

Untersuchung der Bedeutung einer postoperativen verlängerten invasiven Beatmung bei geriatrischen Patienten mit intrakraniellm Meningeom

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Dr. med. univ. Elisa Scharnböck

aus Schärディング/Österreich

2022

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Patrick Schuss
2. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Sebastian Strieth

Tag der Mündlichen Prüfung: 11. Juli 2022

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Hartmut Vatter

Meiner Familie gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	6
1.	Deutsche Zusammenfassung	7
1.1	Einleitung	7
1.2	Material und Methoden	8
1.3	Ergebnisse	10
1.4	Diskussion	11
1.5	Zusammenfassung	14
1.6	Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	16
2.	Veröffentlichung	19
	Abstract	19
	Introduction	20
	Results	20
	Discussion	23
	Materials and Methods	25
	Conclusions	27
	References	27
	Supplementary Material	29
3.	Danksagung	31

Abkürzungsverzeichnis

ACKT	Age – CRP – KPS – Tumor size
CI	Konfidenzintervall (confidence interval)
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomografie
ggf.	gegebenenfalls
IQR	Interquartilsabstand (interquartile range)
KPS	Karnofsky-Index (Karnofsky Performance Status Scale)
l	Liter
mg	Milligramm
MRT	Magnetresonanztomografie
OR	Odds Ratio
PMV	verlängerte invasive Beatmung (prolonged mechanical ventilation)
vs.	versus

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

Meningeome sind gutartige intrakranielle Tumore. Sie haben ihren Ursprung nicht im Gehirnparenchym selbst, sondern gehen von den Meningealzellen der weichen Hirnhäute aus (Alruvaili und De Jesus, 2021). Häufig im Rahmen einer Zufallsbefundung entdeckt, neigen Meningeome (je nach ihrer Größe und/oder Lokalisation) jedoch auch zur Ausbildung neurologischer Symptome (Alruvaili und De Jesus, 2021). Aufgrund ihrer Benignität ist in der Vielzahl der Fälle von einem langsamen Wachstum auszugehen. Eine zufallsbefundliche, kleine, nicht raumfordernde Meningeom-suspekte Raumforderung kann jedoch durchaus Kriterien der Resektionswürdigkeit erfüllen, wie z. B. bei jüngeren Patienten mit entsprechender Lebenserwartung.

Allgemein hin darf im Falle eines Meningeoms ohne neurologische Symptomatik also von einer elektiven Indikationsstellung gesprochen werden. Elektiven Operationen schwingt häufig eine beruhigende Planbarkeit mit, dennoch sind diese durchaus mit einem gewissen Risiko eines ungünstigen Ergebnisses verbunden (Reponen et al., 2014). Im Falle eines fortgeschrittenen Lebensalters kann auch eine elektive Operation eine deutliche Belastung darstellen (Johans et al., 2017). So ist ein wichtiger Punkt in der präoperativen Patientenberatung, ob und in wieweit ältere (geriatrische) Patienten das Risiko einer (elektiven) operativen Therapie auf sich nehmen sollten, im Vergleich zum erwartenden Ausgang.

Mit steigendem Alter wächst das Unbehagen der Betroffenen vor intensivmedizinischen Behandlungen, welche unter Umständen von medizinischen Laien als Gerätemedizin kritisch angesehen wird (Valentin, 2017). Insbesondere nach intrakraniellen Eingriffen (wie beim Meningeom), aber auch bei entsprechendem perioperativen Risiko (wie bei geriatrischen Patienten) ist eine postoperative intensivmedizinische Behandlung oftmals notwendig (Badenes et al., 2017). Aus diesem Grund konzentrierten wir uns in der vorliegenden Dissertationsschrift auf die für ein schlechtes Outcome vulnerabelste Patientengruppe mit operativ zu entfernendem Meningeom, nämlich die der geriatrischen.

Hinsichtlich der postoperativen Morbidität und Mortalität von geriatrischen Patienten nach Meningeom-Resektion wurden in der Vergangenheit viele Versuche unternommen, die präoperative Risikoabschätzung zu verbessern (Cohen-Inbar et al., 2010; Cohen-Inbar et al., 2011; Cohen-Inbar, 2019). Um der zuvor genannten „Gerätemedizin“ gerecht zu werden, wurde in der vorliegenden Arbeit eine prolongierte invasive Beatmungsnotwendigkeit als Surrogatparameter benutzt.

Die Inzidenz und Folgen einer sogenannten postoperativen prolonged mechanical ventilation (PMV) wurde bereits bezüglich anderer Ätiologien (z. B. in der Kardiologie oder Herzchirurgie) untersucht und hierbei der Zusammenhang von PMV und einer hohen Sterblichkeitsrate nachgewiesen (Papathanasiou et al., 2019; Suarez-Pierre et al., 2019). Für neurochirurgische Erkrankungen ist der Einfluss der PMV jedoch kaum untersucht (Schuss et al., 2020).

Somit war es das Ziel der vorliegenden Dissertationsschrift, zunächst die Klärung der Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer PMV bei geriatrischen Patienten mit geplanter Meningeom-Resektion zu untersuchen. Anschließend war es Zielsetzung dieser Arbeit, aus der gefundenen Auftretenswahrscheinlichkeit des PMV nunmehr auch eine klinische Implikation dessen für dieses neurochirurgische Patientenkollektiv abzuleiten. Hierfür wurde der Zusammenhang von postoperativer PMV mit der Mortalität von geriatrischen Patienten nach elektiver Meningeom-Resektion untersucht. Kann durch diesen Zusammenhang mit der Mortalität eine klinische Relevanz für den Parameter PMV abgeleitet werden, so sollen Risikofaktoren für ein solches PMV in dieser speziellen Patientenkohorte identifiziert werden. Anschließend sollen diese Risikofaktoren in einem klinisch relevanten Risiko-Score zusammengefasst werden, um somit die Ergebnisse dieser Arbeit einfach und übersichtlich für die präoperative Beratung von geriatrischen Patienten mit geplanter Resektion eines intrakraniellen Meningeoms zur Verfügung stellen zu können.

1.2 Material und Methoden

Nach Erhalt des positiven Votums der Ethikkommission des Universitätsklinikum Bonn (Protokollnummer: 272/17) erfolgte die retrospektive Erfassung und anschließende

Analyse institutioneller Daten von geriatrischen Patienten mit intrakraniellm Meningeom und operativer Versorgung in der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikum Bonn. Als geriatrische Patienten wurden hierbei Patienten im Alter von ≥ 70 Jahren definiert. Der Beobachtungszeitraum belief sich auf die Jahre von 2009 bis 2019. Im Rahmen der Datenerhebung wurden Informationen bezüglich Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der Aufnahme und während des weiteren Behandlungsverlaufs, präoperative Laborwerte, Komorbiditäten, Tumorgröße und postoperative Komplikationen erfasst und im Weiteren analysiert.

Die Indikation zur Tumorresektion wurde neurochirurgischerseits und auch im Rahmen der wöchentlich stattfindenden interdisziplinären, neuro-onkologischen Tumorkonferenzen gestellt (Schneider et al., 2020). Präoperativ erhielten die Patienten standardisierte klinische, Computertomografie (CT)- und Magnetresonanztomografie (MRT)-Untersuchungen.

Den Normwertgrenzen der Labormedizin des Universitätsklinikum Bonn folgend, wurden die Patienten gemäß der präoperativen C-reaktive Protein (CRP)-Werte in zwei Gruppen mit $\text{CRP} \geq 3 \text{ mg/l}$ und $< 3 \text{ mg/l}$ unterteilt.

Die neurologische Intaktheit bzw. der neurologische Funktionsstatus wurde anhand des etablierten Karnofsky-Index (KPS) bei Aufnahme und 3 Monate postoperativ erhoben und die Patienten zur besseren statistischen Aufarbeitung in zwei Gruppen ($\text{KPS} \geq 70 \%$ und $< 70 \%$) eingeteilt.

Die postoperative PMV wurde anhand von Vorstudien als eine invasive Beatmung mit einer Dauer von über 7 Tagen nach der erfolgten Meningeom-Resektion definiert (Papathanasiou et al., 2019).

Der primäre Endpunkt unserer Studie war die Ein-Jahres-Mortalität.

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe der Programme SPSS (Version 25, IBM Corp. Armonk, NY, USA) und R (Version 4.0.3). Hierbei diente der Mann-Whitney U-test zum Vergleich der kontinuierlichen Variablen, wohingegen die kategorialen Variablen mittels Vier-Felder-Tafel und dem exakten Fisher-Test getestet wurden. Die Identifikation von unabhängigen Prädiktoren der Ein-Jahres-Mortalität nach Meningeom-

Resektion bei geriatrischen Patienten erfolgte mittels eines logistischen Regressionsmodells. Anschließend erfolgte mittels statischer Gewichtung der identifizierten Prädiktoren die Entwicklung eines Scoring-Systems zur präoperativen Identifikation jener geriatrischen Patienten, welche einem erhöhten Risikoprofil für das Erleiden einer postoperativen PMV nach Meningeom-Operation zugehörig sein könnten.

1.3 Ergebnisse

Im zuvor definierten Zeitraum unterzogen sich in der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikum Bonn insgesamt 261 geriatrische Patienten aufgrund eines intrakraniellen Meningeoms einer operativen Resektion. Das mediane Lebensalter zum Zeitpunkt der operativen Resektion betrug 76 Jahre (Interquartilsabstand [IQR] 73-79). Insgesamt waren 178 Patienten weiblichen Geschlechts (68 %) und 83 Patienten männlichen Geschlechts (32 %). Bezüglich des neurologischen Zustands zeigten die untersuchten Patienten präoperativ einen gemittelten KPS von 90 % (IQR 80-90).

Die Hirnkonvexität stellte mit 91 betroffenen Patienten (35 %) die häufigste Tumorlokalisation dar, gefolgt von 47 Patienten (18 %) mit Meningeom-Lokalisation im Bereich des Keilbeinflügels sowie 44 Patienten (17 %) im Bereich der Falx.

Die Ein-Jahres-Mortalität betrug 10 % (25/261). Die innerhalb eines Jahres verstorbenen Patienten hatten ein signifikant höheres medianes Lebensalter im Vergleich zu jenen, welche nach einem Jahr noch lebten (79 ± 6 Jahre vs. 76 ± 4 Jahre; $p=0,035$, 95 % CI 0,2-4,1). Die ein Jahr nach Meningeom-Resektion noch lebenden Patienten zeigten einen signifikant höheren mittleren KPS als jene, die innerhalb eines Jahres verstorben waren (KPS 85 ± 14 vs. KPS 76 ± 17 ; $p=0,005$, 95 % CI 2,6-14,7).

Insgesamt litten 17 der geriatrischen Patienten (7 %) an einer postoperativ verlängerten Beatmungspflichtigkeit (PMV).

Unter denjenigen Patienten, welche innerhalb eines Jahres nach operativer Behandlung verstarben, fanden sich signifikant mehr Patienten mit einer PMV im Vergleich zu der Patientengruppe, die nach einem Jahr noch lebte (47 % vs. 7 %; $p<0,0001$, OR 11,9, 95 % CI 4,1-34,7).

Geriatrische Patienten mit postoperativer PMV zeigten präoperativ einen schlechteren neurologischen Status (KPS; $p < 0,0001$) und einen größeren Tumor ($p < 0,0001$) im Vergleich zu Patienten ohne postoperativer PMV. Bei Patienten mit einer postoperativen PMV zeigte sich der mediane präoperative CRP-Wert im Vergleich zu Patienten ohne einer PMV signifikant erhöht ($23,9 \pm 37,5$ mg/l vs. $4,9 \pm 12,3$ mg/l; $p < 0,0001$, 95 % CI 11,5-26,5).

In der multivariaten Analyse zur Identifikation unabhängiger Prädiktoren für eine postoperative PMV nach elektiver Meningeom-Operation bei geriatrischen Patienten konnten neben einem erhöhten CRP (> 3 mg/l), einem erhöhten Lebensalter, einer Tumorgöße von > 7 cm auch ein präoperativer KPS von ≤ 70 % als signifikante Prädiktoren identifiziert werden. Nach Gewichtung der zuvor identifizierten Prädiktoren ergab dies für einen möglichen Risiko-Score eine Punkteverteilung von 0 – 7: **A**lter > 75 Jahre (1 Punkt), präoperativer **C**RP-Wert ≥ 3 mg/l (1 Punkt), präoperativer **K**PS ≤ 70 % (2 Punkte), **T**umorgöße > 7 cm (3 Punkte). Der sich daraus abbildende PMV-Risiko-Score wurde unsererseits mit dem Akronym „ACKT“ abgekürzt.

Der Mittelwert des ermittelten ACKT-Scores im vorliegenden Patientenkollektiv ergab für Patienten mit einer PMV 3,7 Punkte und 1,3 Punkte bei den Patienten ohne einer PMV. Ein additiver Wert von < 3 Punkten zeigte, dass mit einer Wahrscheinlichkeit von 98 % keine postoperative PMV bei dem betroffenen Patienten entwickelt wird. Des Weiteren gelang mittels ACKT-Score die korrekte Identifizierung von 73 % der geriatrischen Patienten, die nach chirurgischer Behandlung des intrakraniellen Meningeoms an einer PMV leiden werden.

1.4 Diskussion

Wie die moderne Medizin grundsätzlich, ist auch die Neurochirurgie zunehmend mit der Behandlung von älteren Menschen konfrontiert (Hadjiathanasiou et al., 2020; Schneider et al., 2020). Aufgrund der erhöhten Lebenserwartung, der verbesserten Diagnosemodalitäten und der erweiterten Behandlungsmöglichkeiten nahm auch die

Inzidenz intrakranieller Meningeome bei dieser Population in den letzten Jahrzehnten zu (Ostrom et al., 2018).

Die körperliche Verfassung und Unabhängigkeit dieser Patienten verbessern sich weiter. Neben den unterschiedlichen Risikoprofilen, die diese Patienten betreffen, sehen sich die ärztlichen Behandler daher auch hinsichtlich der Indikationsstellung zunehmend veränderten Erwartungshaltungen der betroffenen Patienten und ihrer Angehörigen gegenüber konfrontiert. So stellt sich die Frage, welche älteren Patienten von einer chirurgischen Behandlung im Hinblick auf ihren allgemeinen sowie physischen Gesundheitszustand profitieren könnten. Wegen eines möglichen erhöhten Operationsrisikos bei geriatrischen Patienten besteht ein steigender Bedarf an einem sorgfältigen präoperativen Patientenauswahlprozess, um das klinische Management und mit einem operativen Eingriff verbundene Erwartungshaltungen frühestmöglich anpassen zu können.

Prädiktive Scores sind im Hinblick auf die Verbesserung der Konsultationsmöglichkeiten bei älteren Menschen sehr hilfreich, da sie eine übersichtliche Einteilung / Gewichtung einzelner Risikofaktoren zulassen (Reponen et al., 2014). Häufig jedoch vernachlässigen viele dieser Scores mögliche Komplikationen im Zusammenhang mit der Intensivbehandlung. In anderen Ätiologien wie z. B. der Herzchirurgie oder Kardiologie wurden mögliche Risikofaktoren, die postoperativ zu einer PMV führen können, häufig untersucht (Huaranga et al., 2000; Papathanasiou et al., 2019; Saleh et al., 2012; Sharma et al., 2017).

In unserem Patientenkollektiv konnten wir eine Ein-Jahres-Sterblichkeit von 10 % nach chirurgischer Behandlung eines intrakraniellen Meningeoms feststellen. Obwohl dies für eine elektive Operation eine hohe Mortalität darstellt, zeigen andere Studien bei geriatrischen Patienten eine ähnlich hohe Ein-Jahres-Mortalitätsrate (Konglund et al., 2013; Mastronardi et al., 1995; Riffaud et al., 2007; Sacko et al., 2007).

In der Vergangenheit wurden bereits viele Versuche zur präoperativen Abschätzung der Morbidität und Mortalität von geriatrischen Meningeom-Patienten unternommen, die präoperative Risikoabschätzung zu verbessern (Cohen-Inbar et al., 2010; Cohen-Inbar

et al., 2011; Cohen-Inbar, 2019). Hierbei spielt auch das Zusammenspiel unterschiedlicher Scores (wie Barthel-Index, Glasgow Coma Scale, KPS) eine Rolle, was durch die Integration von Scores in einen anderen Score zu einer gewissen Unübersichtlichkeit und damit begrenzten Anwendungsmöglichkeit führen kann (Cohen-Inbar et al., 2010).

Die Abhängigkeit von intensivmedizinischen Maßnahmen ist ein deutlicher Einschnitt in die Lebensqualität und daher für viele ältere Patienten nicht ohne guten Grund gewünscht (Guidet et al., 2018). Die Lebensqualitätserhaltung sollte jedoch das Ziel einer elektiven Operation bei älteren Menschen sein (Preston et al., 2008). Wir konnten in dieser Dissertation erstmals den Zusammenhang zwischen einer postoperativen PMV (als Zeichen einer langfristigen intensivmedizinischen Behandlung) mit der Wahrscheinlichkeit einer erhöhten Ein-Jahres-Sterblichkeit bei geriatrischen Patienten mit stattgehabter Meningeom-Operation nachweisen.

Die PMV nach einer Herzoperation stand lange Zeit im Mittelpunkt der klinischen Forschung, da früh gezeigt werden konnte, dass sie hier mit einem nachteiligen klinischen Ergebnis und einer erhöhten Mortalität verbunden ist (Papathanasoïu et al., 2019). Im neurochirurgischen Patientengut konnte bereits der ungünstige prognostische Einfluss der PMV bei Patienten mit Glioblastom, operationswürdiger Hirnmetastase wie auch spontaner intrazerebraler Blutung nachgewiesen werden (Lehmann et al., 2021; Schuss et al., 2020; Schuss et al., 2021). Hauptsächlich präoperativ erkennbare, patientenspezifische Faktoren konnten hierbei für die Wahrscheinlichkeit der Ausbildung einer postoperativen PMV identifiziert werden (Malek et al., 2020). Daher kann eine präoperative Identifizierung dieser Faktoren bei der Beratung betroffener Patienten und ihrer Angehörigen vor geplanten Operationen helfen und damit die klinische Entscheidungsfindung unterstützen. Denn bei Patienten mit asymptomatischem intrakraniellen Meningeom darf im Gegensatz zu Patienten mit schwerer Herzerkrankung durchaus von einer elektiven Indikationsstellung gesprochen werden (Schneider et al, 2019).

In unserem geriatrischen Patientenkollektiv litten 7 % der Patienten nach chirurgischer Behandlung eines intrakraniellen Meningeoms an einer postoperativen PMV. Aufgrund

der Erstmaligkeit unserer Untersuchung lässt sich hier kein Referenzwert aus der Literatur zur Einordnung dieses Ergebnisses finden. Jedoch zeigten Patienten mit einer postoperativen PMV eine signifikant erhöhte Ein-Jahres-Mortalität im Vergleich zu jenen ohne einer PMV. Aus dieser prognostischen Assoziation lässt sich die Wichtigkeit (und bisherige Unterschätzung) des Parameters „PMV“ im Rahmen der operativen Therapie von Patienten mit Meningeom abschätzen. Im Vergleich zu Patienten ohne einer PMV wiesen Patienten mit einer PMV einen erhöhten präoperativen CRP-Wert, einen niedrigeren initialen KPS und einen größeren Tumor auf. Um geriatrischen Meningeom-Patienten eine bessere präoperative Risiko-Nutzen-Abwägung bezüglich des operativen Eingriffes gegenüber einem beobachtenden Verhalten (konservative Therapie) zu ermöglichen und auch das perioperative Management anpassen zu können, sollte die präoperative Vorhersage einer PMV einen wichtigen Stellenwert einnehmen.

Um hierfür eine (einfache) Vorhersage einer PMV nach Meningeom-Resektion bei geriatrischen Patienten ermöglichen zu können, entwickelten wir einen Score namens „ACKT“. Dieser beinhaltet vier routinemäßig aufgezeichnete und leicht identifizierbare präoperative Variablen (**A**lter, **C**RP, **K**PS, **T**umorgröße) in gewichteter Form.

Obgleich keine externe Validierung hinsichtlich der Aussagekraft des ACKT-Scores durchgeführt wurde, zeigt die vorliegende Dissertation erstmals den prognostischen Einfluss der postoperativen PMV bei geriatrischen Patienten mit Meningeom-Resektion auf und liefert zugleich einen Vorschlag zur einfachen präoperativen Risikoabschätzung anhand des ACKT-Scores.

1.5 Zusammenfassung

Insbesondere bei geriatrischen Patienten zeigen sich oftmals emotionale (auf Seiten der Patienten/Angehörige) aber auch medizinisch relevante Gründe für eine Zurückhaltung gegenüber operativen Eingriffen. Die operative Therapie eines intrakraniellen Meningeoms darf als elektiv planbarer Eingriff verstanden werden. So ist in der Klinik häufig eine Balance zwischen perioperativem Risiko/Lebenserwartung und

Verbesserung der Lebensqualität in Folge der Resektion eines (ggf. neurologische Defizite hervorrufenden) gutartigen Tumors wie dem Meningeom.

Gerade die Intensivmedizin als Versinnbildlichung der Gerätemedizin stößt hierbei im Rahmen der Planung elektiver Eingriffe in diesem Patientenkollektiv oftmals auf Widerstand. Als Nenngröße für eine verlängerte intensivmedizinische Therapienotwendigkeit hat sich diese Studie dem Aspekt der postoperativen verlängerten Beatmung (englisch: prolonged mechanical ventilation, PMV) angenommen.

In dem vorliegenden geriatrischen Patientenkollektiv mit elektiver Resektionsnotwendigkeit eines intrakraniellen Meningeoms konnten wir hierbei einen signifikanten Zusammenhang zwischen jener postoperativer PMV und einer erhöhten Sterblichkeit erstmalig für das neurochirurgische Krankheitsbild des Meningeoms nachweisen. Die postoperative PMV ist somit bei diesen potentiell vulnerablen Patienten von hoher klinischer Bedeutung.

In einem zweiten Schritt fasst diese Arbeit sodann Risikofaktoren mit dem Vorkommen eines solchen postoperativen PMV bei geriatrischen Patienten mit operationsbedürftigem Meningeom zusammen. Zur besseren klinischen Verfügbarkeit ist hierbei die Formulierung eines Scores, dem „ACKT“-Score, entstanden. Das Akronym „ACKT“ stellt sich hierbei aus den signifikant mit einer postoperativen PMV vergesellschafteten Faktoren Alter (age, A), präoperativer CRP-Wert (C), präoperativer Karnofsky-Skalenwert (KPS, K) und der Tumorgöße (T) zusammen.

Dieser Leitfaden zur präoperativen Risikobewertung der Entwicklung einer PMV nach chirurgischer Therapie eines intrakraniellen Meningeoms bei geriatrischen Patienten ist sodann nach jeweiliger Relevanz der einzelnen Faktoren in einem Score-Punktesystem gestaffelt. Dieses Punktesystem verteilt sich wie folgt: Alter > 75 Jahre (1 Punkt), präoperativer CRP-Wert \geq 3mg/l (1 Punkt), präoperativer KPS \leq 70 % (2 Punkte) und Tumorgöße > 7 cm (3 Punkte). Hiermit steht ein individuelles Abschätzungswerkzeug zur Verfügung, welches die präoperative Patientenberatung und auch die Risiko-Nutzen-Abwägung zu verbessern helfen kann.

1.6 Literaturverzeichnis

Alruvaili AA, De Jesus O, 2021: Meningioma. <https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/24957> (Zugriffsdatum: 26.04.2021)

Badenes R, Prisco L, Maruenda A, Taccone FS. Criteria for Intensive Care admission and monitoring after elective craniotomy. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2017. 30: 540-545

Cohen-Inbar O. Geriatric brain tumor management part I: Meningioma. *J Clin Neurosci.* 2019. 67: 5-9

Cohen-Inbar O, Soustiel JF, Zaaroor M. Meningiomas in the elderly, the surgical benefit and a new scoring system. *Acta Neurochir (Wien).* 2010. 152: 87-97

Cohen-Inbar O, Svirgi GE, Soustiel JF, Zaaroor M. The Geriatric Scoring System (GSS) in meningioma patients – validation. *Acta Neurochir (Wien).* 2011. 153: 1501-1508

Guidet B, Flaatten H, Boumendil A, Morandi A, Andersen FH, Artigas A, Bertolini G, Cecconi M, Christensen S, Faraldi L, Fjølner J, Jung C, Marsh B, Moreno R, Oeyen S, Öhman CA, Pinto BB, Soliman IW, Szczeklik W, Valentin A, Watson X, Zafeiridis T, De Lange DW. Withholding or withdrawing of life-sustaining therapy in older adults (≥ 80 years) admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2018. 44: 1027-1038

Hadjithanasiou A, Kilinc F, Behmanesh B, Bernstock J, Güresir E, Heimann M, Konczalla J, Scharnböck E, Schneider M, Weinhold L, Seifert V, Vatter H, Gessler F, Schuss P. Impact of Comorbidities and Frailty on Early Shunt Failure in Geriatric Patients With Normal Pressure Hydrocephalus. *Front Med (Lausanne).* 2020. 7: 596270

Huaranga AJ, Leyva FJ, Giralt SA, Blanco J, Signes-Costa J, Velarde H, Champlin RE. Outcome of bone marrow transplantation patients requiring mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2000. 28: 1014-1017

Johans SJ, Garst JR, Burkett DJ, Grahnke K, Martin B, Ibrahim TF, Anderson DE, Prabhu VC. Identification of Preoperative and Intraoperative Risk Factors for Complications in the Elderly Undergoing Elective Craniotomy. *World Neurosurg.* 2017. 107: 216-225

Konglund A, Rogne SG, Helseth E, Meling TR. Meningioma surgery in the very old – validating prognostic scoring systems. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013. 155: 2263-2271

Lehmann F, Schenk LM, Ilic I, Putensen C, Hadjiathanasiou A, Borger V, Zimmermann J, Güresir E, Vatter H, Bode C, Schneider M, Schuss P. Prolonged Mechanical Ventilation in Patients with Deep-Seated Intracerebral Hemorrhage: Risk Factors and Clinical Implications. *J Clin Med*. 2021. 10: 1015

Malek AJ, Isbell CL, Mrdutt MM, Zamin SA, Allen EM, Coulson SE, Regner JL, Papaconstantinou HT. Resident-Championed Quality Improvement Provides Value: Confronting Prolonged Mechanical Ventilation. *J Surg Res*. 2020. 256: 36-42

Mastronardi L, Ferrante L, Qasho R, Ferrari V, Tatarelli R, Fortuna A. Intracranial meningiomas in the 9th decade of life: a retrospective study of 17 surgical cases. *Neurosurgery*. 1995. 36: 270-274

Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011 – 2015. *Neuro Oncol*. 2018. 20 (S4): 1-86

Papathanasiou M, Mincu RI, Lortz J, Horacek M, Koch A, Pizanis N, Kamler M, Rassaf T, Luedike P. Prolonged mechanical ventilation after left ventricular device implantation: Risk factors and clinical implications. *ESC Heart Fail*. 2019. 6: 545-551

Preston SD, Southall AR, Nel M, Das SK. Geriatric surgery is about disease, not age. *J R Soc Med*. 2008. 101: 409-415

Reponen E, Tuominen H, Korja M. Evidence for the use of preoperative risk assessment scores in elective cranial neurosurgery: a systematic review of the literature. *Anesth Analg*. 2014. 119: 420-432

Riffaud L, Mazzon A, Haegelen C, Hamlat A, Morandi X. Chirurgie des méningiomes intracrâniens après 80 ans. *Presse Med*. 2007. 36: 197-202

Sacko O, Sesay M, Roux FE, Riem T, Grenier B, Liguoro D, Loiseau H. Intracranial meningioma surgery in the ninth decade of life. *Neurosurgery*. 2007. 61: 950-954

Saleh HZ, Shaw M, Al-Rawi O, Yates J, Pullan DM, Chalmers JA, Fabri BM. Outcomes and predictors of prolonged ventilation in patients undergoing elective coronary surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012. 15: 51-56

Schneider M, Güresir Á, Borger V, Hamed M, Rácz A, Vatter H, Güresir E, Schuss P. Preoperative tumor-associated epilepsy in patients with supratentorial meningioma: factors influencing seizure outcome after meningioma surgery. *J Neurosurg.* 2019. 10: 1-7

Schneider M, Potthoff AL, Scharnböck E, Heimann M, Schäfer N, Weller J, Schaub C, Jacobs AH, Güresir E, Herrlinger U, Vatter H, Schuss P. Newly diagnosed glioblastoma in geriatric (65 +) patients: impact of patients frailty, comorbidity burden and obesity on overall survival. *J Neurooncol.* 2020. 149: 421-427

Schuss P, Lehmann F, Schäfer N, Bode C, Scharnböck E, Schaub C, Heimann M, Potthoff AL, Weller J, Güresir E, Putensen C, Vatter H, Herrlinger U, Schneider M. Postoperative Prolonged Mechanical Ventilation in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma – An Unrecognized Prognostic Factor. *Front Oncol.* 2020. 10: 607557

Schuss P, Schäfer N, Bode C, Borger V, Eichhorn L, Giordano FA, Güresir E, Heimann M, Ko YD, Landsberg J, Lehmann F, Potthoff AL, Radbruch A, Schaub C, Schwab KS, Weller J, Vatter H, Herrlinger U, Schneider M. The Impact of Prolonged Mechanical Ventilation on Overall Survival in Patients With Surgically Treated Brain Metastases. *Front Oncol.* 2021. 11: 658949

Sharma V, Rao V, Manlhiot C, Boruvka A, Femes S, Wąsowicz M. A derived and validated score to predict prolonged mechanical ventilation in patients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017. 153: 108-115

Suarez-Pierre A, Fraser CD, Zhou X, Crawford TC, Lui C, Metkus TS, Whitman GJ, Higgings RS, Lawton JS. Predictors of operative mortality among cardiac surgery patients with prolonged ventilation. *J Card Surg.* 2019. 34: 759-766

Valentin A. Intensivmedizin im Alter: Die individuelle Situation ist entscheidend. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2017. 112: 303-307

2. Veröffentlichung



Article

ACKT: A Proposal for a Novel Score to Predict Prolonged Mechanical Ventilation after Surgical Treatment of Meningioma in Geriatric Patients

Elisa Scharnböck ^{1,*}, Leonie Weinhold ², Anna-Laura Potthoff ¹, Niklas Schäfer ³, Muriel Heimann ¹, Felix Lehmann ⁴, Erdem Güresir ¹, Christian Bode ⁴, Andreas H. Jacobs ⁵, Hartmut Vatter ¹, Ulrich Herrlinger ³, Matthias Schneider ^{1,†} and Patrick Schuss ^{1,†}

¹ Department of Neurosurgery, Center of Integrated Oncology (CIO) Bonn, University Hospital Bonn, 53127 Bonn, Germany; anna-laura.potthoff@ukbonn.de (A.-L.P.); muriel.heimann@ukbonn.de (M.H.); erdem.gueresir@ukbonn.de (E.G.); hartmut.vatter@ukbonn.de (H.V.); matthias.schneider@ukbonn.de (M.S.); patrick.schuss@ukbonn.de (P.S.)

² Institute of Medical Biometry, Informatics and Epidemiology (IMBIE), University Hospital Bonn, 53127 Bonn, Germany; leonie.weinhold@ukbonn.de

³ Division of Clinical Neuro-Oncology, Department of Neurology, University Hospital Bonn, 53127 Bonn, Germany; niklas.schaefer@ukbonn.de (N.S.); ulrich.herrlinger@ukbonn.de (U.H.)

⁴ Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, University Hospital Bonn, 53127 Bonn, Germany; felix.lehmann@ukbonn.de (F.L.); christian.bode@ukbonn.de (C.B.)

⁵ Department of Geriatric Medicine and Neurology, Johanniter Hospital Bonn, 53113 Bonn, Germany; ahjacobs@uni-muenster.de

* Correspondence: elisa.scharnboeck@ukbonn.de

† These authors contributed equally.



Citation: Scharnböck, E.; Weinhold, L.; Potthoff, A.-L.; Schäfer, N.; Heimann, M.; Lehmann, F.; Güresir, E.; Bode, C.; Jacobs, A.H.; Vatter, H.; et al. ACKT: A Proposal for a Novel Score to Predict Prolonged Mechanical Ventilation after Surgical Treatment of Meningioma in Geriatric Patients. *Cancers* **2021**, *13*, 98. <https://doi.org/10.3390/cancers13010098>

Received: 15 November 2020

Accepted: 26 December 2020

Published: 31 December 2020

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Simple Summary: Meningiomas are most commonly benign intracranial tumors, and surgical resection represents the treatment modality of choice. However, especially for patients of higher age and with increasing comorbidities, brain surgery might be accompanied by the need for postoperative prolonged intensive care, which might impair intended operative benefit. In the present study, we therefore analyzed prolonged mechanical ventilation (PMV) as an indicator variable for such intensive care treatment with regard to potential effects on mortality after meningioma resection in patients aged 70 years and older. We found that patients with postoperative PMV exhibited a profoundly increased probability to die within 1 year after surgery. Based on these findings, we identified risk factors for postoperative PMV occurrence and developed an easy-to-use score which allows us to estimate the risk of PMV occurrence preliminary to the surgical resection. We believe that this score might help to more sufficiently guide patients in the course of risk–benefit assessment and preoperative counseling.

Abstract: Indication for surgical treatment in patients with intracranial meningioma must include both clinical aspects and an individual risk–benefit stratification, especially in geriatric patients. Prolonged mechanical ventilation (PMV) has not been investigated for its potential effects in patients with meningioma. We therefore analyzed the impact of PMV on mortality in geriatric patients who had undergone meningioma resection. Between 2009 and 2019, 261 patients aged ≥ 70 years were surgically treated for intracranial meningioma at our institution. PMV was defined as postoperative invasive ventilation of >7 days. Postoperative PMV was present in 17 of 261 geriatric meningioma patients (7%). Twenty-five geriatric patients (10%) died within 1 year after surgery. A scoring system (“ACKT”) based on the variables of age, preoperative C-reactive protein (CRP) value, Karnofsky performance scale and tumor size supports prediction of postoperative PMV (sensitivity 73%, specificity 84%). PMV is significantly associated with increased mortality after surgical treatment of meningiomas in geriatric patients. Furthermore, we suggest a novel score (“ACKT”) to preoperatively estimate the risk of PMV occurrence, which might help to guide future risk–benefit assessment and patient counseling in the geriatric meningioma population.

Keywords: meningioma; geriatric patients; prolonged mechanical ventilation; mortality

1. Introduction

Within the aging population, an increasing percentage of intracranial meningiomas are diagnosed in the elderly. Microsurgical resection represents the treatment modality of choice for patients with intracranial meningioma. Nevertheless, aggressive surgical treatment of intracranial meningiomas remains controversial, especially in geriatric patients. In most cases, geriatric patients could benefit from surgery, but the risk of an unfavorable outcome is higher compared to the younger patient cohort [1]. This is partly due to additional pre-existing conditions, an increased likelihood of perioperative complications and the reduced physical resources of geriatric patients [2].

Therefore, the main goal of meningioma surgery for older people is to maintain life expectancy and quality of life while providing long-term alleviation/prevention of tumor-related complications. To achieve the best possible long-term outcome, adequate preoperative assessment, effective communication about the goals of the surgical intervention, reduction of the effects of surgical aggression and adequate perioperative management are essential. However, preoperative assessment of potential benefits of surgery for the elderly patient requires a detailed evaluation of individual chances of success. We have therefore evaluated our geriatric patient population with regard to possible risk factors for increased mortality after elective meningioma surgery.

Patients with a postoperative prolonged mechanical ventilation (PMV) dependency have already been associated with high mortality rates in other etiologies [3,4]. Accordingly, we aimed to investigate the impact of PMV on mortality in geriatric patients with meningioma. Furthermore, we intended to develop a predictive score for the preoperative identification of a population of geriatric meningioma patients at risk of postoperative prolonged mechanical ventilation.

2. Results

2.1. Patient Characteristics

Between 2009 and 2019, 261 patients aged 70 years and older were surgically treated for intracranial meningioma at our department. Median age was 76 years (IQR 73–79), including 178 females (68%) and 83 males (32%; female/male ratio 2.1:1). Patients presented with a median preoperative Karnofsky performance scale (KPS) of 90 (IQR 80–90). Further details are given in Table 1.

Preoperative symptoms at admission are given in Table 2. The most common preoperative symptom was tumor-associated epilepsy (23%), followed by cranial nerve deficits (15%) and sensory/motor deficit (11%). Twenty-three percent of the patients were asymptomatic.

Table 1. Patient characteristics.

No. of Patients	261
Median age (IQR) (in y)	76 (73–79)
Sex	
Female	178 (68)
Male	83 (32)
Median preoperative KPS (IQR)	90 (80–90)
Tumor location	
Convexity	91 (35)
Sphenoid wing	47 (18)
Falx	44 (17)
Frontobasal	27 (10)
Posterior fossa	13 (5)
Others	39 (15)
Multiple meningioma	25 (10)
Peritumoral edema	151 (58)
Simpson grade	
Simpson grade I/II	222 (85)
Simpson grade III/IV	39 (15)
WHO grade	
WHO grade I	187 (70)
WHO grade II	73 (28)
WHO grade III	1 (<1)

* Values represent number of patients unless otherwise indicated (%). IQR, interquartile range; KPS, Karnofsky performance scale; SD, standard deviation; WHO, World Health Organization; y, years.

Table 2. Preoperative symptoms. Values represent number of patients unless otherwise indicated (%).

Symptoms	No. of Patients
Asymptomatic	59 (23)
Seizures	59 (23)
Cranial nerve deficit	39 (15)
Sensory/motor deficit	30 (11)
Sensory deficit	2 (7)
Motor deficit	25 (83)
Combined	3 (10)
Cephalgia	22 (8)
Gait disorder	21 (8)
Vertigo	17 (7)
Aphasia	14 (5)

2.2. Tumor Location/Extent of Resection/World Health Organization (WHO) Grade

The most frequent location of intracranial meningiomas in the present geriatric patient cohort was in the area of convexity (35%), followed by sphenoid wing (18%) and the falx (17%). There were 151 patients who presented with peritumoral edema (58%), and 25 patients harbored multiple meningiomas (10%, Table 1).

Regarding the extent of resection, 222 geriatric patients underwent Simpson grade I/II resection for meningioma (85%), while 39 patients underwent Simpson grade III/IV resection (15%).

Tumor classification according to the WHO criteria included 187 geriatric patients with grade I (70%), 73 patients with grade II (28%) and 1 patient with grade III (0.4%, Table 1).

2.3. 1-Year Mortality

A total of 25 out of 261 geriatric patients (10%) died within 1 year after surgical treatment for intracranial meningioma. Patients who died within 1 year were significantly older compared to those still alive after 1 year (79 ± 6 years vs. 76 ± 4 years; $p = 0.035$, 95%

CI 0.2–4.1). Patients who were still alive 1 year after the surgical treatment presented in a significantly better neurological condition according to preoperative KPS compared to patients who deceased within 1 year after surgical treatment (85 ± 14 vs. 76 ± 17 ; $p = 0.005$, 95% CI 2.6–14.7). Furthermore, patients who died within 1 year after initial surgical treatment were significantly more likely to suffer from postoperative PMV than those still alive during follow-up (47% vs. 7%; $p < 0.0001$, OR 11.9, 95% CI 4.1–34.7) (Figure 1). The median follow-up time was 23 months (IQR 7–42). Fourteen patients (5%) were lost to follow-up.

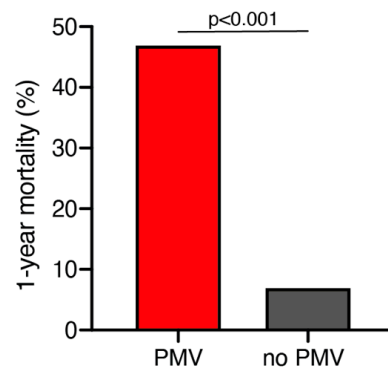


Figure 1. One-year mortality dependent on postoperative PMV occurrence. PMV, prolonged mechanical ventilation.

2.4. Postoperative Prolonged Mechanical Ventilation

In total, 17 of 261 geriatric patients (7%) suffered from PMV after surgical treatment for intracranial meningioma. Characteristics of patients with and without postoperative PMV after resection for meningioma are detailed in Table 3 and Supplementary Table S1. Patients with PMV presented with a significantly reduced initial mean KPS compared to patients without PMV (64 ± 18 vs. 85 ± 14 ; $p < 0.0001$, 95% CI 14.9–28.5). Patients with PMV harbored significantly larger tumors compared to patients without PMV (55 ± 24 mm vs. 38 ± 16 mm; $p < 0.0001$, 95% CI 9.3–25.5).

Table 3. Factors associated with PMV following intracranial meningioma resection.

	Pts. w/o Postoperative PMV	Pts. with Postoperative PMV	p-Value
No. of patients	244 (93)	17 (7)	
Female	168 (69)	10 (59)	0.42
Median age	76 (73–79)	78 (76–81)	0.07
Median preoperative KPS	90 (80–90)	70 (50–80)	<0.0001
Tumor location			0.48
Convexity	84 (34)	7 (41)	
Sphenoid wing	44 (18)	3 (18)	
Falx	43 (18)	1 (6)	
Posterior fossa	13 (5)	0 (0)	
Multiple meningioma	23 (9)	2 (12)	0.67
Tumor size (in mm)	38 ± 16	55 ± 24	<0.0001
Preoperative anticoagulant medication	78 (54)	3 (18)	0.3
Preoperative corticosteroid medication	97 (40)	14 (82)	0.0007
Mean preoperative CRP (in mg/L) (+/-SD)	4.9 ± 12.3	23.9 ± 37.5	<0.0001
Extent of resection			0.15
Simpson grade I and II	210 (86)	12 (71)	
Simpson grade III and IV	34 (14)	5 (29)	
WHO grade			0.4
WHO grade I	177 (73)	10 (62)	
WHO grade II and III	68 (27)	6 (38)	
1-year mortality	17 (7)	8 (47)	<0.0001

* Values represent number of patients unless otherwise indicated (%). No., number; Pts., patients; w/o, without; PMV, prolonged mechanical ventilation; SD, standard deviation; y, years; KPS, Karnofsky performance scale; WHO, World Health Organization.

Preoperative corticosteroid prescription was significantly correlated with postoperative PMV (82% vs. 40%; $p = 0.0007$, OR 7.1, 95% CI 1.9–25.3). The mean preoperative C-reactive protein (CRP) value was significantly increased in patients with postoperative PMV compared to patients without PMV (23.9 ± 37.5 mg/L vs. 4.9 ± 12.3 mg/L; $p < 0.0001$, 95% CI 11.5–26.5). Preoperative CRP levels did not significantly correlate to the presence of preoperative corticosteroid medication: patients without corticosteroid intake exhibited a mean CRP value of 4.3 ± 12.5 . Compared to this, patients with preoperative corticosteroid intake revealed a mean CRP value of 7.5 ± 18.04 ($p = 0.8$). The comorbidity index did not significantly differ between the groups of patients with and without PMV occurrence: 3 out of 21 patients with PMV (14%) compared to 14 out of 240 patients without PMV (6%) exhibited a CCI > 2 at admission ($p = 0.1$). Supplementary Table S2 provides an overview of comorbidity burden for the entire study population assessed by the CCI.

Mortality after 1 year was significantly higher in patients with postoperative PMV compared to patients without PMV (47% vs. 7%; $p < 0.0001$, OR 11.9, 95% CI 4.1–34.7).

2.5. Predictive Score

Further, we designed and evaluated a prediction score for PMV. The score was designed (1) to predict PMV based on easily identifiable and routinely recorded preoperative variables and (2) to be easy to calculate and implement. This yielded the following point distribution for a new score, which we called the “ACKT” score, ranging from 0 to 7 (Figure 2): age > 75 years (1 point); preoperative C-reactive protein (CRP) value ≥ 3 (1 point); preoperative KPS $\leq 70\%$ (2 points); tumor size > 7 cm (3 points). In the present series, the mean score in patients with PMV was 3.7 (SD = 1.8) and 1.3 (SD = 1.2) in patients without PMV. Using a cut-off point of 3, the score yields a sensitivity of 73.3%, a specificity of 83.6%, a positive predictive value of 22.3% and a negative predictive value of 98%. An additive value of < 3 implies a probability of 98% for not developing postoperative PMV. Furthermore, the scoring system enables us to preoperatively demask 73% of patients that will suffer from PMV after intracranial meningioma resection.

ACKT Score		point distribution
Age > 75 years	1	
Preoperative CRP ≥ 3	1	
Preoperative KPS $\leq 70\%$	2	
Tumor size > 7 cm	3	

Figure 2. A clinical score to preoperatively estimate the risk of PMV occurrence in geriatric meningioma patients. An additive value of < 3 implies a probability of 98% for not developing postoperative PMV. PMV, prolonged mechanical ventilation.

3. Discussion

Intracranial meningiomas increase in their incidence with age [5,6]. Due to the higher life expectancy of the population, the management of benign brain tumors such as meningiomas thus becomes more important. In view of a potentially increased risk for the elderly at the time of resection of an intracranial meningioma, there is a growing demand for optimal preoperative patient selection in order to adapt clinical management at the earliest possible stage. Furthermore, in a typically elective setting, it is particularly important that patients and their relatives are provided with the most comprehensive consultation possible. Especially for elderly patients in good physical condition, the development

of predictive scores in the past has led to an improvement in consultation possibilities. However, most of the research on this topic neglects potential complications associated with intensive care treatment. In the scope of other etiologies, the analysis of potential risk factors, which may lead to a prolonged mechanical ventilation period postoperatively, is already much more established compared to meningiomas [3,7–9].

3.1. Mortality in Geriatric Patients with Meningioma

The present study in patients aged 70 years and older demonstrated a 1-year mortality rate of 10% after meningioma resection. Although this number is within the range of the previous evaluations [10–13], it still represents a significant limitation that requires clarification and consideration. The purpose of an elective surgical intervention in advanced age should be the preservation of quality and duration of life [14]. Therefore, various predictive models and data analyses have been attempted in recent years to better estimate the morbidity and mortality of geriatric patients with intracranial meningiomas [10,13,15–17]. Complementing these conclusions, the present study detected for the first time postoperative PMV as a significant factor associated with increased 1-year mortality. Since long-term mechanical ventilation is likely to be associated with extended hospitalization and less favorable re-convalescence of the patient, it is quite reasonable that in the multivariate analysis with regard to 1-year mortality, PMV was identified as a significant and independent predictor. However, the negative influence of PMV on survival, especially in a geriatric patient population, is most certainly not exclusively attributable to the potentially adverse effects of intensive care treatment. Especially in the subgroup of geriatric patients, there is a highly differentiated confrontation with potential future necessity for intensive care, which in geriatric patients with PMV might result in an implementation of palliative care or withdrawal of mechanical ventilation in order to respect the patients' wishes [18].

In the present series, the proportion of 58% of meningioma patients with additional peritumoral edema is at the upper range of reported data on brain tumor edema occurrence [19–21]. However, it is important to mention that in the present series, only patients who had undergone surgical resection of the meningotheial tumor lesion were included for further analysis. Given the fact that profound peritumoral edema often contributes to impaired neurological and functional status, and therefore may lead to the indication for meningioma resection, the incidence of brain tumor edema in patients that undergo meningioma surgery may supersede respective rates in the entirety of patients with intracranial meningioma.

3.2. Prolonged Mechanical Ventilation in Geriatric Meningioma Patients

The need for prolonged mechanical ventilation has been reported as a determinant of a morbid postoperative course, especially in patients who have undergone cardiac surgery [3,4]. Malek and co-authors recently noted that a conglomerate of mainly preoperative patient-specific factors may account for a “larger-than-anticipated” involvement in PMV [22]. Therefore, more attention should be devoted to the preoperative identification and management optimization of high-risk patients. In contrast to patients with a severe cardiac condition, patients with intracranial meningiomas often allow elective planning of surgery, except in the case of corresponding neurological deficits [23]. Data on the influence of PMV and its risk factors have not yet been thoroughly addressed within the neurosurgical patient population. In the present study on geriatric patients with intracranial meningiomas, 7% of patients suffered from the need for postoperative PMV. Thus, the occurrence of PMV was associated with an impaired preoperative functional constitution, an increased CRP value and a larger tumor size. Furthermore, preoperative corticosteroid medication was also independently associated with an increased incidence of PMV. Though the use itself, the appropriate time point of beginning, as well as the appropriate dosage are still controversially debated, preoperative administration of corticosteroids is mostly applied to reduce tumor-related perifocal brain edema and has also been demonstrated to improve cardiopulmonary compliance and oxygenation in patients with acute respiratory

distress syndrome (ARDS) [24–26]. Therefore, the demonstrated association seems to be paradoxical. There is a debate as to whether preoperative corticosteroid administration exerts an immunoregulatory effect, especially within a geriatric cohort [27]. However, the possible involvement of a confounding bias remains evident, since preoperative administration of corticosteroids in most meningioma patients is only prescribed in the presence of certain clinical/imaging findings.

3.3. ACKT—A Predictive Score for PMV in Geriatric Meningioma Patients

This study provides a novel scoring system to predict prolonged mechanical ventilation after meningioma surgery in geriatric patients. Our risk index includes the use of four easily identifiable and routinely recorded preoperative variables to predict prolonged mechanical ventilation after meningioma resection in geriatric patients.

The results presented in this study have several implications. They could be relevant for clinical management, as well as for future research on respiratory complications in neurosurgical patients. Furthermore, they may lead to various changes in the perioperative management of geriatric meningioma patients and may allow for better preoperative discussion/consultation and consensus building on the assumed risk/benefit ratio of the proposed surgical approach versus observational practice.

4. Materials and Methods

4.1. Patients

Between 2009 and 2019, 261 patients aged ≥ 70 years were surgically treated for intracranial meningioma at our institution. Review of records was performed retrospectively after institutional review board approval had been obtained. Pertinent clinical information including age, sex, KPS, presence of comorbidities, preoperative laboratory values, tumor localization, tumor size and presence of peritumoral edema, American Society of Anesthesiologists (ASA) classification, WHO grade referring to postoperative histological examination, extent of tumor resection according to the Simpson grading system and postoperative complications were collected and entered into a computerized database (SPSS, version 25, IBM Corp., Armonk, NY). To determine tumor size, a diameter-based approach was used in which the single largest diameter on a single axial preoperative contrast-enhanced T1 MR slice was selected [28]. Peritumoral edema was defined as a difference of more than 1 cm between the maximum diameter of the meningioma surrounded by the edema and the meningioma itself in FLAIR-weighted MRI sequences [23,29]. Preoperative C-reactive protein (CRP) levels were stratified into values ≥ 3 mg/L and < 3 mg/L, as this cut-off marks the discrimination between physiologic and pathologic CRP levels according to the diagnostic laboratory at the University Hospital Bonn. Decision on preoperative steroid intake as well as duration of corticosteroid use was mainly based on the opinion of the pretreating colleagues in view of individual treatment regimes as well as patient-specific characteristics and did not adhere to a uniform standard. Comorbidity burden was determined on the basis of the Charlson Comorbidity Index (CCI) and dichotomized into patients with a low (CCI < 2) and a high comorbidity burden (CCI > 2) as previously described [2,30]. Indication for brain tumor resection was based on interdisciplinary decision making in the course of weekly CNS tumor board meetings held by specialists in the field of neurology, neurosurgery, neuroradiology, neuropathology and radiation oncology, as described previously [2]. Thereby, decision for brain tumor surgery was made for diagnostic reasons, to prevent new onset or worsening of existing focal neurological deficits as well as to prevent malignant obstructive hydrocephalus and/or progressive compression or impairment of adjacent physiological brain areas by the meningioma lesion and the tumor-related brain edema.

KPS was used to evaluate patients during admission and 3 months postoperatively, according to their functional status. At admission and 3 months after surgery, patients with intracranial meningioma were divided into KPS $\geq 70\%$ vs. $< 70\%$. With regard to the ASA classification, a further stratification was carried out, dividing the patients into a group

with ASA 1 or 2 and a group with ASA 3 or 4. Postoperative complications were defined as postoperative events that required additional surgical treatment within 30 days after initial meningioma resection, as well as postoperative events that had to undergo conservative therapy [31].

PMV was defined as an invasive ventilation period of >7 days after meningioma resection [3].

Histopathological grading was performed according to the 2016 WHO criteria [32]. All previous pathology reports underwent renewed review to confirm that diagnosis was in keeping with these requirements. Patients underwent standardized preoperative clinical, computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) examinations. Clinical and imaging follow-up consisted of MRI scans 3 months after surgery, as well as a yearly imaging for the following 5 years. Earlier clinical and imaging evaluation was advised in case of new or worsened neurological deficits as well as radiological signs of tumor recurrence or progression.

The primary endpoint of our study was to examine risk factors for 1-year mortality. Another goal was to examine risk factors for PMV, as well as to develop a prediction model. The primary endpoint of our study was to unveil a potential correlation between postoperative PMV and 1-year mortality. In a second step, we aimed at developing a predictive scoring system which may enable us to preoperatively assess the risk of PMV occurrence in geriatric patients who undergo brain surgery for intracranial meningioma.

4.2. Predictive Scoring Model

With regard to the 17 patients with postoperative PMV, variables that might differ in reality between the two groups of patients with postoperative PMV occurrence and without may not find a statistically significant difference based on the available data. Therefore, a mere inclusion of variables in a predictive score which reaches statistical significance in a univariate analysis may lose possibly valuable information regarding the prediction of PMV and was avoided in accordance with Heinze et al. [33]. This led to the establishment of a scoring based on clinical expertise.

4.3. Statistical Analysis

In addition to the above-described predictive model analyses, data analyses were performed using the computer software package SPSS (version 25, IBM Corp., Armonk, NY, USA) and R version 4.0.3 [34]. Mann–Whitney U-tests were used to compare continuous variables. Categorical variables were analyzed in contingency tables using Fisher's exact test. Results with $p < 0.05$ were considered statistically significant. To find potentially independent predictors for 1-year mortality and PMV in geriatric patients undergoing surgical treatment for intracranial meningioma, logistic regression models were performed. All variables with significant p -values in the univariate analysis were considered as potentially independent variables in the backward elimination process.

5. Limitations

The retrospective design with data from only one center reduces the generalizability of our prediction score. Without external validation, the proposed scoring model does not exhibit enough power to enable strong risk stratifying in geriatric meningioma patients. It is therefore important not to mistake the authors' intended attempt of a first-time proposal for a potential future risk–benefit assessment as a proposal for a new treatment guidance for geriatric meningioma patients. Further external and prospective evaluation is needed to sufficiently validate the score and the cut-off point. Possible collinearities of different factors cannot be excluded due to the strong patient selection and focus only on geriatric patients. Despite these deficiencies of the available data and their interpretation, to the best of our knowledge, this is the first attempt of this kind in geriatric patients with surgical treatment of intracranial meningiomas. Further research and external, prospective validation of our prediction model is highly necessary.

6. Conclusions

The present study demonstrates a strong correlation of postoperative PMV and increased mortality in geriatric meningioma patients. We further suggest a novel score (“ACKT”) which might provide a guide for preoperative assessment of the risk of PMV development in the course of meningioma surgery in the geriatric patient cohort, and thus might improve preoperative patient counseling and risk–benefit assessment.

Supplementary Materials: The following are available online at <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/1/98/s1>, Table S1: Characteristics of patients with PMV and meningioma. Table S2: Frequency of Charlson Comorbidity Index conditions ($n = 261$).

Author Contributions: Conceptualization, M.S. and P.S.; data curation, E.S., M.H., M.S. and P.S.; formal analysis, E.S., L.W., A.-L.P., M.S. and P.S.; methodology, L.W. and A.-L.P.; writing—original draft preparation, E.S., L.W., M.S. and P.S.; writing—review and editing, E.S., A.-L.P., N.S., M.H., F.L., E.G., C.B., A.H.J., H.V., U.H., M.S. and P.S.; visualization, E.S. and A.-L.P.; supervision, U.H., M.S. and P.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the lokal Ethics Committee of the University Hospital Bonn (protocol code: 272/17).

Informed Consent Statement: Informed consent was not sought as a retrospective study design was used.

Data Availability Statement: Data is contained within the article or supplementary material.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Brokinkel, B.; Holling, M.; Spille, D.C.; Heß, K.; Sauerland, C.; Bleimüller, C.; Paulus, W.; Wölfer, J.; Stummer, W. Surgery for meningioma in the elderly and long-term survival: Comparison with an age- and sex-matched general population and with younger patients. *J. Neurosurg.* **2017**, *126*, 1201–1211. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Schneider, M.; Potthoff, A.-L.; Scharnböck, E.; Heimann, M.; Schäfer, N.; Weller, J.; Schaub, C.; Jacobs, A.H.; Güresir, E.; Herrlinger, U.; et al. Newly diagnosed glioblastoma in geriatric (65+) patients: Impact of patients frailty, comorbidity burden and obesity on overall survival. *J. Neuro-Oncol.* **2020**, *149*, 421–427. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Papathanasiou, M.; Mincu, R.-I.; Lortz, J.; Horacek, M.; Koch, A.; Pizanis, N.; Kamler, M.; Rassaf, T.; Luedike, P. Prolonged mechanical ventilation after left ventricular assist device implantation: Risk factors and clinical implications. *ESC Hear. Fail.* **2019**, *6*, 545–551. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Suarez-Pierre, A.; Fraser, C.D.; Zhou, X.; Crawford, T.C.; Lui, C.; Metkus, T.S.; Whitman, G.J.; Higgins, R.S.; Lawton, J.S. Predictors of operative mortality among cardiac surgery patients with prolonged ventilation. *J. Card. Surg.* **2019**, *34*, 759–766. [[CrossRef](#)]
5. Claus, E.B.; Bondy, M.L.; Schildkraut, J.M.; Wiemels, J.L.; Wrensch, M.; Black, P.M. Epidemiology of Intracranial Meningioma. *Neurosurgery* **2005**, *57*, 1088–1095. [[CrossRef](#)]
6. Sutherland, G.R.; Florell, R.; Louw, D.; Choi, N.W.; A Sima, A. Epidemiology of primary intracranial neoplasms in Manitoba, Canada. *Can. J. Neurol. Sci. / J. Can. des Sci. Neurol.* **1987**, *14*, 586–592.
7. Sharma, V.; Rao, V.; Manlhiot, C.; Boruvka, A.; Fremes, S.; Wasowicz, M. A derived and validated score to predict prolonged mechanical ventilation in patients undergoing cardiac surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **2017**, *153*, 108–115. [[CrossRef](#)]
8. Saleh, H.Z.; Shaw, M.; Al-Rawi, O.; Yates, J.; Pullan, D.M.; Chalmers, J.A.; Fabri, B.M. Outcomes and predictors of prolonged ventilation in patients undergoing elective coronary surgery†. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* **2012**, *15*, 51–56. [[CrossRef](#)]
9. Huaranga, A.J.; Leyva, F.J.; Giralt, S.A.; Blanco, J.; Signes-Costa, J.; Velarde, H.; Champlin, R.E. Outcome of bone marrow transplantation patients requiring mechanical ventilation. *Crit. Care Med.* **2000**, *28*, 1014–1017. [[CrossRef](#)]
10. Konglund, A.; Rogne, S.G.; Helseth, E.; Meling, T.R. Meningioma surgery in the very old—validating prognostic scoring systems. *Acta Neurochir.* **2013**, *155*, 2263–2271. [[CrossRef](#)]
11. Mastronardi, L.; Ferrante, L.; Qasho, R.; Ferrari, V.; Tatarelli, R.; Fortuna, A. Intracranial Meningiomas in the 9th Decade of Life. *Neurosurgery* **1995**, *36*, 270–274. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Riffaud, L.; Mazzon, A.; Haegelen, C.; Hamlat, A.; Morandi, X. Chirurgie des méningiomes intracrâniens après 80 ans. *La Presse Médicale* **2007**, *36*, 197–202. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Sacko, O.; Sesay, M.; Roux, F.; Riem, T.; Grenier, B.; Liguoro, D.; Loiseau, H. INTRACRANIAL MENINGIOMA SURGERY IN THE NINTH DECADE OF LIFE. *Neurosurgery* **2007**, *61*, 950–955. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Preston, S.D.; Southall, A.R.; Nel, M.; Das, S.K. Geriatric surgery is about disease, not age. *J. R. Soc. Med.* **2008**, *101*, 409–415. [[CrossRef](#)]

15. Delgado-Fernández, J.; García-Pallero, M.A.; Gil-Simoës, R.; Blasco, G.; Frade-Porto, N.; Pulido, P.; Sola, R.G. Validation of Grading Scores and Outcome Prognostic Factors in Intracranial Meningiomas in Elderly Patients. *World Neurosurg.* **2018**, *114*, e1057–e1065. [CrossRef]
16. Schul, D.B.; Wolf, S.; Krammer, M.J.; Landscheidt, J.F.; Tomasino, A.; Lumenta, C.B. Meningioma Surgery in the Elderly. *Neurosurgery* **2012**, *70*, 555–565. [CrossRef]
17. Corniola, M.V.; Lemée, J.-M.; Meling, T.R. Resection of meningiomas in octogenarians: A comparison with a younger geriatric population. *Neurosurg. Focus* **2020**, *49*, E18. [CrossRef]
18. Chen, Y.-C.; Fan, H.-Y.; Curtis, J.R.; Lee, O.K.-S.; Liu, C.-K.; Huang, C.-M. Determinants of Receiving Palliative Care and Ventilator Withdrawal Among Patients With Prolonged Mechanical Ventilation*. *Crit. Care Med.* **2017**, *45*, 1625–1634. [CrossRef]
19. Kim, B.-W.; Kim, M.-S.; Kim, S.-W.; Chang, C.-H.; Kim, O.-L. Peritumoral Brain Edema in Meningiomas: Correlation of Radiologic and Pathologic Features. *J. Korean Neurosurg. Soc.* **2011**, *49*, 26–30. [CrossRef]
20. Simis, A.; De Aguiar, P.H.P.; Leite, C.C.; Santana, P.A., Jr.; Rosemberg, S.; Teixeira, M.J. Peritumoral brain edema in benign meningiomas: Correlation with clinical, radiologic, and surgical factors and possible role on recurrence. *Surg. Neurol.* **2008**, *70*, 471–477. [CrossRef]
21. Gilbert, J.J.; Paulseth, E.J.; Coates, R.K.; Malott, D. Cerebral Edema Associated with Meningiomas. *Neurosurgery* **1983**, *12*, 599–605. [CrossRef] [PubMed]
22. Malek, A.J.; Isbell, C.L.; Mrdutt, M.M.; Zamin, S.A.; Allen, E.M.; Coulson, S.E.; Regner, J.L.; Papaconstantinou, H.T. Resident-Championed Quality Improvement Provides Value: Confronting Prolonged Mechanical Ventilation. *J. Surg. Res.* **2020**, *256*, 36–42. [CrossRef] [PubMed]
23. Schneider, M.; Güresir, Á.; Borger, V.; Hamed, M.; Rácz, A.; Vatter, H.; Güresir, E.; Schuss, P. Preoperative tumor-associated epilepsy in patients with supratentorial meningioma: Factors influencing seizure outcome after meningioma surgery. *J. Neurosurg.* **2019**, *10*, 1–7. [CrossRef] [PubMed]
24. Steinberg, K.P.; Hudson, L.D.; Goodman, R.B.; Hough, C.L.; Lanke, P.N.; Hyzy, R.; Thompson, B.T.; Ancukiewicz, M. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network Efficacy and Safety of Corticosteroids for Persistent Acute Respiratory Distress Syndrome. *N. Engl. J. Med.* **2006**, *354*, 1671–1684. [CrossRef] [PubMed]
25. Roth, P.; Happold, C.; Weller, M. Corticosteroid use in neuro-oncology: An update. *Neuro-Oncol. Pract.* **2014**, *2*, 6–12. [CrossRef]
26. Merkler, A.E.; Saini, V.; Kamel, H.; Stieg, P.E. Preoperative Steroid Use and the Risk of Infectious Complications after Neurosurgery. *Neurohospitalist* **2013**, *4*, 80–85. [CrossRef]
27. Calverley, P.M.A.; Anderson, J.A.; Celli, B.R.; Ferguson, G.T.; Jenkins, C.R.; Jones, P.W.; Yates, J.C.; Vestbo, J. Salmeterol and Fluticasone Propionate and Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N. Engl. J. Med.* **2007**, *356*, 775–789. [CrossRef]
28. Henson, J.W.; Ulmer, S.; Harris, G. Brain Tumor Imaging in Clinical Trials. *Am. J. Neuroradiol.* **2008**, *29*, 419–424. [CrossRef]
29. Fiss, I.; Hussein, A.; Barrantes-Freer, A.; Sperling, S.; Hernandez-Duran, S.; Wolfert, C.; Pukrop, T.; Ninkovic, M.; Bleckmann, A.; Rohde, V.; et al. Cerebral metastases: Do size, peritumoral edema, or multiplicity predict infiltration into brain parenchyma? *Acta Neurochir.* **2019**, *161*, 1037–1045. [CrossRef]
30. Sundararajan, V.; Henderson, T.; Perry, C.; Muggivan, A.; Quan, H.; Ghali, W.A. New ICD-10 version of the Charlson comorbidity index predicted in-hospital mortality. *J. Clin. Epidemiol.* **2004**, *57*, 1288–1294. [CrossRef]
31. Schneider, M.; Borger, V.; Grigutsch, D.; Güresir, Á.; Potthoff, A.-L.; Velten, M.; Vatter, H.; Güresir, E.; Schuss, P. Elevated body mass index facilitates early postoperative complications after surgery for intracranial meningioma. *Neurosurg. Rev.* **2020**, 1–7. [CrossRef]
32. Louis, D.N.; Perry, A.; Reifenberger, G.; Von Deimling, A.; Figarella-Branger, D.; Cavenee, W.K.; Ohgaki, H.; Wiestler, O.D.; Kleihues, P.; Ellison, D.W. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: A summary. *Acta Neuropathol.* **2016**, *131*, 803–820. [CrossRef] [PubMed]
33. Heinze, G.; Wallisch, C.; Dunkler, D. Variable selection - A review and recommendations for the practicing statistician. *Biom. J.* **2018**, *60*, 431–449. [CrossRef] [PubMed]
34. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*; R Foundation for Statistical Computing: Vienna, Austria, 2018; Available online: <https://www.R-project.org/> (accessed on 10 November 2020).

Supplementary Materials: ACKT: A proposal for a novel score to predict prolonged mechanical ventilation after surgical treatment of meningioma in geriatric patients

Elisa Scharnböck, Leonie Weinhold, Anna-Laura Potthoff, Niklas Schäfer, Muriel Heimann, Felix Lehmann, Erdem Güresir, Christian Bode, Andreas H. Jacobs, Hartmut Vatter, Ulrich Herrlinger, Matthias Schneider and Patrick Schuss

Table S1. Characteristics of patients with PMV and meningioma.

Patient No.	Age, Sex	Duration of PMV (h)	CCI	ASA	Postoperative complication	Postoperative Status epilepticus
1	76, f	467	2	2	hemorrhage	no
2	77, m	525	1	2	brain swelling	no
3	78, f	841	1	2	seizures	yes
4	79, f	538	1	2	hemorrhage	no
5	82, m	1557	1	2	SVT, SSI	no
6	89, m	340	2	2	hemorrhage, PE	no
7	72, f	420	1	3	pneumonia	no
8	73, m	582	1	3	pneumonia	no
9	76, f	240	1	3	brain swelling, PE	no
10	78, m	199	1	3	SSI, pneumonia	no
11	78, f	169	1	3	SSI, PE	no
12	79, f	409	1	3	seizures	yes
13	80, f	527	1	3	hemorrhage	no
14	85, m	338	1	3	pneumonia	no
15	94, m	171	1	3	pneumonia	no
16	70, f	454	1	4	brain swelling, PE	no
17	78, f	339	2	4	seizures	yes

PMV, prolonged mechanical ventilation; CCI, Charlson comorbidity index; ASA, American Society of Anesthesiologists; SVT, sinus vein thrombosis; SSI, surgical site infection; PE, pulmonary embolism.

Table S2. Frequency of Charlson Comorbidity Index conditions ($n = 261$).

Index weight	Condition	Frequency % (n)
1	Coronary artery disease	3 (8)
1	Congestive heart failure	2 (6)
1	Peripheral vascular disease	1 (3)
1	Cerebrovascular disease	3 (8)
1	Dementia	0 (0)
1	Chronic pulmonary disease	9 (23)
1	Connective tissue disease	0 (0)
1	Ulcer disease	0 (0)
1	Mild liver disease	0 (0)
1	Diabetes	20 (52)
2	Hemiplegia	8 (21)
2	Renal disease	2 (5)
2	Diabetes with endorgan damage	0 (0)

2	Any tumor	3 (9)
2	Leukemia	0 (0)
2	Lymphoma	0 (0)
3	Moderate/severe liver disease	0 (0)
6	Metastatic solid tumor	1(2)
6	AIDS	0 (0)

3. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und Betreuer dieser Dissertation, Herrn Professor Dr. med. Patrick Schuss, für die immer vorhandene Unterstützung, Überlassung des Themas und die hervorragende Betreuung. Insbesondere dafür, dass er mir in zahlreichen Gesprächen die Thematik näher brachte, mir viele wertvolle Anregungen gab, ein wirklich außerordentliches Engagement zeigte, meine Fragen geduldig beantwortete und mir beim Erstellen dieser Doktorarbeit hilfsbereit zur Seite stand.

Herzlichen Dank auch meinem Zweitbetreuer, Herrn PD Dr. med. Dipl. Mus. Matthias Schneider, für die große Unterstützung bei der Durchführung der klinischen Arbeit. Er nahm sich stets Zeit, um mich bei statistischen und theoretischen Fragen zu unterstützen.

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Hartmut Vatter für die Möglichkeit der Durchführung dieser Arbeit an der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikum Bonn.