

Neurochirurgische Klinik und Poliklinik
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar München
(Direktorin: Univ.- Prof. Dr. A.- E. Trappe)

Rezidivrate intrakranieller Meningeome und Faktoren,
die ein Rezidiv begünstigen

Sebastian Rößger

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.- Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.- Doz. Dr. A. M. Frank
2. Univ.- Prof. Dr. B. Conrad

Die Dissertation wurde am 14.03.2005 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 06.07.2005 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite	
1	Einleitung und Problemstellung	4
1.1	Historischer Überblick	4
1.2	Epidemiologie und Inzidenz	5
1.3	Pathologie	6
1.4	Äthiopathogenese	11
1.5	Symptomatik	12
1.6	Diagnostik	15
1.7	Therapie	17
1.8	Fragestellung der Arbeit	18
2	Material und Methoden	19
2.1	Patientenkollektiv und allgemeine Erläuterungen	19
2.2	Statistische Berechnungen	21
3	Ergebnisse	22
3.1	Altersverteilung und Geschlecht	22
3.2	Begleiterkrankungen	25
3.3	Symptome und Dauer der Symptome	25
3.4	Lokalisation der Meningeome und Symptome	29
3.5	Multiple Meningeome	32
3.6	Veränderungen im Hinblick auf die Größe	33
3.7	Bedeutung des Ödems	36
3.8	Auswertung diagnostischer Kriterien	38
3.9	Grad der Resektion	39
3.10	Intervalle bis zum Auftreten der Rezidive	41
3.11	Nachbeobachtung	42
3.12	Symptome nach der Operation	42
3.13	Histologische Subtypen	45
3.13.1	Einfluss der Mitosen auf die Rezidivbildung	46
3.13.2	Einfluss der histologischen Gefäßversorgung auf die Rezidivbildung	46
3.13.3	Angiographische Gefäßversorgung	46

3.13.4	Einfluss der Zelldichte auf die Rezidivbildung	47
3.13.5	Einfluss der Nekrosen auf die Rezidivbildung	48
3.13.6	Einfluss der Unförmigkeit des Zellkerns auf die Rezidivbildung	48
3.13.7	Einfluss der Psammomkörper auf die Rezidivbildung	48
3.13.8	Einfluss der Tumor-Beschaffenheit auf die Rezidivbildung	48
3.13.9	Einfluss der unscharfen Zytoplasmagrenzen auf die Rezidivbildung	49
3.13.10	Wandel in der Histologie bei den Rezidivtumoren	49
3.14	Nachbestrahlung	51
3.15	Medikation vor und nach der Operation	53
3.16	Postoperative Aufenthalte im Klinikum	53
4	Diskussion	54
4.1	Allgemeines	54
4.2	Grad der Resektion	55
4.3	Alter und Geschlecht	58
4.4	Symptome	59
4.5	Bedeutung des Ödems	60
4.6	Lokalisation	62
4.7	Histopathologische Faktoren	66
4.8	Diagnostik	71
4.9	Gefäßversorgung	73
4.10	Nachbestrahlung / Radiochirurgie	75
5	Zusammenfassung	77
6	Literaturverzeichnis	79
7	Anhang	88
8	Danksagung	92

1 EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

1.1 Historischer Überblick

Der Begriff Meningeom geht auf eine Arbeit von Harvey Cushing aus dem Jahre 1922 zurück. In dieser beschreibt er einen gutartigen Tumor, der von den Meningen des zentralen Nervensystems ausgeht (Cushing, 1922).

Einer der bekanntesten frühen Fälle Cushings ist der von L. Wood, einem General der U. S. Army: Im Jahre 1897 verletzte sich General Wood schwer am Kopf und litt in den folgenden Jahren an rezidivierenden Krampfanfällen. 1905 wurde Wood von Cushing operiert und der epidural gelegene Teil eines Meningeoms entfernt. Vier Jahre später stellte sich Wood bei Cushing abermals vor, mit häufigen linksseitigen Jackson-Anfällen. Bei der folgenden Operation entfernte Cushing ein rechtsseitig parasagittal gelegenes Meningeom. Wood konnte in gutem Gesundheitszustand einen Monat später entlassen werden. Erst 1927 kam Wood wieder zu Cushing mit einer ausgeprägten linksseitigen Spastik. Nach der folgenden dritten Operation verstarb der Patient postoperativ an einer Einblutung in die Ventrikel. Cushing war einer der ersten Chirurgen, der die Problematik des Auftretens von Rezidiven nach erfolgreicher Extirpation eines Meningeoms diskutierte (Cushing, 1922; Cushing und Eisenhardt, 1938).

Bis zum Jahre 1957, in der Simpson seine Arbeit über die Rezidivrate bei Meningeomen veröffentlichte, wurde auf diese Problematik wenig Aufmerksamkeit gerichtet. Simpson betonte die Wichtigkeit verschiedener Faktoren, die ein Rezidiv begünstigen, so zum Beispiel den Sitz des Tumors oder den histologischen Subtypus. Außerdem beschrieb er ein Wiederauftreten der Neoplasie in Abhängigkeit von dem Grad der Resektion. In seinem Patientenkollektiv stellte er eine Rezidivrate von 9% nach kompletter Resektion (Grad I), von 16% nach Entfernung des Meningeoms und Koagulation der Ansatzstelle (Grad II) und von 29% nach einer Grad III Resektion. Zu einem erneuten Auftreten von Meningeome kam es nach subtotaler Extirpation (Grad IV) bei 39% der Patienten (Simpson, 1957).

Bei einer makroskopisch kompletten Resektion wurden nach 5-, 10-, und 15– Jahren bei 7%, 20% und 32% Rezidivtumoren gefunden. Nach inkompletter Resektion betrug der Anteil der Zweitneoplasien bei gleichen postoperativen Intervallen 37%, 55%, und 91% (Mirimanoff *et al.*, 1985).

1.2 Epidemiologie und Inzidenz

Bei der Angabe der Häufigkeit von Meningeomen muss unterschieden werden zwischen Studien die sich auf das Patientengut einer Klinik beziehen und solchen, die sich auf eine Population beziehen. Des Weiteren zeigen sich Unterschiede in der Häufigkeitsangabe, wenn Autopsieberichte miteingeschlossen werden. So variieren die Angaben zur Häufigkeit der Meningeome unter den intrakraniellen Tumoren zwischen 13,4% und 27,3% (Cushing und Eisenhardt, 1938; Zimmermann, 1969). In der bevölkerungsbezogenen Studie von Percy et al. werden die Meningeome sogar mit einer Häufigkeit von 38% unter den primär intrakraniellen Geschwülsten angegeben (Percy *et al.*, 1972). In einer aktuelleren bevölkerungsbezogenen Studie von 1980 bis 1985 in Manitoba zeigen sich 22% der intrakraniellen Neoplasien als Meningeome. Dieselbe Studie gibt eine Inzidenz von 1,5 und 3,1 pro 100.000 für Männer und Frauen an. Diese Angaben korrelieren gut mit anderen Studien von Preston-Martin und Kurland (Kurland *et al.*, 1982; Preston-Martin *et al.*, 1989; Sutherland *et al.*, 1987).

Obwohl intrakranielle Tumoren eher das männliche Geschlecht bevorzugen, ist das Verhältnis bei Meningeomen umgekehrt. Hier ist das weibliche Geschlecht häufiger betroffen und das Verhältnis Frauen zu Männern wird mit 2:1 angegeben (Walker *et al.*, 1985). Interessanterweise zeigte sich in der Manitoba-Studie keine erhöhte Prävalenz für Frauen bis zur vierten Lebensdekade und ein Verhältnis von Frauen zu Männern von 1:1 nach der 6. Dekade (Sutherland *et al.*, 1987). Diese Angaben unterscheiden sich zu den anderen Studien (Al-Mefty, 1991; Schmidek, 1991).

Mit steigendem Alter nimmt die Prävalenz zu. Es wird eine Spitze bei Männern in der 7. Dekade mit 6,0 pro 100.000 und bei Frauen in der 8. Dekade mit 7,5 pro 100.000 angegeben (Bondy and Ligon, 1996; Haddad und Al-Mefty, 1996).

1.3 Pathologie

Meningeome zählen zu den Tumoren, die von den Gehirnhäuten und den dazugehörigen Strukturen ausgehen. Dazu zählen die Dura mater, Arachnoidaldeckzellen (= meningotheleiale Zellen) der Arachnoidea und der arachnoidalen Granulationen, sowie subarachnoidale Blutgefäße, Fibroblasten und die Pia mater. Von der World Health Organisation (WHO) werden Meningeome definiert als gutartige Tumoren die von den meningotheleialen Zellen ausgehen. Meningeome sind meistens der Dura angeheftet, vor allem dort, wo viele Arachnoidalvilli sind. Gelegentlich treten sie auch an ungewöhnlichen Stellen auf, wie am Plexus choroideus oder sogar im Hirnparenchym. Dort gehen sie vermutlich von perivaskulär gelegenen arachnoidalen Zellen aus. Auch intraossäre Meningeome kommen vor, wobei der Großteil invasiv vorgewachsen ist und meistens osteoblastische und weniger häufig osteolytische Reaktionen hervorruft. Auch eine Infiltration von Muskelgewebe und anderem Weichteilgewebe wird beobachtet. Die meisten Meningeome sind abgegrenzt besitzen aber keine Kapsel. Häufig wachsen sie fingerförmig in umgebendes Parenchym vor. Meningeome, die als „meningeoma en plaque“ bezeichnet werden, wachsen teppichförmig auf der Dura. Die meisten Meningeome wachsen nicht invasiv (Kepes, 1982; Kleihues *et al.*, 1993; Zülch, 1979).

Cushing und Eisenhart entwickelten ein Schema, auf Grund dessen die Meningeome in neun verschiedene Typen und 22 Untertypen eingeteilt wurden. Die heute gültige internationale Einteilung der Meningeome nach der WHO wurde erstmals 1979 aufgestellt. 1993 wurde das so genannte atypische Meningeom aufgenommen. Dies sollte auf die erhöhte Rezidivneigung dieses Typs von Meningeom hinweisen. Gewisse Unsicherheiten ergaben sich in der histologische Diagnosestellung, da fast die gleichen Kriterien galten wie für das anaplastische Meningeom (Niedermayer *et al.*, 1997). Die WHO-Klassifikation der Tumoren des Nervensystems ist im Jahr 2000 in einer kompletten Neuauflage erschienen. Erstmals wurden molekularpathologische Befunde miteingeschlossen. In der heute gültigen Fassung von 2000 wurden die Kriterien für das atypische Meningeom (WHO Grad II) und das anaplastische Meningeom (WHO Grad III) grundlegend überarbeitet (Radner *et al.*, 2002).

Im Folgenden wird auf die 15 histologischen „klassischen“ Onkotypen eingegangen, gemäß der im Jahr 2000 von der WHO überarbeiteten Klassifizierung der zentralnervösen Tumoren (Louis *et al.*, 2000):

1.) Meningotheliales Meningeom

Tumore bestehen aus abgegrenzten, soliden Läppchen meningothelialer Zellen, oft mit unscharfen Zellmembranen. Die Kerne sind rund oder oval, blass und zeigen manchmal Lochstrukturen im Kern. Zytoplasmatische Invaginationen und Kernirregularitäten verursachen häufig Pseudoeinschlüsse. Perilobuläres Kollagen und Retikulinablagerungen sind variabel. Gewundene Formationen sind kein typisches Merkmal bei dieser Art von Meningeom. Gelegentlich werden Riesenzellen mit bizarren einzelnen oder multiplen Kernen gefunden, was alleine nicht für eine Malignität spricht. Mitosen sind unregelmäßig oder gar nicht vorhanden.

2.) Fibroblastisches (fibröses) Meningeom

Meningeom mit spindelförmigen Zellen, welche Fibroblasten ähneln und deutlich dominieren. Parallele und verflochtene Bündel mit reichlich interzellulärem Kollagen und Retikulin sind charakteristische Merkmale. Gewundene Formationen und Psammomkörper kommen eher selten vor.

3.) Transitionales (gemischtes) Meningeom

Tumor, mit gemischtem Muster oder dazwischenliegenden Merkmalen, der sowohl zu meningothelialen als auch zu fibrösen Meningeomen passt. Diese Tumoren zeigen eine Tendenz zur Ausbildung konzentrischer Wirbel, häufig um eine zentrale Kapillare herum. Einige dieser Windungen enthalten hyaline oder kalzifizierte Anteile oder Psammomkörper.

4.) Psammomatöses Meningeom

Meningeom häufig zusammengesetzt aus transitional erscheinenden Zellen mit reichlich Psammomkörper. In einigen Tumoren werden kleine Zellnester mit meningothelialen Zellen gefunden innerhalb von mineralisierten Anteilen. Diese Tumoren werden häufig spinal oder in der Olfaktoriusrinne gefunden.

5.) Angiomatöses Meningeom

Tumor, in dem große oder kleine vaskuläre Kanäle dominieren. Gelegentlich werden Nester von meningothelialen Zellen beobachtet. Tumoren in denen kapillargroßen Gefäße partiell häufiger vorkommen, können dann imponieren wie Hämangioblastome und das eigentliche Meningeom verdecken.

6.) Mikrozystisches Meningeom

Meningeom von loser Struktur aus Zellen mit umschriebenen intrazellulären, mikrozystischen Strukturen und blassem eosinophilem Mucin. Pleomorphe und hyperchrome Kerne enthalten häufig zytoplasmatische Einschlüsse. Eosinophile, PAS-positive Kügelchen, wie sie auch in sekretorischen Meningeomen vorkommen, werden beobachtet. Definitionsgemäß kommen konzentrisch angeordnete Zellen oder Psammomkörper gar nicht oder selten vor.

7.) Sekretorisches Meningeom

Tumor mit meningoethelialen und transitionalem Gewebemuster und epithelialer Differenzierung, was durch die vorliegenden drüsigen Strukturen ausgewiesen ist. Diese Strukturen enthalten zahlreiche eosinophile und PAS-positive Kügelchen. Typisch sind außerdem Pseudopsammomkörper und positive Tests für Keratin und CEA.

8.) Klarzelliges Meningeom

Tumor, der sich oft musterlos präsentiert, zusammengesetzt aus nahe zusammenliegenden polygonalen Zellen mit klarem, glycogenreichem Zytoplasma. Charakteristisch sind hier Vakuolen im Zytoplasma, aggressives Wachstum und PAS-positives Zytoplasma. Psammomkörper fehlen häufig. Dieser Tumor wird häufig im Kleinhirnbrückenwinkel und in der Cauda equina Region gefunden. Intrakraniell gelegen zeigen klarzellige Meningeome häufiger ein aggressives Wachstum.

9.) Choroides Meningeom

Tumor, der sich lobuliert präsentiert, mit der Tendenz zur Formation von Ketten aus eosinophilen, gelegentlich vakuolisierten Zellen, die imponieren können wie ein Chondrom. Im interlobulärem Stroma können lymphoplasmazelluläre Infiltrate enthalten sein. Fokal können meningoetheliale oder transitionale Zellstrukturen auftauchen. Cytokeratin, S-100-Protein und EMA sind gewöhnlich weniger positiv als in Chordomen. Psammomkörper sind selten polyklonale Gammopathie und / oder Anämie sind gelegentlich assoziiert mit dem Tumor oder dessen Rezidiv.

10.) Lymphoplasmozytenreiches Meningeom

Tumor (meningoethelialer, fibröser oder transitioneller Typ) mit dichten entzündlichen Infiltraten, welche das meningeale Gewebemuster verdunkeln können.

11.) Metaplastisches Meningeom

Tumor vom normalerweise meningothehialen, transitionalen oder fibrösen Typ mit Metaplasien in xanthomatösen, kartilaginösen, ossären oder lipomatösen Zellen.

12.) Atypisches Meningeom

Tumor, in dem folgende Eigenheiten wichtig sind: Erhöhte mitotische Aktivität (≥ 4 Mitosen / 10 HPF) oder ≥ 3 der 5 folgenden Merkmale: Erhöhte Zelldichte, kleinzelliger Anteil mit erhöhter Kern-Plasma-Relation, prominente Nukleolen, Architekturverlust oder flächenhaftes Wachstumsmuster, spontane kleinherdige oder geographische Nekrosen. Meningeome mit einer Invasion des Gehirns oder erhöhtem MIB-1-Index sind noch nicht endgültig zugeteilt. Atypische Meningeome zeigen eine erhöhte Tendenz zum Rezidiv und korrespondieren histologisch bezüglich Dignität zu einem Grad II Tumor.

13.) Anaplastisches Meningeom

Tumor, der die histologischen Komponenten von Malignität mit sarkom-, karzinom- oder melanomähnlichem Erscheinungsbild zeigt und / oder ein sehr hoher Mitoseindex (≥ 20 Mitosen / 10 HPF). Anaplastische Meningeome korrespondieren mit dem Dignitätsgrad III.

14.) Rhabdoides Meningeom

Tumor, bestehend aus abgerundeten Tumorzellen, die einen exzentrischen Kern mit oft prominenten Nukleolen aufweisen. Das Zytoplasma ist stark eosinophil mit einschlussähnlichen, wirbeligen Aggregaten von Intermediärfilamenten. Fokal ist normalerweise eine typische Meningeomstruktur anzutreffen. Eine prominente rhabdoide Tumorzellkomponente und Zeichen der Anaplasie einschließlich einer erhöhten Mitoserate und einem erhöhtem MIB-1-Index sind ebenfalls häufig.

15.) Papilläres Meningeom

Sehr seltenes Meningeom, das durch perivaskulär gelegene pseudopapilläre Architekturen gekennzeichnet ist, kommt häufiger bei Kindern vor. Fallweise Zytokeratin-positiv. Aggressives Wachstum, Neigung zur Gehirninvasion, Metastasenbildung und erhöhte Bereitschaft zu Rezidiven sind weitere Charakteristika dieses Tumors.

Meningeome werden gemäß dieser Klassifikation wie folgt eingeteilt (WHO 2000):

WHO Grad	Meningeom
I	meningothelial, fibroblastisch, transitional, psammomatös, angiomatös, mikrozystisch, sekretorisch, lymphoplasmazellreich, metaplastisch
II	atypisch, klarzellig, choroid
III	papillär, rhabdoid, anaplastisch

Atypische und maligne Meningeome umfassen 6,3% und 1,7% in einer retrospektiven Analyse von 319 intrakraniellen Meningeomen. Auch ein früheres Auftreten der atypischen und malignen Meningeome im Vergleich zu den benignen wird beschrieben. So ist das Verhältnis Männer : Frauen mit 1:0,9 bei den eher aggressiveren Tumoren. Im Gegensatz dazu ist das Verhältnis bei den benignen Meningeomen 1 : 2,3 (Gonzales, 1995; Mahmood *et al.*, 1994). Nach kompletter Entfernung liegen die Rezidivraten der benignen Meningeome bei nur 2% bis 3% nach 5 Jahren. Allerdings sind die Rezidivraten der atypischen Meningeome zwischen 38% und 50% und die der anaplastischen Tumoren zwischen 33% und 78% deutlich höher. Die medianen Zeiten bis zum Auftreten eines Rezidivs liegen bei den benignen Meningeomen zwischen 3,1 und 7,5 Jahren und bei den atypischen zwischen 2,4 und 3,3 Jahren. Bei den anaplastischen Meningeomen werden zwischen 3,5 und 7,5 Jahren angegeben. Insgesamt neigen die malignen und atypischen Meningeome eher zum Rezidiv (Jääskeläinen, 1986; Mahmood *et al.*, 1994).

1.4 Äthiopathogenese

Die Entstehung der Meningeome wird mit einer Reihe von umweltbedingten und genetischen Einflüssen in Zusammenhang gebracht. Für den Großteil der Meningeome ist allerdings kein einzelner Faktor verantwortlich. Mögliche äthiologische Auslöser sind Schädelhirntraumen, Viren, Strahlenbelastungen und Neurofibromatose. All diese Faktoren können strukturelle Veränderungen der Chromosomen hervorrufen (Al-Mefty, 1991; Haddad und Al-Mefty, 1996) (Bondy und Ligon, 1996; Louis *et al.*, 2000).

Für die Entstehung der Meningeomen auf Grund von Viren und Traumen wurde noch kein definitiver Beweis erbracht (Haddad, 2002).

Eine mögliche Induktor- oder Mediatorfunktion wird den Steroidrezeptoren bei der Meningeomentstehung zugeschrieben. Sowohl Östrogen- als auch Progesteronrezeptoren konnten in Meningeomen nachgewiesen werden, wobei der Progesteronrezeptor in verschiedenen Studien bei 40 % bis 100 % der Meningeome gefunden wurde (Black *et al.*, 1996; Hinton *et al.*, 1983; McCutcheon, 1996; Schrell *et al.*, 1996).

Ebenfalls wurden Somatostatinrezeptoren in Meningeomen nachgewiesen (Haddad, 1996, Haddad, 2002). Sowohl eine hohe Dichte an Somatostatinrezeptoren in Meningeomen, als auch eine Unterdrückung der Zellproliferation durch Somatostatin konnte *in vitro* nachgewiesen werden (Garcia-Luna, 1993, Schulz, 2000).

Patienten die sich einer Strahlentherapie wegen Tinea capitis unterzogen, entwickelten Jahrzehnte später multiple Meningeome. Bei einer Bestrahlung des Schädels mit höheren Dosen können die Tumore schon nach einer kürzeren Latenz auftreten (Mondan *et al.*, 1974).

Der Verlust eines Chromosoms 22 mit oder ohne weitere Abweichungen vom Chromosomensatz gehört zu den typischen zytogenetischen Veränderungen bei spontan entstandenen Meningeomen (Niedermayer *et al.*, 1997; Steudel *et al.*, 1996). Der Verlust einer Kopie von Chromosom 22 wurde bei bis zu 50 % der Patienten mit Meningeom festgestellt (Haddad und Al-Mefty, 1996). Eine Mutation in einem Genlokus auf dem langen Arm des Chromosoms 22 kann für die seltene zentrale Form der Neurofibromatose verantwortlich gemacht werden. Interessanterweise ist dieser Genlokus in der Nähe des Suppressorgens, dessen Verlust für die Entstehung eines Meningeoms verantwortlich gemacht wird (Haddad, 2002; Louis *et al.*, 2000).

1.5 Symptomatik

Aufgrund des langsamen und nicht invasiven Wachstums bei einem Großteil der Meningeome treten Symptome erst spät auf und sind relativ unspezifisch. Bei sorgfältiger Anamnese lassen sich die Beschwerden zum Teil über Jahre zurückverfolgen, ohne dass die Diagnose Meningeom gestellt werden konnte. Bei einem Teil der Meningeome wird auch ein asymptomatischer Verlauf beschrieben (Kuratsu *et al.*, 2000). Mehrere Ursachen sind für die Symptomatik der Meningeome verantwortlich. Symptome können durch eine Irritation des anliegenden Kortex, durch eine Kompression des Gehirns oder der Hirnnerven entstehen (Louis *et al.*, 2000). Eine Hyperostose und / oder eine Infiltration der über dem Meningeom liegenden Weichteile oder eine Veränderung der Gefäßstruktur können ebenfalls ursächlich für eine Symptomatik sein. Während der Schwangerschaft können Symptome erstmalig auftreten oder die bestehende Symptomatik kann sich verschlechtern. Ein Abklingen oder eine Besserung wird gewöhnlich post partum beobachtet (Hinton *et al.*, 1983).

Anfälle können durch eine Irritation des darunterliegenden Kortex entstehen. Neu auftretende Anfälle bei Erwachsenen rechtfertigen den Einsatz von CT bzw. MRT um die Möglichkeit intrakranieller Raumforderungen auszuschließen (Lieu und Howng, 2000).

Die Kompression des Gehirns kann zu fokaler oder eher generalisierter zerebraler Dysfunktion führen (z.B. Abgeschlagenheit, Dysphasie, Apathie und / oder Somnolenz). Unspezifische oder lokalisierte Kopfschmerzen sind ebenfalls häufig kompressionsbedingt (Schirmer, 1998; Sollmann und Sens, 1995).

Meningeome in bestimmten intrakraniellen Lokalisationen können zu spezifischen Symptomen führen, die in der folgenden Tabelle angeführt sind (Haddad, 2002):

Lokalisation	Symptome
Parasagittal	Parese der kontralateralen unteren Extremität
Subfrontal	Zerebrale Funktionsstörungen, Apathie oder ungehemmtes Verhalten, Urininkontinenz
Olfaktoriusrinne	Anosmie mit möglicher ipsilateraler Optikusatrophie und kontralateralem Papillenödem (Kennedy-Foster Syndrom)
Sinus cavernosus	Multiple Hirnnervenausfälle (II, III, IV, V, VI), Sehverschlechterung und Diplopie mit Sensibilitätsstörungen im Gesicht
Occipitaler Lappen	Kontralaterale Hemianopsie
Kleinhirnbrückenwinkel	Vermindertes Hörvermögen mit möglichen motorischen und sensiblen Ausfällen im Gesicht
N. opticus	Exophthalmus; einseitige Sehverschlechterung bis Blindheit; ipsilaterale dilatierte Pupille die nicht auf direkten Lichteinfall reagiert, aber evtl. auf konsensuelle Lichtreaktion; häufig einseitige Schwellung des N. opticus mit optoziliären Shuntgefäßen
Keilbeinflügel	Anfälle; multiple Lähmungen der Hirnnerven, wenn die Fissura orbitalis superior mitbeteiligt ist.
Tentorium	Kann in die supra- und infratentoriellen Kompartimente hineinragen und spezifische Strukturen komprimieren, die innerhalb dieser beiden Kompartimente liegen.
Foramen magnum	Paraparese, Sphinkterschwäche, Zungenatrophie mit Faszikulationen

Obwohl eine vaskuläre Symptomatik selten ist sollte sie nicht außer Acht gelassen werden. Basal gelegene Meningeome können wichtige zerebrale Arterien verengen oder verschließen und dann wie ein Schlaganfall oder eine transiente ischämische Attacke imponieren.

Intraventriculär gelegen Meningeome können zu einem Hydrocephalus occlusus führen.

In der Nähe der Sella turcica gelegene Meningeome können die Symptome eines Panhypopituitarismus hervorrufen.

Meningeome die die Sehbahn beeinträchtigen können, je nach ihrer Lokalisation, verschiedenartige Defekte des Gesichtsfeldes und des Visus hervorrufen (Fahlbusch und Schott, 2002; Haddad, 2002).

Gesteigerter Hirndruck führt zu Papillenödem, herabgesetzter zerebraler Funktion und schließlich zu Einklemmungserscheinungen (Pyramidenbahnzeichen, Lähmungen des N. abducens oder des N. oculomotorius).

Eine Beteiligung der Hirnnerven kann zu Anosmie, Gesichtsfelddefekten, Optikusatrophie, Diplopie, Sensibilitätsstörungen im Gesicht, Gesichtslähmungen, vermindertes Hörvermögen, Deviation der Uvula und zu einer halbseitigen Atrophie der Zunge führen (Haddad, 2002; Verheggen *et al.*, 1996).

Sensible und motorische kontralaterale Ausfälle, Apraxien, Störungen in der räumlichen Orientierung (bei Lokalisation in der nicht dominanten Hemisphäre) und epileptische Anfälle können bei einer Kompression des Parietallappens auftreten. Eine Schädigung der dominanten (normalerweise linken) Gehirnhälfte kann zum Gerstmann Syndrom führen: Agraphie, Akalkulie, Rechts-links-Desorientiertheit und Finger-Agnosie. Eine Beteiligung des occipitalen Lappens führt häufig zu einer gleichseitigen homonymen Hemianopsie (Haddad, 2002; Sollmann und Sens, 1995).

1.6 Diagnostik

In Ausnahmefällen können Meningeome bereits in der Röntgenübersichtsaufnahme des Schädels erkannt werden, da sie zu Hyperostosen, verstärkter vaskulärer Zeichnung und Verkalkungen neigen (Schirmer, 1998).

Bei klinischem Verdacht auf eine intrakranielle Raumforderung sind die kraniale Computertomographie oder die Magnetresonanztomographie die diagnostischen Methoden der Wahl (Schirmer, 1998).

In der Computertomographie stellen Meningeome sich häufig als isodense bis leicht hyperdense Raumforderungen dar. Der Tumor ist gewöhnlich scharf abgegrenzt und sitzt gewöhnlich breitbasig einer knöchernen Struktur oder der Dura auf. Das Meningeom verdrängt das Hirnparenchym, ohne dass es zu einer Infiltration kommt. Gelegentlich kommen partielle Verkalkungen vor, die in der Computertomographie deutlicher hervortreten. Auch Hyperostosen kommen gelegentlich vor. Allerdings haben ca. 15 % der benignen Meningeome eine uncharakteristische radiologische Erscheinung, mit zentraler Nekrose oder zystischen Einschlüssen. Auch unregelmäßige Randbegrenzungen kommen vor. Das den Tumor umgebende Ödem ist variabel in der Ausprägung (Haddad, 2002; Haddad und Al-Mefty, 1996).

Nach der Gabe von jodhaltigem Kontrastmittel kommt es zu homogener hyperdensen Kontrastmittelanreicherung (Haddad, 2002; Haddad und Al-Mefty, 1996).

Aggressive Meningeome zeigen eine unscharfe Tumorbegrenzung, ein ausgeprägtes Ödem, eine pilzförmige oder muschelartige Tumorstruktur oder tiefe Tumordinvasion sowie heterogene Kontrastmittelaufnahme. Multiple Meningeome können nur schwer von Metastasen unterschieden werden (Engelhard, 2001) (Verheggen *et al.*, 1996).

Eine 3D-Rekonstruktion erlaubt eine bessere Abgrenzung der umgebenden Strukturen und damit eine verbesserte präoperative Operationsplanung (Knopp und Arnold, 2002).

Die Magnetresonanztomographie zeigt im Gegensatz zur Computertomographie kein typisches Erscheinungsbild: Im T1 gewichteten Bild erscheinen 60% der Meningeome isodens und 30% leicht hypodens. Beim T2 gewichteten Bild werden 60% der Meningeome isodens und 40% leicht bis moderat hyperdens dargestellt. Nach Verabreichung eines paramagnetischen Kontrastmittels reichern Meningeome normalerweise rasch und gleichmäßig an (Engelhard, 2001).

Nach Kontrastmittelgabe kann sich sowohl beim CT als auch beim MRT eine spitz zulaufende Kontrastmittelanreicherung an der duralen Anheftungsstelle zeigen. Der Grund für

diesen so genannten „dural tail“ wird eher in einer gesteigerten Gefäßpermeabilität als in einer Tumordinfiltration gesehen (Louis *et al.*, 2000).

Gegenüber der Computertomographie liegen die Vorteile der Magnetresonanztomographie vor allem in einer Identifikation der Tumervaskularisation, einer besseren Auflösung und in einer möglichen Identifikation einer Sinus venosus Infiltration. Auch ein Umgebungsödem kann in der Magnetresonanztomographie besser dargestellt werden als in der Computertomographie (Verheggen *et al.*, 1996).

Die Angiographie ist immer noch eine wertvolle Hilfe bei der Diagnostik von Meningeomen. In vielen Fällen empfiehlt sich vor der Operation eine Angiographie, um intraoperativ einen größeren Blutverlust zu vermeiden. Es besteht die Möglichkeit, die Gefäßversorgung des Tumors zu beurteilen und eine eventuelle Tumorembolisation kann in Betracht gezogen werden. Auch eine Beurteilung von Gefäßinfiltrationen bzw. Verdrängungen durch den Tumor ist möglich (McCutcheon, 1996). Spät-venöse Aufnahmen sind notwendig, um eine Sinusbeteiligung feststellen zu können. Die zerebrale Angiographie dient der Diagnosesicherung und der Operationsplanung. Das Meningeom wird häufig als stark vaskularisierter Tumor mit kornenzieherartigen Gefäßen dargestellt. Des Weiteren sind ein früher Kontrastmittelblush und eine radiäre Gefäßzeichnung typisch für das Meningeom. Die Versorgung erfolgt je nach Lokalisation des Meningeoms von verschiedenen Ästen der intracerebralen und extracerebralen Gefäße. Obwohl die Magnetresonanztomographie und –venographie zunehmend die Rolle der klassischen Angiographie übernehmen, ist sie ein wertvolles präoperatives diagnostisches Mittel. Vor allem bei der Tumorembolisation bleibt die Angiographie von Bedeutung. Durch neue diagnostische Möglichkeiten wie Positronen Emissions Tomographie, einschließlich der Octreotid-PET oder der MR-Spektroskopie konnten Meningeome *in vivo* nachgewiesen werden (Engelhard, 2001; Gingsberg, 1996; Haddad, 2002; Haddad und Al-Mefty, 1996; Knopp und Arnold, 2002; Louis *et al.*, 2000; Verheggen *et al.*, 1996, Luyken *et al.* 1996).

1.7 Therapie

Da ca. 90% der Meningeome benigne sind, kann in den meisten Fällen eine Heilung durch Extirpation erreicht werden. Eine Totalexstirpation ist bei symptomatischen Tumoren die Therapie der Wahl. Eine operative Entfernung der Meningeome ist jedoch nicht in jedem Fall indiziert. Meningeome die als Zufallsbefunde auftreten, klein und asymptomatisch sind, können zunächst mit bildgebenden Verfahren in bestimmten zeitlichen Abständen kontrolliert werden. Bei einer auftretenden Symptomatik oder bei einem weiteren Wachstum können sie dann operativ angegangen werden. Bei einer Infiltration des Meningeoms in den Schädelknochen empfiehlt es sich, diesen zu entfernen und eine Schädeldachplastik anzufertigen. Auch bei Patienten mit einem malignen bzw. semimalignen Meningeom kann bei vollständiger Entfernung der Neoplasie eine Heilung oder ein langjähriges Überleben erwartet werden. Die 5-Jahres-Überlebensrate wird bei Meningeompatienten mit 91,3 Prozent angegeben (Engelhard, 2001; Knopp und Arnold, 2002; Ransohoff, 1994). Die stereotaktische Strahlentherapie ist als Behandlungsalternative bei operativ schwer zugänglichen Meningeomen, beispielsweise an der Schädelbasis, zu sehen (Pollock, 2003; Thilmann *et al.*, 2004).

Kontrolluntersuchungen sollten postoperativ in regelmäßigen Abständen erfolgen und eine Computertomographie oder eine Magnetresonanztomographie beinhalten. Im weiteren Verlauf sind zusätzliche diagnostische Maßnahmen nur bei entsprechender Beschwerdesymptomatik notwendig.

Meningeome werden aufgrund ihrer geringen Neigung zu invasiver Ausbreitung und Metastasenbildung überwiegend zu den benignen Tumoren gezählt. Die Tendenz zur Rezidivbildung und die maligne Entartung sind nicht unerheblich und gewinnen bei steigender Lebenserwartung der Bevölkerung zunehmend an Bedeutung. Nach makroskopisch kompletter Tumorentfernung wird die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs zwischen 11 und 15 Prozent angegeben (Knopp und Arnold, 2002). Ein großer Teil der Rezidive kann der inkompletten Resektion zugeordnet werden. Allerdings werden Rezidivraten nach kompletter Resektion zwischen 9% und 32% beschrieben (Haddad und Al-Mefty, 1996; Mahmood *et al.*, 1994). Des Weiteren neigen vor allem die atypischen oder malignen Tumoren, die weniger als 10% der Meningeome ausmachen, zur Rezidivbildung (Gonzales, 1995).

Behandlungsalternativen für diese rezidivierenden Tumoren beinhalten einen weiteren chirurgische Eingriff, konventionelle Bestrahlung, stereotaktische Radiochirurgie und systemische Therapien (Johnson *et al.*, 2002; Kondziolka *et al.*, 1998). Viele Patienten mit

malignen Meningeomen erhalten eine Strahlentherapie nach primär chirurgischer Entfernung des Meningeoms. Allerdings ist die Strahlentherapie limitiert durch die Neurotoxizität, die Tumorgöße und die Nähe zu angrenzenden Gefäßen und Nerven (Chin *et al.*, 2003).

Eine neue viel versprechende Therapie für rezidivierende oder unresezierbare Meningeome ist Hydroxyurea, einem DNA-Synthese-Inhibitor (Rosenthal *et al.*, 2002; Schrell *et al.*, 1997).

Hormonelle Therapieversuche mit Östrogen- bzw. Progesteron-Rezeptor-Antagonisten (z.B. Tamoxifen, RU486) verliefen enttäuschend (Blankenstein *et al.*, 2000).

Die Blockade des Wachstum-Hormon-Rezeptors mit Pegvisomant könnte in Zukunft eine Rolle spielen, da sowohl mit *in vitro* als auch mit *in vivo* Studien Erfolge verzeichnet werden konnten (Friend, 2001). Auch Studien mit Kalzium-Kanal-Blockern und gen-therapeutische Versuche verlaufen positiv (Ragel und Jensen, 2003).

1.8 Fragestellung der Arbeit

In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse einer retrospektiven Analyse von 150 operativ behandelten Meningeompatienten dargestellt. Es werden die Patienten ohne Rezidiv (125) mit den Patienten mit Rezidiv (25) verglichen. Ziel der Arbeit ist, es mögliche Risikofaktoren zu finden, die ein Rezidivwachstum begünstigen können und statistische Signifikanzen nachzuweisen. Im Vergleich mit der aktuellen Literatur erfolgt dann die Diskussion der Ergebnisse.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Patientenkollektiv und allgemeine Erläuterungen

Aus dem Krankenblattarchiv der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar konnten in der Zeit vom 1.1.1990 bis zum 30.08.2002 insgesamt 150 Patienten eruiert werden, die an einem intrakraniellen Meningeom operiert wurden.

Mit der Hilfe eines Erhebungsbogens wurden die Daten der Patienten aus den Krankenakten erfasst. Alter, Geschlecht, Lokalisation und Pathologie wurden festgehalten. In Übereinstimmung mit dem radiologischen Befund bzw. mit dem OP-Bericht wurden 9 verschiedene Lokalisationsmöglichkeiten für die Meningeome festgehalten: Konvexität, Falx / Parasagittal, Keilbeinflügel, Sella, Olfaktorius, Tentorium, Clivus und Orbita.

Die histologischen Daten wurden mit Hilfe des histopathologischen Befundes des Institutes für Pathologie und pathologische Anatomie der TU München, Klinikum rechts der Isar erhoben. Entsprechend ihrer histologischen Zusammensetzung wurden verschiedene Typen von Meningeomen unterschieden.

Aus dem pathologischen Befund wurden noch die Zahl der Mitosen, der Gefäßreichtum, die Zelldichte, die Mitbeteiligung benachbarter Strukturen, Nekrosen, Kernpolymorphie und der Nachweis von Psammomkörpern festgehalten.

Des Weiteren gelangten prä- und postoperative Symptomatik zur Auswertung. Das Intervall zwischen den ersten subjektiven Beschwerden und der Operation sowie postoperative Kontrollen wurden festgehalten. Ebenso gelangten Begleiterkrankungen (arterieller Hypertonus, Adipositas, Herz-, Lungenerkrankungen, Varikosis, Leber-, Nierenerkrankungen und Diabetes) und die prä- bzw. postoperative Medikation (Antikonvulsiva, Dexamethason) in die Auswertung.

Besonderer Wert wurde auf den Resektionsgrad nach Simpson gelegt: (Simpson, 1957)

- Grad I: Makroskopisch vollständige Resektion mit Exzision der duralen Anheftungsstelle und verändertem Knochen. Gegebenenfalls einschließlich des betroffenen Sinus durae matris.
- Grad II: Makroskopisch vollständige Resektion mit thermischer Koagulation der duralen Ansatzstelle mit Hilfe des Lasers oder mit bipolarer Koagulation.
- Grad III: Makroskopisch vollständige Resektion ohne Resektion oder Koagulation der duralen Ansatzstelle oder extraduraler Ausdehnung. Beispielsweise eines infiltrierten Sinuses oder eines hyperostotischen Knochens.
- Grad IV: Partielle Resektion und Belassen von Tumorgewebe in situ.
- Grad V: Einfache Dekompression mit oder ohne Biopsie.

Die radiologische Diagnostik, hierbei insbesondere die Angiographie gelangte ebenso in die Auswertung. Die Vaskularisierung des Meningeoms wurde differenziert in eine Versorgung über die A. carotis interna, über die A. carotis externa, über die A. vertebralis und ob eine Versorgung über beide Seiten der Halsschlagadern vorlag.

Radiologische Aspekte, wie z.B. Tumorverkalkung, Hyperostose, Osteolyse, Mittellinienverlagerung, Beurteilung der Ventrikel und Kontrastverstärkung durch Kontrastmittel-Injektion wurden durch CT / MRT-Befunde erhoben und als vorhanden oder nicht vorhanden bewertet. Ein eventuell vorhandenes Ödem wurde in 4 Kategorien unterteilt: kein Ödem / angedeutet perifokal / mäßig ausgeprägt / ausgedehnt;

Schließlich wurde auch noch festgehalten, ob die Patienten postoperativ eine Bestrahlung. Sämtliche Daten wurden aus den Krankenakten retrospektiv erhoben.

2.2 Statistische Berechnungen

Zusätzlich zu der rein deskriptiven univariaten Statistik (Mittelwerte, Mediane) wurde mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS die Signifikanzen für die einzelnen Faktoren berechnet. Die Tumorrezidivrate wurde analysiert im Hinblick auf klinische, radiologische, topographische, histologische und therapeutische Faktoren. Verbindungen zwischen diesen Variablen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson und des Fisher-Tests untersucht. Der Chi-Quadrat-Test wird zur Überprüfung von Häufigkeitsverteilungen eingesetzt, also bei Variablen mit nominalem Skalenniveau. Es wird die Hypothese überprüft, ob zwei Merkmale voneinander unabhängig sind. Beim exakten Test nach Fisher wird mit Hilfe einer Vierfeldertafel untersucht, ob zwei Merkmale unabhängig sind. Er findet in erster Linie bei kleinen Stichprobenumfängen Anwendung (BSB Distribution, 2001; Harms, 1992; Neiß, 2002).

Die verschiedenen p-Werte helfen die Ergebnisse zu vergleichen und zu deren Quantifizierung.

$p < 0,05$ = signifikant

$p < 0,01$ = sehr signifikant

$p < 0,001$ = hoch signifikant

3 ERGEBNISSE

3.1 Altersverteilung, Geschlecht

Aus dem Gesamtkollektiv von 150 Patienten fanden sich 125 Patienten mit einer Meningeomoperation und 25 Patienten, die sich auf Grund eines Rezidivs einer weiteren Operation unterziehen mussten. Dies entspricht einer Gesamtrezidivrate von 16,7%.

Von den 25 Patienten aus dem Rezidivkollektiv wurden 10 (40%) Patienten einer zweiten Rezidivoperation unterzogen. Zwei Patienten wurden ein drittes Mal an einem Rezidiv operiert.

Unter den 150 Patienten befanden sich 111 (74%) Frauen und 39 (26%) Männer. Dies entspricht einem Verhältnis von 2,9:1. Im Durchschnitt wiesen Männer bei Diagnosestellung mit 59,18 Jahren ein höheres Durchschnittsalter auf als Frauen mit 57,7 Jahren.

Bei Patienten mit einem Rezidiv, war das Verhältnis Frau / Mann 1,8:1 (16:9). Das Verhältnis Frau / Mann der Patienten ohne Rezidiv betrug 95:30 (=3,2:1). Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (p-Wert: 0,212).

In der Altersgruppe der 51-60-jährigen war das Risiko eines Meningeoms am höchsten. 41 Patienten fanden sich in dieser Gruppe. Gefolgt von den 61-70-jährigen mit 40 Patienten und den 41-50 jährigen mit 35 Patienten.

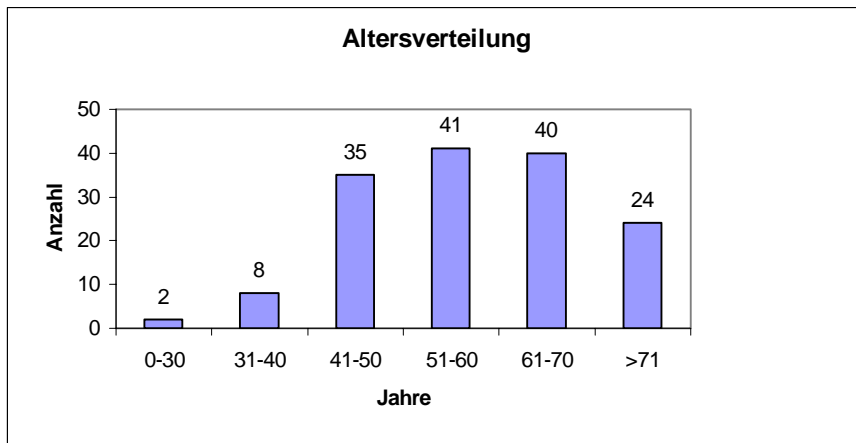
Das Verhältnis Frau / Mann betrug in der Gruppe der 51-60 jährigen 4,9:1. Die Prädominanz der Frau erreichte in der Gruppe der 61-70-jährigen mit einem Verhältnis von 1,5:1 einen Tiefstand.

In dem Gesamtkollektiv wurde bei der ersten Operation ein Durchschnittsalter von 58,1 Jahren festgestellt (Median: 58,5; Standardabweichung: $\pm 12,0$ Jahre). Der älteste Patient war 84 Jahre bei der ersten Operation, der jüngste 22 Jahre.

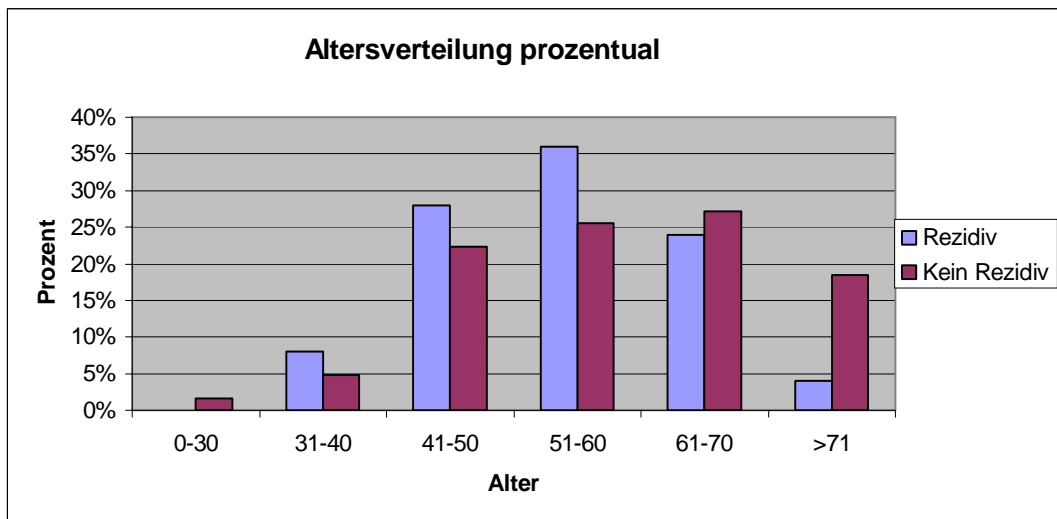
In der Gruppe der Rezidivpatienten mit einer zweiten Kraniotomie betrug das höchste Alter 75 Jahre. Der jüngste Patient bei der Rezidivoperation war 39 Jahre alt.

Bei Patienten unter 40 Jahren trat ein Meningeom sehr selten auf. Nur 8 Patienten befanden sich in dieser Altersgruppe, davon 4 Frauen und 4 Männer.

Die erste Operation bei den Rezidivpatienten lag am häufigsten in der Gruppe der 51-60 jährigen.



Tab. 1 (Altersverteilung gesamt)

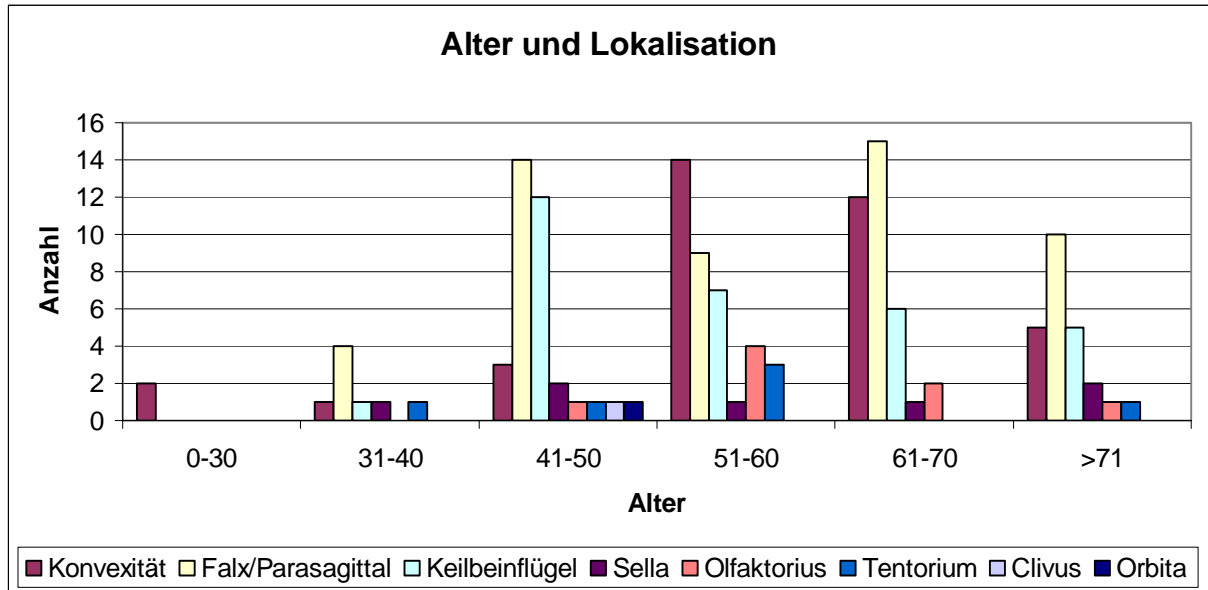


Tab. 2 (Altersverteilung getrennt)

In der Altersverteilung der Patienten mit Rezidiv und ohne Rezidiv ergibt sich kein signifikanter Unterschied (p-Wert: 0,546)

Der Median des Alters im Kollektiv der Patienten ohne Rezidiv betrug $58 \pm 9,9$ Jahre. Bei den Rezidivpatienten ergab sich ein Median von $59 \pm 12,3$ Jahre.

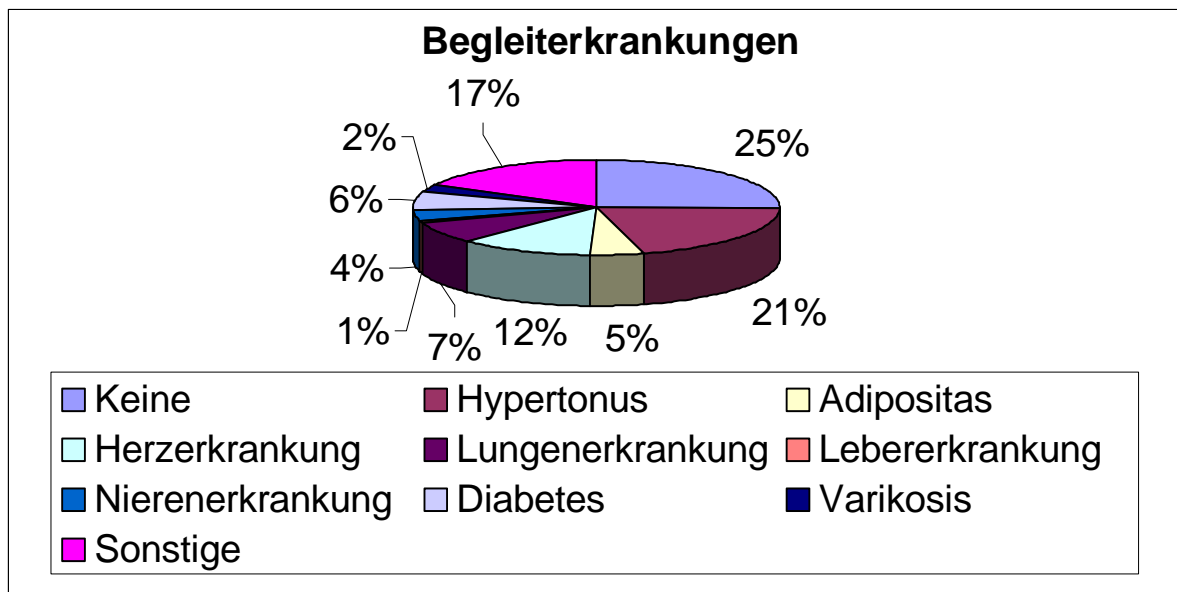
Bei einem Alter der Patienten zwischen 0 und 30 Jahren traten Meningeome nur an der Konvexität auf. Zwischen 31 und 40 Jahren waren die Tumoren hauptsächlich an der Falx und Parasagittal lokalisiert. Im Alter von 41 bis 50 fanden sich die Neoplasien ebenfalls meistens an der Falx und parasagittal, dicht gefolgt von dem Sitz am Keilbeinflügel. Bei den 51-60 jährigen war das Meningeom in erster Linie an der Konvexität gewachsen. Bei einem Alter der Patienten von mehr als 61 Jahren war der Sitz an der Falx und parasagittal die bevorzugte Lokalisation der Meningeome.



Tab. 3 (Lokalisation des Meningeoms und entsprechendes Alter)

3.2 Begleiterkrankungen

Keine wesentliche Begleiterkrankung wurde bei 25% der Patienten im Gesamtkollektiv festgestellt. Dagegen litten 21% unter einem Hypertonus und 12% hatten eine koronare Herzkrankheit.

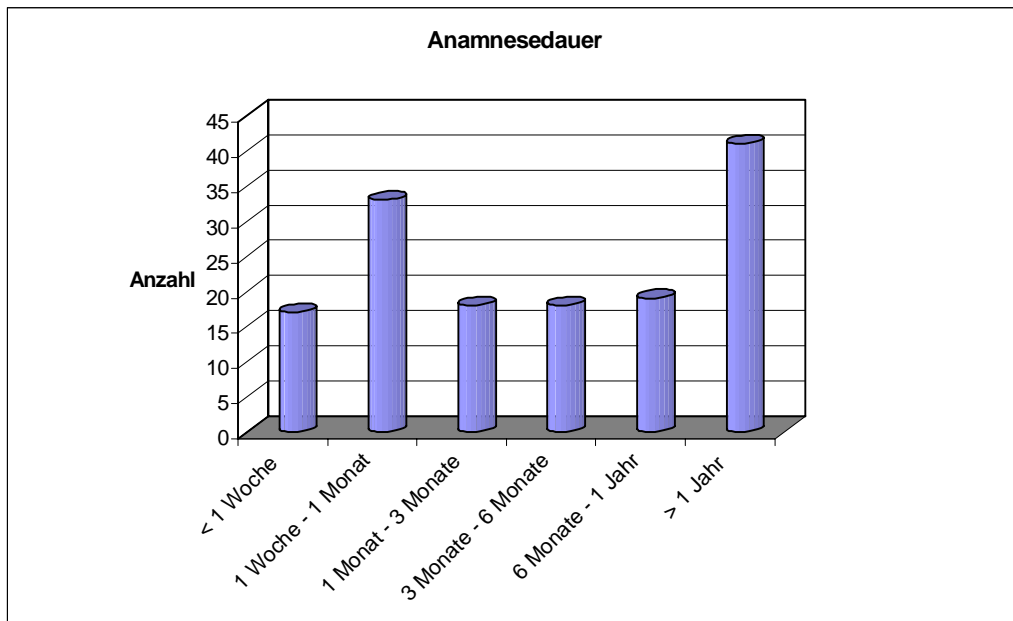


Tab. 4 (Begleiterkrankungen im Gesamtkollektiv)

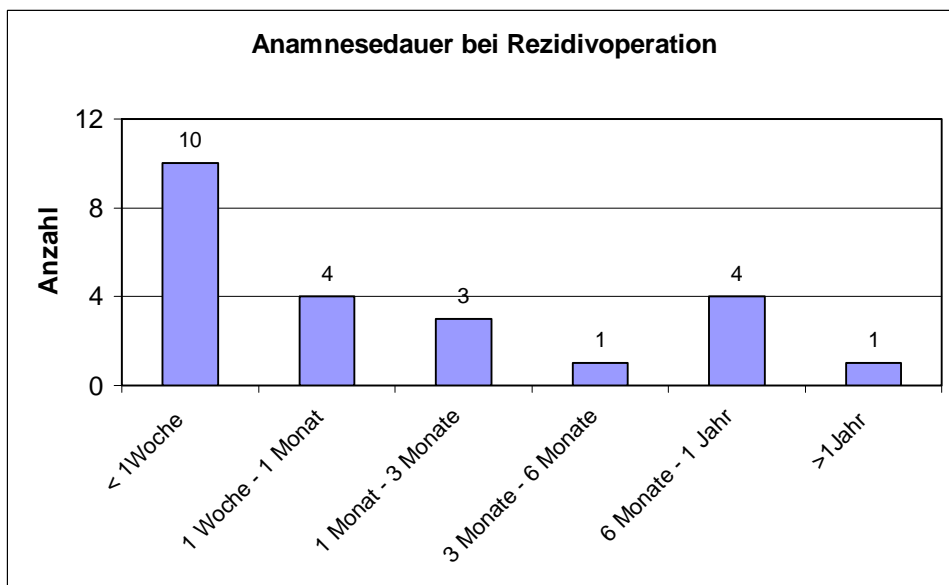
3.3 Symptome und Dauer der Symptome:

Die Anamnesedauer, das heißt, das erstmalige vom Patienten beschriebene Auftreten von Symptomen bis zur eindeutigen Diagnose durch den histologischen Schnellschnitt während der Operation, betrug bei 28% der Patienten mehr als 1 Jahr. Bei den Rezidivpatienten wurden 24% der Meningeome innerhalb 1 Woche diagnostiziert, wohingegen es bei den Patienten ohne Rezidiv nur 10% waren. Eine Anamnesedauer innerhalb von 3-6 Monaten wurde bei 72% der Patienten im Rezidivkollektiv erreicht und bei 57% der Patienten ohne Rezidiv.

Die Anamnesedauer ist in der vorliegenden Untersuchung kein signifikanter Faktor zur erhöhten Rezidivhäufigkeit (p-Wert: 0,208).

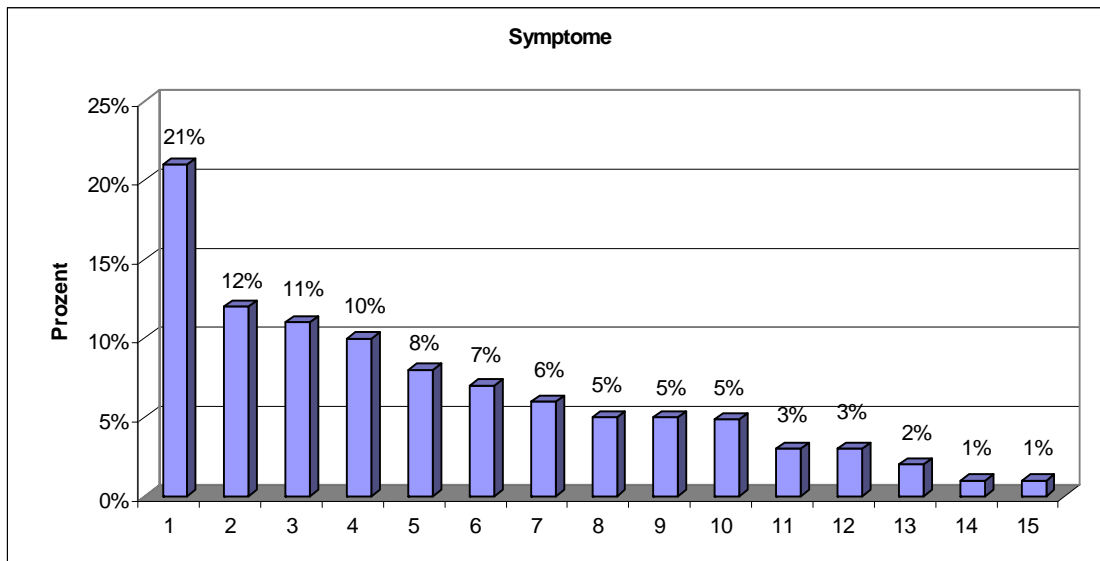


Tab.5 (Anamnesedauer gesamt, vor erster Kraniotomie)



Tab. 8 (Dauer der Symptomatik vor Rezidivoperation)

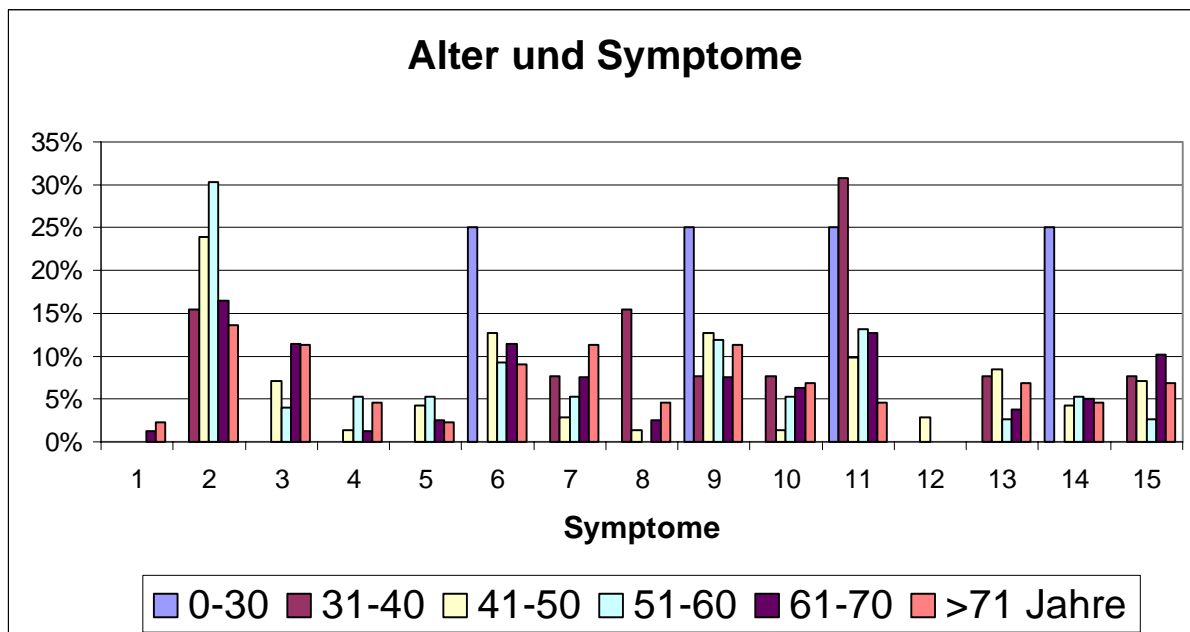
Insgesamt führten bei den Patienten in 21% der Fälle unter anderem Kopfschmerzen zur Diagnose. In 12,1% Anfälle und bei 10,7% der Patienten Sehverschlechterungen. Bei nur 1,4% der Patienten war die Diagnose zufällig ohne Symptomatik gestellt worden.



1 = Kopfschmerzen	9 = Merkfähigkeitsstörungen
2 = Anfälle	10 = Schwindel
3 = Sehverschlechterung	11 = Übelkeit / Erbrechen
4 = Halbseitensymptomatik	12 = Müdigkeit
5 = Psychische Veränderungen	13 = Verwirrtheit
6 = Sonstiges	14 = Keine Symptome
7 = Koordination	15 = Stauungspapille
8 = Sprachstörungen	

Tab. 6 (Symptome vor Meningeomoperation)

In der Altersgruppe < 30 Jahre sind die Symptome mit jeweils 25% Halbseitensymptomatik, Sehverschlechterung, Anfälle und Schwindel, bei den 31-40 Jährigen mit 31% Anfälle; in der Altersgruppe zwischen 41 und 50 Jahren dagegen Kopfschmerzen mit 24%. Bei den 51-60 Jährigen waren Kopfschmerzen mit 30% die am meisten genannten Beschwerden. Bei Patienten zwischen 61 und 70 Jahren war mit 16% Kopfschmerzen das Hauptsymptom. Bei über 70-jährigen beklagten 14% Kopfschmerzen.



1 = Keine Symptome	9 = Sehverschlechterung
2 = Kopfschmerzen	10 = Sprachstörungen
3 = Psychische Veränderungen	11 = Anfälle
4 = Übelkeit / Erbrechen	12 = Stauungspapille
5 = Müdigkeit	13 = Merkfähigkeitsstörungen
6 = Halbseitensymptomatik	14 = Schwindel
7 = Koordination	15 = Sonstiges
8 = Verwirrtheit	

Tab. 7 (Alter und Symptome)

Bei den Patienten ohne Rezidiv führten bei 22,7% Kopfschmerzen, bei 11,2% Anfälle und bei 10,3% Sehverschlechterungen zur Diagnose. Bei 0,4% wurde die Diagnose zufällig gestellt.

Im Rezidivkollektiv führten bei jeweils 17% der Patienten eine Halbseitensymptomatik und Anfälle zur Diagnose. Bei jeweils 13% der Patienten kam es präoperativ zu Kopfschmerzen und zu Sehverschlechterungen. Zufällig wurde die Diagnose bei 6% gestellt.

Die Symptome wurden wegen ihrer Vielzahl in vier Gruppen eingeteilt. Zu der Gruppe „Hirndruckzeichen“ wurden Kopfschmerzen, Übelkeit / Erbrechen und die Stauungspapille gerechnet. In die zweite Gruppe „Hirnorganisches Psychosyndrom“ fielen psychische Veränderungen, Müdigkeit, Verwirrtheit und Merkfähigkeitsstörungen. Zu einer „fokalen Symptomatik“, der dritten Gruppe, wurden Halbseitensymptome, Koordinationsschwächen,

Sehverschlechterungen, Sprachstörungen und Schwindel gezählt. Die vierte Gruppe beinhaltet die „symptomatischen epileptischen Anfälle“.

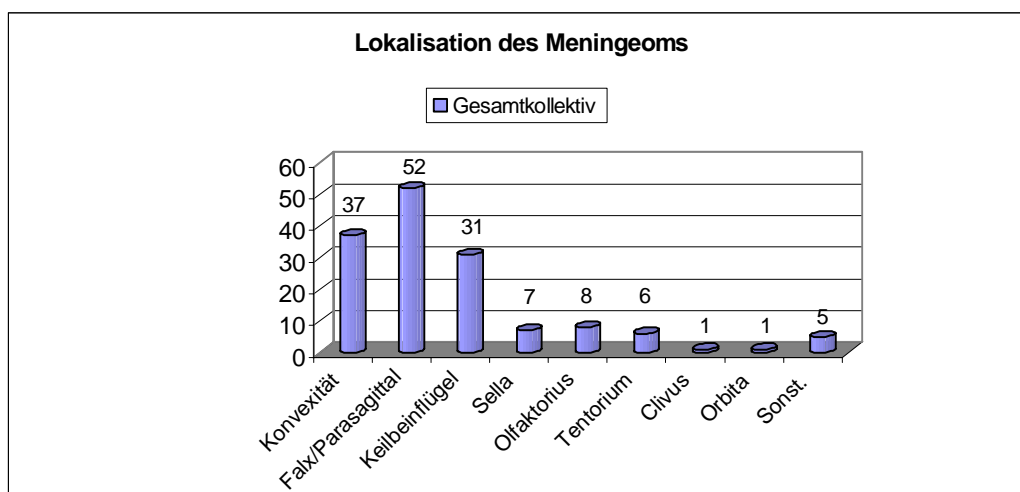
Symptome	Kein Rezidiv	Rezidiv
Hirndruckzeichen	91,5%	8,5%
Hirnorganisches Psychosyndrom	88,9%	11,1%
Fokale Symptomatik	80,2%	19,8%
Symptomatische epileptische Anfälle	22,9%	22,9%

Die statistische Auswertung der vier Symptomgruppen ergab einen p-Wert von 0,091, und somit keine statistische Signifikanz. Allerdings zeigt sich in der Gruppe der symptomatischen epileptischen Anfälle mit 22,9% die höchste Rezidivrate.

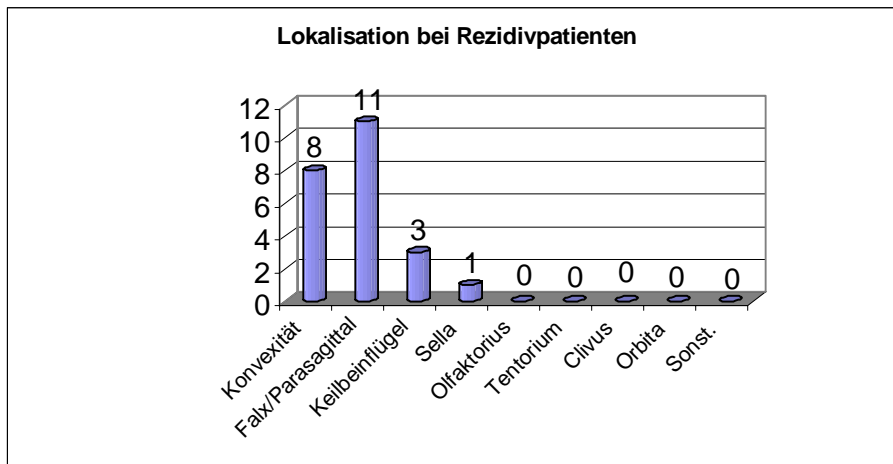
3.4 Lokalisationen der Meningeome und Symptome

Betrachtet man nun die einzelnen Lokalisationen des Gesamtkollektives, so zeigt sich bei der ersten Operation, dass bei 52 (35,1%) Patienten der Tumor im Bereich Falx / parasagittal angesiedelt war. Am zweit häufigsten fanden sich die Tumoren im Bereich der Konvexität bei 37 (25%) Patienten. Am Keilbeinflügel fanden sich 30 (20,3%) Meningeome.

Nachfolgend nun die Lokalisationen, an denen Meningeome und Rezidive am häufigsten beobachtet wurden.



Tab. 8 (Lokalisation der Meningeome, gesamt)



Tab. 9 (Lokalisation der Meningeome bei denen Rezidive auftraten)

Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Lokalisation des Meningeoms und dem Auftreten eines Rezidivs (p-Wert: 0,538).

Da bei einigen Lokalisationen Tumoren als Einzelfälle auftraten, wurden die neun möglichen Lokalisationen auf vier Möglichkeiten begrenzt, um eine aussagekräftigere Statistik zu erhalten. Zusammengefasst wurden der parasagittale und intraventrikuläre Sitz und der Sitz an der Falx. Eine weitere Gruppe wurde von Tumoren gebildet, die an Konvexität und Tentorium saßen. Zur Schädelbasis wurden Keilbeinflügel, Sella, Olfaktorius, Clivus und Orbita gezählt. Die vierte Gruppe beinhaltet die Tumoren in der Posterior Fossa.

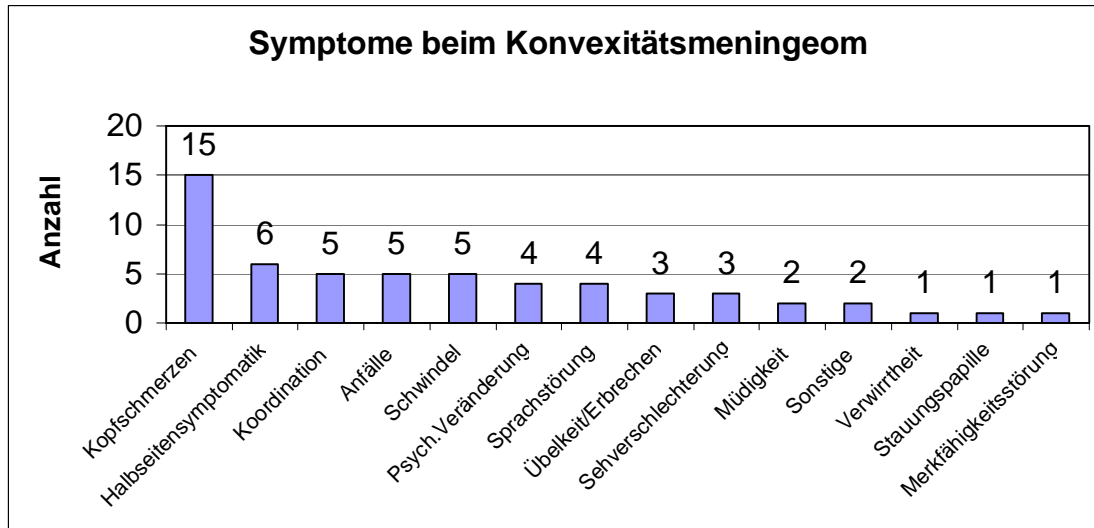
Lokalisation	Rezidiv	Kein Rezidiv	Gesamt
Falx/Parasagittal	11 (22%)	40 (78%)	51 (34%)
Konvexität/Tentorium	8 (19%)	35 (81%)	43 (29%)
Schädelbasis	5 (10%)	43 (90%)	48 (32%)
Posterior Fossa	1 (13%)	7 (87%)	8 (5%)
Gesamt	25 (17%)	127 (83%)	150 (100%)

Bei dieser Aufteilung ergab sich ein p-Wert von 0,207 und somit ebenfalls keine Signifikanz für das Auftreten von Rezidiven an einer bestimmten Lokalisation.

Beim Konvexitätsmeningeom zeigten sich als häufigste Symptome Kopfschmerzen mit 24%. Es folgten Halbseitensymptomatik mit 12% und Anfälle mit 11%.

Symptome beim Konvexitätsmeningeom waren bei den Patienten mit nur einer Operation hauptsächlich Kopfschmerzen mit 26% und Paresen mit 11%.

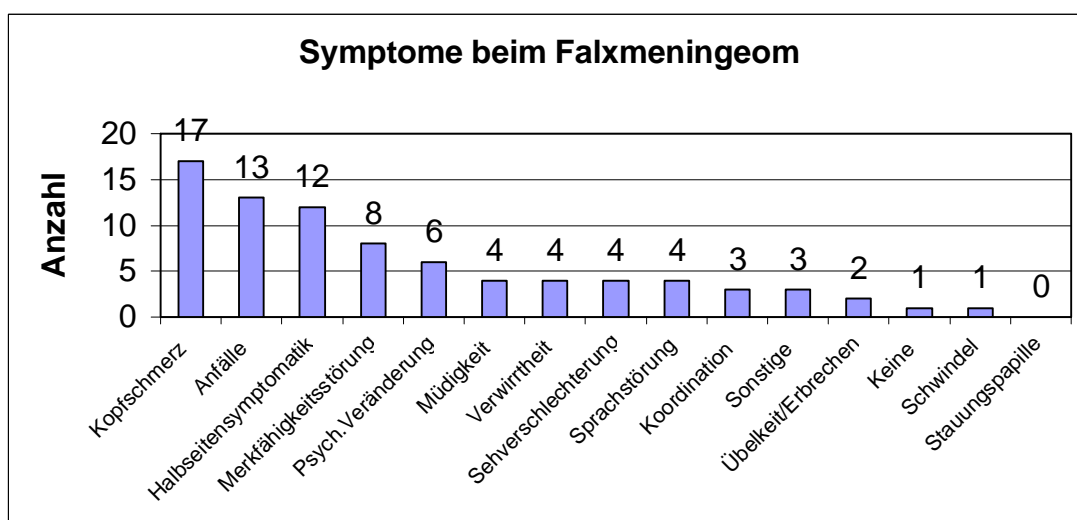
In der Gruppe der Rezidivpatienten zeigte sich bei der ersten Operation eine gleichmäßigere Verteilung der Symptome. Mit jeweils 17% hatten die Patienten mit einem Meningeom an der Konvexität Kopfschmerzen, Halbseitensymptomatik und Anfälle. Bei ebenfalls 17% wurden atypische Symptome wie Schwellungen, Kribbelparästhesien und Exophthalmus beobachtet.



Tab. 10 (Symptome der Patienten ohne Rezidiv beim Sitz des Meningeoms an der Konvexität)

Die Symptome beim Falxmeningeom äußerten sich mit 20% in Kopfschmerzen und mit jeweils 16% in einer Halbseitensymptomatik und Anfällen.

Bei den 125 Patienten ohne Rezidiv waren Symptome beim Falxmeningeom in erster Linie ebenfalls Kopfschmerzen (21%) gefolgt von Anfällen (16%) und Paresen (15%). Die 25 Patienten der Rezidivgruppe zeigten in 23% der Fälle Paresen und in 18% Anfälle. Es folgten mit jeweils 14% Kopfschmerzen und psychische Veränderungen.



Tab.11 (Symptome beim Sitz des Meningeoms an der Falx)

Die Beschwerden beim Keilbeinflügelmeningeom äußerten sich in 18% in Kopfschmerzen und in 16% in einer Sehverschlechterung. In jeweils 9% zeigten die Patienten psychische Veränderungen und Anfälle.

Beim Keilbeinflügelmeningeom fanden sich im Kollektiv der Einmal-Operierten 20% mit Kopfschmerzen und jeweils 14% mit Sehverschlechterungen und atypischen Symptomen wie zum Beispiel Trigeminusneuralgien, Riechstörungen oder Hörstörungen. Im Rezidivkollektiv wurden 2-mal Sehverschlechterung und jeweils 1-mal Müdigkeit, Anfälle und Exophthalmus angegeben.

Symptome beim Sella meningeom waren bei 6 Patienten Sehverschlechterungen, 1-mal Kopfschmerzen und 1-mal Hörstörungen.

Symptome beim Olfaktoriusmeningeom waren bei je 3 Patienten Kopfschmerzen, psychische Veränderungen und Sehverschlechterungen.

Lokalisation des Meningeoms	Symptome
Konvexität	Kopfschmerzen, Halbseitensymptomatik, Anfälle
Falx	Kopfschmerzen, Halbseitensymptomatik, Anfälle
Keilbeinflügel	Kopfschmerzen, Sehverschlechterung, psychische Veränderungen, Anfälle
Sella	Sehverschlechterung, Kopfschmerzen
Olfaktorius	Kopfschmerzen, psychische Veränderung, Sehverschlechterung
Tentorium	Kopfschmerzen, Koordinationsstörungen
Clivus	Sehverschlechterung
Orbita	Kopfschmerzen, Anfälle

3.5 Multiple Meningeome

Mehr als ein Meningeom fand sich bei der ersten Operation insgesamt in 5 Fällen.

In der Gruppe der Rezidivpatienten wurde bei der ersten Operation 2-mal ein zweiter Tumor gefunden.

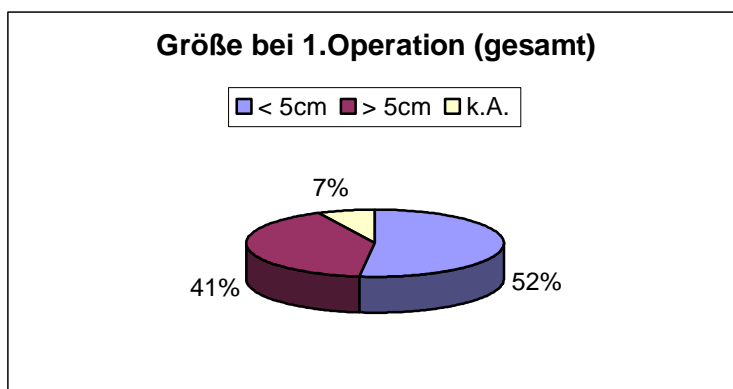
Bei den ersten Rezidivoperationen wurde bei 5 Patienten mehr als 1 Rezidivtumor festgestellt.

Mehr als ein Rezidivtumor fand sich bei der zweiten Rezidivoperation, die bei 10 der 25

Patienten vorgenommen werden musste, in 3 Fällen. Von diesen hatten bereits 2 Patienten bei der ersten Rezidivoperation mehr als ein Meningeom.

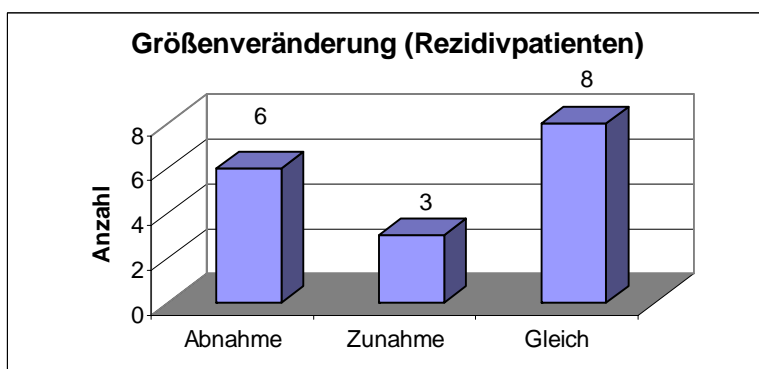
3.6 Veränderungen im Hinblick auf die Größe

Die Größe des Meningeoms bei 78 Patienten wurde mit $<5\text{cm}$ Durchmesser bei 61 mit $\geq 5\text{cm}$ angegeben. Bei 11 Patienten fanden sich retrospektiv keine Angaben über die Größe des Meningeoms.

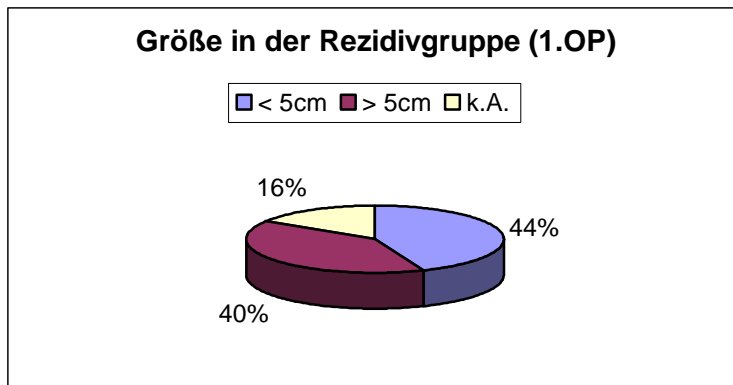


Tab. 12 (Größe des Meningeoms bei der ersten Operation; k.A. = keine Angaben)

Beim Vergleich der Größe des Meningeoms bei der Rezidivdiagnose mit der Ausdehnung des Primärtumors zeigten sich folgende Veränderungen. Vergleichbar mit der Größe des ersten Meningeoms war das Rezidiv bei 8 Patienten. 3 der Rezidive hatten im Vergleich zu ersten Operation an Größe zugenommen. In 6 Fällen war das Rezidiv bereits erkannt worden, bevor es die Größe des ersten Tumors wieder annähernd hatte erreichen können.

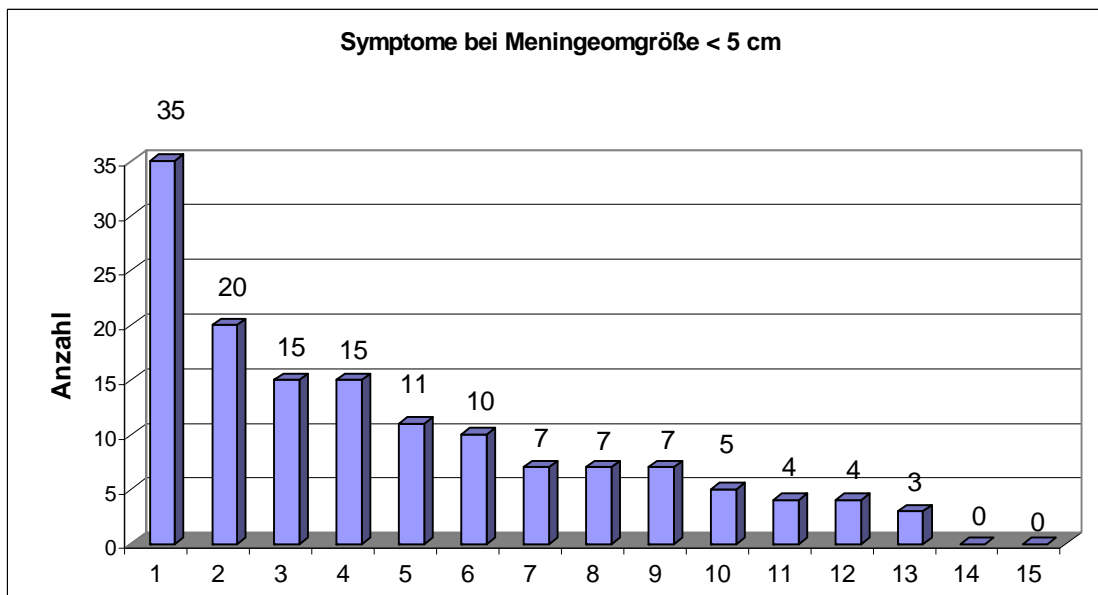


Tab. 13 (Veränderung der Größe des Meningeoms bei Rezidivoperation im Vergleich zur ersten Operation)



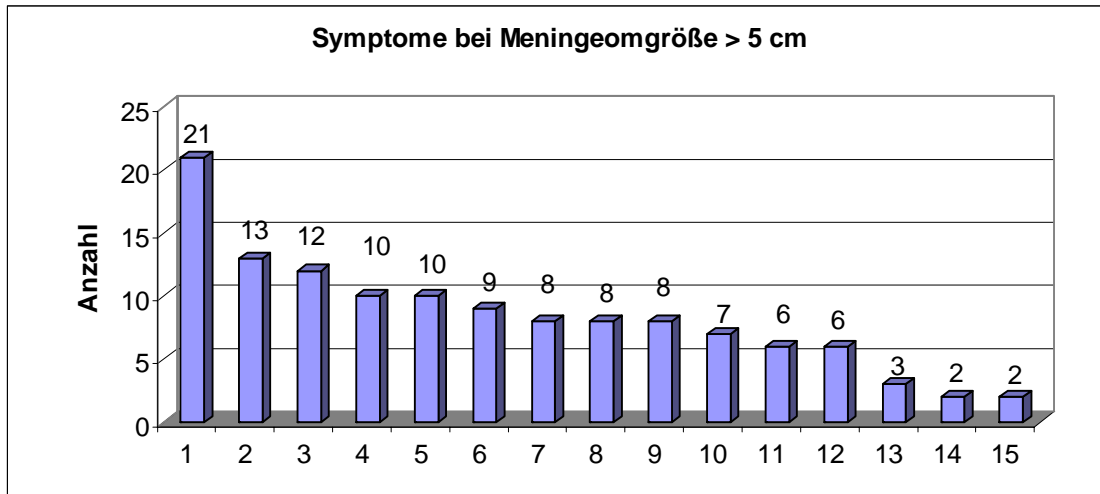
Tab. 14 (Größe der Meningeome bei denen Rezidive auftraten)

Die Tumorgöße ist statistisch nicht signifikant (p-Wert: 0,708) für das Auftreten eines Rezidivs.



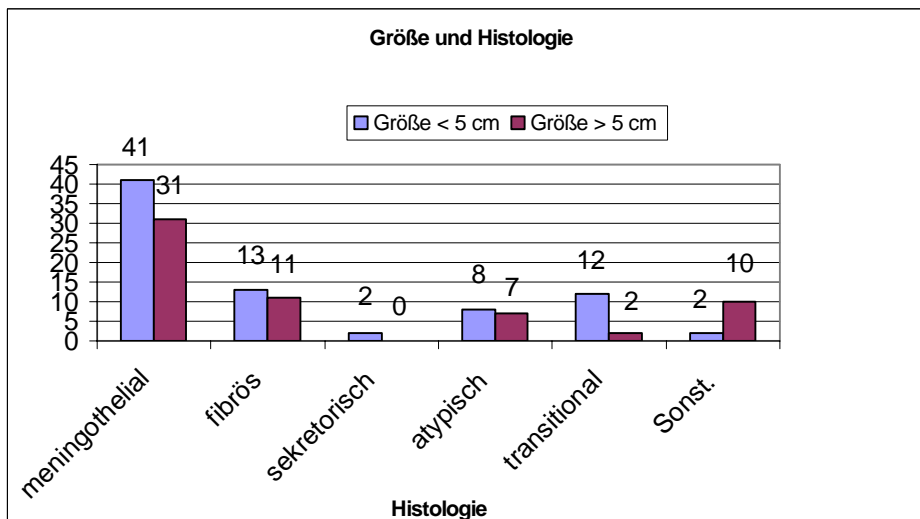
1 = Kopfschmerzen	9 = Sonstiges
2 = Anfälle	10 = Merkfähigkeitsstörungen
3 = Halbseitensymptomatik	11 = Müdigkeit
4 = Sehverschlechterung	12 = Sprachstörungen
5 = Psychische Veränderungen	13 = Keine Symptome
6 = Koordination	14 = Verwirrtheit
7 = Übelkeit / Erbrechen	15 = Stauungspapille
8 = Schwindel	

Tab. 15 (Symptome bei einer Meningeomgröße von < 5cm)

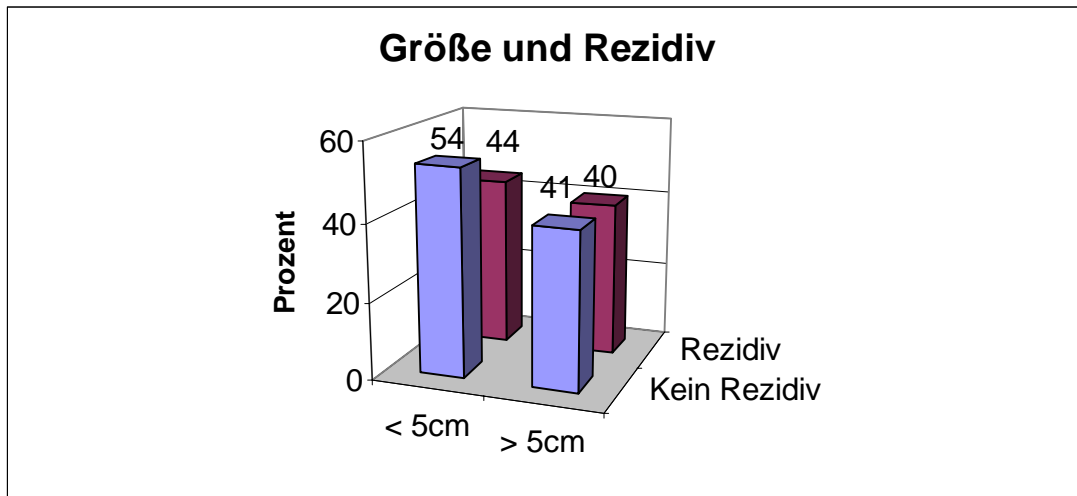


1 = Kopfschmerzen	9 = Merkfähigkeitsstörungen
2 = Sonstiges	10 = Schwindel
3 = Halbseitensymptomatik	11 = Müdigkeit
4 = Sehverschlechterung	12 = Verwirrtheit
5 = Anfälle	13 = Übelkeit / Erbrechen
6 = Halbseitensymptomatik	14 = Keine Symptome
7 = Koordination	15 = Stauungspapille
8 = Psychische Veränderungen	

Tab. 16 (Symptome bei einer Meningeomgröße von > 5 cm)



Tab. 17 (Zusammenhang zwischen Größe und dem histologischen Typ des Meningeoms)

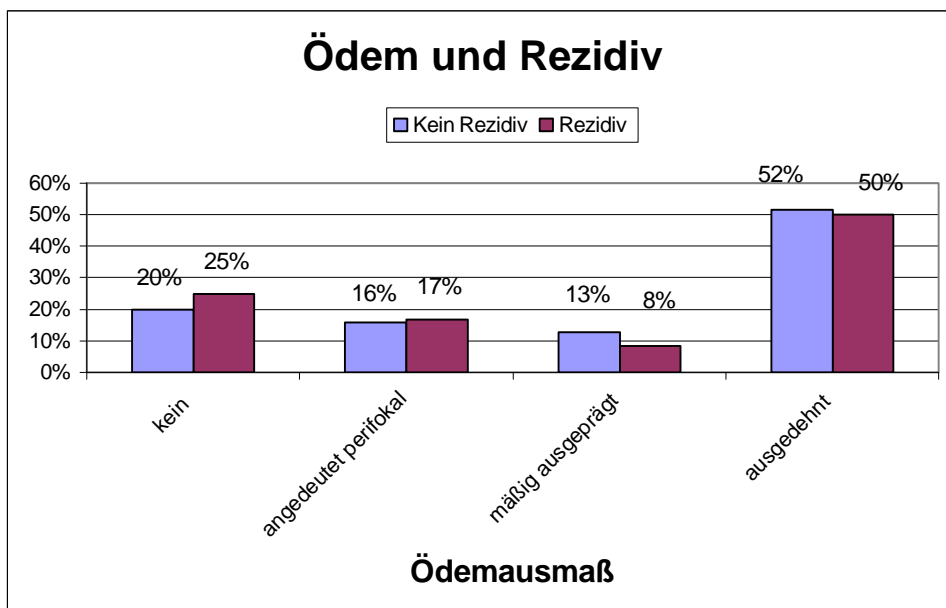


Tab. 18 (Zusammenhang zwischen Meningeomgröße und Rezidivhäufigkeit, fehlende zu 100%: keine Angaben)

3.7 Bedeutung des Ödems

Die Häufigkeit und das Ausmaß des peritumoralen Ödems wurden verglichen zwischen den Patienten mit Rezidiv und ohne Rezidiv.

In 85 Fällen wurde ein Ödem unterschiedlichen Ausmaßes festgestellt. Bei 51 Patienten wurde kein Ödem festgestellt.



Tab. 19 (Zusammenhang zwischen Rezidivhäufigkeit und Ödemausmaß)

Ein leichtes perifokales Ödem ließ sich in 17 Fällen nachweisen, ein mäßiges Ödem in 13 Fällen und ein ausgedehntes Ödem bei 55 Patienten. Bei 14 Patienten ließen sich retrospektiv keine Angaben über die Ödemgröße erheben.

Veränderungen des Ödems beim Rezidiv ließen sich bei 6 Patienten feststellen. Eine Größenzunahme konnte bei keinem der Fälle festgestellt werden. Bei 3 radiologischen Befunden konnte keine Veränderung festgestellt werden und bei 3 Patienten trat ein kleineres Ödem auf, als bei der 1. Operation.

Bei einem p-Wert von 0,742 ergibt sich in der vorliegenden Untersuchung keine Signifikanz für das gehäufte Auftreten von Rezidiven bei ausgeprägten peritumoralen Ödemen.

3.8 Auswertungen diagnostischer Kriterien

Kontrastverstärkung: Es konnten 139 Fälle im Hinblick auf das Kontrastmittelverhalten ausgewertet werden. Eine homogene Kontrastverstärkung in der Computertomographie konnte bei 16% der Rezidivpatienten gefunden werden. In der Gruppe der Patienten ohne Rezidiv ließ sich eine Kontrastverstärkung in 84% der Fälle nachweisen. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (p-Wert: 0,555).

Hyperostose: Bei den Hyperostosen zeigte sich, dass bei den Patienten mit und ohne Rezidiv eine fast gleiche Verteilung vorlag (p-Wert: 1,00).

Hypodense Bereiche: Auch bei hypodensen Bereichen ergab sich eine annähernd gleiche Verteilung bei Tumoren die rezidierten und bei einmal operierten Tumoren (p-Wert: 1,00).

Mittellinienverlagerung: Bei 47 Patienten von 139 konnte eine Mittellinienverlagerung festgestellt werden. Davon bekamen 9 Patienten ein Rezidiv. Der p-Wert lag bei 0,253 und es ergibt sich somit keine Signifikanz für den Zusammenhang zwischen Mittellinienverlagerung und Auftreten von Rezidiven.

Osteolysen: Auch bei den Osteolysen ergibt sich eine fast gleiche Verteilung und mit einem p-Wert von 1,00 keine Signifikanz.

Seitenventrikel: Eine pathologische Veränderung der Seitenventrikel ist kein signifikanter Faktor für das gehäufte Auftreten von Rezidiven, bei einem p-Wert von 0,859.

Ventrikelsystem: Auch bei der Beurteilung des gesamten Ventrikelsystems ergibt sich mit einem p-Wert von 0,365 kein Zusammenhang für ein gehäuftes Rezidivwachstum.

Verkalkungen: Verkalkungen fanden sich bei 3 Patienten im Rezidivkollektiv und bei 20 Patienten ohne eine Zweitneoplasie, d. h. es wurden in beiden Gruppen ca. 19% der Tumoren mit Verkalkungen beobachtet. Ebenfalls fast exakt gleiche Verteilung und somit kein signifikantes Ergebnis (p-Wert: 1,00).

3.9 Grad der Resektion

Die Entfernung der Meningeome wurde nach Simpson in die Grade I bis V eingeteilt (Simpson, 1957).

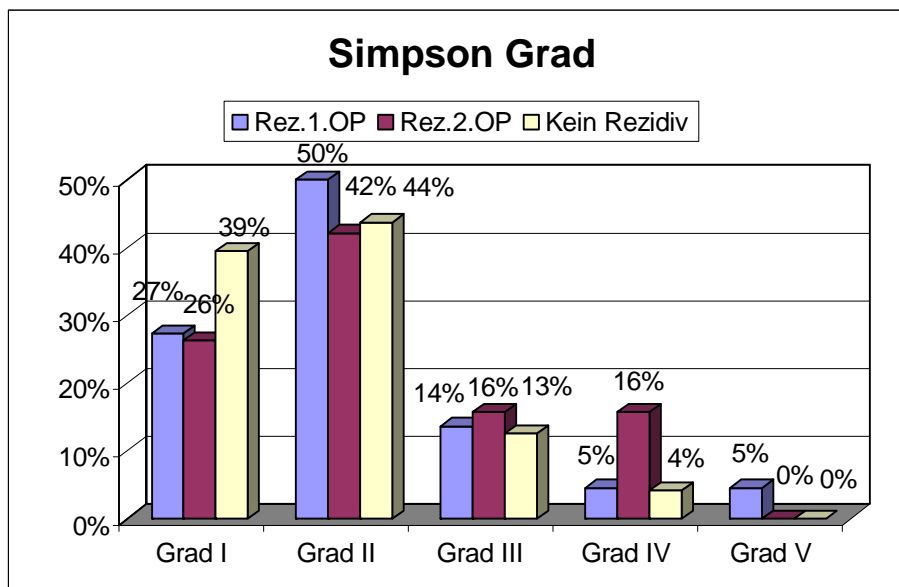
Eine Extirpation des Meningeoms in toto mit Resektion der Ansatzstelle (Grad I) wurde bei 53 Patienten vorgenommen. Ein Rezidiv trat bei 6 Patienten dieser Gruppe auf, so dass daraus ein Rezidivrisiko von 11% resultiert.

Eine Meningeomextirpation in toto, allerdings unter Koagulation der belassenen Ansatzstelle (Grad II) wurde bei 63 Patienten durchgeführt. Von diesen 63 Patienten bildete sich bei 11 ein Rezidiv. Das Risiko ein Rezidiv zu erleiden beträgt in dieser Gruppe 17%.

Grad III nach Simpson beinhaltet die makroskopisch komplette Entfernung des intraduralen Tumors wobei die Duraansatzstelle weder reseziert noch koaguliert wird. Diese Art der Extirpation wurde bei 18 der Patienten durchgeführt. 17% beträgt das Rezidivrisiko in dieser Gruppe.

Nur subtotal, d.h. unter Belassung von Tumorresten (Grad IV) konnten 6 Meningeome operiert werden. Einer der 6 Patienten bekam in den folgenden Jahren ein Rezidiv, so dass diese Gruppe ein Rezidivrisiko von ebenfalls 17% aufweist.

Bei nur 1 Patienten wurde eine Entlastungsdrainage angelegt (Grad V).



Tab. 20 (Grad der Resektion nach Simpson in den entsprechenden Kollektiven)

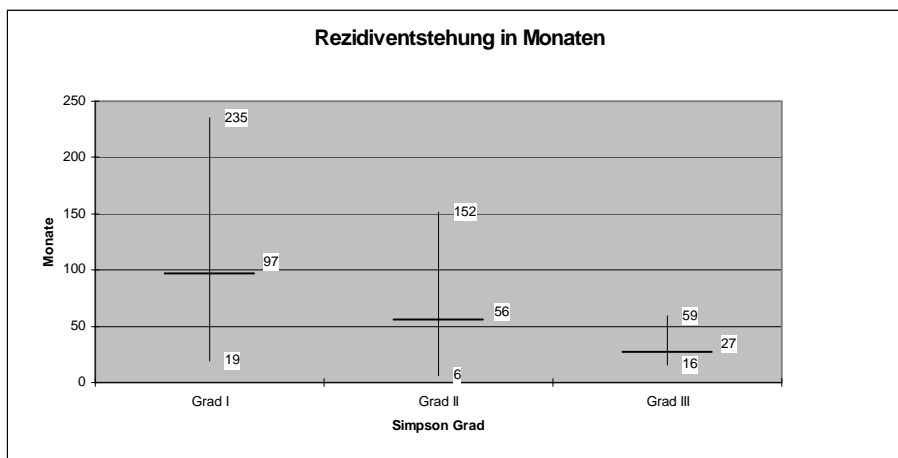
Bei 9 Patienten ließ sich das Ausmaß der ersten Tumorextirpation nicht mehr klären, wovon 3 Patienten zu dem Rezidivkollektiv zugehörig waren.

Das Risiko ein Rezidiv zu erleiden war in der Gruppe mit Resektionsgrad II nach Simpson mit 18% am höchsten, dicht gefolgt von 17% in den Gruppe mit Grad III und IV Resektion.

Grad der Resektion	Rezidiv	Kein Rezidiv	Gesamt
Simpson I	6 (11%)	47 (89%)	53 (37%)
Simpson II	11 (18%)	52 (82%)	63 (45%)
Simpson III	3 (17%)	15 (83%)	18 (13%)
Simpson IV	1 (17%)	5 (83%)	6 (4%)
Simpson V	1 (100%)	0 (0%)	1 (1%)
Gesamt	22 (16%)	119 (84%)	141 (100%)

Tab. 21 (Grad der Resektion des Tumors und Rezidivhäufigkeit)

Der Grad der Resektion ist statistisch nicht signifikant für ein erhöhtes Rezidivrisiko (p-Wert: 0,529).



Tab. 21a (Rezidiventstehung in Monaten mit minimalem u. maximalen Zeitintervall, sowie Durchschnittswert)

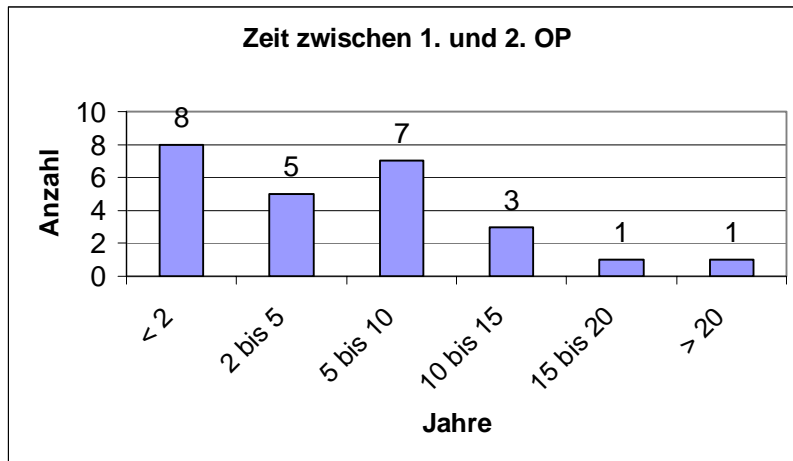
Bei einer Grad I Resektion traten Rezidive im Median bei 88,6 Monaten auf. Nach einer Grad II Resektion lag der Median bei 51,3 Monaten. Bei einer Resektion nach Simpson Grad III traten Zweitneoplasien im Median nach 16,4 Monaten auf.

Eine Simpson Grad IV und V Resektion wurden jeweils nur einmal durchgeführt, wobei Rezidive nach 97 und nach 162 Monaten auftraten.

Nach 5, 10 und 15 Jahren traten bei einer Resektion nach Simpson Grad I bei 33%, 17% und 33% der Patienten Rezidive auf. Bei Grad II waren es 64%, 27% und 9% mit Rezidiv und bei Grad III - IV 60%, 40% und 0%.

3.10 Intervalle bis zum Auftreten der Rezidive

Das durchschnittliche Intervall bis zur Diagnose des Rezidivs betrug 79 Monate (Median 76 Monate).



Tab. 22 (Zeitraum zwischen der ersten Operation und der ersten Rezidivoperation)

Das Zeitintervall zwischen der Extirpation des ersten Meningeoms und der Operation des Rezidivmeningeoms betrug im Durchschnitt 6,64 Jahre (Median 5 Jahre). Der kürzeste Zeitraum zwischen erster und zweiter Operation betrug 3 Monate. Bei 5 Patienten musste erst nach mehr als 10 Jahren ein weiteres Rezidiv operiert werden.

Bei 10 Patienten, die sich einer zweiten Rezidivoperation unterziehen mussten, war das kürzeste Zeitintervall 12 Monate und das längste 6 Jahre.

Zwei Patienten mussten sich sogar einer dritten Rezidivoperation unterziehen, wobei der Abstand zwischen 2. und 3. Rezidivoperation 32 bzw. 23 Monate betrug.

3.11 Nachbeobachtung

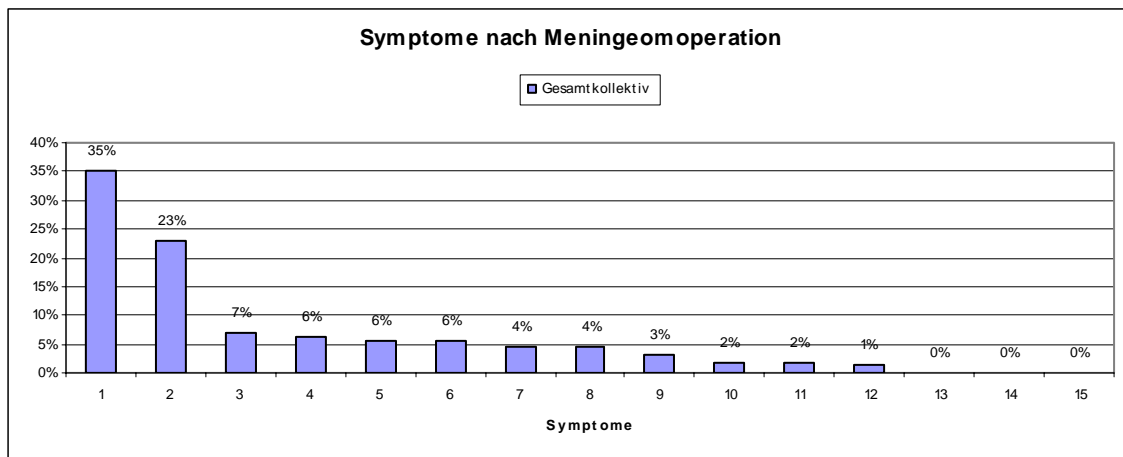
Bei den Patienten, die nur einmal operiert werden mussten, konnten 67 Patienten über einen längeren Zeitraum nachbeobachtet werden. Dabei wurde die Zeit zwischen der Operation und der letzten Kontrolluntersuchung im Klinikum rechts der Isar genommen. Ein Nachbeobachtungszeitraum konnte bei 17 Rezidivpatienten erhoben werden.

Der kürzeste Nachbeobachtungszeitraum betrug 6 Tage bei den Patienten mit Rezidiv und 7 Tage bei den Patienten ohne Rezidiv. Am längsten wurde ein Patient mit 117 Monaten im Kollektiv der Patienten ohne Rezidiv nachbeobachtet und ein Patient mit 30 Monaten im Rezidivkollektiv. Der durchschnittliche Nachbeobachtungszeitraum betrug insgesamt 11 Monate und der Median lag bei 7 Monaten.

3.12 Symptome nach der Operation

Nach einer Kraniotomie und Extirpation eines Meningeoms hatten 35% der Patienten keine Symptome mehr. In 23% der Fälle wurden die Patienten noch mit einer bestehenden Halbseitensymptomatik entlassen. Die restlichen Patienten hatten eine recht gleichmäßige Verteilung der Symptome.

Nach der ersten Rezidivoperation hatten 8 Patienten keine Beschwerden mehr und 11 wurden mit einer noch bestehenden Halbseitensymptomatik entlassen. Jeweils ein Patient hatte postoperativ eine Koordinationsstörung bzw. eine Verwirrtheitsymptomatik.



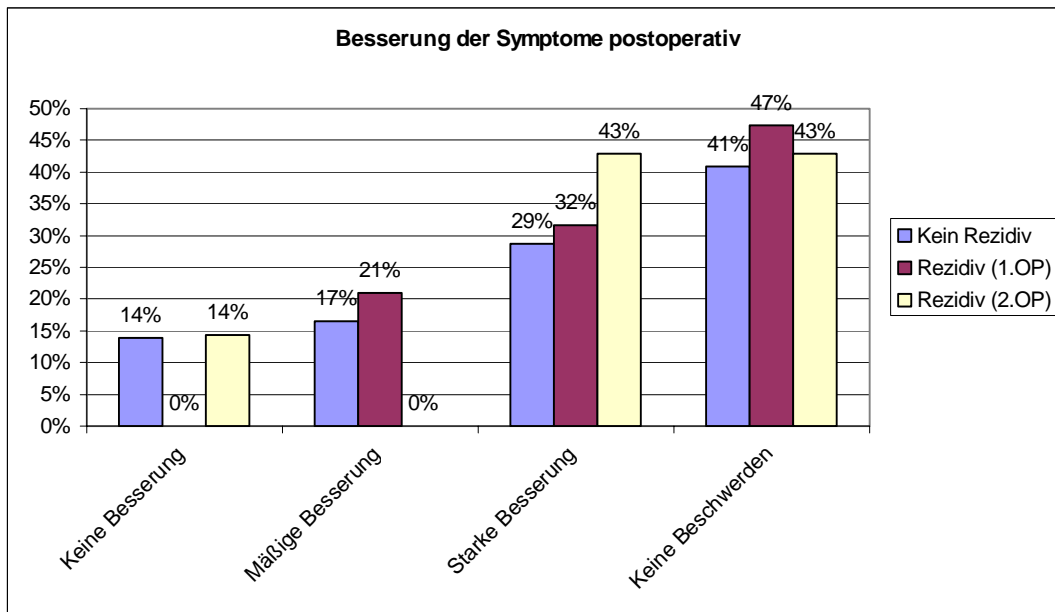
1 = Keine Symptome	9 = Merkfähigkeitsstörungen
2 = Halbseitensymptomatik	10 = Anfälle
3 = Sonstiges	11 = Schwindel
4 = Kopfschmerzen	12 = Müdigkeit
5 = Psychische Veränderungen	13 = Übelkeit / Erbrechen
6 = Sehverschlechterung	14 = Verwirrtheit
7 = Koordination	15 = Stauungspapille
8 = Sprachstörungen	

Tab. 23 (Symptome, die nach einer Meningeomoperation auftraten)

Nach der zweiten Rezidivoperation hatten 3 Patienten keine Symptome mehr. Eine Halbseitensymptomatik wurde bei 5 Patienten beschrieben. Bei jeweils einem Patienten traten psychische Veränderungen bzw. Koordinationsstörungen auf.

Nach den einzelnen Operationen wurden Daten erhoben, ob sich die Symptomatik postoperativ, bis zur Entlassung bzw. Verlegung aus dem Klinikum verändert hatte. Bei 88% der Patienten nahmen die Beschwerden postoperativ ab. 42% zeigten sich völlig beschwerdefrei. Nur bei 17% besserten sich die Symptome nur mäßig. In 29% der Fälle konnten die Patienten mit einer starken Besserung der Symptomatik entlassen werden. In nur 12% der Fälle konnte keine Besserung der Symptome erreicht werden.

Im Rezidivkollektiv konnten 4 Patienten mit einer mäßigen Besserung ihrer Symptomatik aus dem Klinikum entlassen bzw. verlegt werden. Bei 6 Patienten wurde eine starke Besserung der Symptome beschrieben und 9 konnten symptomfrei entlassen werden.



Tab. 24 (Besserung der Symptomatik nach operativer Entfernung des Meningeoms)

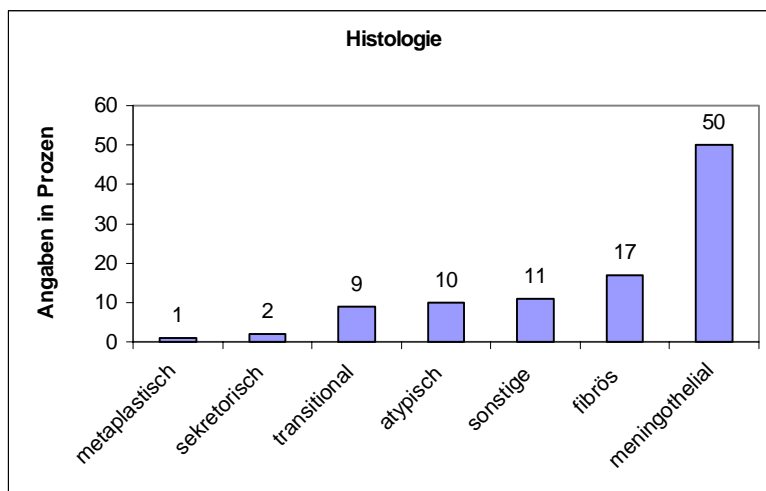
Nach der ersten Meningeomoperation wurden 104 Patienten nach dem stationären Aufenthalt zur Weiterbehandlung in ein anderes Krankenhaus bzw. zur Anschlussheilbehandlung geschickt. Bei 11 Patienten erfolgte die Entlassung direkt nach Hause.

Im Gesamtkollektiv zeigte sich nach der Weiterbehandlung in einem anderen Krankenhaus bzw. in einer Rehabilitationsklinik bei 70 Patienten eine Befundbesserung. Bei 3 Patienten waren die Symptome unverändert.

3.13 Histologische Subtypen

Bei den histologischen Untersuchungen aller Meningeome nach der ersten Operation ergab sich folgendes: Es konnten 137 Histologische Befunde ausgewertet werden. Ein meningotheliales Meningeom konnte in 77 Fällen festgestellt werden. Am zweithäufigsten traten fibröse (27) Meningeome auf, gefolgt von atypischen (15) und transitionalen (14) Meningeomen. Es traten noch 3 sekretorische Meningeome und ein metaplastisches Meningeom auf. Als sonstige wurden Meningeome bezeichnet die sich retrospektiv nicht in die histologische Klassifikation einteilen ließen. Mit 40% traten Rezidive am häufigsten bei atypischen Meningeomen auf, gefolgt von fibrösen Meningeomen mit 11% und meningothelialen mit 9%.

Der histologische Subtypus ist mit einem p-Wert von 0,031 signifikant für das gehäufte Auftreten von Rezidiven.



Tab. 25 (Prozentuale Häufigkeit der histologischen Subtypen insgesamt)

Zur WHO Klasse I bei den Tumoren ohne Rezidiv (121) konnten 110 Tumoren gezählt werden. Zur Klasse II nach WHO 11 Tumoren und zur Klasse III der WHO kein Tumor.

Bei den Rezidiven (17) waren 11 Tumoren Grad I nach WHO zugehörig. 4 Tumoren der WHO Klasse II und 2 Neoplasien der Klasse III.

So ergibt sich bezogen auf die WHO Klassifikation ein deutlich erhöhtes Risiko für die Klassen II und III für das Auftreten eines erneuten Meningeoms nach Resektion (p-Wert: 0,001).

3.13.1 Einfluss der Mitosen auf die Rezidivbildung

Bei 145 histologisch untersuchten Meningeomen fanden sich bei 27 Patienten vermehrt Mitosen, davon wurden 8 Patienten an einem Rezidiv operiert. Bei einem p-Wert von 0,029 ergibt sich ein signifikanter Unterschied für das Auftreten von Rezidiven bei einer erhöhten Anzahl von Mitosen im histologischen Präparat.

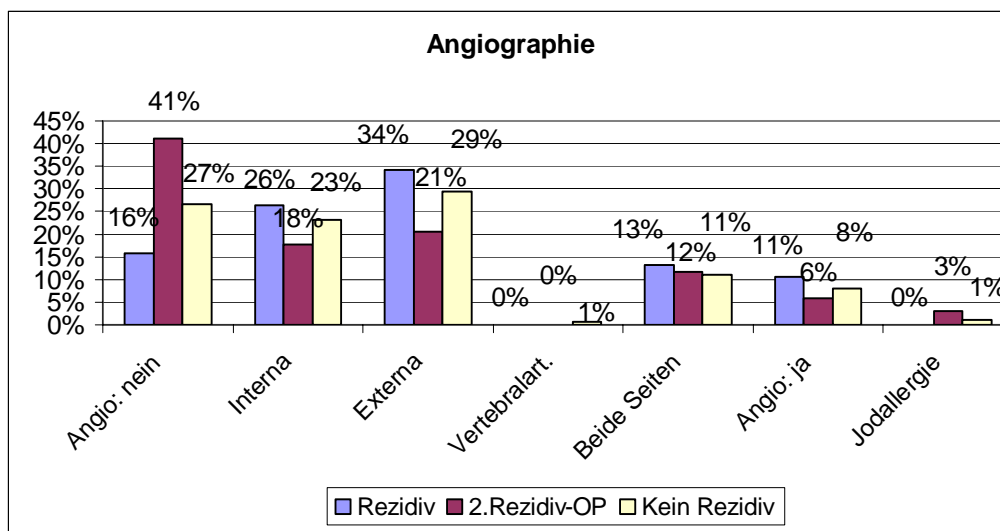
3.13.2 Einfluss der histologischen Gefäßversorgung auf die Rezidivbildung

In dem histologischen Befund der Meningeome wurde bei 122 Patienten über einen geringen Gefäßreichtum berichtet. Davon rezidierten 13 (12%) Tumore. Eine erhöhte Vaskularisierung zeigte sich bei 23 Neoplasien, von denen 8 (34%) ein weiteres Mal aufgrund eines Rezidivtumors operiert werden mussten. Der Unterschied ist statistisch signifikant (p-Wert: 0,027). Das Vorliegen einer vermehrten Vaskularisation im Präparat spricht für das Auftreten eines Rezidivs.

Es fanden sich bei den Rezidiven 2-mal keine Änderung zum Vorbefund in Bezug auf die mikroskopische Gefäßversorgung und 2-mal wurde über weniger Gefäßreichtum berichtet, als im Vorbefund.

3.13.3 Angiographische Gefäßversorgung

Insgesamt konnte bei 52 der 150 Patienten retrospektiv keine genauen Angaben zur Angiographie gefunden werden. Bei 2 Patienten konnte aufgrund einer Jodallergie keine Angiographie durchgeführt werden.



Tab. 26 (Angiographie für Patienten ohne Rezidiv, mit einem Rezidiv und mit einem zweiten Rezidiv)

Im Kollektiv Patienten ohne Rezidiv wurde in 103 Fällen eine Angiographie durchgeführt. Davon wurden 31% der Meningeome über die A.carotis interna versorgt, 42% über die A.carotis externa und 1% über die A. vertebralis. Bei 14% wurde eine Versorgung über beide Seiten (z.B. rechte und linke A.carotis) nachgewiesen. In 12% der Fälle waren keine genauen Angaben über die Gefäßversorgung vorhanden. In einem Fall wurde von einem „avaskulärem“ Meningeom berichtet.

In der Gruppe der Patienten mit einem Rezidiv erfolgte eine Angiographie bereits bei der ersten Operation in 19 Fällen. Davon wurden 10,5% (2) über die A. carotis interna versorgt, 21,1% (4) über die A. carotis externa, 21,1% (4) über die Interna und Externa, 10,5% (1) über die A. carotis externa beidseits, 21,1% (4) über die Interna und Externa beidseitig und bei 21,1% (4) Patienten konnten keine genauen Angaben über die Gefäßversorgung erhoben werden.

Die Zunahme in der Gefäßversorgung wurde statistisch ausgewertet. Es wurde untersucht, ob der Tumor über eine Arterie, über zwei Arterien oder über zwei Arterien beidseits vaskularisiert war. Es traten bei jeweils 16,1% der Fälle Rezidive auf in denen der Tumor über eine bzw. zwei Arterien versorgt wurde. Mit 21,4% kam es etwas häufiger zu Rezidiven bei Meningeomen, die angiographisch über zwei Arterien beidseits versorgt wurden. Es ergibt sich mit einem p-Wert von 0,971 kein signifikantes Ergebnis.

3.13.4 Einfluss der Zelldichte auf die Rezidivbildung

In 68 von 145 Fällen wurde histologisch eine erhöhte Zelldichte festgestellt. 11 dieser Patienten wurden einer weiteren Kraniotomie unterzogen. Davon hatten 3 Meningeome eine größere und 2 eine kleinere Zelldichte als im Vorbefund. Bei 5 Patienten waren keine Änderungen zu verzeichnen.

Eine Zelldichte von „abwesend“ bis „mäßig“ wurde bei 121 der Meningeome festgestellt. Davon mussten 13,2% erneut an einem Meningeom operiert werden. Bei einer als „intensiv“ beschriebenen Zelldichte erhielten 20,8% der Patienten eine Rekraniotomie. Eine statistische Signifikanz ist mit einem p-Wert von 0,654 nicht nachzuweisen.

3.13.5 Einfluss der Nekrosen auf die Rezidivbildung

Nekrosen wurden bei 26 Patienten festgestellt, wovon 9 rezidierten. Bei der Rezidivoperation wurden bei 9 Patienten ebenfalls Nekrosen festgestellt, davon hatten bereits 6 Patienten bei der ersten Operation Nekrosen im histologischen Präparat.

Von 145 Patienten bei denen ein histopathologischer Befund vorlag, konnten bei 17,9% Nekrosen im Präparat nachgewiesen werden. Davon rezidierten 34,6% der Neoplasien, wohingegen nur 10,1% der Tumoren rezidierten, bei denen keine Nekrosen nachgewiesen wurden. Der Unterschied ist statistisch signifikant (p-Wert: 0,003).

3.13.6 Einfluss der Unförmigkeit des Zellkerns auf die Rezidivbildung

54 Patienten zeigten unförmige Zellkerne in der Histologie. Davon rezidierten 10. Es zeigte sich, dass 12,1% der Tumoren mit „normalen“ Zellkernen ein weiteres Mal operiert werden mussten. Bei 18,5% der Fälle wurden Zellkerne als pathologisch beschrieben und es kam zu einem Rezidivtumor. Mit einem p-Wert von 0,287 ergibt sich keine Signifikanz für das gehäufte Auftreten von Rezidiven bei histopathologisch als unförmig beschriebenen Zellkernen.

3.13.7 Einfluss der Psammomkörper auf die Rezidivbildung

Bei 88 Patienten wurden die für Meningeome typischen Psammomkörper festgestellt. 11-mal musste bei diesem Kollektiv erneut ein Meningeom entfernt werden. Bei 12,5% konnten Psammomkörper bei Tumoren die später rezidierten, nachgewiesen werden. Bei 17,5% der Tumoren ohne Psammomkörper traten ebenfalls Rezidive auf. Der p-Wert beträgt 0,399, und es ergibt sich kein signifikanter Unterschied.

3.13.8 Einfluss der Tumor-Beschaffenheit auf die Rezidivbildung

Bei 34 Patienten ließen sich Angaben über die Tumor Beschaffenheit erheben. Davon waren 26 Tumoren von weicher Konsistenz und 8 wurden als eher hart beschrieben. 6 der 34 Patienten wurden erneut operiert, wobei 4 der ursprünglichen Meningeome als weich beschrieben wurden und 2 als hart. Der p-Wert beträgt 0,658 und es ergibt sich somit keine Signifikanz bei nur 34 Beschreibungen über die Tumor-Beschaffenheit.

3.13.9 Einfluss der unscharfen Zytoplasmagrenzen auf die Rezidivbildung

Unschärfe Zytoplasmagrenzen wurden bei 28,3% beschrieben. Davon bekamen 12,2% der Patienten ein Rezidiv. Bei 15,4% der Erstneoplasien entstand ein Rezidivtumor, ohne dass in der Histologie unscharfe Zytoplasmagrenzen beschrieben wurden. Der p-Wert liegt bei 0,623 und es zeigt sich somit keine Signifikanz für den Zusammenhang zwischen unscharfen Zytoplasmagrenzen und dem Rezidivwachstum.

3.13.10 Wandel in der Histologie bei den Rezidivtumoren

Im Kollektiv der Rezidivpatienten konnte bei 10 Patienten eine Änderung des histologischen Subtypus festgestellt werden. Bei 10 weiteren Patienten ließ sich kein Wandel feststellen und bei 5 Patienten konnten retrospektiv keine genauen Angaben zum histologischen Subtypus gemacht werden. In der Gruppe der Patienten mit nicht verändertem histologischem Subtypus fanden sich 5 atypische, 4 meningotheleale und 1 fibröses Meningeom.

Eine Änderung im histologischen Subtypus konnte bei 10 Patienten festgestellt werden. Davon wandelten sich 6 Meningeome zu einem atypischen Meningeom um. Ursprünglich waren bei diesen Meningeomen folgende Histologien: 1-mal meningotheleal, 1-mal meningotheleal und transitional, 1-mal meningotheleal und fibrös und 2-mal fibrös. 1-mal konnte bei der ersten Meningeomoperation nur die histologische Angabe „Meningeom“ gefunden werden, welches bei der Rezidivoperation als atypisches Meningeom histopathologisch bestimmt wurde. Ebenfalls als „Meningeom“ wurden 2 Tumoren beschrieben, die sich in der Rezidivoperation als meningotheleale Meningeome herausstellten. Ein Meningeom wandelte sich von einem atypischen in ein anaplastisches bei der Rezidivoperation. Als transitional wurde ein Meningeom bestimmt, welches bei der ersten Kraniotomie als eine Mischung aus meningothelealen und fibrösen Anteilen beschrieben wurde.

Im Vergleich der Histologie des Primärtumors mit der des Rezidivs fielen in einigen Fällen Veränderungen auf.

Bei 5 Tumoren wurde bei der Rezidivoperation erstmalig über vermehrte Mitosen berichtet. Sowohl bei der ersten Kraniotomie, als auch bei der Rekraniotomie fand sich bei 7 Präparaten eine vermehrte Anzahl von Mitosen im Tumor. Eine Zunahme der Gefäßversorgung zeigte sich bei 5 Tumoren. Über eine Abnahme oder ein Gleichbleiben der Gefäßversorgung wurde in 7 Fällen berichtet.

Bei 10 Rezidiven wurde über einen vermehrten Zellreichtum im Präparat berichtet, während in 15 anderen Fällen eines Rezidivs dieses histologisch nicht mehr festgestellt werden konnte.

Änderungen in Bezug auf den Gefäßreichtum waren bei 2 Patienten zu finden, eine Knochenbeteiligung war bei 3 Rezidiven neu aufgetreten.

Auch die Anzahl der Mitosen wies Veränderungen beim Vergleich des Rezidivs mit dem Primärtumor auf. Bei 3 Tumoren wies das Rezidiv mehr Mitosen auf wie der Primärtumor. In 15 histologischen Präparaten konnten keine Änderungen der Mitosenzahl zum Vorbefund festgestellt werden.

Im Hinblick auf die Zuordnung der Meningeome zur WHO-Klassifikation waren ebenfalls Unterschiede bezüglich des Rezidivs feststellbar. 4 Tumoren mussten bei der Rezidivoperation einer höheren WHO-Klassifikation zugeteilt werden, als bei der ersten Operation, während bei 6 Tumoren keine Änderung vorgenommen werden musste.

3.14 Nachbestrahlungen

Bei den 125 Tumoren ohne Rezidiv wurde 1 (0,8%) Meningeom, welches als maligne beschrieben wurde, nachbestrahlt. Dieses Meningeom wurde nach Simpson Grad II reseziert und war histologisch durch vermehrte Mitosen auffällig.

Nach der ersten Meningeomoperation wurden 3 (12%) Meningeome aus der Gruppe der 25 Rezidivpatienten nachbestrahlt. Daraus ergibt sich, dass 75% der Tumoren, die nach der ersten Operation bestrahlt wurden einen Rezidivtumor ausbildeten. Dabei handelte es sich um ein meningotheliales, ein transitionales und ein atypisches Meningeom. Das transitionale Meningeom und das atypische rezidierten ein weiteres Mal. Der Patient mit dem atypischen Meningeom verstarb 3 Monate nach der 2. Rezidivoperation.

Ein Patient aus der Gruppe der Rezidive erhielt nach der ersten Operation (Simpson II, meningothelial, massiver Gefäßreichtum) ein Gamma-Knife-Behandlung. Die beiden anderen Patienten erhielten eine Resektion nach Simpson II bzw. III. In beiden Tumoren traten histologisch vermehrt Mitosen auf. Der eine Tumor wurde histologisch als Misch tumor (meningothelial und transitional) und als WHO-Grad I beschrieben. Die andere Neoplasie als atypisch und WHO-Grad III.

Insgesamt war bei 2 der 4 Patienten, die eine Radiatio erhielten das Meningeom an der Konvexität lokalisiert, bei einem Patienten an der Sella und bei einem weiteren an der Falx / Parasagittal. Die Resektion erfolgte bei 3 Patienten nach Grad II und bei einem nach Simpson Grad III.

Nach der Rezidivoperation wurde bei 10 Patienten eine Radiatio durchgeführt. Davon waren bei der ersten Operation bereits zwei Patienten bestrahlt worden. Von diesen 10 Meningeomen wurden 6 als atypisch beschrieben, 2 als meningothelial und jeweils eins als fibrös und transitional. Die Extirpation in dieser Gruppe erfolgte einmal nach Simpson Grad I, fünfmal nach Simpson Grad II, zweimal nach Grad III und einmal Grad IV. Einmal konnte keine Angabe über das Resektionsausmaß gefunden werden.

Nach der ersten Meningeomoperation erhielten 4 Patienten eine Radiatio. Von diesen konnten nur die 3 Patienten aus dem Rezidivkollektiv nachbeobachtet werden. Die Rezidive traten im Abstand zwischen 28 und 59 Monaten auf; durchschnittlich nach 45 Monaten.

Nach der ersten Rezidivoperation wurden 10 der 25 Patienten nachbestrahlt. Bei diesen Patienten traten in 5 Fällen trotz Nachbestrahlung weitere Rezidive auf (50%). Hierbei handelte es sich um 3 atypische, 1 meningotheliales und 1 fibröses Meningeom. Der Nachbeobachtungszeitraum in dieser Gruppe betrug durchschnittlich 41 Monate.

Der Abstand zwischen erster und zweiter Rezidivoperation betrug 12 bis 69 Monate, durchschnittlich waren es 32 Monate.

Bei 2 Patienten erfolgte eine 3. Rezidivoperation. Dabei zeigte sich, dass es sich bei einem Meningeom um einen meningothehialen Typ handelt. Das andere Meningeom wurde als atypisch beschrieben. Bei dem meningothehialen Meningeom ist eine Infiltration des Sinus beschrieben worden, was eine vollständige Resektion des Tumors nicht zulässt (Simpson IV). Die 3. Rezidivoperation erfolgte 32 und 23 Monate nach der 2. Rezidivoperation, wobei es in beiden Fällen zu einer radiologisch gesicherten Größenzunahme kam und zu einer Verschlechterung der Symptomatik.

Bei den 15 Patienten, die nach der ersten Rezidivoperation keine Bestrahlung erhielten, kam es bei 5 Patienten zu einem erneuten Rezidivtumor (33%). Hierbei handelt es sich um 3 meningothehiale Meningeome und um 2 atypische Meningeome.

3.15 Medikation vor und nach der Operation

Bei 129 Patienten konnte präoperativ in beiden Kollektiven eine prophylaktische Therapie mit Dexamethason nachgewiesen werden. Davon entfielen 15 Patienten in die Gruppe der Rezidive. Vor der ersten Rezidivoperation erhielten ebenfalls 15 Patienten Dexamethason.

Eine Medikation mit Antikonvulsiva erhielten vor der ersten Operation 24 Patienten, davon 5 aus der Rezidivgruppe. Vor der ersten Rezidivoperation waren es 9.

Postoperativ erhielten insgesamt 123 Patienten Dexamethason. Davon waren 20 Patienten der Gruppe der Rezidivpatienten zugehörig. Ebenfalls 20 Medikationen mit Dexamethason konnten nach der Rezidivoperation festgestellt werden.

Eine Therapie mit Antikonvulsiva erhielten nach der ersten Operation insgesamt 69 Patienten. Aus dieser Gruppe waren 16 Patienten, die ein weiteres Mal an einem Meningeom operiert werden mussten. Nach der erfolgten Rekraniotomie erhielten 14 Patienten Antikonvulsiva.

3.16 Postoperative Aufenthalte im Klinikum

Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer aller Patienten bei der ersten Meningeomoperation betrug 12,9 Tage. Der Median betrug $11 \pm 7,9$ Tage.

In der Gruppe der 25 Rezidivpatienten betrug der durchschnittliche Krankenhausaufenthalt 13,1 Tage. Der Median lag bei 10 Tagen $\pm 6,4$. Die 125 Patienten ohne Rezidiv erreichten eine durchschnittliche Krankenhausaufenthaltsdauer von 12,9 Tagen, der Median lag bei $11 \pm 8,1$ Tagen.

Die Patienten, die sich einer zweiten Rezidivoperation unterziehen mussten lag die durchschnittliche Verweildauer bei 16,4 Tagen und der Median bei $10 \pm 13,9$ Tagen.

Längere Aufenthalte, d.h. Aufenthalte von mehr als 20 Tagen wurden bei 23 Patienten festgestellt. Davon entfielen 8 Patienten (32,0%) in die Gruppe der Rezidivpatienten, von denen 5 weitere Male operiert werden mussten. Mehr als 20 Tage Verweildauer im Klinikum hatten 15 Patienten (12,0%) aus der Gruppe der Patienten ohne Rezidiv. Der kürzeste Aufenthalt betrug 2 Tage.

4 DISKUSSION

4.1 Allgemeines

Durch die steigende Lebenserwartung der Bevölkerung nimmt die Bedeutung der Meningeome zu. Ein Ansteigen der Inzidenz wird bei höherem Alter festgestellt (Kurland *et al.*, 1982; Sutherland *et al.*, 1987). Auch muss man bei steigendem Lebensalter der Bevölkerung der Entstehung eines Rezidivs nach erfolgreicher Meningeomextirpation mehr Aufmerksamkeit zukommen lassen. Es wird bis dato kontrovers diskutiert, welche Faktoren für ein gehäuftes Auftreten von Meningeomen verantwortlich sind. Die bisher durchgeführten retrospektiven Studien sind zum Teil nur schwer zu vergleichen, da die Patienten unterschiedlich lange nachbeobachtet wurden.

In der vorliegenden Untersuchung wurden als statistisch signifikante Faktoren für ein erhöhtes Rezidivrisiko folgende Eigenschaften gefunden: Gefäßreichtum, histologischer Subtypus, WHO-Grad, vermehrte Mitosen und Nekrosen im Präparat. Diese Ergebnisse korrespondieren mit den in der Literatur favorisierten Rezidivrisikofaktoren (Adegbite *et al.*, 1983; Ayerbe *et al.*, 1999; Christensen *et al.*, 1983; Naumann und Meixensberger, 1990).

Die Faktoren, die für die Entstehung von Rezidiven bei benignen Meningeomen verantwortlich sind, werden von Hunt in vier Kategorien eingeteilt (Hunt, 1999):

In der ersten Kategorie wird das Ausmaß der Resektion als Einfluss nehmender Faktor auf die Rezidiventstehung angesehen. Schon Simpson beschreibt in seiner Arbeit ein erhöhtes Risiko einer Rezidiventstehung bei inkompletter Resektion (Simpson, 1957). In die zweite Kategorie fallen Patientendaten wie z. B. Alter und Geschlecht. Es gibt Hinweise, dass das Wiederauftreten von Meningeomen nach einer Resektion bei Männern gehäuft auftritt und, dass das Risiko mit dem Alter ebenso zunimmt. Als dritte Kategorie werden die Tumorlokalisation und die Tumorgröße angesehen. Am wenigsten weiß man über die vierte Kategorie: Die molekularbiologischen und genetischen Eigenschaften der Tumorzellen. Die prognostischen Eigenschaften der Tumorzellen an sich sind derzeit Gegenstand intensiver Forschung.

4.2 Grad der Resektion

Als wichtigster Faktor für die erneute Entstehung eines Meningeoms nach erfolgreicher Operation wird in der Literatur der bereits von Simpson 1957 beschriebene Resektionsgrad angesehen (Simpson, 1957).

In 72% bis 90% der Fälle können Meningeome komplett, das heißt nach Simpson Grad I-II reseziert werden. Eine inkomplette Resektion nach Simpson Grad III-V wird mit 10% bis 28% angegeben (Mahmood *et al.*, 1994; Schmidek, 1991). Trotz einer kompletten Entfernung des Tumors ergeben sich Rezidivraten zwischen 10% und 26% (Al-Mefty, 1991; Böker *et al.*, 1985; Schmidek, 1991).

In der vorliegenden Untersuchung wurden 82% der Meningeome komplett entfernt und 18% inkomplett. Es ergibt sich eine Rezidivrate von 16%.

Bei den im Klinikum rechts der Isar operierten Patienten lässt sich statistisch kein erhöhtes Rezidivrisiko nach dem Ausmaß der Resektion nachweisen. Allerdings zeigt sich eine leichte Tendenz. Bei den nach Simpson Grad I resezierten Tumoren ergibt sich eine Rezidivrate von 11%. Bei einer Resektion nach Grad II lässt sich eine Rezidivrate von 18% feststellen. Die Tumoren die nach Simpson Grad II-IV reseziert wurden haben eine höhere Rezidivrate von 17%.

Böker fand in seiner Untersuchung, dass in den nach Simpson Grad III und IV durchgeführten Resektionen das Risiko eines Rezidivs höher liegt. Allerdings ist auch hier der Unterschied statistisch nicht signifikant (Böker *et al.*, 1985).

Es ist offensichtlich, dass Meningeome, die nicht vollständig reseziert wurden, eine erhöhte Rezidivrate aufweisen als Tumoren, die komplett entfernt werden konnten. Von den meisten Autoren wird bei der Beschreibung der Vollständigkeit einer Meningeomresektion die Klassifikation nach Simpson verwendet. Simpson unterteilte das Ausmaß der Resektion in fünf Grade (Simpson Grad I–V). In der Untersuchung von Simpson war die Rezidivrate nach einer Meningeomentfernung nach Grad I bei 9% und nach Grad II bei 19% (Simpson, 1957). Rezidivraten von 11% und 8% nach einer Grad I Resektion wurden von Chan u. Thompson und Yamashita *et al.* beobachtet (Chan und Thompson, 1984; Yamashita *et al.*, 1985). Dieselben Autoren fanden nach einer Grad II Resektion Rezidivraten von 19% und 22%. Andere Autoren benutzen eine Unterscheidung in komplette oder totale Resektion (=Simpson Grad I/II) und inkomplette oder subtotale Resektion (=Simpson Grad III-IV) (Jääskeläinen, 1986; Mahmood *et al.*, 1994). In einigen Studien konnte das Ausmaß der Resektion nicht als prognostisch signifikanter Faktor für die Rezidiventstehung beobachtet werden (Perry *et al.*,

1997). Ein Großteil der Untersuchungen zeigt jedoch ein gehäuftes Auftreten von Meningeomen bei unvollständiger Resektion des Meningeoms: In der Studie von Jääskeläinen mit 657 Patienten und einer Nachbeobachtung von 20 Jahren postoperativ war eine Resektion des Tumors nach Simpson Grad II ein signifikanter Faktor für eine erhöhte Rezidivrate verglichen mit einer Resektion nach Simpson Grad I (Jääskeläinen, 1986). Eine von Mahmood durchgeführte Untersuchung zeigte eine Rezidivfreiheit von 98% nach 5 und 10 Jahren bei einer kompletten Resektion gutartiger Meningeome. Bei einer inkompletten Entfernung des Tumors waren nur 54% und 36% nach denselben Zeitintervallen ohne Rezidiv (Mahmood *et al.*, 1994).

Nach einer Resektion nach Simpson Grad I konnte Adegbite ein Rezidiv freies Intervall von 5 bzw. 10 Jahren bei 86% und 78% der Patienten nachweisen. Bei einer Extirpation nach Simpson Grad II waren es 82% und 72%, und bei Simpson Grad IV waren es 48% und 32% (Adegbite *et al.*, 1983). Ähnliche Rezidivraten konnte Mirimanoff beobachten (Mirimanoff *et al.*, 1985).

In der vorliegenden Untersuchung lag der durchschnittliche Nachbeobachtungszeitraum bei 11 Monaten. Das heißt, dass die Patienten sich ca. 11 Monate nach erfolgter Entfernung des Tumors sich regelmäßig in der neurochirurgischen Abteilung vorstellten. Hierbei war die Spannweite der Zeiträume in denen die Patienten letztmalig vorstellig wurden sehr groß. So wurden Patienten zwischen 6 Tagen und fast 10 Jahren nach erfolgter Operation ein letztes Mal im Klinikum einer Kontrolluntersuchung unterzogen. Dabei wurden bei 13 Patienten Rezidive innerhalb von 5 Jahren festgestellt. Ein erneutes Tumorwachstum konnte bei 7 Patienten zwischen 5 und 10 Jahren festgestellt werden und bei 5 Patienten war erst nach 10 Jahren ein Rezidivmeningeom aufgetreten. Das unterschiedliche Ausmaß der Resektion nach Simpson Grad I-V ist in der vorliegenden Untersuchung nicht signifikant für das gehäufte Auftreten von Rezidivtumoren

Nach totaler Resektion beschreibt Al-Mefty nach 5 und 10 Jahren Rezidivfreiheiten von 93% und 80%, bzw. nach subtotaler Entfernung von 63% und 45% (Al-Mefty, 1991).

Die Schwierigkeit bei der Angabe der Rezidivrate ergibt sich aus den unterschiedlich langen Nachbeobachtungszeiträumen. Beispielsweise ergab sich bei den 145 Patienten von Mirimanoff eine Rezidivrate von 11%. Unter Verwendung von life-table Analysen ergibt sich eine Rezidivrate nach 5 Jahren von 7%, nach 10 Jahren von 20% und nach 15 Jahren von 32% (Mirimanoff *et al.*, 1985). Ein möglichst langer Nachbeobachtungszeitraum sollte die genaueste Angabe zur Häufigkeit von Rezidiven ermöglichen. In der Untersuchung von

Jääskeläinen wurden Patienten zum Teil über 20 Jahre nachbeobachtet. Die Rezidivrate in seiner Studie betrug 26% (Jääskeläinen, 1986).

Bleiben bei der chirurgischen Entfernung eines Meningeoms makroskopische Tumorreste zurück, ist es offensichtlich, dass der Tumor weiter wächst. Die wieder auftretenden Symptome sind dann auf eine erneute Zunahme des Tumolvolumens zurückzuführen. Hier sollte nicht von einem Rezidiv sondern eher von einer erneuten Volumenzunahme des Tumors gesprochen werden. Von einem Rezidiv sollte nur dann gesprochen werden, wenn die makroskopische Entfernung des Meningeoms total oder subtotal vorgenommen werden konnte (Mahmood *et al.*, 1994) (Al-Mefty, 1991).

Das verzögerte Auftreten von Rezidiven ist von mehreren Faktoren abhängig. In einigen Studien wurden Rezidive anhand von regelmäßig durchgeführten Computertomographien festgestellt, während andere Arbeiten sich auf klinische Nachuntersuchungen stützten (Al-Mefty, 1991).

Jääskeläinen zeigte, dass die Verdoppelungszeit des Tumolvolumens zwischen 50 und mehr als 500 Tagen liegen kann. Das bedeutet, dass ein sehr schnell wachsendes Meningeom schon nach 6 Monaten im CT erkannt werden kann, während ein langsam wachsender Tumor erst nach 11 Jahren festgestellt werden kann (Jääskeläinen, 1986).

Das wiederholte Auftreten von Rezidiven ist in der vorliegenden Untersuchung bei 40% der Rezidivpatienten beobachtet worden. Mehrere Rezidive wurden auch bei anderen Autoren in 58% und 44% der Fälle beschrieben (Al-Mefty, 1991; Mirimanoff *et al.*, 1985). Dabei kommt es in fast der Hälfte der Fälle innerhalb der ersten beiden Jahre nach erfolgter Rekraniotomie zu einem weiteren Rezidiv. In unserem Patientenkollektiv konnte ein weiteres Rezidivwachstum nach durchschnittlich 27 Monaten beobachtet werden. Es wurde ein erneutes Rezidivwachstum bei der Hälfte der Fälle innerhalb der ersten beiden Jahre nach der ersten Rezidivoperation beobachtet. Es werden mehrere Faktoren für dieses Verhalten verantwortlich gemacht: Einmal das Zurücklassen von infiltrativ wachsenden Tumorresten, die ein aggressiveres Wachstum haben könnten als der entfernte Tumor. Auch eine Stimulation des Tumorwachstums durch die Operation und histologische Veränderungen werden diskutiert (Al-Mefty, 1991; Mahmood *et al.*, 1994).

4.3 Alter und Geschlecht

In der vorliegenden Untersuchung waren 74% Frauen und 26% Männer, was einem Verhältnis von 2,9:1 entspricht. Cushing und Eisenhardt beschrieben 60% Frauen und 40% Männer. In anderen Untersuchungen wurden folgende Verhältnisse gefunden:

Studie	Frauen	Männer	Verhältnis (♀:♂)
Ayerbe (1999)	184 (64%)	102 (36%)	1,8 : 1
Schmiddek (1991)	432 (61%)	278 (39%)	1,6 : 1
Jääskeläinen (1986)	477 (73%)	180 (27%)	2,7 : 1
Mirimanoff (1985)	168 (75%)	57 (25%)	2,9 : 1
Adegbite (1983)	71 (62%)	43 (38%)	1,7 : 1

In der Gruppe der rezidivierenden Meningeome betrug das Verhältnis Frauen zu Männern 1,8:1. Es zeigt sich eine deutliche Zunahme bei Männern und wiederholt auftretenden Meningeomen. Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte in der vorliegenden Untersuchung nicht nachgewiesen werden. In der Studie von Christensen wurde das Geschlecht als prognostisch signifikanter Faktor für die Entstehung eines Rezidivs gewertet (Christensen *et al.*, 1983). Kein signifikanter Unterschied zeigte sich in den Untersuchungen von Adegbite, Ayerbe, Mirimanoff, Naumann und Steudel (Adegbite *et al.*, 1983; Ayerbe *et al.*, 1999; Mirimanoff *et al.*, 1985; Naumann und Meixensberger, 1990; Steudel *et al.*, 1996).

Das Meningeom tritt vorwiegend in der zweiten Lebenshälfte auf. Ein Durchschnittsalter von 55 Jahren bei der ersten Operation wird von Adegbite angegeben. Ein gehäuftes Auftreten von Meningeomen wird zwischen dem 50 und 70 Lebensjahr beschrieben (Adegbite *et al.*, 1983; Ayerbe *et al.*, 1999; Jääskeläinen, 1986; Mirimanoff *et al.*, 1985). Auch in unserer Untersuchung war bei Diagnosestellung in der Gruppe der über 51-jährigen mit 70% der weitaus größte Anteil an Meningeompatienten. Nur zwei (1,3%) Patienten waren jünger als 30 Jahre, wobei der jüngste Patient 22 Jahre alt war und der älteste 84 Jahre. Bei Cushing und Eisenhardt waren 1,9% der Patienten jünger als 21 Jahre (Cushing und Eisenhardt, 1938). Die jüngsten Patienten werden mit 1,5 Jahren bei Adegbite und mit 7 Jahren bei Cushing und Eisenhardt beschrieben (Adegbite *et al.*, 1983; Cushing und Eisenhardt, 1938).

Im Gesamtkollektiv betrug in unserer Untersuchung das durchschnittliche Alter der Patienten 58,1 Jahre. In der Literatur finden sich durchschnittliche Altersverteilungen von 52 bis 56 Jahren (Ayerbe *et al.*, 1999; Mahmood *et al.*, 1994). In unserer Untersuchung konnte das Alter nicht als signifikanter Faktor für die Entstehung eines Rezidivmeningeoms gefunden werden. In der Untersuchung von Perry wird bei Patienten, die jünger als 40 Jahre sind von

einem erhöhtem Risiko für das Auftreten von Rezidiven berichtet (Perry *et al.*, 1997). Die meisten Veröffentlichungen zeigen jedoch keinen signifikanten Unterschied (Adegbite *et al.*, 1983; Mirimanoff *et al.*, 1985; Nakasu *et al.*, 1999; Steudel *et al.*, 1996).

4.4 Symptome

Das eher langsame Wachstum der Meningeome führt insgesamt zu einem späten Auftreten von Symptomen. Manche Tumoren bleiben sogar asymptomatisch (Kuratsu *et al.*, 2000; Louis *et al.*, 2000). In der hier durchgeführten Untersuchung führten Symptome bei 98,6% der Patienten zur Diagnose. Bei 1,4% der Patienten wurde die Diagnose zufällig gestellt. Ein Auftreten von Kompression bedingten Symptomen ist unter anderem vom Sitz des Tumors und dessen Umgebungsödem abhängig. Häufig verursachen Meningeome nur unspezifische Symptome wie Kopfschmerzen, psychische Veränderungen und Sehstörungen. Dies führt dazu, dass es nicht unmittelbar beim ersten Auftreten von Beschwerden zur Diagnosestellung kommt. In unserem Kollektiv betrug die durchschnittliche Zeit bis zur Diagnosestellung bei 22% zwischen einer Woche und einem Monat und bei 27% mehr als ein Jahr, wohingegen die Diagnose des Rezidivs innerhalb von 3-6 Monaten bei 72% der Patienten gestellt werden konnte.

In unserem Kollektiv wurde die Diagnose Meningeom bei Kopfschmerzen bei 38% der Patienten nach mehr als einem Jahr gestellt. Beim Auftreten von epileptischen Anfällen waren es 55% der Patienten bei denen die Diagnose innerhalb eines Monats gestellt werden konnte. Patienten bei denen ein Meningeom aufgrund eines epileptischen Anfalles diagnostiziert wurde, waren im Durchschnitt 50 Jahre alt. Es zeigt sich ein geringerer Altersdurchschnitt als im Gesamtkollektiv, da aufgrund der Symptomatik eine umgehende bildgebende Diagnostik eingeleitet wurde und somit das Intervall bis zur Diagnosestellung kürzer ausfiel.

In einer Untersuchung von Guski und Martin hatte der größte Teil der Patienten eine Anamnesedauer von fünf oder mehr Jahren. Nur bei 14% wurde die Diagnose innerhalb von 6 Monaten gestellt (Guski und Martin, 1984). Eine durchschnittliche Anamnesedauer von 18 Monaten wird von Jan *et al.* beschrieben (Jan *et al.*, 1986).

Der Vergleich mit den in der Literatur angegebenen Zeiten zeigt in der vorliegenden Untersuchung insgesamt etwas kürzere Zeiten bis zur Diagnosestellung. Trotzdem werden in 27% der Fälle Meningeome erst nach mehr als einem Jahr diagnostiziert. Unspezifische Symptome wie zum Beispiel Sehverschlechterung oder Kopfschmerzen lassen den Patienten

an keine schwerwiegende Erkrankung denken und so wird der Arztbesuch oft aufgeschoben und die Diagnosestellung verzögert. Einen hohen Leidensdruck verursachende Symptome wie epileptische Anfälle oder eine Halbseitensymptomatik führen rasch zu einer Diagnosestellung.

4.5 Bedeutung des Ödems

Die Hauptursache für die Entstehung eines Hirnödems ist die Kapillarpermeabilitätssteigerung bedingt durch toxische Stoffwechselprodukte und hämodynamische Wirkungen der Meningeome durch Venenkompressionen. Ebenso sind Blut-Hirn-Schrankenstörungen an der Ödementstehung beteiligt. Auch eine Sekretion des Meningeoms ist möglicherweise für eine Ödementstehung mitverantwortlich. Für eine Symptomatik ausschlaggebende Ödeme finden sich bei Meningeomen weniger häufig als bei Metastasen. Auch bei kleinen Meningeomen können ausgeprägte Ödeme entstehen die hauptsächlich für die klinische Symptomatik verantwortlich gemacht werden (Cornu *et al.*, 1990; Jagadha und Deck, 1987; Mahmood *et al.*, 1993; Nakano *et al.*, 2002).

Ödemgröße	Durchmesser < 5cm	Durchmesser > 5cm
kein	35%	6%
angedeutet perifokal	13%	17%
mäßig ausgeprägt	13%	12%
ausgedehnt	39%	65%

Ein ausgedehntes Meningeom konnte in der vorliegenden Untersuchung bei 65% der Meningeome mit einem Durchmesser von mehr als 5 cm und bei 39% der Meningeome mit einem Durchmesser weniger als 5 cm gefunden werden. In unserem Kollektiv zeigten 85 Patienten ein den Tumor umgebendes Ödem. Eine signifikante Korrelation zwischen Rezidiventstehung und Ödemausmaß konnte nicht gefunden werden.

Ayerbe konnte in seiner Untersuchung das peritumorale Ödem nicht als signifikanten Faktor für die Rezidiventstehung nachweisen (Ayerbe *et al.*, 1999). Allerdings konnte eine Korrelation nachgewiesen werden zwischen einer unregelmäßige Tumorbegrenzung, einem peritumoralen Ödem und dem Auftreten von malignen Meningeomen (Ayerbe *et al.*, 1999; Verheggen *et al.*, 1996).

Ödem	Histologie	
	WHO Grad I	WHO Grad II/III
kein / angedeutet perifokal	89%	11%
mäßig ausgeprägt / ausgeprägt	86%	14%

Ein Zusammenhang zwischen erhöhter Malignität und Ödemgröße kann in der vorliegenden Untersuchung nicht nachgewiesen werden.

Ide und Lobato konnten zeigen, dass das Ödemausmaß mit dem Symptom, der Dauer des Symptoms, der Tumorgröße und dem infiltrativem Wachstum korrelieren (Ide *et al.*, 1994; Lobato *et al.*, 1996). Das Auftreten von epileptischen Anfällen nach erfolgter Operation korreliert mit bereits präoperativ aufgetretenen Anfällen und dem Nachweis eines peritumoralen, intraoperativen Ödems (Lieu und Howng, 2000) (Al-Mefty, 1991).

Die Entstehung eines Ödems korreliert nicht mit dem histologischen Subtyp bzw. WHO-Grad. Allerdings stehen histologische Eigenschaften wie Hyperzellularität und vermehrte Mitosen mit dem Ausmaß des Ödems in Zusammenhang (Al-Mefty, 1991). Ein ausgeprägtes Ödem lässt sich bei den größeren Meningeomen nachweisen. Hier scheint die hämodynamische Genese durch Venenkompression eine entscheidende Rolle zu spielen (Ide *et al.*, 1994; Lobato *et al.*, 1996).

4.6 Lokalisation

Die Verfeinerung der operativen Techniken im Laufe der Jahre und der dadurch besseren Erreichbarkeit der intrakraniell gelegenen Meningeome lässt vermuten, dass die Lokalisation des Tumors Einfluss nimmt auf die Rezidivrate. In den meisten Untersuchungen zeigte sich, dass Meningeome die an der Schädelbasis gelegen waren eine höhere Rezidivrate aufwiesen, als Meningeome mit anderer Lokalisation. Ein gehäuftes Auftreten von Rezidiven bei parasagittal gelegenen Meningeomen wurde ebenfalls beobachtet. Dieses Phänomen wird mit der Infiltration von Tumorzellen in die durale Sinuswand erklärt (Ayerbe *et al.*, 1999; Haddad und Al-Mefty, 1996; Sekhar *et al.*, 1996).

Bei Meningeomen, die an Stellen lokalisiert sind, die nur einen begrenzten Bezug zur Dura haben oder bei denen die Mitentfernung der Dura keine größere Schwierigkeiten darstellt, kommen Rezidive seltener vor (Haddad und Al-Mefty, 1996). Intraventrikulär gelegene Meningeome ohne durale Anheftungsstelle rezidivieren normalerweise nicht (Al-Mefty, 1991).

In unserer Untersuchung ergab sich bei 21% ein Rezidivwachstum bei Tumoren die an der Falx/Parasagittal lokalisiert waren. Eine Rezidivrate von 19% bei Meningeomen an der Konvexität/Tentorium und von 13% bei Neoplasien in der Posterior Fossa. An der Schädelbasis betrug die Rezidivrate nur 6%. Es konnte keine statistische Signifikanz für das gehäufte Auftreten von Rezidivtumoren an einer bestimmten Lokalisation nachgewiesen werden.

Rezidivraten d. einzelnen Lokalisationen	Rezidivrate
Konvexität	21,6%
Falx/Parasagittal	21,2%
Keilbeinflügel	9,7%
Sella	14,3%

Bei Böker wurde ein leicht erhöhtes Risiko für eine Rezidiventstehung bei Meningeomen an der Schädelbasis beobachtet, vor allem beim Sitz am medialen Keilbeinflügel. Auch hier konnte statistisch kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Böker *et al.*, 1985).

Adegbite und Steudel konnten keinen signifikanten Einfluss der Tumorlokalisierung auf die Rezidiventstehung feststellen (Adegbite *et al.*, 1983; Steudel *et al.*, 1996).

Simpson und Melamed fanden die höchste Rezidivrate bei parasagittal gelegenen Meningeomen (Melamed *et al.*, 1979; Simpson, 1957). In der Untersuchung von Waga waren es die an der Konvexität gelegenen Meningeome, die ein erhöhtes Rezidivrisiko aufwiesen

(Waga *et al.*, 1977). Wurden in beiden Untersuchungen allerdings maligne Meningeome ausgeschlossen kam es am häufigsten an der Falx zu Rezidiven.

Meningeome, die an der Falx oder parasagittal gelegen sind zeigen in den meisten Studien im Vergleich zu den anderen Lokalisationen durchschnittliche Rezidivraten von ca. 15% (Jääskeläinen, 1986; Schmidek, 1991). In der Untersuchung vom Mahmood wird eine Rezidivrate von 7,7% angegeben (Mahmood *et al.*, 1994). Eine statistisch signifikant erhöhte Rezidivrate wurde von Ayerbe bei den parasagittal (im mittleren Drittel) gelegenen Meningeomen beobachtet (Ayerbe *et al.*, 1999). Haddad gibt bei parasagittal gelegenen Meningeomen Rezidivraten zwischen 8% und 24% an (Haddad und Al-Mefty, 1996).

Die anatomischen Beziehungen dieser Tumoren zu den umgebenden Strukturen wie zu der Dura der Konvexität, zu der lateralen Wand des Sinus sagittalis superior und zu der Falx erklären das gehäufte Auftreten von Rezidiven an diesen Stellen. Besonders häufig rezidivieren Tumoren, die den Sinus sagittalis superior infiltrieren, da eine Resektion des befallenen Sinus mit einer erhöhten perioperativen Mortalität verbunden ist. Unzweifelhaft werden nach inkompletter Resektion eines an der Falx oder parasagittal gelegenen Meningeoms ein vermehrtes Auftreten von Rezidiven beobachtet (Al-Mefty, 1991). Das Wiedererscheinen eines Tumors in der Nähe von makroskopisch total entfernten Meningeomen wird mit dem Zurückbleiben von einzelnen Tumorzellen in den Meningen außerhalb des resezierten Bereichs erklärt. Auch treten Rezidive an Stellen auf, die vom Primärtumor entfernt liegen. Die Ursache wird von Borovich und Doran in der regionalen Multizentrität der Meningeome gesehen (Borovich und Doran, 1986). Die an der Falx oder parasagittal gelegenen Meningeome sollten inklusive einiger Zentimeter Dura entfernt werden, was technisch an dieser Lokalisation unmöglich erscheint (Al-Mefty, 1991).

In der Literatur werden Rezidivraten bei einer Lokalisation des Meningeoms an der Konvexität zwischen 4% und 33% angegeben (Al-Mefty, 1991; Melamed *et al.*, 1979; Schmidek, 1991). Dieser doch erhebliche Unterschied in der Rezidivrate kann mit der unterschiedlichen Diagnosestellung eines Meningeoms entweder nach der Klinik oder anhand von CT Bildern erklärt werden. Im Klinikum rechts der Isar traten bei 21,6% der Konvexitätsmeningeome Rezidive auf. Eine Rezidivrate von ebenfalls 21% bei Meningeomen an der Konvexität wird bei Adgebite und Mirimanoff beschrieben (Adgebite *et al.*, 1983; Mirimanoff *et al.*, 1985). Trotz der operativ relativ leichten Erreichbarkeit lässt sich die hohe Rezidivrate mit der von Borovich und Doran festgestellten regionalen Multizentrität erklären. Sie fanden bei komplett resezierten Tumoren in 64% mikro- und makroskopische meningotheiomatöse Zellnester im Abstand von mindestens 3 cm von der eigentlichen

Tumoransatzstelle. Auch mikroskopische Haufen von meningothehialen Zellen zwischen den zwei Duraanteilen konnten sie nachweisen (Borovich und Doron, 1986). Man kann davon ausgehen, dass das abgegrenzte Erscheinungsbild des Meningeoms in der Computertomographie nur die Spitze des Eisberges ist. Borovich et al. fordern aufgrund der regionalen Multizentrität mancher Meningeome die Einführung eines Resektionsgrades nach Simpson Grad 0, bei dem ein großer Teil der umgebenden Dura mitreseziert wird (Al-Mefty, 1991; Borovich und Doron, 1986; Kamitani *et al.*, 2001).

Basale Meningeome machen ca. 25% bis 30% aller Meningeome aus. Dabei werden Rezidivraten bis zu 50% beobachtet (Mathiesen *et al.*, 1996). Diese hohen Rezidivraten treten vor allem bei Meningeomen auf, die am mittleren Teil des Keilbeinflügels, an der Wand des Sinus cavernosus oder an der Orbita lokalisiert sind auf. Da besonders an diesen Stellen eine komplette Resektion des Tumors äußerst schwierig ist, kann bei einem Rezidiv von einem erneuten Wachstum nicht entfernter Tumorzellreste ausgegangen werden (Al-Mefty, 1991). Der hohe Schwierigkeitsgrad der operativen Behandlung der basalen Meningeome zeigt sich in der perioperativen Mortalität zwischen 11% und 16% (Mathiesen *et al.*, 1996; Sollmann und Sens, 1995). Mathiesen konnte Rezidivraten von 3,5% bis 4% bei Tumoren beobachten, die nach Simpson Grad I und II reseziert werden konnten. Bei einer Resektion nach Grad III und IV waren es hingegen zwischen 25% und 45%. Bei Mathiesen wurden die Patienten zum Teil 25 Jahre nachbeobachtet. Dementsprechend stiegen die Rezidivraten an (Mathiesen *et al.*, 1996).

In der von uns durchgeführten Untersuchung fand sich eine Rezidivrate von 9,7% bei Keilbeinflügelmeningeomen und von 14,3% bei Meningeomen an der Sella. Insgesamt waren 32% der Meningeome an der Schädelbasis lokalisiert.

Die operative Behandlung an der Schädelbasis gelegener Meningeome konnte in den letzten Jahren weiter verbessert werden. Umso wichtiger erscheint es, die Patienten möglichst lange nachzubeobachten, da eine postoperative Lebenserwartung von 30 bis 50 Jahren durchaus realistisch ist (Mathiesen *et al.*, 1996; Samii *et al.*, 1996). Auch die äußere Erscheinungsform der Meningeome bei der Operation spielt für die Prognose eine Rolle. So lassen sich kugelförmig erscheinende Meningeome mit guten Ergebnissen komplett entfernen. Hingegen ist eine vollständige Resektion bei „en plaque“-Meningeomen, die wichtige neurovaskuläre Strukturen infiltrieren ohne neurologische Schäden hervorzurufen, fast unmöglich. Die postoperativen Ergebnisse können durch eine genaue Kenntnis der Ausdehnung und der Ansatzstelle des Tumors verbessert werden. Damit lässt sich der beste operative Zugangsweg festlegen, um eine möglichst komplette Resektion erreichen zu können (Samii *et al.*, 1996).

Die operative Behandlung der Meningeome in der hinteren Schädelgrube wurde von Roberti genauer untersucht. Er fand eine Rezidivrate von 13,7% bei einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 19 Monaten (Roberti *et al.*, 2001). In den von uns erhobenen Daten am Klinikum rechts der Isar ergibt sich eine Rezidivrate von 13% bei Meningeomen in der hinteren Schädelgrube. Insgesamt waren 5% der Tumoren aus dem Gesamtkollektiv in der hinteren Schädelgrube lokalisiert.

In älteren Untersuchungen von Melamed und Mirimanoff werden Rezidivraten von 55% und 100% beschrieben (Melamed *et al.*, 1979; Mirimanoff *et al.*, 1985). In der Untersuchung von Mirimanoff stieg die Rezidivrate von 20% nach 5 Jahren auf 100% nach 13 Jahren.

In der Untersuchung von Roberti konnten 57% der Meningeome komplett reseziert werden. Eine subtotale Resektion wurde in 43% erreicht. Die operative Mortalität lag bei 2,5% (Roberti *et al.*, 2001). Es zeigt sich, dass auch Patienten mit Meningeomen in der hinteren Schädelgrube gute postoperative Ergebnisse aufweisen. Allerdings sollten die Patienten möglichst lange nachbeobachtet werden.

4.7 Histopathologische Faktoren

Eine einheitliche histologische Einteilung der Meningeome findet sich in der Literatur erst nach der Einführung der WHO-Klassifikation von 1979. Jedoch sind auch an dieser Einteilung Änderungen vorgenommen worden. Im Jahr 1993 wurde das atypische Meningeom in die Klassifikation der WHO aufgenommen. Es stellt einen intermediären Typ zwischen den malignen und den benignen Meningeomen dar (Kleihues *et al.*, 1993). Jedoch gab es keine eindeutigen histologischen Kriterien die es ermöglichten eine genaue Zuordnung der Meningeome in die einzelne Kategorien vorzunehmen. Die heute gültige Fassung ist die aus dem Jahr 2000. Hier wurden die Kriterien für das atypische und das anaplastische Meningeom grundlegend überarbeitet, und erstmals wurden auch molekularpathologische Befunde aufgenommen (Louis *et al.*, 2000).

Intrakranielle Meningeome sind normalerweise gutartige Tumoren. Nur in ca. 5% bis 10% der Fälle sind sie maligne oder semimaligne (Al-Mefty, 1991; Castillo, 2004; Gonzales, 1995). Gutartige Meningeome finden sich in 90% bis 95% der Fälle (Zülch, 1979). Atypische Meningeome machen 4,7% bis 7,2% und anaplastische zwischen 1% und 2,8% der Meningeome aus (Louis *et al.*, 2000).

In unserem Kollektiv finden sich 12% maligne bzw. semimaligne Tumore. 88% der Meningeome konnten dem WHO-Grad I, 11% Grad II und 1% Grad III zugeordnet werden. Insgesamt fanden sich 10% atypische und 1% anaplastische Meningeome. Der histologische Subtypus ist in unserer Untersuchung mit einem p-Wert von 0,031 ein signifikanter Faktor für das gehäufte Auftreten von Rezidiven. Ein Rezidiv trat am häufigsten beim atypischen (40%), fibrösem (11%) und beim meningoethelialen (9%) Meningeom auf. Der WHO-Grad ist in unserer Untersuchung ein signifikanter Faktor für ein gehäuftes Auftreten von Meningeomen mit einem p-Wert von 0,001. Es zeigen sich Rezidivraten von 6,5% bei WHO Grad I, von 26,7% bei WHO Grad II und von 100% bei WHO Grad III.

Louis beschreibt Rezidivraten bei benignen Meningeomen von 7% bis 20%, bei atypischen Meningeomen von 29% bis 40% und bei anaplastischen Meningeomen von 50% bis 78% (Louis *et al.*, 2000).

Bei den meisten Autoren wird der histologische Subtypus nicht zu den signifikanten Faktoren gezählt, die zu einem erhöhtem Rezidivrisiko führen (Al-Mefty, 1991; Perry *et al.*, 1997). Auch Simpson berichtet in seiner wegweisenden Arbeit davon, dass der histologische Charakter des Tumors wenig Einfluss auf die Rezidivrate hat (Simpson, 1957).

Nur wenige Untersuchungen weisen für bestimmte histologische Subtypen ein erhöhtes Rezidivrisiko nach: Eine Rezidivrate von 28% bei atypischen Meningeomen wird von Joseph beschrieben, die insgesamt 8,3% der Meningeome ausmachten. Die benignen Meningeome weisen hingegen eine Rezidivrate von 9% auf (Joseph *et al.*, 2000). Allerdings kann bei einer Einteilung der Meningeome nach dem WHO-Grad I-III von einer prognostischen Aussagekraft für die Rezidiventstehung ausgegangen werden (Louis *et al.*, 2000). Dies zeigt auch der hochsignifikante p-Wert in unserer Untersuchung.

Unter den einzelnen histologischen Subtypen der Meningeome machen ca. 75% der Tumoren die meningothehialen und die transitionalen Untertypen aus. Fibroblastische Meningeome sind in 10% - 20% der Fälle anzutreffen (Al-Mefty, 1991; De Monte, 1996; Louis *et al.*, 2000). In dieser Gruppe wird allgemein von einer niedrigen Rezidivrate ausgegangen. Psammomatöse Meningeome mit ausgeprägten Verkalkungen rezidivieren selten. Angioblastische Meningeome zeigen eine erhöhte Rezidivrate (Al-Mefty, 1991). Von den anaplastischen Meningeomen berichtet Jääskeläinen von einer durchschnittlichen Tumorverdoppelungszeit von 205 Tagen. Eine hohe Rezidivrate von 75% bis 100% ist deshalb nicht ungewöhnlich (Jääskeläinen, 1986). Al-Mefty schreibt von nur einem geringen prognostischem Wert des histologischen Subtypus mit Ausnahme des anaplastischen Meningeoms (Al-Mefty, 1991).

Jääskeläinen benutzte in seiner Studie eine eigene Einteilung der Tumoren nach histopathologischen Kriterien. Er beobachtete bei benignen Meningeomen ein Rezidiv freies Intervall von 5 und 10 Jahren bei 97% und 91%. Die Meningeome die als atypisch bezeichnet wurden, waren nach 5 und 10 Jahren in 62% und 51% der Fälle ohne Rezidiv. Bei den malignen Meningeomen hatten nach 5 Jahren 43% kein Wachstum eines Rezidivtumors (Jääskeläinen, 1986).

Verschiedene Autoren, die eine ähnliche histopathologische Einteilung wie Jääskeläinen benutzten, haben unterschiedliche Prozentzahlen bei den Rezidivraten gefunden (Mahmood *et al.*, 1994; Niedermayer *et al.*, 1997; Yao, 1994). In einer von Palma durchgeführten Studie zeigten atypische Meningeome eine bessere Prognose als maligne. Allerdings zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, wenn die beiden Meningeomtypen bei einer inkompletten Resektion verglichen wurden (Palma *et al.*, 1997). Auch Ayerbe beobachtete eine Tendenz zu erhöhten Rezidivraten bei malignen Meningeomen. Keine signifikanten Unterschiede wurden in Bezug auf die rezidivfreien Intervalle bei malignen und atypischen Meningeomen gefunden (Ayerbe *et al.*, 1999). Ein Unterschied in der Rezidivhäufigkeit bei den verschiedenen histologischen Subtypen konnte auch Böker nicht feststellen (Böker *et al.*, 1985).

Da die histologische Einteilung der Meningeome in die einzelnen Subtypen nicht klar geregelt war, kann nun durch die neue Fassung der WHO von 2000 eine genaue Zuteilung zu den einzelnen Subtypen erfolgen. Bis dato konnte kein eindeutiger Zusammenhang zwischen den klassischen histologischen Meningeomsubtypen und einer erhöhten Rezidivrate festgestellt werden. Ein statistisch nicht signifikant erhöhtes Risiko für ein Rezidivwachstum zeigt sich bei den atypischen und malignen Meningeomen (Adegbite *et al.*, 1983; Böker *et al.*, 1985; Christensen *et al.*, 1983; De Monte, 1996; Louis *et al.*, 2000; Naumann und Meixensberger, 1990; Steudel *et al.*, 1996; Yao, 1994).

Zu den histopathologischen Kriterien die in der Literatur als mögliche Einflussfaktoren auf die Rezidiventstehung genannt werden gehören: Die Anzahl der Mitosen, eine Kernunförmigkeit, eine vermehrte Zellzahl, markante Kernkörperchen, eine Hypervaskularität, eine Infiltration von Gehirn und Knochen, ein papilläres Aussehen und Hämosiderinablagerungen (Ayerbe *et al.*, 1999; Böker *et al.*, 1985; Christensen *et al.*, 1983; Haddad und Al-Mefty, 1996; Jääskeläinen, 1986; Louis *et al.*, 2000).

In der von uns durchgeführten Untersuchung sind statistisch signifikante Faktoren für ein erhöhtes Rezidivrisiko das Auftreten von Nekrosen im Tumorgewebe, eine erhöhte Zahl an Mitosen und ein ausgeprägter Gefäßreichtum. Hierbei ergibt sich für eine erhöhte Zahl an Mitosen ein p-Wert von 0,029 und somit ein signifikantes Ergebnis. Ebenso lässt sich mit einem p-Wert von 0,027 bei dem Gefäßreichtum eine Signifikanz für ein erhöhtes Rezidivrisiko bei vermehrter Vaskularisation im Meningeom nachweisen. Sehr signifikant wird das Vorhandensein von Nekrosen im Tumor mit einem p-Wert von 0,003 bewertet. Diese drei genannten Faktoren werden auch in der Literatur als Indikator für das Wachstum eines Rezidivtumors gesehen.

Das vermehrte Auftreten von Mitosen wird als einer der wichtigsten prognostischen Faktoren für die Entstehung von Rezidiven angesehen (Adegbite *et al.*, 1983; Böker *et al.*, 1985) (Ayerbe *et al.*, 1999; Miller, 1994) (Perry *et al.*, 1997). Mitosen wurden bei Böker in 8,3% der Tumoren gefunden, die nicht rezidierten und in 19,6% bei Meningeomen, die ein weiteres Mal entfernt werden mussten (Böker *et al.*, 1985). In unserer Auswertung ergab sich bei 15% der Tumoren eine vermehrte Anzahl an Mitosen bei Meningeomen, die nicht rezidierten. Hingegen war das Vorhandensein von Mitosen mit 38% bei den Tumoren die rezidierten deutlich erhöht. Jedoch gibt es keine einhellige Meinung über die genaue Anzahl an Mitosen, die zu einem erhöhten Risiko führen. Castillo geht von einer erhöhten mitotischen Aktivität bei > 10 Mitosen pro HPF (high-power-field) aus (Castillo, 2004).

Eine erhöhte Zellzahl wird ebenfalls zu den Faktoren gerechnet, die für ein erneutes Wachstum des resezierten Meningeoms sprechen. Adegbite fand in den Rezidivtumoren eine erhöhte Zellzahl (Adegbite *et al.*, 1983). In der von uns durchgeführten Untersuchung konnte eine vermehrte Zellzahl im histopathologischen Präparat nicht als statistisch signifikanter Faktor für die Entstehung von Rezidiven nachgewiesen werden.

Ein statistisch signifikanter Faktor für ein gehäuftes Auftreten von Rezidiven in unserem Kollektiv war das Auftreten von Nekrosen. Es konnte eine Rezidivrate von 35% bei Meningeomen mit Nekrosen nachgewiesen werden, wohingegen nur 10% der Neoplasien ohne Nekrosen rezidierten. Beim Vorhandensein von nekrotischen Bereichen im Meningeom kann von einer erhöhten Rezidivhäufigkeit ausgegangen werden (Böker *et al.*, 1985; Jääskeläinen *et al.*, 1985) (Christensen *et al.*, 1983). Böker konnte Nekrosen bei 6% der nicht rezidivierenden Tumoren feststellen und bei 26% der Meningeome, bei denen ein Rezidiv auftrat (Böker *et al.*, 1985).

Die Kernunförmigkeit hat bei Miller keinen statistisch signifikanten Effekt auf die Entstehung von Rezidiven (Miller, 1994). Hingegen berichten Böker und de la Monte über eine erhöhte Kernunförmigkeit bei rezidivierenden Tumoren (Böker *et al.*, 1985; de la Monte *et al.*, 1986). In unserer Untersuchung konnte keine Signifikanz für die Unförmigkeit des Zellkerns festgestellt werden.

Da eine Infiltration des Gehirns nur schwer beurteilt werden kann ist sie als ein prognostischer Faktor von nur geringer Bedeutung beschrieben worden (Böker *et al.*, 1985; Christensen *et al.*, 1983) (Miller, 1994). Von Ayerbe wird deshalb eine Gradeinteilung der Infiltration gefordert (Ayerbe *et al.*, 1999). Eine Infiltration des Gehirns wird bei bis zu 4% der gutartigen Tumoren berichtet (Jääskeläinen *et al.*, 1985). Böker stellte in seiner Arbeit fest, dass eine fingerförmige Gehirninfiltration ein signifikanter Risikofaktor für das Auftreten von Rezidiven ist. Vor allem eine Kombination von Gehirninfiltration, Mitosen und fokalen Nekrosen spricht für ein stark erhöhtes Risiko ein Rezidivtumor zu bekommen (Böker *et al.*, 1985). Die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs nimmt bei einer Infiltration des Gehirns auch bei gutartigen Meningeomen zu (Louis *et al.*, 2000; Perry *et al.*, 1997).

Eine Prominenz des Zellkerns wurde in rezidivierenden Tumoren häufiger gefunden als in nicht rezidivierenden Tumoren (Böker *et al.*, 1985; Castillo, 2004) (Ayerbe *et al.*, 1999).

Da die Identifikation der histologisch aggressiven Eigenschaften der Meningeome gelegentlich unpräzise ist und deren Vorhandensein nicht notwendigerweise mit einem erneuten Wachstum des Meningeoms korreliert, wird intensiv an der Entwicklung von

quantitativen Methoden zur Bestimmung eines aggressiveren Tumorwachstums gearbeitet (De Monte, 1996).

Die Bestimmung des BUdR (bromodeoxyuridine) labeling index und der Anzahl der AgNOR (argyrophilic nucleolar organizer regions) kann benutzt werden um Meningeome zu identifizieren, die eine erhöhte Neigung zum Rezidivwachstum aufweisen (Hashino *et al.*, 1986; Shibuya *et al.*, 1992) (Chin und Hinton, 1991). Auch der BUdR Index kann zu Prognoseabschätzung herangezogen werden. Der durchschnittliche BUdR Index für rezidivierende Meningeome beträgt 3,9% gegenüber 1,9% bei nicht rezidivierenden Tumoren. PET Studien (Positronen Emissions Tomographie) haben gezeigt, dass die Glucoseverwertung in den nicht rezidivierenden Tumoren niedriger ist als in den rezidivierenden (DiChiro *et al.*, 1987). Allerdings kann damit auch keine definitive Aussage über ein erhöhtes Rezidivrisiko gemacht werden (Lippitz *et al.*, 1996). Die MIB-1 und KI-67 Indexe weisen dagegen einen hoch signifikanten Anstieg vom gutartigen über das atypische zum malignen Meningeom auf. Damit können einigermaßen verlässliche Aussagen über das Auftreten von Rezidivtumoren getroffen werden. Bei einem MIB-1 Index von mehr als 5% bis 10% kann von einem erhöhtem Rezidivrisiko ausgegangen werden (Louis *et al.*, 2000; Niedermayer *et al.*, 1997). Im Zusammenspiel von MIB-1 Index und den histopathologischen Kriterien können ebenfalls annähernd verlässliche Aussagen über die Rezidiventstehung gemacht werden (Ohta *et al.*, 1994). Auch haben multivariate Analysen gezeigt, dass die Abwesenheit von Progesteron-Rezeptoren, ein hoher Mitoseindex und ein höherer Tumorgrad signifikante Faktoren für ein kurzes Rezidiv freies Intervall sind (Louis *et al.*, 2000). Durch den Nachweis von Somatostatinrezeptoren in Meningeomen konnten neue Behandlungsmöglichkeiten zum Teil klinisch erprobt werden (Garcia-Luna *et al.*, 1993, Schulz *et al.*, 2000). Eine weitere Größenzunahme des Meningeoms konnte mit Hilfe eines langwirksamen Somatostatinrezeptoragonisten (Octreotid) verhindert werden (Garcia-Luna *et al.*, 1993).

4.8 Diagnostik

Tritt nach der Anamnese und der klinischen Untersuchung des Patienten der Verdacht auf eine intrakranielle Raumforderung auf, so sind die weiterführenden diagnostischen Methoden der Wahl die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie. Nicht nur eine genaue Lokalisation des Tumors ist möglich, sondern durch die Gabe von Kontrastmittel kann auch eine relativ genaue Bestimmung des Tumortyps erreicht werden. Die Magnetresonanztomographie wird für die Diagnose und die Bestimmung des Tumors bevorzugt. Hyperostosen und Verkalkungen lassen sich im CT besser darstellen, wohingegen bei „en plaque“-Meningeomen und Meningeomen in der hinteren Schädelgrube die MRT bevorzugt wird (Castillo, 2004; Engelhard, 2001). Die kontrastmittelverstärkte MRT stellt die Methode der Wahl dar um Meningeome zu entdecken.

In der von uns durchgeführten Untersuchung wurden von den CT bzw. MRT Befunden folgende diagnostische Kriterien ausgewertet: Hyperostosen, hypodense Bereiche, Mittellinienverlagerung, Osteolysen, Beteiligung des Ventrikelsystems und Verkalkungen. Bei der statistischen Auswertung ergaben sich keine Signifikanzen für ein gehäuftes Rezidivwachstum bei einem dieser Faktoren. Allenfalls bei der Mittellinienverlagerung zeigte sich eine Tendenz zum gehäuftem Auftreten bei Rezidivtumoren. Allerdings ist der Unterschied statistisch nicht signifikant.

In der Literatur werden als radiologische Zeichen eines aggressiven Tumorwachstums bei Durchführung einer Computertomographie ein ausgeprägtes Umgebungsödem, moderate und heterogene Kontrastmittelanreicherung, hypodense Gebiete innerhalb des Tumors, keine Tumorverkalkungen, unregelmäßige Begrenzungen und Einwachsen in das Hirnparenchym gesehen. Auch Osteolysen werden mit einem malignen Wachstum in Zusammenhang gebracht (Al-Mefty, 1991; Ayerbe *et al.*, 1999). Von den meisten Autoren wird eine unregelmäßige Begrenzung des Meningeoms im CT als Ausdruck eines histopathologisch malignen Wachstums angesehen. In der Untersuchung von Ayerbe korrelierten nur eine unregelmäßige Begrenzung und ein Umgebungsödem mit dem Auftreten von unkonventionellen Meningeomen. Jedoch zeigte ebenfalls keiner der genannten Faktoren eine statistische Signifikanz. Auch eine inhomogene Kontrastmittelanreicherung, die nachweislich mit nekrotischen Bereichen innerhalb des Tumors und einer Kernprominenz verbunden ist, zeigte im Vergleich zu der homogenen Kontrastmittelanreicherung keine signifikanten Veränderungen in den Raten der Rezidivfreiheit (Ayerbe *et al.*, 1999).

Bei der MRT kann bei einigen Meningeomen ein so genannter „dural tail“ beobachtet werden, der für die Prognose eine wichtige Rolle spielt. Die Resektion dieser der Dura anhaftenden Struktur spielt für das Auftreten von Rezidiven eine ausschlaggebende Rolle. Bei der Entdeckung von zurückgebliebenen Tumorresten ist die MRT sensitiver und spezifischer als die CT. Auch eine präoperative Identifikation des Meningeomsubtyps anhand von charakteristischen Befunden in der MRT ist möglich (Castillo, 2004; Engelhard, 2001).

Da in den meisten Krankenhäusern eine Computertomographie eher verfügbar ist als eine Magnetresonanztomographie und diese vom Patienten besser toleriert wird, ist die Computertomographie wohl die diagnostische Maßnahme, die als erstes bei Verdacht auf eine intrakranielle Raumforderung durchgeführt wird. Auch postoperativ ist die Computertomographie die schnellste und kostengünstigste Methode, um intrakraniell eine Blutung, Luft, eine Aufweitung des Ventrikelsystems oder eine Schwellung des Gehirns festzustellen.

4.9 Gefäßversorgung

Die präoperative Angiographie gelangt dann zur Anwendung, wenn die Gefäßversorgung des Meningeoms oder die Beziehung zu den umgebenden Gefäßen dargestellt werden soll. Typischerweise findet sich beim Meningeom ein verspäteter Kontrastmittel - „Blush“, der bis in die frühe venöse Phase anhält. Klassischerweise erfolgt die arterielle Versorgung des Tumors von der meningealen Ansatzstelle und zeigt radiär angeordnete Gefäße (Engelhard, 2001). Die arteriellen Gefäße die zur Ernährung des Meningeoms beitragen, haben normalerweise ihren Ursprung von der A. carotis externa. Diese Gefäße zeigen eine ausgeprägte Anastomosierung nicht nur untereinander sondern auch mit Gefäßen intrakraniellen Ursprungs (Al-Mefty, 1991; Haddad und Al-Mefty, 1996).

In unserem Kollektiv wurde bei 103 Patienten eine Angiographie durchgeführt. Insgesamt zeigte sich eine Versorgung über die A. carotis interna bei 28%, über die A. carotis externa bei 39% und bei 1% über die A. vertebralis. Es rezidierten Tumoren die über die A. carotis interna und externa einer Seite oder über eine Kombination aus zwei Arterien von jeweils einer Seite versorgt wurden mit einer Häufigkeit von 39% gefolgt von 8% bei einer Versorgung über die A. carotis externa. Es ergab sich keine statistische Signifikanz für ein gehäuftes Auftreten von Rezidiven bei einer bestimmten arteriellen Versorgung des Meningeoms. Ein gehäuftes Auftreten von Rezidivmeningeomen ist bei einer ein oder beidseitigen Versorgung über zwei unterschiedliche kraniale Hauptgefäße zu beobachten. Die im histologischen Präparat beschriebene Gefäßversorgung wurde ebenfalls ausgewertet. Hierbei zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Tumorkvascularisation: Es treten vermehrt Rezidive bei einer ausgeprägten Gefäßversorgung auf.

In der Untersuchung von Ayerbe konnte kein statistischer Zusammenhang nachgewiesen werden zwischen der Vaskularisation des Tumors und dem Auftreten von Rezidiven (Ayerbe *et al.*, 1999). Eine ausgeprägte Gefäßversorgung des Tumors wird als Zeichen eher aggressiven Verhaltens des Tumors angesehen (Haddad und Al-Mefty, 1996).

Eine präoperative Embolisation des arteriellen Zuflusses zeigt ein intraoperativ kleineres, weiches und weniger blutendes Meningeom. Allerdings ist dabei das Risiko einer iatrogen verursachten cerebralen Ischämie nicht unerheblich (Engelhard, 2001).

Bisher wurde keine typische angiographische Besonderheit entdeckt, die auf ein aggressives Tumorkwachstum hinweist. Bei Rezidivmeningeomen erfolgt die arterielle Versorgung normalerweise nicht mehr über meningeale Gefäße. Es erfolgt ein Zufluss über die A. carotis

interna oder über die A. vertebralis. Diese Zuflüsse haben ein ähnliches Aussehen wie die meningealen Gefäße (Al-Mefty, 1991).

4.10 Nachbestrahlung / Radiochirurgie

In unserem Kollektiv erhielten nach der ersten Meningeomoperation insgesamt 2,7% (4) der Patienten eine Strahlentherapie. Davon wurde ein Patient einer stereotaktischen Strahlentherapie (Gamma-Knife) unterzogen. Das Meningeom dieses Patienten rezidierte nach 28 Monaten. Auch zwei weitere von den vier Tumoren aus demselben Kollektiv rezidierten. Nach erfolgter Operation eines Rezidivs wurden 10 der 25 Patienten einer Strahlentherapie zugeführt. Davon traten bei 50% (5) der Patienten abermals Rezidivtumoren auf.

Die postoperative Bestrahlung von Meningeomen findet vor allem dann Anwendung, wenn es sich histologisch um atypische und maligne Meningeome handelt oder wenn es bereits zu einem Rezidiv gekommen ist. Bestrahlt werden auch Tumore die aufgrund der anatomischen Lage nur subtotal reseziert werden konnten. Im Gegensatz zur stereotaktischen Strahlenbehandlung wird die konventionelle Bestrahlung von Meningeomen kontrovers diskutiert (Cloughsey *et al.*, 2001). Die konventionelle Bestrahlung sollte in Erwägung gezogen werden bei malignen Meningeomen, bei Meningeomen die sich aufgrund der anatomischen Lage einer kompletten chirurgischen Resektion entziehen, bei multipel auftretenden Rezidiven und bei inoperablen Meningeomen (Al-Mefty, 1991; Winkler *et al.*, 1998).

Für die Radiochirurgie bzw. die stereotaktischen Strahlentherapie konnte nachgewiesen werden, dass sie ebenso effizient ist wie die chirurgische Resektion nach Simpson Grad I (Pollock *et al.*, 2003). Treten bei den Patienten neurologische Symptome auf, ist eine Operation vorzuziehen um eine Dekompression zu erreichen. Um eine suffiziente Strahlendosis bei der stereotaktischen Strahlentherapie im Tumorgewebe erzielen zu können, ist die exakte Abgrenzung des Zielvolumens gegenüber den Risikostrukturen eine wichtige Voraussetzung. Auch eine genaue 3-dimensionale Lage und eine exakte reproduzierbare Position sind für die Durchführung einer stereotaktischen Strahlenbehandlung unumgänglich. Bei höhergradigen Meningeomen ist eine vollständige Resektion anzustreben und auch nach kompletter operativer Entfernung eine adjuvante Strahlentherapie durchzuführen (Thilmann *et al.*, 2004).

Bei subtotal resezierten Meningeomen und postoperativ erfolgter Bestrahlung werden Überlebensraten von 77% bis 89% nach 5 Jahren angegeben, bei denen es nicht zu einem weiteren Wachstum des Tumors gekommen ist (Barbaro *et al.*, 1987; Goldsmith *et al.*, 1994; Miralbell *et al.*, 1992). Lee berichtet von einer 93%-igen Tumorkontrollrate bei typischen

Meningeomen am Sinus cavernosus bei der Anwendung von stereotaktischer Radiochirurgie (Lee *et al.*, 2002). Insgesamt verzögern sowohl die konventionelle Bestrahlungstherapie als auch die stereotaktische Radiochirurgie das Wiederauftreten von Rezidivtumoren. Bei den atypischen und malignen Meningeomen ist eine erfolgreiche radiologische Behandlung nach wie vor schwierig (Dufour *et al.*, 2001; Goldsmith *et al.*, 1994; Ragel und Jensen, 2003).

5 ZUSAMMENFASSUNG

Anhand der klinischen Daten von 150 Patienten, die vom 1.1.1990 bis zum 30.08.2002 am Klinikum rechts der Isar an einem intrakraniellen Meningeom operiert wurden, erfolgte eine retrospektive Analyse und statistische Auswertung. Ziel der Arbeit war es mögliche Faktoren zu finden, die dafür verantwortlich gemacht werden können, dass es trotz erfolgreicher Entfernung des Meningeoms zu Rezidiven kommt. Das Ausmaß der Resektion wurde nach Simpson (1957) in die Grad I bis V eingeteilt.

Bei insgesamt 150 Patienten kam es bei 25 zu einem Rezidiv. Dies entspricht einer Rezidivrate von 16,7%. Die in der Literatur gefundenen Angaben zu Rezidivraten variieren zwischen 10% und 26%. Bei den meisten Studien konnte jedoch eine eindeutige Signifikanz für die Rezidiventstehung bei inkompletter Entfernung nachgewiesen werden. Eine statistisch eindeutige Signifikanz für ein gehäuftes auftreten von Rezidiven bei inkompletter Resektion konnte in unserer Untersuchung nicht gefunden werden. Eine Tendenz ist allerdings feststellbar. Aus diesen Gründen sollte, wenn möglich, bei der Resektion des Tumors ein möglichst großer Sicherheitsabstand eingehalten werden und die durale Ansatzstelle großzügig mitreseziert werden. Durch die Mitentfernung kleiner, außerhalb des Meningeoms gelegener Tumorzellnester kann die Rezidivwahrscheinlichkeit gesenkt werden.

Als weitere Faktoren für eine gehäufte Rezidiventstehung konnten in unserer Untersuchung der histologische Subtypus und der WHO Grad des Meningeoms festgestellt werden. Es fand sich sowohl beim atypischen und fibrösen Meningeom als auch bei den WHO Graden II und III ein statistisch signifikant erhöhtes Rezidivrisiko. Bisher wurden nur wenige Studien veröffentlicht, bei denen der histologische Subtypus als signifikanter Faktor für eine Rezidiventstehung gefunden werden konnte. Im Gegensatz dazu wird der WHO Grad in der Literatur als ein prognostischer Faktor für ein erneutes Tumorwachstum beschrieben.

Folgende histopathologische Faktoren werden in der Literatur als mögliche Einflussfaktoren für eine Rezidiventstehung beschrieben: Eine erhöhte Anzahl an Mitosen, eine Kernunförmigkeit, eine vermehrte Zellzahl, markante Kernkörperchen, eine Hypervaskularität, eine Infiltration von Knochen und Gehirn, papilläres Aussehen, Hämosiderinablagerungen und Nekrosen im Tumorgewebe. Bei der von uns durchgeführten Studie konnten als statistisch signifikante Risikofaktoren die Anzahl der Mitosen, der Gefäßreichtum im Meningeom und Nekrosen im Tumorgewebe nachgewiesen werden. Die Angaben in der Literatur zeigen statistisch gesichert ein erhöhtes Rezidivrisiko bei vermehrt auftretenden Mitosen und Nekrosen. Die Hypervaskularität des Meningeoms als Risikofaktor

für ein erneutes Wachstum konnte in der vorliegenden Untersuchung erstmals statistisch gesichert werden.

In Übereinstimmung mit der Literatur konnte in der vorliegenden Untersuchung keine Korrelation gefunden werden zwischen dem Alter und dem Geschlecht des Patienten, sowie dem Sitz des Tumors und dem Auftreten von Rezidiven. Auch ein signifikanter Effekt radiologischer Faktoren und der Strahlentherapie auf die Rezidivbildung konnte weder in unserer Untersuchung noch in der Literatur nachgewiesen werden.

In der Behandlung intrakranieller Meningeome spielt die Neurochirurgie nach wie vor die entscheidende Rolle. Alternative Behandlungsmöglichkeiten durch Bestrahlung oder stereotaktische Radiochirurgie sind Ausnahmefällen vorbehalten. In der Abschätzung der Rezidiventstehung nach erfolgter Meningeomentfernung spielen mehrere Faktoren eine Rolle: Die Wichtigsten sind nach wie vor das Ausmaß der primären Tumorentfernung und histologische Merkmale des Meningeoms. Mit Hilfe von cytogenetischen und molekularbiologischen Untersuchungen stehen für die Zukunft aussichtsreiche Möglichkeiten zur Verfügung um eine genauere Prognose treffen zu können.

Hinsichtlich der Schwächen der durchgeführten Untersuchung ist mit Sicherheit die geringe Zahl der Patienten zu nennen. Um statistisch eindeutiger Aussagen machen zu können wäre ein größeres Patientenkollektiv wünschenswert. Auch ergaben sich aufgrund des Beobachtungszeitraumes von 12 Jahren Schwierigkeiten in der Zuteilung der Meningeome zu einem bestimmten histologischem Subtypus, da die histologische Einteilung der Meningeome durch die WHO Änderungen unterworfen war. Ein weiterer Schwachpunkt der Studie lag in den stark schwankenden Nachbeobachtungszeiträumen der Patienten. Es konnte festgestellt werden, dass viele Patienten die Neurochirurgische Amblyanz am Klinikum rechts der Isar nicht regelmäßig aufsuchten. Möglicherweise erfolgten die notwendigen Kontrolluntersuchungen der Patienten heimatnah. Jedoch entziehen sich die Ergebnisse dieser Kontrollen unserer Kenntnis.

Um statistisch eindeutiger Aussagen treffen zu können wäre eine bessere Nutzung klinischer und epidemiologischer Krebsregister sinnvoll.

6 LITERATURVERZEICHNISS

ADEGBITE, A., KHAN, M.I., PAINE, K.W.E. UND TAN, L.K., THE RECURRENCE OF INTRACRANIAL MENINGIOMAS AFTER SURGICAL TREATMENT. *J. NEUROSURG.*, **58**, 51-56 (1983).

AL-MEFTY, O., *MENINGIOMAS*, RAVEN PRESS LTD., NEW YORK (1991).

AYERBE, J., LOBATO, R.D., CRUZ, J.D.L., ALDAY, R., RIVAS, J.J., GÓMEZ, P.A. UND CABRERA, RISK FACTORS PREDICTING RECURRENCE IN PATIENTS OPERATED ON FOR INTRACRANIAL MENINGIOMA. A MULTIVARIATE ANALYSIS. *ACTA NEUROCHIR. (WIEN)*, **141**, 921-932 (1999).

BARBARO, N., GUTIN, P. UND WILSON, C., RADIATION THERAPY IN THE TREATMENT OF PARTIALLY RESECTED MENINGIOMAS. *NEUROSURG.*, **20**, 525-528 (1987).

BLACK, P., CARROLL, R. UND ZHANG, J., THE MOLECULAR BIOLOGY OF HORMONE GROWTH FACTOR RECEPTOR IN MENINGIOMAS. *ACTA NEUROCHIR.*, **65**, 50-53 (1996).

BLANKENSTEIN, M., VERHEIJEN, F. UND JOCOBS, J., OCCURENCE, REGULATION, AND SIGNIFICANCE OF PROGESTERONE RECEPTORS IN HUMAN MENINGIOMA. *STEROIDS*, **65**, 795-800 (2000).

BÖKER, D.-K., MEURER, H. UND GULLOTTA, F., RECURRING INTRACRANIAL MENINGIOMAS. *J. NEUROSURG. SCI.*, **29**, 11-17 (1985).

BONDY, M. UND LIGON, B.L., EPIDEMIOLOGY AND ETIOLOGY OF INTRACRANIAL MENINGIOMAS: A REVIEW. *J. OF NEURO-ONCOL.*, **29**, 197-205 (1996).

BOROVICH, B. UND DORON, Y., RECURRENCE OF INTRACRANIAL MENINGIOMAS: THE ROLE PLAYED BY REGIONAL MULTICENTRICITY. *J. NEUROSURG.*, **64**, 58-63 (1986).

CASTILLO, G.C., MENINGIOMA, WWW.EMEDICINE.COM, BRAIN (2004).

CHAN, R. UND THOMPSON, G., MORBIDITY, MORTALITY, AND QUALITY OF LIFE FOLLOWING SURGERY FOR INTRACRANIAL MENINGIOMAS. *J. NEUROSURG.*, **60**, 52-60 (1984).

CHIN, L. UND HINTON, D., THE STANDARDIZED ASSESSMENT OF ARGYROPHILIC NUCLEOLAR ORGANIZER REGIONS IN MENINGEAL TUMORS. *J. NEUROSURG.*, **74**, 590-596 (1991).

CHIN, L.S., SZERLIP, N.J. UND REGINE, W.F., STEREOTACTIC RADIOSURGERY FOR MENINGIOMAS. *NEUROSURG. FOCUS*, **14** (2003).

CHRISTENSEN, D., LAURSEN, H. UND KLINKEN, L., PREDICTION OF RECURRENCE IN MENINGIOMAS AFTER SURGICAL TREATMENT. *ACTA NEUROPATHOL.*, **61**, 130-134 (1983).

CLOUGHSEY, T., SELCH, M.T. UND LIAU, L., BRAIN, MENINGIOMAS. *IN*: C.M. HASKELL UND J.S. BEREK (EDS.), *CANCER TREATMENT*, PP. 1129-1130, W. B. SAUNDERS COMPANY, PHILADELPHIA (2001).

CORNU, P., CHATELLIER, G., DAGREOU, F., CLEMENCEAU, S., FONCIN, J., RIVIREZ, M. UND PHILIPPON, J., INTRACRANIAL MENINGIOMAS IN ELDERLY PATIENTS. *ACTA NEUROCHIR. (WIEN)*, **102**, 98-102 (1990).

CUSHING, H., THE MENINGIOMAS (DURAL ENDOTHELIOMAS): THEIR SOURCE, AND FAVOURED SEATS OF ORIGIN. *BRAIN*, **45**, 282-316 (1922).

CUSHING, H. UND EISENHARDT, L., *MENINGIOMAS: THEIR CLASSIFICATION, REGIONAL BEHAVIOR, LIFE HISTORY AND SURGICAL END RESULTS.*, THOMAS, SPRINGFIELD (1938).

DE LA MONTE, S., FLICKINGER, J. UND LINGGOOD, R., HISTOPATHOLOGICAL FEATURES PREDICTING RECURRENCE OF MENINGIOMAS FOLLOWING SUBTOTAL RESECTION. *AM. J. SURG. PATHOL.*, **10**, 836-843 (1986).

DE MONTE, F., CURRENT MANAGEMENT OF MENINGIOMAS. *ONCOL.*, **9**, 83-100 (1996).

DICHIRO, G., HATAZAWA, J. UND KATZ, D., GLUCOSE UTILIZATION BY INTRACRANIAL MENINGIOMAS AS AN INDEX OF TUMOR AGGRESSIVENESS AND PROBABILITY OF RECURRENCE. *RADIOL.*, **164**, 521-526 (1987).

BSB DISTRIBUTION, SPSS, KOBLENZ (2001).

DUFOUR, H., MURACCIOLE, X., METELLUS, P., REGIS, J., CHINOT, O. UND GRISOLI, F., LONG-TERM TUMOR CONTROL AND FUNCTIONAL OUTCOME IN PATIENTS WITH CAVERNOUS SINUS MENINGIOMAS TREATED BY RADIOTHERAPY WITH OR WITHOUT PREVIOUS SURGERY: IS THERE AN ALTERNATIVE TO AGGRESSIVE TUMOR REMOVAL. *NEUROSURG.*, **48**, 285-296 (2001).

ENGELHARD, H.H., PROGRESS IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PATIENTS WITH MENINGIOMAS. *SURG. NEUROL.*, **55**, 89-101 (2001).

FAHLBUSCH, R. UND SCHOTT, W., PTERIONAL SURGERY OF MENINGIOMAS OF THE TUBERCULUM SELLAE AND PLANUM SPHENOIDALE: SURGICAL RESULTS WITH SPECIAL CONSIDERATION OF OPHTHALMOLOGICAL AND ENDOCRINOLOGICAL OUTCOMES. *J. NEUROSURG.*, **96**, 235-243 (2002).

FRIEND, K., CANCER AND THE POTENTIAL PLACE FOR GROWTH HORMONE RECEPTOR ANTAGONIST THERAPY. *GROWTH. HORM. IGF RES.*, **11** (SUPPL. A), S121-S123 (2001).

GARCIA-LUNA, PP., RELIMPIO, F., PUMAR, A., CLINICAL USE OF OCTROTIDE IN UNRESECTABLE MENINGIOMAS: A REPORT OF THREE CASES. *J. NEUROSURG. SCI.*, **37**, 237-241 (1993).

GINGSBERG, L.E., RADIOLOGY OF MENINGIOMAS. *J. OF NEURO-ONCOL.*, **29**, 229-238 (1996).

GOLDSMITH, B.J., WARA, W.M., WILSON, C.B. UND LARSON, D.A., POSTOPERATIVE IRRADIATION FOR SUBTOTALLY RESECTED MENINGIOMAS: A RETROSPECTIVE ANALYSIS OF 140 PATIENTS TREATED FROM 1967 TO 1990. *J. NEUROSURG.*, **80**, 195-201 (1994).

GONZALES, M., CLASSIFICATION OF BRAIN TUMOURS. *IN: A. KAYE AND L. ER (EDS.), BRAIN TUMOURS: AN ENCYCLOPEDIA APPROACH. VOL. 675, CHURCHILL LIVINGSTONE, EDINBURGH NEW YORK* (1995).

GUSKI, M. UND MARTIN, H., BEITRAG ZUR DIGNITÄT DER MENINGEOME. *ZBL. NEUROCHIRURGIE*, **45**, 219-232 (1984).

HADDAD, G., MENINGIOMA, WWW.EMEDICINE.COM (2002).

HADDAD, G. UND AL-MEFTY, O., MENINGIOMAS: AN OVERVIEW. *IN: R.S. WILKINS RH (ED.), NEUROSURGERY*, PP. 833-841, MCGRAW-HILL, NEW YORK (1996).

HARMS, V., *BIOMATHEMATIK, STATISTIK UND DOKUMENTATION.*, 6. ED., HARMS VERLAG, KIEL (1992).

HASHINO, T., NAGASHIMA, T. UND MUROVIC, J., PROLIFERATIVE POTENTIAL OF HUMAN MENINGIOMAS OF THE BRAIN: A CELL KINETIC STUDY WITH BROMODEOXYURIDINE. *CANCER*, **58**, 1466-1472 (1986).

HINTON, D., MOBBS, E.G., SIMA, A.A. UND HANNA, W., STEROID RECEPTORS IN MENINGIOMAS: A HISTOCHEMICAL AND BIOCHEMICAL STUDY. *ACTA NEUROPATHOL.*, **62**, 134-140 (1983).

HUNT, D.P.J., PREDICTING MENINGIOMA RECURRENCE. *CLIN. ONCOL.*, **11**, 398-404 (1999).

IDE, M., JIMBO, M. UND KUBO, O., PERITUMORAL BRAIN EDEMA AND CORTICAL DAMAGE BY MENINGIOMA. *ACTA NEUROCHIR. (SUPPL.)*, **60**, 369-372 (1994).

JÄÄSKELÄINEN, J., SEEMINGLY COMPLETE REMOVAL OF HISTOLOGICAL BENIGN INTRACRANIAL MENINGIOMA: LATE RECURRENCE RATE AND FACTORS PREDICTING RECURRENCE IN 657 PATIENTS. A MULTIVARIATE ANALYSIS. *SURG. NEUROL.*, **26**, 461-469 (1986).

JÄÄSKELÄINEN, J., HALTIA, M., LAASONEN, E., WAHLSTROM, T. UND VALTONEN, S., THE GROWTH RATE OF INTRACRANIAL MENINGIOMAS AND ITS RELATION TO HISTOLOGY. AN ANALYSIS OF 43 PATIENTS. *SURG. NEUROL.*, **24**, 165-172 (1985).

JAGADHA, V. UND DECK, H., MASSIV CEREBRAL EDEMA ASSOCIATED WITH MENINGIOMA. *CAN. J. NEUROL. SCI.*, **14**, 55-58 (1987).

JAN, M., BAZEZE, V., SAUDEAU, D., AUTRET, A., BERTRAND, P. UND GOUAZE, A., DEVENIR DE MENINGEOMES INTERCRIENS CHEZ L'ADULTE. *NEUROCHIR.*, **32**, 129-134 (1986).

JOHNSON, M., WOODARD, A., OKEDIJI, E., TOMS, S. UND ALLEN, G., LOVASTATIN IS A POTENT INHIBITOR OF MENINGIOMA CELL PROLIFERATION: EVIDENCE FOR INHIBITION OF MITOGEN ASSOCIATED PROTEIN KINASE. *J. OF NEURO-ONCOL.*, **56**, 133-142 (2002).

JOSEPH, E., SANDHYAMANI, S., RAO, M., NAIR, S. UND RADHKRIHNNAN, V., ATYPICAL MENINGIOMA: A CLINICOPATHOLOGICAL ANALYSIS. *NEUROL. INDIA*, **48**, 338-342 (2000).

KAMITANI, H., MASUZAWA, H., KANAZAWA, I. UND KUBO, T., RECURRENCE OF CONVEXITY MENINGIOMAS: TUMOUR CELLS IN THE ARACHNOID MEMBRANE. *SURG. NEUROL.*, **56**, 228-235 (2001).

KEPES, J., *MENINGIOMAS: BIOLOGY, PATHOLOGY, AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS.* , MASSON, NEW YORK (1982).

KLEIHUES, P., BURGER, P.C. UND SCHEITHAUER, B.W., *HISTOLOGICAL TYPING OF TUMOURS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM* (1993).

KNOPP, U. UND ARNOLD, H., OPERATIVE BEHANDLUNG BENIGNER INTRAKRANIELLER RAUMFORDERUNGEN. *DTSCH. ARZTEBL.*, **99**, 2854-2860 (2002).

KONDZIOLKA, D., FLICKINGER, J.C. UND PEREZ, B., JUDICIOUS RESECTION AND/OR RADIOSURGERY FOR PARASAGITTAL MENINGIOMAS: OUTCOME FROM A MULTICENTER REVIEW. *NEUROSURG.*, **43**, 405-414 (1998).

KURATSU, J.-I., KOCHI, M. UND USHIO, Y., INCIDENCE AND CLINICAL FEATURES OF ASYMPTOMATIC MENINGIOMAS. *J. NEUROSURG.*, **92**, 766-770 (2000).

KURLAND, L., SCHOENBERG, B. UND ANNEGERS, J., THE INCIDENCE OF PRIMARY INTRACRANIAL NEOPLASMS IN ROCHESTER, MINNESOTA, 1935-1977. *ANN. NY ACAD. SCI.*, **381**, 6-16 (1982).

LEE, J., NIRANJAN, A. UND MCINERNEY, J., STEREOTACTIC RADIO-SURGERY PROVIDING LONG-TERM TUMOR CONTROL OF CAVERNOUS SINUS MENINGIOMAS. *J. NEUROSURG.*, **97**, 65-72 (2002).

LIEU, A.-S. UND HOWNG, S.-L., INTRACRANIAL MENINGIOMAS AND EPILEPSY: INCIDENCE, PROGNOSIS AND INFLUENCING FACTORS. *EPIL. RESEARCH*, **38**, 45-52 (2000).

LIPPITZ, B., CREMERIUS, U., MAYFRANK, L., BERTALANFFY, H., RAOOFI, R., WEIS, J., BÖCKING, A., BÜLL, U. UND GILSBACH, J.M., PET-STUDY OF INTRACRANIAL MENINGIOMAS: CORRELATION WITH HISTOPATHOLOGY, CELLULARITY AND PROLIFERATION RATE. *ACTA NEUROCHIR.*, **65**, 108-111 (1996).

LOBATO, R., ALDAY, R., GOMEZ, P., RIVAS, J., DOMINGUEZ, J., CABRERA, A., MADERO, S. UND AYERBE, J., BRAIN OEDEMA IN PATIENTS WITH INTRACRANIAL MENINGIOMA. CORRELATION BETWEEN CLINICAL, RADIOLOGICAL, AND HISTOLOGICAL FACTORS AND THE PRESENCE AND INTENSITY OF OEDEMA. *ACTA NEUROCHIR.*, **138**, 485-493 (1996).

LOUIS, D.N., SCHEITHAUER, B.W., BUDKA, H., DEIMLING, A.V. UND KEPES, J.J., PATHOLOGY AND GENETICS OF TUMORS OF THE NERVOUS SYSTEM. *IN: P. KLEIHUES (ED.), MENINGIOMAS*, PP. 176-184, INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC PRESS), LYON (2000).

LUYKEN, C., HILDEBRANDT, G., KIRSCH, B., SCHEIDHAUER, K., KLUG, N., CLINICAL RELEVANCE OF SOMATOSTATIN RECEPTOR SCINTGRAPHY IN PATIENTS WITH SKULL BASE TUMOURS. *ACTA NEUROCHIR. [SUPPL]*, **65**, 102-104 (1996).

MAHMOOD, A., CACCAMO, D., TOMECEK, F. UND MALIK, G., ATYPICAL AND MALIGNANT MENINGIOMAS: A CLINOPATHOLOGICAL REVIEW. *NEUROSURG.*, **33**, 955-363 (1993).

MAHMOOD, A., QURESHI, N.H. UND MALIK, G.M., INTRACRANIAL MENINGIOMAS: ANALYSIS OF RECURRENCE AFTER SURGICAL TREATMENT. *ACTA NEUROCHIR. (WIEN)*, **126**, 53-58 (1994).

MATHIESEN, T., LINQUIST, C., KIHLSSTRÖM, L. UND KARLSSON, B., RECURRENCE OF CRANIAL BASE MENINGIOMAS. *NEUROSURG.*, **39**, 2-9 (1996).

MCCUTCHEON, I.E., THE BIOLOGY OF MENINGIOMAS. *J. OF NEURO-ONCOL.*, **29**, 207-216 (1996).

MELAMED, S., SAHAR, A. UND BELLER, A., THE RECURRENCE OF INTRACRANIAL MENINGIOMAS. *NEUROCHIR. (STUTTG.)*, **22**, 47-51 (1979).

MILLER, D.C., PREDICTING RECURRENCE OF INTRACRANIAL MENINGIOMAS. *NEUROSURG. CLIN. OF NORTH. AMERICA*, **5**, 193-200 (1994).

MIRALBELL, R., LINGOOD, R. UND DE LA MONTE, S., THE ROLE OF RADIOTHERAPY IN THE TREATMENT OF SUBTOTALLY RESECTED BENIGN MENINGIOMAS. *J. OF NEURO-ONCOL.*, **13**, 157-164 (1992).

MIRIMANOFF, R.O., DOSORETZ, D.E., LINGGOOD, R.M., OJEMANN, R.G. UND MARTUZA, R.L., MENINGIOMA: ANALYSIS OF RECURRENCE AND PROGRSSION FOLLOWING NEUROSURGICAL RESECTION. *J. NEUROSURG.*, **62**, 18-24 (1985).

MONDAN, B., BAIDATZ, D., MART, H., STEINITZ, R. UND LEVIN, S., RADIATION INDUCED HEAD AND NECK TUMOURS. *LANCET*, **1**, 277-279 (1974).

NAKANO, T., ASANO, K., MIURA, H., ITOH, S. UND SUZUKI, S., MENINGIOMAS WITH BRAIN EDEMA: RADIOLOGICAL CHARACTERISTICS ON MRI AND REVIEW OF THE LITERATURE. *CLIN. IMAGING*, **26**, 243-249 (2002).

NAKASU, S., NAKASU, Y., NAKAJIMA, M., MATSUDA, M. UND HANDA, J., PREOPERATIVE IDENTIFICATION OF MENINGIOMAS THAT ARE HIGHLY LIKELY TO RECUR. *J. NEUROSURG.*, **90**, 455-462 (1999).

NAUMANN, M. UND MEIXENSBERGER, J., FACTORS INFLUENCING MENINGIOMA RECURRENCE RATE. *ACTA NEUROCHIR.*, **107**, 108-111 (1990).

NEIB, A., SPSS, STATISTIK-SOFTWARE-KURS FÜR MEDIZINER. *INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE STATISTIK UND EPIDEMIOLOGIE DER TECHNISCHEN UNIVERSITÄT MÜNCHEN.*, **6**. (2002).

NIEDERMAYER, I., KOLLES, H., HENN, W., ZANG, K.D., STEUDEL, W.-I. UND FEIDEN, W., MENINGEOME: KLASSIFIKATION UND GRADING. *DER PATHOLOGE*, **18**, 353-358 (1997).

OHTA, M., IWAKI, T., KITAMOTO, T., TAKESHITA, I., TATEISHI, J. UND FUKUI, M., MIB1 STAINING INDEX AND HISTOLOGICAL FEATURES IN MENINGIOMAS. *CANCER*, **74**, 3176-3189 (1994).

PALMA, L., CELLI, P., FRANCO, C., CERVONI, L. UND CANTORE, G., LONG-TERM PROGNOSIS FOR ATYPICAL AND MALIGNANT MENINGEOMAS: A STUDY OF 71 SURGICAL SERIES. *J. NEUROSURG.*, **86**, 793-800 (1997).

PERCY, A., ELVEBACK, L., OKAZAKI, H. UND KURLAND, L., NEOPLASMS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM: EPIDEMIOLOGIC CONSIDERATIONS. *NEUROL.*, **22**, 40-48 (1972).

PERRY, A., STAFFORD, S.L., SCHEITHAUER, B.W., SUMAN, V.J. UND LOHSE, C.M., MENINGIOMA GRADING: AN ANALYSIS OF HISTOLOGIC PARAMETERS. *AM. J. SURG. PATHOL.*, **21**, 1455-1465 (1997).

POLLOCK, B., STAFFORD, S., UTTER, A., GIANNINI, C. UND SCHREINER, S., STEREOTACTIC RADIOSURGERY PROVIDES EQUIVALENT TUMOR CONTROL TO SIMPSON GRADE I RESECTION FOR PATIENTS WITH SMALL-TO MEDIUM-SIZE MENINGIOMAS. *INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS.*, **55**, 1000-1005 (2003).

POLLOCK, B.E., STEREOTACTIC RADIOSURGERY FOR INTRACRANIAL MENINGIOMAS: INDICATIONS AND RESULTS. *NEUROSURG. FOCUS*, **14** (2003).

PRESTON-MARTIN, S., MACK, W. UND HENDERSON, B., RISK FACTORS FOR GLIOMAS AND MENINGIOMAS IN MALES IN LOS ANGELES COUNTY. *CANCER RESEARCH*, **49**, 6137-6143 (1989).

RADNER, H., BLÜMCKE, I., REIFENBERGER, G. UND WIESTLER, O.D., DIE NEUE WHO-KLASSIFIKATION DER TUMOREN DES NERVENSYSTEMS 2000. *DER PATHOLOGE*, **23**, 260-283 (2002).

RAGEL, B. UND JENSEN, R.L., NEW APPROACHES FOR THE TREATMENT OF REFRACTORY MENINGIOMAS. *CANCER CONTROL*, **10**, 148-158 (2003).

RANSOHOFF, J., INTRODUCTION TO MENINGIOMAS. *NEUROSURG. CLIN. OF NORTH AMERICA*, **5**, 191-192 (1994).

ROBERTI, F., SEKHAR, L., KALAVAKONDA, C. UND WRIGHT, D., POSTERIOR FOSSA MENINGIOMAS: SURGICAL EXPERIENCE IN 161 CASES. *SURG. NEUROL.*, **56**, 8-20 (2001).

ROSENTHAL, M., ASHLEY, D. UND CHER, L., TREATMENT OF HIGH RISK OR RECURRENT MENINGIOMAS WITH HYDROXYUREA. *J. CLIN. NEUROSCI.*, **9**, 156-158 (2002).

SAMII, M., TATAGIBA, M. UND MONTEIRO, M.L., MENINGIOMAS INVOLVING THE PARASELLAR REGION. *ACTA NEUROCHIR.*, **65**, 63-65 (1996).

SCHIRMER, M., *NEUROCHIRURGIE*, 9. AUFLAGE, U&S - VERLAG, MÜNCHEN (1998).

SCHMIDEK, H., *MENINGIOMAS AND THEIR SURGICAL TREATMENT*, SAUNDERS, PHILADELPHIA (1991).

SCHRELL, U., RITTIG, M. UND ANDERS, M., HYDROXYUREA FOR TREATMENT OF UNRESECTABLE ANA RECURRENT MENINGIOMAS. II. DECREASE IN THE SIZE OF MENINGIOMAS IN PATIENTS TREATED WITH HYDROXYUREA. *J. NEUROSURG.*, **86**, 840-844 (1997).

SCHRELL, U.M.H., NOMIKOS, P., SCHRAUZER, T., ANDERS, M., MARSCHALEK, R., ADAMS, E.F. UND FAHLBUSCH, R., HORMONAL DEPENDENCY OF CEREBRAL MENINGIOMAS. *ACTA NEUROCHIR.*, **65**, 54-57 (1996).

SCHULZ, S., PAULI, SU., SCHULZ, S., IMMUNHISTOCHEMICAL DETERMINATION OF FIVE SOMATOSTATIN RECEPTORS IN MENINGIOMA REVEALS FREQUENT OVEREXPRESSION OF SOMATOSTATIN RECEPTOR SUBTYPE SST2A. *CLIN. CANCER RES.* **6** 1865-1874 (2000).

SEKHAR, L.N., PATEL, S., CUSIMANO, M., WRIGHT, D.C., SEN, C.N. UND BANK, W.O., SURGICAL TREATMENT OF MENINGIOMAS INVOLVING THE CAVERNOUS SINUS: EVOLVING IDEAS BASED ON A TEN YEAR EXPERINCE. *ACTA NEUROCHIR.*, **65**, 58-62 (1996).

SHIBUYA, M., HOSHINO, T. UND ITO, S., MENINGIOMAS: CLINICAL IMPLICATIONS OF A HIGH PROLIFERATIVE POTENTIAL DETERMINED BY BROMODEOXYURIDINE LABELING. *NEUROSURG.*, **30**, 494-498 (1992).

SIMPSON, D., THE RECURRENCE OF INTRACRANIAL MENINGIOMAS AFTER SURGICAL TREATMENT. *J NEUROL. NEUROSURG. PSYCHIAT.*, **20**, 22-39 (1957).

SOLLMANN, W.-P. UND SENS, F.-M., PERISELLAR MENINGIOMAS: SURGERY, COMPLICATIONS AND PREDICTING FACTORS. *IN: C.R. STERKERS J. M., STERKERS O. (ED.), ACOUSTIC NEUROMA AND SKULL BASE SURGERY*, PP. 719-722, PARIS (1995).

STEUDEL, W.I., FELD, R., HENN, W. UND ZANG, K.D., CORRELATION BETWEEN CYTOGENETIC AND CLINICAL FINDINGS IN 215 HUMAN MENINGIOMAS. *ACTA NEUROCHIR. (SUPPL)*, **65**, 73-76 (1996).

SUTHERLAND, G., FLORELL, R. UND LOUW, D., EPIDEMIOLOGY OF PRIMARY INTRACRANIAL NEOPLSAMS IN MANITOBA , CANADA. *CAN. J. NEUROL. SCI.*, **14**, 586-592 (1987).

THILMANN, C., SCHULZ-ERTNER, D., UNTERBERG, A., WANNENMACHER, M. UND DEBUS, J., STEREOTAKTISCHE STRAHLENBEHANDLUNG SCHÄDELBASISNAHER MENINGEOME UND SCHWANNOME. *DTSCH. ÄRZTEBL.*, **101**, 1022-1026 (2004).

VERHEGGEN, R., FINKENSTAEDT, M., BOCKERMANN, V. UND MARAKAKIS, E., ATYPICAL AND MALIGNANT MENINGIOMAS: EVALUATION OF DIFFERENT RADIOLOGICAL CRITERIA BASED ON CT AND MRI. *ACTA NEUROCHIR.*, **65**, 66-69 (1996).

VERHEGGEN, R., MARKAKIS, E., MÜHLENDYCK, H. UND FINKENSTAEDT, M., SYMPTOMATOLOGY, SURGICAL THERAPY AND POSOPERATIVE RESULTS OF SPHENOORBITAL, INTRAORBITAL-INTRACANALICULAR AND OPTIC SHEATH MENINGIOMAS. *ACTA NEUROCHIR.*, **65**, 95-98 (1996).

WAGA, S., YAMASHITA, J. UND HANDA, H., RECURRENCE OF MENINGIOMAS. *NEUROL. MED. CHIR.*, **17**, 203-208 (1977).

WALKER, A., ROBINS, M. UND WEINFELD, F., EPIDEMIOLOGY OF BRAIN TUMOURS: THE NATIONAL SURVEY OF INTRACRANIAL NEOPLASMS. *NEUROL.*, **35**, 219-226 (1985).

WINKLER, C., DORNFELD, S., SCHWARZ, R., FRIEDRICH, S. UND BAUMANN, M., ERGEBNISSE DER STRAHLENTHERAPIE BEI MENINGEOMEN MIT HOHEM REZIDIVRISIKO. *STRAHLENTHER. ONKOL.*, **174**, 624-628 (1998).

YAMASHITA, J., HANDA, H., IWAKI, K. UND ABE, M., RECURRENCE OF INTRACRANIAL MENINGIOMAS, WITH SPECIAL REFERENCE TO RADIOTHERAPY, *AM. J. NEURORADIOL.*, **6**, 149-157 (1985).

YAO, Y., CLINICOPATHOLOGIC ANALYSIS OF 615 CASES OF MENINGEOMA WITH SPECIAL REFERENCE TO RECURRENCE. *J. FORMOS MED. ASSOC.*, **93**, 145-152 (1994).

ZIMMERMANN, H., BRAIN TUMOURS: THEIR INCIDENCE AND CLASSIFICATION IN MAN AND THEIR EXPERIMENTAL PRODUCTION. *ANN. NY. ACAD. SCI.*, **159**, 337-359 (1969).

ZÜLCH, K., *HISTOLOGIC TYPING OF TUMOURS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM. INTERNATIONAL HISTOLOGICAL CLASSIFICATION OF TUMOURS.* , 21 ED., WORLD HEALTH ORGANIZATION. SPRINGER, BERLIN HEIDELBERG NEW YORK (1979).

7 ANHANG

Erhebungsbogen:

Name: Vorname: Geb.Dat.:

Geschl.: Lfd.Nr.:

Anamnesedauer: 1Wo / 1Mo / 3Mo / 6Mo / 1Jahr / >1Jahr

Symptomatik und Klinik prä-OP:

Kopfschmerz	<input type="checkbox"/>	Verwirrtheit	<input type="checkbox"/>	Stauungspapille	<input type="checkbox"/>
psych.Veränderung	<input type="checkbox"/>	Schverschlechterung	<input type="checkbox"/>	Merkfähigkeitsstörung	<input type="checkbox"/>
Übelkeit/Erbrechen	<input type="checkbox"/>	Sprachstörungen	<input type="checkbox"/>	Schwindel	<input type="checkbox"/>
Müdigkeit	<input type="checkbox"/>	epileptische Anfälle	<input type="checkbox"/>	sonst. _____	<input type="checkbox"/>
Gangstörung: Hemiparese	<input type="checkbox"/>				
Koordination	<input type="checkbox"/>				

Initialsymptom:

Begleiterkrankung: keine	<input type="checkbox"/>	Lebererkrankung	<input type="checkbox"/>
Hypertonus	<input type="checkbox"/>	Nierenerkrankung	<input type="checkbox"/>
Adipositas	<input type="checkbox"/>	Diabetes	<input type="checkbox"/>
Herzerkrankung	<input type="checkbox"/>	Varikosis	<input type="checkbox"/>
Lungenerkrankung	<input type="checkbox"/>		

Medikation(prä-OP):

Dexamethason(Fortecortin): ja / nein
Antikonvulsiva: ja / nein
als Dauermedikation: ja / nein

Diagnostik(CT):

Größe: klein(<5cm)/groß(>5cm) OP / CT

Konvexität	<input type="checkbox"/>	Tentorium	<input type="checkbox"/>
Falx/Parasagittal	<input type="checkbox"/>	Clivus	<input type="checkbox"/>
Keilbeinflügel	<input type="checkbox"/>	Orbita	<input type="checkbox"/>
Sella	<input type="checkbox"/>		
Olfaktorius	<input type="checkbox"/>	Sonst. _____	<input type="checkbox"/>

Verkalkung	ja / nein
Mittellinienverlagerung	ja / nein
Hyperostose	ja / nein
Osteolyse	ja / nein
Ventrikelsystem:	mittelständig / verlagert
Seitenventrikel:	erweitert / komprimiert
Kontrastverstärkung(KM):	ja / nein
Hypodense Bereiche im Tumor:	ja / nein
Ödem:	kein / angedeutet perifokal / mäßig ausgeprägt / ausgedehnt

Angiographie: Versorgung über _____

Interna	ja/nein
Externa	ja/nein
Vertebralart.	ja/nein
Beide Seiten	ja/nein

OP-Datum(1.Op):

Meningeomanzahl:

Kraniotomieverfahren: osteoplastisch
osteoklastisch
palakoplastik

Infiltration: Dura
Knochen
Sinus
Falx
Tentorium
Gehirn

Sinus: frei
infiltriert

Resektion(nach Simpson): I II III IV V

TU-Histologie Nr.: WHO:

meningotheelial	<input type="checkbox"/>	fibrous	<input type="checkbox"/>	transitional	<input type="checkbox"/>	psammomatous	<input type="checkbox"/>
microcystic	<input type="checkbox"/>	secretory	<input type="checkbox"/>	clear cell	<input type="checkbox"/>	choroid	<input type="checkbox"/>
metaplastic	<input type="checkbox"/>	atypical	<input type="checkbox"/>	papillary	<input type="checkbox"/>		
anaplastic	<input type="checkbox"/>	lymphoplasmacyte-rich	<input type="checkbox"/>				

Mitosen: normal / vermehrt
Gefäßreichtum: abwesend / leicht / mäßig / massiv
Zelldichte: abwesend / leicht / mäßig / intensiv
Nuclear pleomorphism: ja / nein
Nekrosen: ja / nein
Psammomkörper: ja / nein
unscharfe Zytoplasmagrenzen: ja / nein
Tumorbeschaffenheit: weich / hart

Datum der Entlassung aus RdI:

Symptome bei Entlassung:

Kopfschmerz	<input type="checkbox"/>	Verwirrtheit	<input type="checkbox"/>	Stauungspapille	<input type="checkbox"/>
psych.Veränderung	<input type="checkbox"/>	Sehverschlechterung	<input type="checkbox"/>	Merkfähigkeitsstörung	<input type="checkbox"/>
Übelkeit/Erbrechen	<input type="checkbox"/>	Sprachstörungen	<input type="checkbox"/>	Schwindel	<input type="checkbox"/>
Müdigkeit	<input type="checkbox"/>	epileptische Anfälle	<input type="checkbox"/>	sonst. _____	<input type="checkbox"/>
Gangstörung: Hemiparese	<input type="checkbox"/>				
Koordination	<input type="checkbox"/>				

Besserung der Symptome: nein / mäßig / stark / keine Symptome

Medikamentengabe(post-OP):

Dexamethason ja / nein
Antikonvulsiva: ja / nein
als Dauermedikation: ja / nein

Datum der Entlassung aus AHB:

Symptome bei Entlassung:

Kopfschmerz	<input type="checkbox"/>	Verwirrtheit	<input type="checkbox"/>	Stauungspapille	<input type="checkbox"/>
psych.Veränderung	<input type="checkbox"/>	Sehverschlechterung	<input type="checkbox"/>	Merkfähigkeitsstörung	<input type="checkbox"/>
Übelkeit/Erbrechen	<input type="checkbox"/>	Sprachstörungen	<input type="checkbox"/>	Schwindel	<input type="checkbox"/>
Müdigkeit	<input type="checkbox"/>	epileptische Anfälle	<input type="checkbox"/>	sonst. _____	<input type="checkbox"/>
Gangstörung: Hemiparese	<input type="checkbox"/>				
Koordination	<input type="checkbox"/>				

Besserung der Symptome: nein / mäßig / stark / keine Symptome

Bestrahlung: nein / ja >:

Komplikationen / Revisionen post OP(Grund) :

Kontrollen:

Besserung der Symptome: nein / mäßig / stark / keine Symptome

Rezidiv

Rezidiv-OP Datum:

Meningeomanzahl:

Rezidivfeststellung:

Anamnesedauer: 1Wo / 1Mo / 3Mo / 6Mo / 1Jahr / >1Jahr

Symptomatik und Klinik prä-OP:

Kopfschmerz	<input type="checkbox"/>	Verwirrtheit	<input type="checkbox"/>	Stauungspapille	<input type="checkbox"/>
psych. Veränderung	<input type="checkbox"/>	Sehverschlechterung	<input type="checkbox"/>	Merkfähigkeitsstörung	<input type="checkbox"/>
Übelkeit/Erbrechen	<input type="checkbox"/>	Sprachstörungen	<input type="checkbox"/>	Schwindel	<input type="checkbox"/>
Müdigkeit	<input type="checkbox"/>	epileptische Anfälle	<input type="checkbox"/>	sonst. _____	<input type="checkbox"/>
Gangstörung: Hemiparese	<input type="checkbox"/>				
Koordination	<input type="checkbox"/>				

Initialsymptom:

Begleiterkrankung:	keine	<input type="checkbox"/>	Lebererkrankung	<input type="checkbox"/>
	Hypertonus	<input type="checkbox"/>	Nierenerkrankung	<input type="checkbox"/>
	Adipositas	<input type="checkbox"/>	Diabetes	<input type="checkbox"/>
	Herzerkrankung	<input type="checkbox"/>	Varikosis	<input type="checkbox"/>
	Lungenerkrankung	<input type="checkbox"/>		

Medikation(prä-OP):

Dexamethason(Fortecortin): ja / nein
Antikonvulsiva: ja / nein
als Dauermedikation: ja / nein

Diagnostik(CT):

Größe: klein(<5cm)/groß(>5cm) OP / CT

Konvexität	<input type="checkbox"/>	Tentorium	<input type="checkbox"/>
Falx/Parasagittal	<input type="checkbox"/>	Clivus	<input type="checkbox"/>
Keilbeinflügel	<input type="checkbox"/>	Orbita	<input type="checkbox"/>
Sella	<input type="checkbox"/>		
Olfaktorius	<input type="checkbox"/>	Sonst. _____	<input type="checkbox"/>

Verkalkung	ja / nein
Mittellinienverlagerung	ja / nein
Hyperostose	ja / nein
Osteolyse	ja / nein
Ventrikelsystem:	mittelständig / verlagert
Seitenventrikel:	erweitert / komprimiert
Kontrastverstärkung(KM):	ja / nein
Hypodense Bereiche im Tumor:	ja / nein
Ödem:	kein / angedeutet perifokal / mäßig ausgeprägt / ausgedehnt

Angiographie: Versorgung über _____

Interna	ja/nein
Externa	ja/nein
Vertebralart.	ja/nein
Beide Seiten	ja/nein

Kraniotomieverfahren: osteoplastisch
osteoklastisch
palakoplastik

Infiltration: Dura
Knochen
Sinus
Falx
Tentorium
Gehirn

Sinus: frei
infiltriert

8 DANKSAGUNG

Ich danke Frau Professor Trappe, Direktorin der neurochirurgischen Klinik für die Vergabe des Themas meiner Arbeit. Ebenso danke ich Herrn Priv.-Doz. Dr. Frank für die sehr gute Betreuung und die unkomplizierte Hilfe bei der Erstellung der Arbeit. Auch den Assistenzärzten der Neurochirurgie möchte ich danken, die sich immer sehr hilfsbereit zeigten.

Ferner danke ich Herrn Priv.-Doz. Dr. Wagenpfeil und Frau Hollweck vom Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie, die mich in der statistischen Auswertung der erhobenen Daten unterstützten.