561320901401>.
- Löffler, Georg/Petrides, Petro E. (Hg.) (2003). *Biochemie und Pathobiochemie*. 7. Aufl. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg; Imprint Springer.
- Longstreth, W. T./Phillips, Leslie E./Drangsholt, Mark/Koepsell, Thomas D./Custer, Brian S./Gehrels, Jo-Ann/van Belle, Gerald (2004). Dental X-rays and the risk of intracranial meningioma: a population-based case-control study. *Cancer* 100 (5), 1026–1034. <https://doi.org/10.1002/cncr.20036>.
- Louis, David N./Perry, Arie/Reifenberger, Guido/Deimling, Andreas von/Figarella-Branger, Dominique/Cavenee, Webster K./Ohgaki, Hiroko/Wiestler, Otmar D./Kleihues, Paul/Ellison, David W. (2016). The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta neuropathologica* 131 (6), 803–820. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>.
- Louis, David N./Perry, Arie/Wesseling, Pieter/Brat, Daniel J./Cree, Ian A./Figarella-Branger, Dominique/Hawkins, Cynthia/Ng, H. K./Pfister, Stefan M./Reifenberger, Guido/Soffiatti, Riccardo/Deimling, Andreas von/Ellison, David W. (2021). The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-oncology* 23 (8), 1231–1251. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>.
- Lusins, John O./Nakagawa, Hiroshi (1981). Multiple Meningiomas Evaluated by Computed Tomography. *Neurosurgery* 9 (2), 137–141. <https://doi.org/10.1227/00006123-198108000-00004>.
- Maggio, Ilaria/Franceschi, Enrico/Di Nunno, Vincenzo/Gatto, Lidia/Tosoni, Alicia/Angelini, Daniele/Bartolini, Stefania/Lodi, Raffaele/Brandes, Alba Ariela (2021). Discovering the Molecular Landscape of Meningioma: The Struggle to Find New Therapeutic Targets. *Diagnostics (Basel, Switzerland)* 11 (10). <https://doi.org/10.3390/diagnostics11101852>.
- Marosi, Christine/Hassler, Marco/Roessler, Karl/Reni, Michele/Sant, Milena/Mazza, Elena/Vecht, Charles (2008). Meningioma. *Critical reviews in oncology/hematology* 67 (2), 153–171. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2008.01.010>.
- Mautner, V. F./Lindenau, M./Baser, M. E./Hazim, W./Tatagiba, M./Haase, W./Samii, M./Wais, R./Pulst, S. M. (1996). The neuroimaging and clinical spectrum of neurofibromatosis 2. *Neurosurgery* 38 (5), 880-5; discussion 885-6. <https://doi.org/10.1097/00006123-199605000-00004>.
- Mawrin, Christian/Perry, Arie (2010). Pathological classification and molecular genetics of meningiomas. *Journal of neuro-oncology* 99 (3), 379–391. <https://doi.org/10.1007/s11060-010-0342-2>.
- Mayol Del Valle, Miguel/Jesus, Orlando de (2022). *StatPearls. Intraventricular Meningioma*. Treasure Island (FL).
- McCarthy, B. J./Davis, F. G./Freels, S./Surawicz, T. S./Damek, D. M./Grutsch, J./Menck, H. R./Laws, E. R. (1998). Factors associated with survival in patients with meningioma. *Journal of neurosurgery* 88 (5), 831–839. <https://doi.org/10.3171/jns.1998.88.5.0831>.

- Minniti, Giuseppe/Clarke, Enrico/Lanzetta, Gaetano/Osti, Mattia Falchetto/Trasimeni, Guido/Bozzao, Alessandro/Romano, Andrea/Enrici, Riccardo Maurizi (2011). Stereotactic radiosurgery for brain metastases: analysis of outcome and risk of brain radionecrosis. *Radiation oncology* (London, England) 6 (1), 48. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-6-48>.
- Mirian, Christian/Grell, Kathrine/Juratli, Tareq A./Sahm, Felix/Spiegl-Kreinecker, Sabine/Peyre, Matthieu/Biczok, Annamaria/Tonn, Jörg-Christian/Goutagny, Stéphane/Bertero, Luca/Maier, Andrea Daniela/Jensen, Lasse Rehné/Schackert, Gabriele/Broholm, Helle/Scheie, David/Cahill, Daniel P./Brastianos, Priscilla K./Skjøth-Rasmussen, Jane/Fugleholm, Kåre/Ziebell, Morten/Munch, Tina Nørgaard/Kristensen, Bjarne Winther/Mathiesen, Tiit (2022). Implementation of TERT promoter mutations improve prognostication of the WHO classification in meningioma. *Neuropathology and applied neurobiology* 48 (3), e12773. <https://doi.org/10.1111/nan.12773>.
- Mirimanoff, R. O./Dosoretz, D. E./Linggood, R. M./Ojemann, R. G./Martuza, R. L. (1985). Meningioma: analysis of recurrence and progression following neurosurgical resection. *Journal of neurosurgery* 62 (1), 18–24. <https://doi.org/10.3171/jns.1985.62.1.0018>.
- Mocker, Kristin/Holland, Heidrun/Ahnert, Peter/Schober, Ralf/Bauer, Manfred/Kirsten, Holger/Koschny, Ronald/Meixensberger, Jürgen/Krupp, Wolfgang (2011). Multiple meningioma with different grades of malignancy: case report with genetic analysis applying single-nucleotide polymorphism array and classical cytogenetics. *Pathology, research and practice* 207 (1), 67–72. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2010.09.001>.
- Møller, Lars Neisig/Stidsen, Carsten Enggaard/Hartmann, Bolette/Holst, Jens Juul (2003). Somatostatin receptors. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes* 1616 (1), 1–84. [https://doi.org/10.1016/S0005-2736\(03\)00235-9](https://doi.org/10.1016/S0005-2736(03)00235-9).
- Mühl-Benninghaus, R. (2017). Extraaxiale Tumoren des zentralen Nervensystems. *Der Radiologe* 57 (9), 715–727. <https://doi.org/10.1007/s00117-017-0291-2>.
- Mukhopadhyay, Madhumita/Das, Chhanda/Kumari, Madhu/Sen, Ankita/Mukhopadhyay, Bedabrata/Mukhopadhyay, Biswanath (2017). Spectrum of meningioma with special reference to prognostic utility of ER,PR and Ki67 expression. *Journal of laboratory physicians* 9 (4), 308–313. [https://doi.org/10.4103/JLP.JLP\\_158\\_16](https://doi.org/10.4103/JLP.JLP_158_16).
- Müller, Markus (2018). *Chirurgie. Für Studium und Praxis : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges und der mündlichen Examina in den Ärztlichen Prüfungen*. 14. Aufl. Breisach, Medizinische Verlags- und Informationsdienste.
- Nakasu, Satoshi/Hirano, Asao/Shimura, Toshiro/Llena, Josefina F. (1987). Incidental meningiomas in autopsy study. *Surgical Neurology* 27 (4), 319–322. [https://doi.org/10.1016/0090-3019\(87\)90005-x](https://doi.org/10.1016/0090-3019(87)90005-x).
- Nakasu, Satoshi/Notsu, Akifumi/Nakasu, Yoko (2021). Prevalence of incidental meningiomas and gliomas on MRI: a meta-analysis and meta-regression analysis. *Acta Neurochirurgica*. <https://doi.org/10.1007/s00701-021-04919-8>.
- Nassehi, Damoun/Sørensen, Lars P./Dyrbye, Henrik/Thomsen, Carsten/Juhler, Marianne/Laursen, Henning/Broholm, Helle (2013). Peritumoral brain edema in angiomatous supratentorial meningiomas: an investigation of the vascular endothelial growth factor A pathway. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica* 121 (11), 1025–1036. <https://doi.org/10.1111/apm.12052>.

- Newton, H. B./Scott, S. R./Volpi, C. (2004). Hydroxyurea chemotherapy for meningiomas: enlarged cohort with extended follow-up. *British journal of neurosurgery* 18 (5), 495–499. <https://doi.org/10.1080/02688690400012392>.
- Norden, Andrew D./Ligon, Keith L./Hammond, Samantha N./Muzikansky, Alona/Reardon, David A./Kaley, Thomas J./Batchelor, Tracy T./Plotkin, Scott R./Raizer, Jeffrey J./Wong, Eric T./Drappatz, Jan/Lesser, Glenn J./Haidar, Sam/Beroukhim, Rameen/Lee, Eudocia Q./Doherty, Lisa/Lafrankie, Debra/Gaffey, Sarah C./Gerard, Mary/Smith, Katrina H./McCluskey, Christine/Phuphanich, Surasak/Wen, Patrick Y. (2015). Phase II study of monthly pasireotide LAR (SOM230C) for recurrent or progressive meningioma. *Neurology* 84 (3), 280–286. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001153>.
- Norden, Andrew D./Raizer, Jeffrey J./Abrey, Lauren E./Lamborn, Kathleen R./Lassman, Andrew B./Chang, Susan M./Yung, W. K. Alfred/Gilbert, Mark R./Fine, Howard A./Mehta, Minesh/Deangelis, Lisa M./Cloughesy, Timothy F./Robins, H. Ian/Aldape, Kenneth/Dancey, Janet/Prados, Michael D./Lieberman, Frank/Wen, Patrick Y. (2010). Phase II trials of erlotinib or gefitinib in patients with recurrent meningioma. *Journal of neuro-oncology* 96 (2), 211–217. <https://doi.org/10.1007/s11060-009-9948-7>.
- Nowosielski, Martha/Galldiks, Norbert/Iglseder, Sarah/Kickingereder, Philipp/Deimling, Andreas von/Bendszus, Martin/Wick, Wolfgang/Sahm, Felix (2017). Diagnostic challenges in meningioma. *Neuro-oncology* 19 (12), 1588–1598. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox101>.
- Öberg, Kjell/Lamberts, Steven W. J. (2016). Somatostatin analogues in acromegaly and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: past, present and future. *Endocrine-related cancer* 23 (12), R551-R566. <https://doi.org/10.1530/ERC-16-0151>.
- Ostrom, Quinn T./Gittleman, Haley/Liao, Peter/Vecchione-Koval, Toni/Wolinsky, Yingli/Kruchko, Carol/Barnholtz-Sloan, Jill S. (2017). CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010-2014. *Neuro-oncology* 19 (suppl\_5), v1-v88. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox158>.
- Ostrom, Quinn T./Patil, Nirav/Cioffi, Gino/Waite, Kristin/Kruchko, Carol/Barnholtz-Sloan, Jill S. (2020). CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013-2017. *Neuro-oncology* 22 (12 Suppl 2), iv1-iv96. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa200>.
- Papanagiotou, P./Ketter, R./Reith, W. (2012). Extraaxiale Hirntumoren. *Der Radiologe* 52 (12), 1129–1146. <https://doi.org/10.1007/s00117-012-2395-z>.
- Park, Sangjoon/Cha, Yoon Jin/Suh, Sang Hyun/Lee, Ik Jae/Lee, Kyu-Sung/Hong, Chang-Ki/Kim, Jun Won (2019). Risk group-adapted adjuvant radiotherapy for WHO grade I and II skull base meningioma. *Journal of cancer research and clinical oncology* 145 (5), 1351–1360. <https://doi.org/10.1007/s00432-019-02891-6>.
- Patel, Y. C. (1999). Somatostatin and its receptor family. *Frontiers in neuroendocrinology* 20 (3), 157–198. <https://doi.org/10.1006/frne.1999.0183>.
- Patel, Y. C./Greenwood, M. T./Panetta, R./Demchyshyn, L./Niznik, H./Srikant, C. B. (1995). The somatostatin receptor family. *Life Sciences* 57 (13), 1249–1265. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(95\)02082-T](https://doi.org/10.1016/0024-3205(95)02082-T).
- PATEL, Y./SRIKANT, C. (1997). Somatostatin Receptors. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 8 (10), 398–405. [https://doi.org/10.1016/S1043-2760\(97\)00168-9](https://doi.org/10.1016/S1043-2760(97)00168-9).
- Pearce, Mark S./Salotti, Jane A./Little, Mark P./McHugh, Kieran/Lee, Choonsik/Kim, Kwang Pyo/Howe, Nicola L./Ronckers, Cecile M./Rajaraman, Preetha/Craft, Alan

- W./Parker, Louise/Berrington de González, Amy (2012). Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *The Lancet* 380 (9840), 499–505. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60815-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60815-0).
- Pérez-Magán, Elisa/Rodríguez de Lope, Angel/Ribalta, Teresa/Ruano, Yolanda/Campos-Martín, Yolanda/Pérez-Bautista, Gerardo/García, Juan Fernando/García-Claver, Ainoha/Fiaño, Concepción/Hernández-Moneo, José-Luis/Mollejo, Manuela/Meléndez, Bárbara (2010). Differential expression profiling analyses identifies downregulation of 1p, 6q, and 14q genes and overexpression of 6p histone cluster 1 genes as markers of recurrence in meningiomas. *Neuro-oncology* 12 (12), 1278–1290. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noq081>.
- Perry, A./Stafford, S. L./Scheithauer, B. W./Suman, V. J./Lohse, C. M. (1997). Meningioma grading: an analysis of histologic parameters. *The American journal of surgical pathology* 21 (12), 1455–1465. <https://doi.org/10.1097/00000478-199712000-00008>.
- Petrilli, A. M./Fernández-Valle, C. (2016). Role of Merlin/NF2 inactivation in tumor biology. *Oncogene* 35 (5), 537–548. <https://doi.org/10.1038/onc.2015.125>.
- Pettersson-Segerlind, Jenny/Orrego, Abiel/Lönn, Stefan/Mathiesen, Tiit (2011). Long-term 25-year follow-up of surgically treated parasagittal meningiomas. *World Neurosurgery* 76 (6), 564–571. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2011.05.015>.
- Phillips, L. E./Frankenfeld, C. L./Drangsholt, M./Koepsell, T. D./van Belle, G./Longstreth, W. T. (2005). Intracranial meningioma and ionizing radiation in medical and occupational settings. *Neurology* 64 (2), 350–352. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000149766.65843.19>.
- Pourel, Nicolas/Auque, Jean/Bracard, Serge/Hoffstetter, Sylvette/Luporsi, Elisabeth/Vignaud, Jean-Michel/Bey, Pierre (2001). Efficacy of external fractionated radiation therapy in the treatment of meningiomas: a 20-year experience. *Radiotherapy and Oncology* 61 (1), 65–70. [https://doi.org/10.1016/s0167-8140\(01\)00391-7](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(01)00391-7).
- Preston, Dale L./Ron, Elaine/Yonehara, Shuji/Kobuke, Toshihiro/Fujii, Hideharu/Kishikawa, Masao/Tokunaga, Masayoshi/Tokuoka, Shoji/Mabuchi, Kiyohiko (2002). Tumors of the nervous system and pituitary gland associated with atomic bomb radiation exposure. *Journal of the National Cancer Institute* 94 (20), 1555–1563. <https://doi.org/10.1093/jnci/94.20.1555>.
- Rachinger, Walter/Stoecklein, Veit M./Terpolilli, Nicole A./Haug, Alexander R./Ertl, Lorenz/Pöschl, Julia/Schüller, Ulrich/Schichor, Christian/Thon, Niklas/Tonn, Jörg-Christian (2015). Increased 68Ga-DOTATATE uptake in PET imaging discriminates meningioma and tumor-free tissue. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 56 (3), 347–353. <https://doi.org/10.2967/jnumed.114.149120>.
- Rai, Uma/Thrimawithana, Thilini R./Valery, Celine/Young, Simon A. (2015). Therapeutic uses of somatostatin and its analogues: Current view and potential applications. *Pharmacology & therapeutics* 152, 98–110. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.05.007>.
- Rajaraman, Preetha/Hutchinson, Amy/Wichner, Sara/Black, Peter M./Fine, Howard A./Loeffler, Jay S./Selker, Robert G./Shapiro, William R./Rothman, Nathaniel/Linet, Martha S./Inskip, Peter D. (2010). DNA repair gene polymorphisms and risk of adult meningioma, glioma, and acoustic neuroma. *Neuro-oncology* 12 (1), 37–48. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nop012>.

- Reisine, T./Bell, G. I. (1995). Molecular biology of somatostatin receptors. *Endocrine reviews* 16 (4), 427–442. <https://doi.org/10.1210/edrv-16-4-427>.
- Reubi, J. C./Maurer, R./Klijn, J. G./Stefanko, S. Z./Foekens, J. A./Blaauw, G./Blankenstein, M. A./Lamberts, S. W. (1986). High incidence of somatostatin receptors in human meningiomas: biochemical characterization. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 63 (2), 433–438. <https://doi.org/10.1210/jcem-63-2-433>.
- Reubi, J. C./Schaer, J. C./Waser, B./Mengod, G. (1994). Expression and localization of somatostatin receptor SSTR1, SSTR2, and SSTR3 messenger RNAs in primary human tumors using in situ hybridization. *Cancer research* 54 (13), 3455–3459.
- Reubi, J. C./Schär, J. C./Waser, B./Wenger, S./Heppeler, A./Schmitt, J. S./Mäcke, H. R. (2000). Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1–SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *European journal of nuclear medicine* 27 (3), 273–282. <https://doi.org/10.1007/s002590050034>.
- Reubi, Jean Claude/Kappeler, Andreas/Waser, Beatrice/Laissue, Jean/Hipkin, R. William/Schonbrunn, Agnes (1998). Immunohistochemical Localization of Somatostatin Receptors sst2A in Human Tumors. *The American Journal of Pathology* 153 (1), 233–245. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)65564-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)65564-2).
- Reubi, Jean-Claude/Laissue, Jean A. (1995). Multiple actions of somatostatin in neoplastic disease. *Trends in Pharmacological Sciences* 16 (3), 110–115. [https://doi.org/10.1016/S0165-6147\(00\)88992-0](https://doi.org/10.1016/S0165-6147(00)88992-0).
- Reuss, David E./Piro, Rosario M./Jones, David T. W./Simon, Matthias/Ketter, Ralf/Kool, Marcel/Becker, Albert/Sahm, Felix/Pusch, Stefan/Meyer, Jochen/Hagenlocher, Christian/Schweizer, Leonille/Capper, David/Kickingereeder, Phillipp/Mucha, Jana/Koelsche, Christian/Jäger, Natalie/Santarius, Thomas/Tarpey, Patrick S./Stephens, Philip J./Andrew Futreal, P./Wellenreuther, Ruth/Kraus, Jürgen/Lenartz, Doris/Herold-Mende, Christel/Hartmann, Christian/Mawrin, Christian/Giese, Nathalia/Eils, Roland/Collins, V. Peter/König, Rainer/Wiestler, Otmar D./Pfister, Stefan M./Deimling, Andreas von (2013). Secretory meningiomas are defined by combined KLF4 K409Q and TRAF7 mutations. *Acta neuropathologica* 125 (3), 351–358. <https://doi.org/10.1007/s00401-013-1093-x>.
- Riemenschneider, Markus J./Perry, Arie/Reifenberger, Guido (2006). Histological classification and molecular genetics of meningiomas. *The Lancet. Neurology* 5 (12), 1045–1054. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70625-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70625-1).
- Robles, Paula de/McIntyre, John/Kalra, Sanjog/Roldán, Gloria/Cairncross, Gregory/Forsyth, Peter/Magliocco, Tony/Hamilton, Mark/Easaw, Jacob (2008). Methylation status of MGMT gene promoter in meningiomas. *Cancer genetics and cytogenetics* 187 (1), 25–27. <https://doi.org/10.1016/j.cancergencyto.2008.07.006>.
- Rogers, Leland/Barani, Igor/Chamberlain, Marc/Kaley, Thomas J./McDermott, Michael/Raizer, Jeffrey/Schiff, David/Weber, Damien C./Wen, Patrick Y./Vogelbaum, Michael A. (2015). Meningiomas: knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review. *Journal of neurosurgery* 122 (1), 4–23. <https://doi.org/10.3171/2014.7.JNS131644>.
- Roser, Florian (2012). Meningeome. *Nervenheilkunde* (31 (09)), 599–605. (abgerufen am 13.06.2020).
- Sahm, Felix/Schrimpf, Daniel/Olar, Adriana/Koelsche, Christian/Reuss, David/Bissel, Juliane/Kratz, Annkathrin/Capper, David/Schefzyk, Sebastian/Hielscher, Thomas/Wang, Qianghu/Sulman, Erik P./Adeberg, Sebastian/Koch, Arend/Okuducu, Ali Fuat/Brehmer, Stefanie/Schittenhelm, Jens/Becker,

- Albert/Brokinkel, Benjamin/Schmidt, Melissa/Ull, Theresa/Gousias, Konstantinos/Kessler, Almuth Friederike/Lamszus, Katrin/Debus, Jürgen/Mawrin, Christian/Kim, Yoo-Jin/Simon, Matthias/Ketter, Ralf/Paulus, Werner/Aldape, Kenneth D./Herold-Mende, Christel/Deimling, Andreas von (2016). TERT Promoter Mutations and Risk of Recurrence in Meningioma. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 108 (5). <https://doi.org/10.1093/jnci/djv377>.
- Sahm, Felix/Schrimpf, Daniel/Stichel, Damian/Jones, David T. W./Hielscher, Thomas/Schefzyk, Sebastian/Okonechnikov, Konstantin/Koelsche, Christian/Reuss, David E./Capper, David/Sturm, Dominik/Wirsching, Hans-Georg/Berghoff, Anna Sophie/Baumgarten, Peter/Kratz, Annekathrin/Huang, Kristin/Wefers, Annika K./Hovestadt, Volker/Sill, Martin/Ellis, Hayley P./Kurian, Kathreena M./Okuducu, Ali Fuat/Jungk, Christine/Drueschler, Katharina/Schick, Matthias/Bewerunge-Hudler, Melanie/Mawrin, Christian/Seiz-Rosenhagen, Marcel/Ketter, Ralf/Simon, Matthias/Westphal, Manfred/Lamszus, Katrin/Becker, Albert/Koch, Arend/Schittenhelm, Jens/Rushing, Elisabeth J./Collins, V. Peter/Brehmer, Stefanie/Chavez, Lukas/Platten, Michael/Hänggi, Daniel/Unterberg, Andreas/Paulus, Werner/Wick, Wolfgang/Pfister, Stefan M./Mittelbronn, Michel/Preusser, Matthias/Herold-Mende, Christel/Weller, Michael/Deimling, Andreas von (2017). DNA methylation-based classification and grading system for meningioma: a multicentre, retrospective analysis. *The Lancet Oncology* 18 (5), 682–694. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30155-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30155-9).
- Saloner, D./Uzelac, A./Hetts, S./Martin, A./Dillon, W. (2010). Modern meningioma imaging techniques. *Journal of neuro-oncology* 99 (3), 333–340. <https://doi.org/10.1007/s11060-010-0367-6>.
- Sanson, M./Cornu, P. (2000). Biology of meningiomas. *Acta Neurochirurgica* 142 (5), 493–505. <https://doi.org/10.1007/s007010050462>.
- Saraf, Santosh/McCarthy, Bridget J./Villano, J. Lee (2011). Update on meningiomas. *The Oncologist* 16 (11), 1604–1613. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0193>.
- Schonbrunn, A./Tashjian, H. (1978). Characterization of functional receptors for somatostatin in rat pituitary cells in culture. *The Journal of biological chemistry* 253 (18), 6473–6483.
- Schulz, S./Pauli, S. U./Händel, M./Dietzmann, K./Firsching, R./Höllt, V. (2000). Immunohistochemical determination of five somatostatin receptors in meningioma reveals frequent overexpression of somatostatin receptor subtype sst2A. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 6 (5), 1865–1874.
- Schwartz, Theodore H./McDermott, Michael W. (2020). The Simpson grade: abandon the scale but preserve the message. *Journal of neurosurgery*, 1–8. <https://doi.org/10.3171/2020.6.JNS201904>.
- Seystahl, Katharina/Stoecklein, Veit/Schüller, Ulrich/Rushing, Elisabeth/Nicolas, Guillaume/Schäfer, Niklaus/Ilhan, Harun/Pangalu, Athina/Weller, Michael/Tonn, Jörg-Christian/Sommerauer, Michael/Albert, Nathalie L. (2016). Somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy for progressive meningioma: benefit linked to 68Ga-DOTATATE/-TOC uptake. *Neuro-oncology* 18 (11), 1538–1547. <https://doi.org/10.1093/neuonc/now060>.
- Sharma, K./Patel, Y. C./Srikant, C. B. (1996). Subtype-selective induction of wild-type p53 and apoptosis, but not cell cycle arrest, by human somatostatin receptor 3. *Molecular Endocrinology* 10 (12), 1688–1696. <https://doi.org/10.1210/mend.10.12.8961277>.

- Sherman, Wendy J./Raizer, Jeff J. (2013). Medical management of meningiomas. *CNS oncology* 2 (2), 161–170. <https://doi.org/10.2217/cns.13.6>.
- Shih, Kent C./Chowdhary, Sajeel/Rosenblatt, Paul/Weir, Alva B./Shepard, Gregg C./Williams, Jeffrey T./Shastry, Mythili/Burris, Howard A./Hainsworth, John D. (2016). A phase II trial of bevacizumab and everolimus as treatment for patients with refractory, progressive intracranial meningioma. *Journal of neuro-oncology* 129 (2), 281–288. <https://doi.org/10.1007/s11060-016-2172-3>.
- Silva, Camila Batista de Oliveira/Ongaratti, Bárbara Roberta/Trott, Geraldine/Haag, Taiana/Ferreira, Nelson Pires/Leães, Carolina Garcia Soares/Pereira-Lima, Julia Fernanda Semmelmann/Oliveira, Miriam da Costa (2015). Expression of somatostatin receptors (SSTR1-SSTR5) in meningiomas and its clinicopathological significance. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology* 8 (10), 13185–13192.
- SIMPSON, D. (1957). The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 20 (1), 22–39. <https://doi.org/10.1136/jnnp.20.1.22>.
- Smirniotopoulos, James G./Jäger, Hans Rolf (2020). Differential Diagnosis of Intracranial Masses. In: Jürg Hodler/R. A. Kubik-Huch/Gustav Konrad von Schulthess (Hg.). *Diseases of the brain, head and neck, spine 2020-2023. Diagnostic imaging*. Cham (CH), Springer, 93–104.
- Stefanović, Jelena/Stojanov, Dragan/Bošnjaković, Petar/Petrović, Slađana/Benedeto-Stojanov, Daniela/Ignjatović, Nebojša (2011). MAGNETIC RESONANCE PRESENTATION OF INTRACRANIAL MENINGIOMAS. *Acta medica medianae*, 24–28. <https://doi.org/10.5633/amm.2011.0204>.
- Suppiah, Suganth/Nassiri, Farshad/Bi, Wenya Linda/Dunn, Ian F./Hanemann, Clemens Oliver/Horbinski, Craig M./Hashizume, Rintaro/James, Charles David/Mawrin, Christian/Noushmehr, Houtan/Perry, Arie/Sahm, Felix/Sloan, Andrew/Deimling, Andreas von/Wen, Patrick Y./Aldape, Kenneth/Zadeh, Gelareh (2019). Molecular and translational advances in meningiomas. *Neuro-oncology* 21 (Suppl 1), i4-i17. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noy178>.
- Susini, C./Buscail, L. (2006). Rationale for the use of somatostatin analogs as antitumor agents. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 17 (12), 1733–1742. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl105>.
- Szende, B./Juhász, E./Lapis, K./Schally, A. V. (1992). Inhibition of two-step urinary bladder carcinogenesis by the somatostatin analogue RC-160. *Urological research* 20 (6), 383–386. <https://doi.org/10.1007/BF00294492>.
- Tamrazi, Benita/Shiroishi, Mark S./Liu, Chia-Shang J. (2016). Advanced Imaging of Intracranial Meningiomas. *Neurosurgery clinics of North America* 27 (2), 137–143. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2015.11.004>.
- Terrier, L-M/François, P. (2016). Méningiomes multiples. *Neuro-Chirurgie* 62 (3), 128–135. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2015.12.006>.
- Theodoropoulou, Marilyn/Stalla, Günter K. (2013). Somatostatin receptors: from signaling to clinical practice. *Frontiers in neuroendocrinology* 34 (3), 228–252. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2013.07.005>.
- Tian, Weidong/Liu, Jingdian/Zhao, Kai/Wang, Junwen/Jiang, Wei/Shu, Kai/Lei, Ting (2020). Analysis of Prognostic Factors of World Health Organization Grade III Meningiomas. *Frontiers in oncology* 10, 593073. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.593073>.

- Tominaga, Hiroyuki/Kawamura, Ichiro/Ijiri, Kosei/Yone, Kazunori/Taniguchi, Noboru (2021). Surgical results of the resection of spinal meningioma with the inner layer of dura more than 10 years after surgery. *Scientific Reports* 11 (1), 4050. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83712-0>.
- Tsermoulas, Georgios/Turel, Mazda K./Wilcox, Jared T./Shultz, David/Farb, Richard/Zadeh, Gelareh/Bernstein, Mark (2018). Management of multiple meningiomas. *Journal of neurosurgery* 128 (5), 1403–1409. <https://doi.org/10.3171/2017.2.JNS162608>.
- Umansky, Felix/Shoshan, Yigal/Rosenthal, Guy/Fraifeld, Shifra/Spektor, Sergey (2008). Radiation-induced meningioma. *Neurosurgical focus* 24 (5), E7. <https://doi.org/10.3171/FOC/2008/24/5/E7>.
- van der Linden, Sophie D./Gehring, Karin/Rutten, Geert-Jan M./Kop, Willem J./Sitskoorn, Margriet M. (2020). Prevalence and correlates of fatigue in patients with meningioma before and after surgery. *Neuro-Oncology Practice* 7 (1), 77–85. <https://doi.org/10.1093/nop/npz023>.
- Volante, M./Rosas, R./Allia, E./Granata, R./Baragli, A./Muccioli, G./Papotti, M. (2008). Somatostatin, cortistatin and their receptors in tumours. *Molecular and cellular endocrinology* 286 (1-2), 219–229. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2007.12.002>.
- Voß, Kira Marie/Spille, Dorothee Cäcilia/Sauerland, Cristina/Suero Molina, Eric/Brokinkel, Caroline/Paulus, Werner/Stummer, Walter/Holling, Markus/Jeibmann, Astrid/Brokinkel, Benjamin (2017). The Simpson grading in meningioma surgery: does the tumor location influence the prognostic value? *Journal of neuro-oncology* 133 (3), 641–651. <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2481-1>.
- Waldron, James S./Sughrue, Michael E./Hetts, Steven W./Wilson, Sean P./Mills, Steven A./McDermott, Michael W./Dowd, Christopher F./Parsa, Andrew T. (2011). Embolization of skull base meningiomas and feeding vessels arising from the internal carotid circulation. *Neurosurgery* 68 (1), 162-9; discussion 169. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e3181fe2de9>.
- Wang, Shengjun/Yang, Weidong/Deng, Jinglan/Zhang, Jianning/Ma, Fucheng/Wang, Jing (2013). Correlation between 99mTc-HYNIC-octreotide SPECT/CT somatostatin receptor scintigraphy and pathological grading of meningioma. *Journal of neuro-oncology* 113 (3), 519–526. <https://doi.org/10.1007/s11060-013-1146-y>.
- Wannenmacher, Michael/Wenz, Frederik/Debus, Jürgen (2013). *Strahlentherapie*. 2. Aufl. Berlin, Springer.
- Watts, J./Box, G./Galvin, A./Brotchie, P./Trost, N./Sutherland, T. (2014). Magnetic resonance imaging of meningiomas: a pictorial review. *Insights into imaging* 5 (1), 113–122. <https://doi.org/10.1007/s13244-013-0302-4>.
- Weber, Damien C./Ares, Carmen/Villa, Salvador/Peerdeman, Saskia M./Renard, Laurette/Baumert, Brigitta G./Lucas, Anna/Veninga, Theo/Pica, Alessia/Jefferies, Sarah/Ricardi, Umberto/Miralbell, Raymond/Stelmes, Jean-Jacques/Liu, Yan/Collette, Laurence/Collette, Sandra (2018). Adjuvant postoperative high-dose radiotherapy for atypical and malignant meningioma: A phase-II parallel non-randomized and observation study (EORTC 22042-26042). *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 128 (2), 260–265. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.06.018>.
- Whittle, Ian R./Smith, Colin/Navoo, Parthiban/Collie, Donald (2004). Meningiomas. *The Lancet* 363 (9420), 1535–1543. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16153-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16153-9).

- Wiemels, Joseph/Wrensch, Margaret/Claus, Elizabeth B. (2010). Epidemiology and etiology of meningioma. *Journal of neuro-oncology* 99 (3), 307–314. <https://doi.org/10.1007/s11060-010-0386-3>.
- Yakubov, Eduard/Ghoochani, Ali/Buslei, Rolf/Buchfelder, Michael/Eyüpoglu, Ilker Y./Savaskan, Nicolai (2016). Hidden association of Cowden syndrome, PTEN mutation and meningioma frequency. *Oncoscience* 3 (5-6), 149–155. <https://doi.org/10.18632/oncoscience.305>.
- Yoo-Jin, K./Kim, Y./Bochem, N./Ketter, R./Henn, W./Feiden, W. (2008). Meningeome: Multiparametrische Risikostratifizierung und Grading. *Der Pathologe* 29 (6), 428–433. <https://doi.org/10.1007/s00292-008-1061-8>.
- Zhu, Hongda/Bi, Wenya Linda/Aizer, Ayal/Hua, Lingyang/Tian, Mi/Den, Jiaojiao/Tang, Hailiang/Chen, Hong/Wang, Yin/Mao, Ying/Dunn, Ian F./Xie, Qing/Gong, Ye (2019). Efficacy of adjuvant radiotherapy for atypical and anaplastic meningioma. *Cancer medicine* 8 (1), 13–20. <https://doi.org/10.1002/cam4.1531>.
- (2021). OptiView DAB IHC Detection Kit - PDF Kostenfreier Download.  
Online verfügbar unter <https://docplayer.org/41877273-Optiview-dab-ihc-detection-kit.html> (abgerufen am 21.10.2021).

## 7. Anhang

### 7.1 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde im Department für Neurochirurgie und Neurotechnologie der Universitätsklinik Tübingen unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. M. Tatagiba durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte durch Herrn Dr. med. F. Behling. Die Erstellung der klinischen Datenbank erfolgte durch Herrn Dr. med. F. Behling und mich. Die Anfertigung der TMAs wurde nach Einarbeitung durch Herrn Dr. med. F. Behling durch mich durchgeführt. Das Schneiden der Blöcke mit dem Mikrotom wie auch die Durchführung der HE- und immunhistochemischen Färbungen erfolgte durch die Mitarbeiter des Labors des Neuropathologischen Instituts. Die anschließende Auswertung wurde nach Einarbeitung durch Herrn Dr. med. F. Behling in enger Rücksprache mit ihm und Herrn Prof. Dr. med. J. Schittenhelm durch mich durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte durch mich in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. med. F. Behling. Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 12.07.2022

Christina-Katharina Fodi

## 7.2 Veröffentlichungen

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

- Behling F, Fodi C, Skardelly M, Renovanz M, Castaneda S, Tabatabai G, Honegger J, Tatagiba M, Schittenhelm J.  
Differences in the expression of SSTR1-5 in meningiomas and its therapeutic potential.  
Neurosurg Rev. 2021 Apr 26.
- Fodi C, Skardelly M, Hempel JM, Hoffmann E, Castaneda S, Tabatabai G, Honegger J, Tatagiba M, Schittenhelm J, Behling F.  
The immunohistochemical expression of SSTR2A is an independent prognostic factor in meningioma.  
Neurosurg Rev. 2021 Oct 2.

### 7.3 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Menschen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Besonders bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. M. Tatagiba, ärztlicher Direktor des Departments für Neurochirurgie und Neurotechnologie der Universitätsklinik Tübingen, dass er mir ermöglicht hat, die Dissertation in seiner Abteilung durchführen zu können. Dies hat mich als Mitglied seines Teams, im Verlauf in meiner Tätigkeit als Assistenzärztin und im Bereich der Forschung überaus weitergebracht.

Mein außerordentlicher Dank geht an Herrn Dr. med. F. Behling für die Bereitstellung des Themas meiner Doktorarbeit und die sehr gute und zuverlässige Betreuung. Er war stets für meine Fragen erreichbar, hat diese mit großer Geduld beantwortet und mir immer seine Hilfestellung angeboten. Zudem hat er mich immer motiviert und zum Gelingen der Arbeit beigetragen.

Einen weiteren Dank möchte ich an Herrn Prof. Dr. med. J. Schittenhelm aussprechen, welcher mich als Kooperationspartner des Departments für Neuropathologie der Universitätsklinik Tübingen, bei meiner Dissertation unterstützt hat. Er hat mir bei der Arbeit im Labor stets alle Fragen beantwortet und mir immer seine Hilfe angeboten.

Des Weiteren möchte ich mich bei den Mitarbeitern des Labors der Neuropathologie bedanken, welche mich ebenso bei der Arbeit dort unterstützt und zum Gelingen der Laborarbeit beigetragen haben.

Ein großer Dank geht an alle Patienten, die ihre Zustimmung gegeben haben, dass das Tumorgewebe und die klinischen Daten für die Forschung verwendet werden dürfen. Ohne sie würde es diese Arbeit nicht geben. Daher sind sie maßgeblich an den Ergebnissen und dieser Dissertation beteiligt.

Ein weiterer großer Dank geht an meine Familie, insbesondere an meine Mutter. Sie waren immer an meiner Seite und haben mich stets unterstützt und motiviert. Bedanken möchte ich mich ebenso bei meinen Freunden, die mich immer begleitet haben.