

**Aus dem Zentrum für Neurologie der Universität Tübingen  
Neurologische Klinik und Hertie-Institut für klinische Hirnforschung**

**Kommissarischer Leiter: Professor Dr. A. Melms**

**Abteilung Allgemeine Neurologie**

**Kommissarischer Ärztlicher Direktor: Professor Dr. A. Melms**

**Der Spontanverlauf nichtoperierter  
Meningeome**

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

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

**vorgelegt von**

**Eva Wohlleber**

**aus**

**Rottweil**

**2008**

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1.Berichterstatter: Professor Dr. U. Herrlinger

2.Berichterstatter: Professor Dr. R. Meyermann

***Für meine Eltern***



## **INHALTSVERZEICHNIS:**

### **TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS:**

<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
1.1. Epidemiologie und Pathophysiologie	1
1.2 Klinik	5
1.3 Diagnostik	6
1.4. Therapie	8
1.5 Prognose	10
1.6. Ziel dieser Arbeit	11
<b>2. PATIENTEN UND METHODEN</b>	<b>13</b>
2.1 Patientenpopulation	13
2.2 Progression	16
2.3 Statistische Methoden	17
<b>3. ERGEBNISSE</b>	<b>19</b>
3.1 Patientenpopulation	19
3.2 Begleiterkrankungen	19
3.3 Befunde bei Erstdiagnose	20
3.4 Diagnosestellung	27
3.5 Krankheitsverlauf	28
3.5.1 Gründe für Therapieverzicht	28
3.5.2 Progressionen	30
3.6 Progressionsfreies Überleben	37

<b>3.7 Todesursachen</b>	<b>41</b>
<b>3.8 Prognostische Faktoren</b>	<b>41</b>
3.8.1 Univariate Analyse	41
3.8.2 Multivariate Analyse	43
<b>4. DISKUSSION</b>	<b>44</b>
<b>4.1 Allgemeines</b>	<b>44</b>
<b>4.2 Patientenpopulation</b>	<b>45</b>
<b>4.3 Diagnosestellung</b>	<b>47</b>
<b>4.4 Befunde bei Erstdiagnose</b>	<b>48</b>
<b>4.5 Krankheitsverlauf und Progressionen</b>	<b>52</b>
<b>4.6 Progressionsfreies Überleben und Follow-up</b>	<b>56</b>
<b>4.7 Prognostische Faktoren</b>	<b>57</b>
<b>4.8 Abschließende Wertung</b>	<b>59</b>
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>61</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>63</b>
<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>64</b>
<b>DANKSAGUNG</b>	<b>71</b>
<b>LEBENS LAUF</b>	<b>73</b>

## **Tabellen- und Abbildungsverzeichnis:**

Abbildung 1:	Beispiel eines Meningeombefundes im MRT (Falxmeningeom) .	7
Abbildung 2:	Symptomverteilung bei Erstdiagnose.....	21
Abbildung 3:	Symptome und Lokalisation .....	22
Abbildung 4:	Alter und Lokalisation.....	26
Abbildung 5:	Bildgebung bei Erstdiagnose .....	27
Abbildung 6:	Gründe für initialen Verzicht auf Therapie.....	29
Abbildung 8:	Verlauf.....	33
Abbildung 9:	Lokalisation und Progression .....	35
Abbildung 10:	PFS 1 der gesamten Patientenpopulation.....	38
Abbildung 11:	PFS der radiologisch progredienten Patienten .....	39
Abbildung 12:	PFS 1 bei symptomatischen und asymptomatischen Patienten	40
Tabelle 1:	WHO-Klassifikation meningealer Tumore (2007).....	3
Tabelle 2:	Befunde bei Erstdiagnose .....	31
Tabelle 3:	Übersicht der Progression 1.....	31
Tabelle 4:	Symptomverteilung bei Progression 1.....	41
Tabelle 5:	Univariate und Multivariate Cox-Regressions-Analyse .....	42





# 1. Einleitung

## 1.1. Epidemiologie und Pathophysiologie

Meningeome zählen zu den häufigsten Tumoren des zentralen Nervensystems und machen unter ihnen bei Männern 15%, bei Frauen 30% der Erkrankungen aus (Rohringer et al., 1989). In Autopsieserien fand sich bei den über 80-jährigen in 6,2% der Fälle ein bis dahin asymptomatisches Meningeom (Westphal, M. 2003).

Da die Tumoren von den arachnoidalen Deckzellen ausgehen, werden sie zu den extrazerebralen Tumoren gerechnet und unterscheiden sich somit von den hirneigenen Tumoren, die ihren Ursprung von Zellen des Hirnparenchyms, wie z.B. den Glia- oder Nervenzellen nehmen. Intrazerebrale Meningeome treten kaum auf. Sie befinden sich in der Regel innerhalb des Ventrikelsystems.

Bei Meningeomen handelt es sich um meist gutartige, langsam wachsende Tumore, die in der Regel das angrenzende Hirngewebe verdrängen. Gelegentlich kann es aber auch zu einer Invasion des umliegenden ZNS-Parenchyms kommen. Im Bereich des benachbarten Schädelknochens dagegen führen Meningeome nicht selten zu Infiltrationen. Vor allem im Bereich des Os sphenoidale wird auch eine plaqueförmige Ausbreitung beobachtet, wobei das Meningeom Teile der Dura mater flächenhaft überzieht.

Meningeome können im intrakraniellen sowie intraspinalen Bereich überall entstehen. Charakteristische Lokalisationen sind die Falx cerebri, die Dura mater im Bereich der Konvexität, die Frontobasis, der Keilbeinflügel, die basalen Zisternen und der Kleinhirnbrückenwinkel (Wiestler and Reifenberger, 2003).

Im Gegensatz zu anderen Tumoren des ZNS, die eher das männliche Geschlecht bevorzugen, kommen Meningeome bei Frauen mehr als doppelt so häufig vor. In diesem Zusammenhang wird ein möglicher Einfluss von Hormonen wie Progesteron oder Östrogen immer wieder kontrovers diskutiert.

Die Inzidenz von Meningeomen steigt mit dem Lebensalter an und erreicht ihr Maximum nach der fünften Lebensdekade (Louis et al., 2000). Dabei wird für

Männer ein Gipfel der Inzidenz in der siebten Dekade mit 6,0 pro 100.000 und bei Frauen in der achten Dekade mit 7,5 pro 100.000 angegeben (Bondy and Ligon, 1996; Haddad and Al-Mefty, 1996). Nur knapp 2% aller Meningeome finden sich bei Kindern unter 15 Jahren, diese zeigen keine Präferenz für das weibliche Geschlecht (Fleischhack and Bode, 2003).

Bei ca. 2% der Meningeompatienten bilden sich multiple Meningeome, wobei das Auftreten mehrerer Meningeome zum Teil mit der Neurofibromatose Typ II assoziiert ist. Analysen des NF2-Gens ergaben bei ungefähr der Hälfte der multiplen Meningeome identische Mutationen dieses Gens, was auf einen monoklonalen Ursprung hinweist (von Deimling et al., 1995). Diese Patienten wiesen allerdings keine Keimbahnmutation des NF2-Gens auf. Das Auftreten multipler Meningeome stellt daher keine Variante der Neurofibromatose Typ II dar. Die Entstehung solcher klonaler Tumore wird entweder in einer Ansiedlung von subarachnoidal verschleppten Tumorzellen oder der embryonalen Entstehung eines genetischen Mosaiks vermutet. (Stangl et al., 1997).

Die Ätiologie der Meningeome ist weitgehend unklar. Zu den Risikofaktoren werden genetische Disposition, wie im Beispiel der Neurofibromatose Typ II und Bestrahlung im Schädelbereich gerechnet (Sadetzki et al., 2002). Die genetische Disposition zeigte sich in manchen Fällen mittels zytogenetischer Untersuchungen, die einen Verlust des Chromosoms 22 oder eine Deletion innerhalb des Locus für die Neurofibromatose auf diesem Chromosom nachweisen konnten (Collins et al., 1990).

Ein Einfluss hormoneller Faktoren auf die Entstehung und die Proliferationsrate von Meningeomen ist immer wieder in Diskussion und wird durch den Nachweis von Progesteronrezeptoren bei fast allen und Östrogenrezeptoren bei etwa 50% der Meningeome gestützt (Halper et al., 1989). Auch die bei einigen Patientinnen beobachtete Wachstumsbeschleunigung des Meningeoms während der Schwangerschaft ließ lange Zeit einen hormonellen Einfluss auf das Wachstum von Meningeomen vermuten (Bickerstaff et al., 1958). Versuche, das Tumorwachstum mit entsprechenden Antagonisten zu

beeinflussen, waren jedoch wenig erfolgsversprechend (Jaaskelainen et al., 1986; Adams et al., 1990). Eine mögliche Erklärung für das rasche Wachstum mancher Meningeome während der Schwangerschaft bieten die von der Plazenta gebildeten Wachstumshormone, unter anderem Analoge des Epidermal Growth Factor (EGF), durch die eine Wachstumsstimulation von Meningeomzellen *in vitro* nachgewiesen werden konnte (Adams et al., 1990). Auch ein Zusammenhang zwischen Schädel-Hirn-Traumata und dem Auftreten von Meningeomen wird immer wieder diskutiert. Lange Zeit sprachen viele Studien zu dieser Frage eindeutig gegen einen solchen Zusammenhang (Cushing and Eisenhardt, 1938; Choi et al., 1970; Annegers et al., 1979). In neueren Arbeiten zeigte sich aber immer wieder ein signifikant häufigeres Auftreten von Meningeomen bei Patienten, die in ihrer Vorgeschichte ein oder mehrere Schädel-Hirn-Traumata aufwiesen (Preston-Martin et al., 1997; Phillips et al., 2002; Monteiro et al., 2006).

Gemäß der Weltgesundheitsorganisation (WHO) werden Meningeome histologisch in drei Gruppen unterteilt. Die aktuelle Einteilung der histologischen Subtypen gemäß der Klassifikation von Tumoren des Zentralen Nervensystems im Rahmen der vierten Ausgabe der WHO von 2007 ist in Tabelle 1 dargestellt (Louis et al., 2007).

<b>Tumorgrad</b>	<b>Histologische Subtypen</b>
<b>I</b>	meningothelial, fibroblastisch, transitional, psammomatös, angiomatös, mikrozystisch, sekretorisch, lymphoplasmazellreich, metaplastisch, Hämangioblastom
<b>II</b>	atypisch, klarzellig, chordoid, Hämangiopericytom
<b>III</b>	anaplastisch, rhabdoid, papillär, anaplastisches Hämangiopericytom

**Tabelle 1: WHO-Klassifikation meningealer Tumore (2007)**

WHO-Grad I bildet mit über 90% die Hauptgruppe (Whittle et al., 2004). Die häufigsten Vertreter dieser Gruppe sind das meningotheliomatöse und das fibroblastische Meningeom.

Meningeome, die sich durch aggressiveres Wachstum auszeichnen, werden dem WHO-Grad II zugeordnet. Dieser Typ neigt zu einer höheren Rezidivrate als Meningeome vom WHO-Grad I.

Ca. 2-3% aller Meningeome gehören dem WHO-Grad III an. Sie zeigen histologische Anaplasie Merkmale und kennzeichnen sich durch invasives und destruktives Wachstum. Außerdem können Meningeome vom WHO-Grad III metastasierendes Wachstum aufweisen.

Bei Meningeomen des Grades II und III wird ein früheres Auftreten im Vergleich zu den benignen Typen beschrieben, außerdem sind Männer von ihnen häufiger betroffen als Frauen.

Ein Meningeom kann von einem Ödem im peritumoralen ZNS-Parenchym umgeben sein. Als Ursache steht dabei die Schrankenstörung mit Bildung eines vasogenen Ödems im Vordergrund. Insbesondere bei malignen Tumoren kommt es im Rahmen einer vermehrten Expression des Wachstumsfaktors VEGF (vascular endothelial growth factor) zu einer gesteigerten Vaskularisierung und Erhöhung der Gefäßpermeabilität. Dies impliziert die Beteiligung von VEGF an der Störung der Blut-Hirn-Schranke und damit an der vasogenen Entstehung eines peritumoralen Ödems (Pistolesi et al., 2002). Eine weitere Ursache für die Bildung eines Ödems kann ein tumorbedingter Verschluss einer wichtigen Drainagevene (Stauungsödem) durch das Meningeom darstellen.

Auch bei kleinen Meningeomen können Ödeme entstehen und werden dort, vor allem bei starker Ausprägung, für die klinische Symptomatik verantwortlich gemacht (Jagadha and Deck, 1987; Cornu et al., 1990; Mahmood et al., 1993; Nakano et al., 2002).

## 1.2 Klinik

Wegen seines langsamen Wachstums ist das Meningeom in vielen Fällen asymptomatisch und fällt häufig als Zufallsbefund im Rahmen anderer Untersuchungen auf. Vor allem bei Tumoren im Bereich des Frontalhirns ist eine frühe Diagnose schwer zu stellen. Zum Teil geht dem endgültigen Nachweis eines Meningeoms die Diagnose einer Demenz voraus.

Bei klinisch auffälligen Meningeomen ergibt sich eine Vielzahl von Symptomen, die durch Kompression, Irritation oder direkte Invasion benachbarter Hirnstrukturen entstehen können. Dabei ist die Klinik eines Meningeoms abhängig von seiner Größe und Lokalisation. Supratentorielle Meningeome können mit Kopfschmerzen, Epilepsie oder fokal neurologischen Defiziten symptomatisch werden. Hirndruckzeichen wie Bewusstseinsstörungen oder Kopfschmerzen sind häufig die ersten Symptome von infratentoriellen oder intraventrikulären Meningeomen. Ist die Sehbahn mitbetroffen, können verschiedene Gesichtsfeldausfälle oder Visusstörungen auftreten (Fahlbusch and Schott, 2002; Haddad, 2002).

Eine Hirnnervenbeteiligung kann ebenfalls eine Vielzahl an Symptomen wie Anosmie, Diplopie, Gesichtslähmungen oder –sensibilitätsstörungen, vermindertes Hörvermögen und Deviation der Uvula hervorrufen oder zu einer halbseitigen Atrophie der Zunge führen (Verheggen et al., 1996; Haddad, 2002).

Durch Kompression des Temporallappens können sensible und motorische Ausfälle der kontralateralen Seite sowie Apraxien, Störungen in der räumlichen Orientierung (bei Lokalisation in der nicht dominanten Hemisphäre) oder epileptische Anfälle auftreten. Eine Beteiligung des Occipitallappens verursacht häufig eine gleichseitige homonyme Hemianopsie (Sollmann and Sens, 1995; Haddad, 2002).

Spinale Meningeome führen in der Frühphase oft zu Rückenschmerzen im Bereich der Mittellinie oder diffusen sensiblen Ausfällen. Im späteren Verlauf können spastische Lähmungen und Blasenstörungen auftreten.

Insgesamt werden Krampfanfälle mit 25% - 40% als häufigstes klinisches Zeichen von Meningeomen beschrieben. Die Anfälle können dabei fokal (37%), generalisiert oder als Kombination auftreten (Chozick et al., 1996; Lieu and Howng, 2000).

### **1.3 Diagnostik**

Nur in Ausnahmefällen können Meningeome durch ihre Neigung zu Hyperostosen, Verkalkungen oder auf Grund von verstärkter vaskulärer Zeichnung bereits in der Röntgenübersichtsaufnahme des Schädels erkannt werden (Schirmer, 1998). In der Regel erfolgt die Diagnose eines Meningeoms mittels Schnittbildverfahren wie einer Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT). In seltenen Fällen wird eine diagnostische Angiographie durchgeführt.

Die endgültige Sicherung der Diagnose kann jedoch nur über eine Histologie erfolgen.

In der Bildgebung zeigt sich das Meningeom als scharf begrenzte, in der Regel Kontrastmittel anreichernde Raumforderung mit Kontakt zu den Meningen.

Die Methode der Wahl sowohl zur Planung der OP als auch zur Verlaufskontrolle stellt momentan die Kernspintomographie dar, da dieses Verfahren den größten Weichteilkontrast besitzt und in typischen Fällen eine sehr zuverlässige Diagnosestellung ermöglicht. Des Weiteren können die Tumervaskularisation, eine mögliche Sinus venosus-Infiltration erkannt und ein Umgebungsödem in der Kernspintomographie besser dargestellt werden als in der Computertomographie (Verheggen et al., 1996).

Die meisten Meningeome zeigen im MRT eine mäßige bis kräftige, relativ homogene Kontrastmittelaufnahme. Dabei zeigt die T1-MRT-Aufnahme die Tumorausdehnung, die T2-MRT-Aufnahme gibt Auskunft über das Ausmaß eines möglichen peritumoralen Ödems.

Ein Beispiel eines Meningeombefundes im MRT ist in Abbildung 1 dargestellt.



**Abbildung 1: Beispiel eines Meningeombefundes im MRT (Falxmeningeom)**

Quelle: [www.uhrad.com](http://www.uhrad.com)

Im CT stellen sich die meisten Meningeome homogen primär hyperdens dar. Nach Kontrastmittelgabe zeigt sich sowohl im CT als auch im MRT häufig eine spitz zulaufende Kontrastmittelanreicherung an der duralen Anheftungsstelle („dural tail“). Der Grund hierfür wird weniger in einer Tumordinfiltration als in einer gesteigerten Gefäßpermeabilität gesehen (Louis et al., 2000).

Die diagnostische Angiographie wird heute im Rahmen der Routinediagnostik nur noch selten angewendet. Sie gibt Auskunft über die Vaskularisation des Tumors, der in der Regel aus Ästen der A. carotis externa versorgt wird. Dabei liegt häufig eine starke Anastomosierung der Gefäße sowohl untereinander als auch mit Gefäßen intrakraniellen Ursprungs vor (Al-Mefty, 1991; Haddad and Al-Mefty, 1996).

In der Angiographie zeigt ein Meningeom typischerweise eine verspätete und relativ lang anhaltende Kontrastmittelaufnahme („Blush“).

In schwierigen Fällen stellt die Angiographie auch heute noch ein wertvolles präoperatives diagnostisches Mittel dar und spielt vor allem im Rahmen der

Therapie bei der Tumoremboisation eine wichtige Rolle.

#### **1.4. Therapie**

Die Behandlungsmöglichkeiten von Meningeomen sind vielfältig. Die wichtigste Methode stellt dabei unbestritten die chirurgische Entfernung des Meningeoms dar, alle anderen Maßnahmen spielen eine untergeordnete oder ergänzende Rolle (Black et al., 1993).

Die Therapie- oder OP-Indikation wird abhängig von den möglichen Symptomen, dem Alter des Patienten, der Lokalisation und Größe des Tumors gestellt. In jedem Fall wird somit die Art der Therapie individuell gewählt.

Bei kleinen asymptomatischen Meningeomen ist eine Behandlung nicht zwingend notwendig. Hier wird eine regelmäßige neuroradiologische Kontrolle empfohlen. Ändert sich die Ausdehnung der Raumforderung und des eventuell vorhandenen Umgebungsödems nicht, ist eine abwartende Haltung vertretbar.

Im Rahmen der Operation, als Therapiemethode der Wahl, sollte immer eine vollständige Tumorentfernung angestrebt werden. (Giombini et al., 1984; Mirimanoff et al., 1985). Gegebenenfalls kann eine präoperative Embolisation der tumorversorgenden Gefäße den mikrochirurgischen Eingriff erleichtern.

Bei Konvexitätsmeningeomen gelingt die vollständige Resektion häufig, bei Keilbeinflügel-, Sinus Cavernosus- oder Olfaktoriusmeningeomen muss oftmals eine inkomplette Entfernung der Raumforderung in Kauf genommen werden. Der dabei verbleibende Resttumor ist ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung von Rezidiven (Mirimanoff et al., 1985). Lokalrezidive sollten nach Möglichkeit operativ angegangen werden. Da Meningeome zu den Tumoren gehören, die prinzipiell chirurgisch heilbar sein können, werden die meisten Patienten operiert. Ist eine Operation nur zum Teil oder aber gar nicht möglich, kommen in der Regel andere therapeutische Maßnahmen wie beispielsweise eine Strahlentherapie zum Einsatz.

Bei malignen oder anaplastischen Meningeomen besteht unabhängig vom Resektionsstatus die Indikation zur postoperativen Bestrahlung. Auch atypische und inkomplett resezierte benigne Tumoren werden häufig postoperativ



bestrahlt. Dabei hängen Bestrahlungsart und -dosis von der Tumorgröße und -lokalisierung sowie vom histologischen Befund ab. Meist wird die Strahlentherapie fraktioniert in 1,8 – 2,0 Gray-Fraktionen bis 60 Gray appliziert. Bei kleinen, maximal drei cm großen Meningeomen besteht die Möglichkeit zur Radiochirurgie mittels Linearbeschleuniger oder Gamma-Knife. Die stereotaktische Radiochirurgie gewinnt in der Behandlung von Meningeomen, vor allem im Bereich der Schädelbasis, immer mehr an Bedeutung (Lunsford, 1994). Sie wird bevorzugt bei schwieriger Tumorlokalisierung oder bei Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko eingesetzt.

Im Bereich der medikamentösen Behandlung wurden Studien zur hormonellen Therapie durchgeführt. Dabei ist eine Wirksamkeit von Progesteronrezeptorblockern beschrieben (Grunberg et al., 1991; Lamberts et al. 1992). Aufgrund geringer Fallzahlen in diesen Phase II-Studien und fehlender randomisierter Phase III-Studien wird eine Hormontherapie aber nicht allgemein empfohlen.

Ebenso ist auch eine zytostatische Therapie bei Meningeomen nicht etabliert. Zwar zeigte eine Studie mit Hydroxyharnstoff eine kontinuierliche Abnahme der Tumorgröße, aufgrund einer Fallzahl von nur vier Patienten kann die Wirksamkeit dieser Therapie jedoch noch nicht abschließend beurteilt werden und wird deshalb derzeit nicht empfohlen (Schrell et al., 1997). Weitere Untersuchungen sind notwendig, um im Bereich der medikamentösen Therapie von Meningeomen mögliche Alternativen zu den bereits etablierten Verfahren der Operation und der Bestrahlung zu finden.

Eine Behandlungsalternative stellt in Zukunft möglicherweise die Blockade des Wachstumshormonrezeptors mit Pegvisomant dar. Mit dieser Methode konnten sowohl *in vitro* als auch mit *in vivo* Studien Erfolge verzeichnet werden (Friend, 2001).

Im Anschluss an eine Behandlung müssen sich die Patienten in regelmäßigen Abständen Kontrolluntersuchungen unterziehen. Im Idealfall sollten dazu MRT-Aufnahmen angefertigt werden.

## 1.5 Prognose

Insgesamt haben Meningeome eine gute Langzeitprognose. So konnte in bevölkerungsbezogenen Krebsstatistiken ein 5-Jahres-Überleben von etwa 80%, ein 10-Jahres-Überleben von 74% und ein 15-Jahres-Überleben von ungefähr 70% gegenüber der Normalbevölkerung mit 93%, 86% und 75% gezeigt werden. Die durchschnittliche Minderung der Lebenserwartung von Meningeompatienten lag bei 3,4 Jahren (Sankila et al., 1992).

Die Prognose eines Meningeoms ist dabei abhängig von seinem WHO-Grad. Bei WHO-Grad-I-Tumoren liegt das 10-Jahres-Überleben bei über 90%, bei anaplastischen Meningeomen dagegen wird das mittlere Überleben zum Teil mit weniger als zwei Jahren angegeben (Perry et al., 1999).

Ein weiterer wichtiger Faktor für die Prognose ist die Therapie des Tumors. Nach einer kompletten Entfernung des Meningeoms beträgt die Wahrscheinlichkeit, dass es innerhalb der folgenden fünf Jahre zu einem Rezidiv kommt ca. 9%, bei einer Teilentfernung bis zu 44%.

In einer großen Studie mit 657 Patienten wird eine Gesamtrezidivquote von 19% nach 20 Jahren beschrieben (Jaaskalainen, 1986).

Neben einer unvollständigen Entfernung stellen laut einer großen Studie die Koagulation der Tumoransatzstelle und die Infiltration des Knochens weitere Risikofaktoren für die Entstehung eines Rezidivs dar (Jaaskalainen, 1986).

Die meisten Rückfälle treten innerhalb der ersten fünf Jahre auf. Es wird daher empfohlen, regelmäßige und langfristige Verlaufskontrollen durchzuführen. Die erste postoperative Nachkontrolle findet in der Regel nach drei Monaten statt und sollte routinemäßig mittels Kernspintomographie erfolgen. Ist kein Resttumor nachweisbar, folgen Untersuchungen nach einem, zwei und dann fünf Jahren. Da selbst nach 10 bis 15 Jahren noch Rezidive auftreten können, wird auch bei unauffälligem Befund empfohlen, nach weiteren fünf Jahren eine Kernspintomographie durchzuführen.

Der Spontanverlauf nichtoperierter intrakranieller Meningeome wird nur in sehr wenigen Studien und anhand geringer Fallzahlen thematisiert (Firsching et al., 1990; Olivero et al., 1995; Niironen et al., 2000; Yoneoka et al., 2000; Nakamura et

al., 2003). Aufgrund des gehäuften Auftretens dieses Tumors mit zunehmendem Alter und der ebenfalls mit steigendem Alter erhöhten perioperativen Morbidität ist die richtige Einschätzung des Spontanverlaufs von großer Bedeutung (Djindjian et al., 1988; Kuratsu et al., 2000). Neben den allgemeinen Risiken wie Infektionen, Blutungen oder Thrombosen, die im Rahmen einer Operation auftreten können, besteht bei neurochirurgischen Eingriffen zusätzlich die Gefahr vorübergehender oder bleibender Schäden des Nervensystems, wie zum Beispiel Lähmungen oder Hirnnervenausfälle. Ein wichtiger Faktor für das Outcome eines chirurgisch behandelten Patienten stellt in diesem Zusammenhang das Auftreten eines postoperatives Hämatoms dar. Die Entfernung eines Meningeoms birgt dabei ein höheres Risiko für die Entstehung eines solchen Hämatoms als andere intrakranielle Tumore (Palmer et al., 1994). Das gesteigerte Auftreten eines postoperativen Hämatoms bei älteren Patienten sowie die in einigen Publikationen nachgewiesene Abnahme der Wachstumsgeschwindigkeit mit höherem Alter verschieben das Risiko-Nutzen-Verhältnis einer Therapie, insbesondere einer Operation (Gerlach et al., 2004; Rengachary et al., 1991). Möglicherweise kann es daher in einzelnen Fällen, bei denen ein erhöhtes operatives Risiko einem gering symptomatischen Befund oder einer geringen Lebenserwartung gegenüber steht, sinnvoll sein, auf eine Operation zu verzichten. Um diese Entscheidung besser fällen zu können, ist es wichtig den Verlauf ohne operative Therapie möglichst genau vorhersagen zu können und bestenfalls Kriterien zu kennen, die einen benignen Verlauf mit großer Wahrscheinlichkeit prognostizieren.

## **1.6 Ziel dieser Arbeit**

In der vorliegenden Studie wurden die Daten von Patienten des Universitätsklinikums Tübingen analysiert, bei denen auf die Diagnose eines Meningeoms keine therapeutischen Maßnahmen folgten, sondern aus verschiedenen Gründen eine abwartende Haltung eingenommen wurde. Ziel dieser Arbeit war, eine Patientenpopulation, deren Meningeome primär nicht therapiert wurden zu beschreiben und retrospektiv Unterschiede im Bezug zur

durchschnittlichen Meningeompopulation herauszuarbeiten. Dabei wurden neben Geschlecht und Alter der Patienten auch deren wichtige Grund- bzw. Begleiterkrankungen untersucht. Ebenso wurden die Eigenschaften der Meningeome, vor allem Tumormerkmale wie Verkalkung, ein peritumorales Ödem, die Tumorgöße und –lokalisierung beachtet. Durch regelmäßige Kontrolluntersuchungen konnte der Verlauf der einzelnen Patienten nachvollzogen werden. In einer retrospektiven Analyse sollte dann versucht werden, anhand von Tumormerkmalen bei Erstpräsentation prognostische Faktoren für den spontanen Krankheitsverlauf von Meningeomen zu finden. Die Kenntnis solcher prognostischer Faktoren, die schon bei bildgebender Erstdiagnose eines Meningeoms vorhanden sind, könnte eine Hilfestellung für die Indikationsstellung einer Therapie geben.

## **2. Patienten und Methoden**

### **2.1 Patientenpopulation**

Grundlegende Bedingung für die Aufnahme eines Patienten in die vorliegende Studie war die Diagnosestellung des Meningeoms anhand einer schnittbildgebenden Diagnostik wie Kernspintomographie oder Computertomographie, in der ein homogen kontrastmittel-anreichernder Tumor mit Verbindung zur Dura und scharfer Abgrenzbarkeit gegenüber dem umgebenden ZNS dargestellt werden konnte.

Das Datum der Erstdiagnose wurde nach dem Datum der ersten schnittbildgebenden Diagnostik festgelegt.

Um Aussagen über den Spontanverlauf bei nicht-operierten Meningeomen machen zu können, wurde als weiteres Einschlusskriterium für diese Studie ein Zeitraum von mindestens 4 Monaten ab dem Datum der Erstdiagnose festgelegt, in dem das Meningeom nicht behandelt werden durfte.

Hinsichtlich dieser Bedingungen konnten anhand von Diagnoseverschlüsselungen der Neurologischen Klinik der Universität Tübingen 40 geeignete Patienten gefunden werden. Bei 4 Patienten wurden jeweils 2 Meningeome ausgewertet, sodass insgesamt die Merkmale von 44 Meningeomen analysiert wurden. Die erhobenen Daten wurden bei der Auswertung jeweils sowohl in Bezug auf die Anzahl der Patienten als auch auf die der Meningeome berechnet. Ausgewertet wurden Daten aus dem Zeitraum zwischen 1990 und 2003. 3 Patienten wurden aus einer Studie von Gut et al. übernommen (Gut et al., 1991).

Die Patientendaten wurden in einer anonymisierten Datenbank erfasst, die Auswertung der vorhandenen Arztbriefe erfolgte katamnestisch.

Wurde zusätzlich zur schnittbildgebenden Diagnostik eine Angiographie durchgeführt, wurde diese hinsichtlich eines Meningeom-typischen Tumor-Blushs und eines ACI-Steal-Phänomens ausgewertet.

Das Alter der Patienten bezog sich auf das Datum der Erstdiagnose des Meningeoms. War das Datum der Diagnose nur in Form des Monats

angegeben, wurde der jeweils 15. Tag dieses Monats angenommen. Ebenso wurde mit Kontrolldaten verfahren.

Im Anschluss an die Diagnose musste ein Zeitraum von mindestens 4 Monaten ohne Behandlung erfolgen, dem sich eine erneute schnittbildgebende Diagnostik anschloss.

Bei der Mehrheit der Patienten wurde nach der Diagnosestellung aus medizinischen Gründen anfangs auf eine Therapie des Meningeoms verzichtet. Dabei wurde unterschieden, ob eine Therapie wegen der Vermutung auf kein oder nur geringes Tumorstadium, einer nur geringen Tumorstärke bei Erstdiagnose, einer schwierigen Tumorstelle, eines asymptomatischen klinischen Befundes oder aufgrund von erschwerenden Begleitumständen, wie zum Beispiel hohes Alter des Patienten oder Komplikationen durch Begleiterkrankungen, ausblieb. Des Weiteren wurden Patienten, die eine Therapie trotz bestehender Indikation ablehnten differenziert.

Bei der Analyse der Patientendaten wurde nach männlichem und weiblichem Geschlecht, sowie nach dem Alter des Patienten bei Erstdiagnose unterschieden. Für die Einteilung nach dem Alter wurden 2 Klassen gebildet. Die eine umfasste Patienten die 60 Jahre oder älter waren, die andere Patienten unter 60 Jahren.

Die radiologischen Befunde wurden auf Tumorstärke, Lokalisation, Verkalkung und peritumorales Ödem ausgewertet.

Bezüglich der Tumorstärke wurden 5 Kategorien gebildet: Meningeome deren größter Durchmesser unter 10 mm lag, Meningeome zwischen 10 und 20 mm, zwischen 20 und 30 mm, zwischen 30 und 40 mm und Meningeome bei denen mindestens ein Durchmesser größer als 40 mm war. Für die statistische Auswertung wurden die 5 Gruppen zu 2 zusammengefasst. Dabei umfasste die eine Kategorie Meningeome bis maximal 20 mm im größten Durchmesser, die andere Tumoren, deren größter Durchmesser über 20 mm betrug.

Ferner wurde unterschieden, ob das Meningeom von einem Ödem umgeben wurde oder nicht und ob der Tumor bei Erstdiagnose eine Verkalkung aufwies.

Eine weitere Kategorie in der Auswertung dieser Studie bildete die Lokalisation des Meningeoms. Die Einteilung nach der Tumorlokalisation erfolgte anhand von 8 Gruppen. Es wurden die Gebiete parasagittal/Falxbereich, Frontobasis, Konvexität/Kalotte, Keilbeinflügel, Sellaregion/Sinus cavernosus, hintere Schädelgrube mit kraniozervikalem Übergang, Pinealisregion und spinale Lokalisation unterschieden. Bei der Auswertung wurden einzelne Lokalisationen zu verschiedenen Gruppen zusammengefasst. Dabei bildeten die Regionen Konvexität/Kalotte, parasagittal, Frontobasis und lateraler Keilbeinflügel die Klasse der relativ gut operablen Tumoren. Davon abgegrenzt wurden die eher schlecht erreichbaren Tumoren der Sella- und Pinealisregion. Eine dritte Untergruppe bildeten die Meningeome im Bereich der hinteren Schädelgrube sowie die spinalen Tumore.

Die Einteilung nach der klinischen Symptomatik bei Erstdiagnose stellte ein wichtiges Kriterium dieser Arbeit dar. Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose des Meningeoms symptomatisch waren, wurden von Asymptomatischen unterschieden.

Die Symptome wurden im Rahmen der Auswertung in die 9 Hauptkategorien motorisch, sensibel, visuell, Verlangsamung, Anfälle, Aphasie, anderes neuropsychologisches Defizit, Hirnstamm- bzw. Hirnnervenläsionen und Harninkontinenz eingeteilt. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Symptome mit hoher Sicherheit auf das Meningeom zurückzuführen waren. Die Beschwerden wurden nach ihrer Häufigkeit bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten prozentual berechnet. Um eine möglichst hohe Sicherheit des Zusammenhangs zwischen Meningeom und Symptom zu gewährleisten, wurden auch die Begleiterkrankungen der einzelnen Patienten analysiert.

Zur Auswertung wurden die relevanten Begleiterkrankungen der Patienten in 5 Gruppen eingeteilt. Einen Bereich stellten dabei vaskuläre Erkrankungen, wie zum Beispiel rezidivierende Thrombosen, zerebrale Ischämien oder Hypertonie dar. Eine weitere Gruppe bildeten die Autoimmunkrankheiten, bei denen vor allem Enzephalitis disseminata und Myasthenia gravis zu nennen sind. Die dritte Gruppe stellten Infektionskrankheiten dar. Eine weitere Sparte bildeten psychische Erkrankungen wie Depressionen oder Angststörungen. Die letzte

Gruppe bildeten Patienten, bei denen außer dem Meningeom noch weitere Raumforderungen diagnostiziert worden waren.

## **2.2 Progression**

Progression eines Meningeoms wurde definiert als Tumorwachstum in der Bildgebung, Progress der Symptomatik oder Progression sowohl in der Bildgebung als auch in der Symptomatik. Auch das Neuauftreten von Symptomen wurde als Progress gewertet, wenn diese mit hoher Sicherheit auf das Meningeom zurückzuführen waren. Bei progredienten Patienten wurde der Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Datum der Progression berechnet und als progressionsfreies Überleben 1 (PFS 1) definiert. Bei mehrmals progredienten Patienten wurden die Zeitabstände zwischen den einzelnen Progressionen auf dieselbe Art bestimmt und der Reihenfolge nach als PFS 2, PFS 3 und PFS 4 bezeichnet. Insgesamt wurden maximal 4 Progressionen ausgewertet. Bei Patienten die im Beobachtungszeitraum nicht progredient waren, wurde der Zeitraum zwischen dem Datum der Erstdiagnose und dem Zeitpunkt der letzten bekannten Kontrolle berechnet, dieser ebenfalls als PFS 1 definiert und als zensierter Wert in die Überlebenszeitanalyse aufgenommen.

Bei Patienten mit 2 Meningeomen wurde in der Auswertung nicht unterschieden, ob beide Meningeome oder nur eines für die symptomatische Progredienz verantwortlich waren, da eine eindeutige Zuordnung von Symptom zu Meningeom retrospektiv oft nicht mehr möglich war. Die Auswertung der symptomatischen Progression wurde aus diesem Grund nur auf die Anzahl der Patienten, nicht auf die der Meningeome bezogen.

Die Symptome im Rahmen einer Progression wurden ebenso wie bei Erstdiagnose in die genannten 9 Hauptkategorien eingeteilt und in ihrer Häufigkeit berechnet.

Bei jeder Progression wurden die bekannten Kategorien Ödem, Verkalkung und Größe erneut auf mögliche Veränderungen untersucht.



Wurde ein Patient im Beobachtungszeitraum einer Therapie unterzogen, wurde dies vermerkt und nach deren Art in Operation, Bestrahlung und Chemotherapie unterschieden.

Im Falle einer Operation wurde der histologische Differenzierungsgrad gemäß der WHO vermerkt.

Bei der Auswertung der radiologischen Progredienz wurde eine lineares Wachstum angenommen. Es wurden die mediane Größenzunahme im Hinblick auf den Maximaldurchmesser sowie der jährliche Zuwachs bezogen auf die anfängliche Tumgröße berechnet.

Da in vergleichbaren Studien in der Literatur häufig nur der radiologische nicht aber der symptomatische Progress gewertet wurde, wurden alle genannten Kriterien wie Tumgröße, Verkalkung, Ödem etc. noch einmal separat für die Patienten ausgewertet, deren Meningeom eine Größenzunahme in der Bildgebung aufwies. Patienten, die eine rein symptomatische Progression zeigten, wurden bei dieser Zusatzauswertung als nicht progredient angesehen. So wurde eine bessere Vergleichbarkeit mit anderen Studien geschaffen.

### **2.3 Statistische Methoden**

Die progressionsfreien Zeiten (PFS) sowie das Gesamtüberleben und die Nachbeobachtungszeit wurden nach Kaplan und Meier berechnet und in Überlebenskurven dargestellt. Unterschiede bezüglich des Überlebens zwischen verschiedenen Gruppen wurden anhand des Log-rank Tests auf ihre statistische Signifikanz geprüft. Die PFS und das Überleben der Patienten werden in den folgenden Kapiteln in Monaten angegeben. Ein Jahr wurde dabei mit 365,25 Tagen, ein Monat dementsprechend mit 30,44 Tagen berechnet.

Bei der Auswertung der Lokalisation der Meningeome wurde für die statistische Analyse zusätzlich zu der bereits bekannten Einordnung, eine Einteilung in die beiden Lokalisationen „Sella“ und „andere Lokalisationen“ vorgenommen.

Ein wichtiges Ziel dieser Arbeit bestand darin, mögliche prognostische Faktoren zu finden, die Hinweise auf die weitere Entwicklung eines unbehandelten Meningeoms geben können.

Dazu wurden die Patienteneigenschaften einer univariaten Analyse in Bezug auf Einflüsse auf das progressionsfreie Überleben unterzogen. In die Analyse gingen nur Daten ein, die für mindestens 90% der Patienten aus den Akten retrospektiv auswertbar waren. Die einzelnen Parameter wurden bezüglich ihres Einflusses auf das progressionsfreie Leben anhand eines Proportional Hazard Modells geprüft. Eigenschaften, die sich bei dieser Testung als signifikant herausstellten, wurden anschließend einer multivariaten Analyse unterworfen, um die Signifikanz der univariaten Analyse zu überprüfen und gegebenenfalls zu bestätigen.

In einer Vierfeldertafel wurde daraufhin die Unabhängigkeit der Merkmale aus der multivariaten Analyse bewiesen.

Alle Ergebnisse wurden mit folgenden Softwarepaketen berechnet und dargestellt: JMP (Version 6, SAS Institute Inc., Cary, USA); Statistika (Version 5.0, StatSoft, Inc., Tulsa, USA).

## **3. Ergebnisse**

### **3.1 Patientenpopulation**

Die Auswertung umfasst die Daten von 40 Patienten, die zwischen 1990 und 2003 in der Neurologischen Klinik der Universitätsklinik Tübingen die Diagnose eines Meningeoms gestellt bekamen und daraufhin mindestens 4 Monate behandlungsfrei geblieben waren.

Das mediane Alter dieser Patientenpopulation lag zum Zeitpunkt der Diagnose bei 61 Jahren (Streubreite: 27 – 78 Jahre).

Mit 82,5% bildeten die 33 weiblichen Patienten gegenüber den 7 männlichen (17,5%) den Hauptanteil der Studienteilnehmer.

Bei 3 der 33 weiblichen und einem der 7 männlichen Patienten wurden jeweils 2 Meningeome analysiert, so dass im Gesamten 44 Meningeome untersucht wurden.

### **3.2 Begleiterkrankungen**

Um eine möglichst hohe Sicherheit des Zusammenhangs zwischen Meningeom und Symptom zu gewährleisten, wurden auch die Begleiterkrankungen der einzelnen Patienten analysiert.

Zum Zeitpunkt der Datenanalyse waren bei 27 Patienten (67,5%) neben dem Meningeom noch weitere Krankheiten bekannt. 11 Patienten beklagten keine weiteren Krankheiten, bei 2 Patienten wurden keine Angaben zu möglichen Begleiterkrankungen gemacht.

Die Begleiterkrankungen wurden wie beschrieben in 5 Gruppen unterteilt und ausgewertet. Während des Beobachtungszeitraumes litten 18 Patienten (45%) an vaskulären Erkrankungen wie z.B. rezidivierenden Thrombosen oder zerebralen Ischämien. Auch Patienten die unter Hypertonie litten wurden in diese Gruppe miteinbezogen. Unter Autoimmunkrankheiten, wie zum Beispiel Enzephalitis disseminata oder Myastenia gravis, litten im Beobachtungszeitraum 4 Patienten (10%). Bei 6 Patienten (15%) wurde zusätzlich zur Diagnose des Meningeoms eine weitere Raumforderung

festgestellt, ein Patient (2,5%) war an einer Infektionskrankheit erkrankt. Psychiatrische Krankheiten wie Depressionen oder Angststörungen wurden bei insgesamt 5 Patienten (12,5%) diagnostiziert.

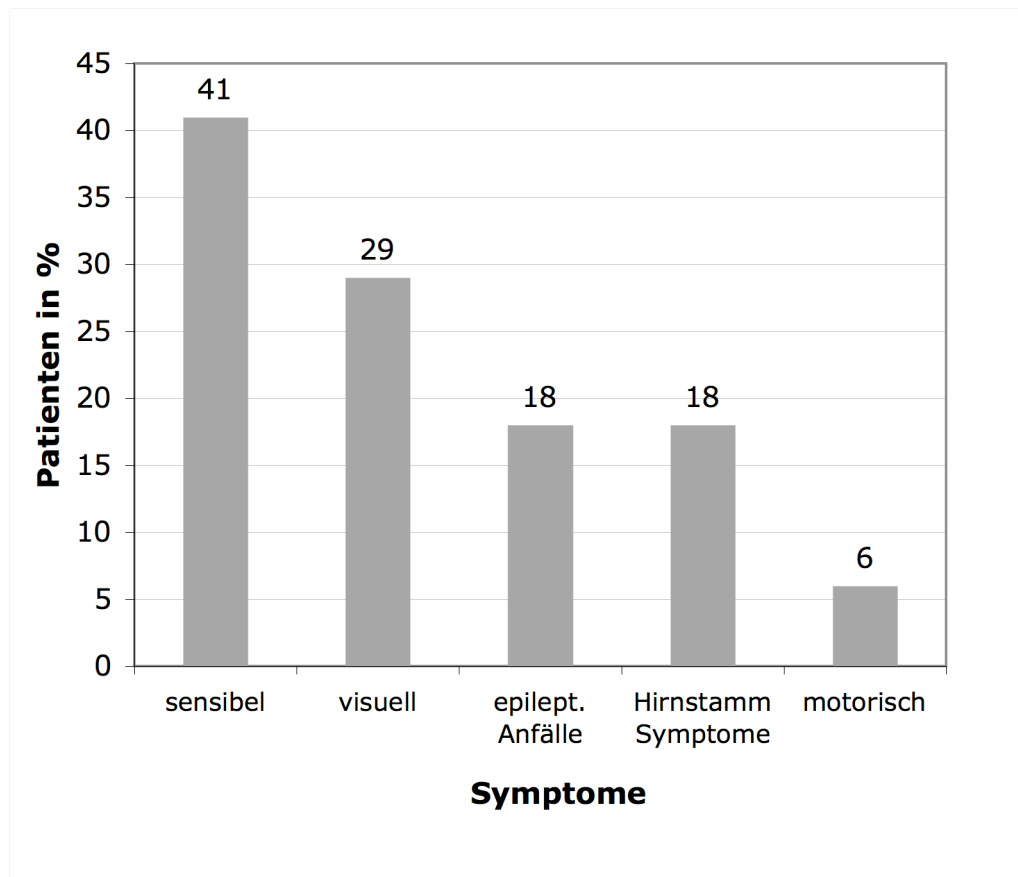
### **3.3 Befunde bei Erstdiagnose**

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wurden verschiedene Patienten- und Tumoreigenschaften analysiert. Mittels einer Vierfeldertafel wurden dabei mögliche signifikante Zusammenhänge zwischen den einzelnen Faktoren geprüft und ausgeschlossen.

Ein wichtiges Merkmal, das bei der Auswertung berücksichtigt wurde, war die Symptomatik zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Meningeome können mit einer Vielzahl an Symptomen, die durch Kompression, Irritation oder direkte Invasion benachbarter Hirnstrukturen entstehen können, klinisch in Erscheinung treten.

In der vorliegenden Arbeit waren 17 Patienten (42,5%) bei Erstdiagnose symptomatisch, während 20 Patienten (50%) zu diesem Zeitpunkt keine Symptome angaben. Bei 3 Patienten (7,5%) wurden keine Angaben über eine mögliche Symptomatik zum Zeitpunkt der Erstdiagnose gemacht.

14 der 17 (82%) symptomatischen Patienten waren weiblich, 3 (18%) männlich. Die Häufigkeit, mit der die verschiedenen Beschwerden zum Zeitpunkt der Erstdiagnose auftraten, ist in Abbildung 2 dargestellt.



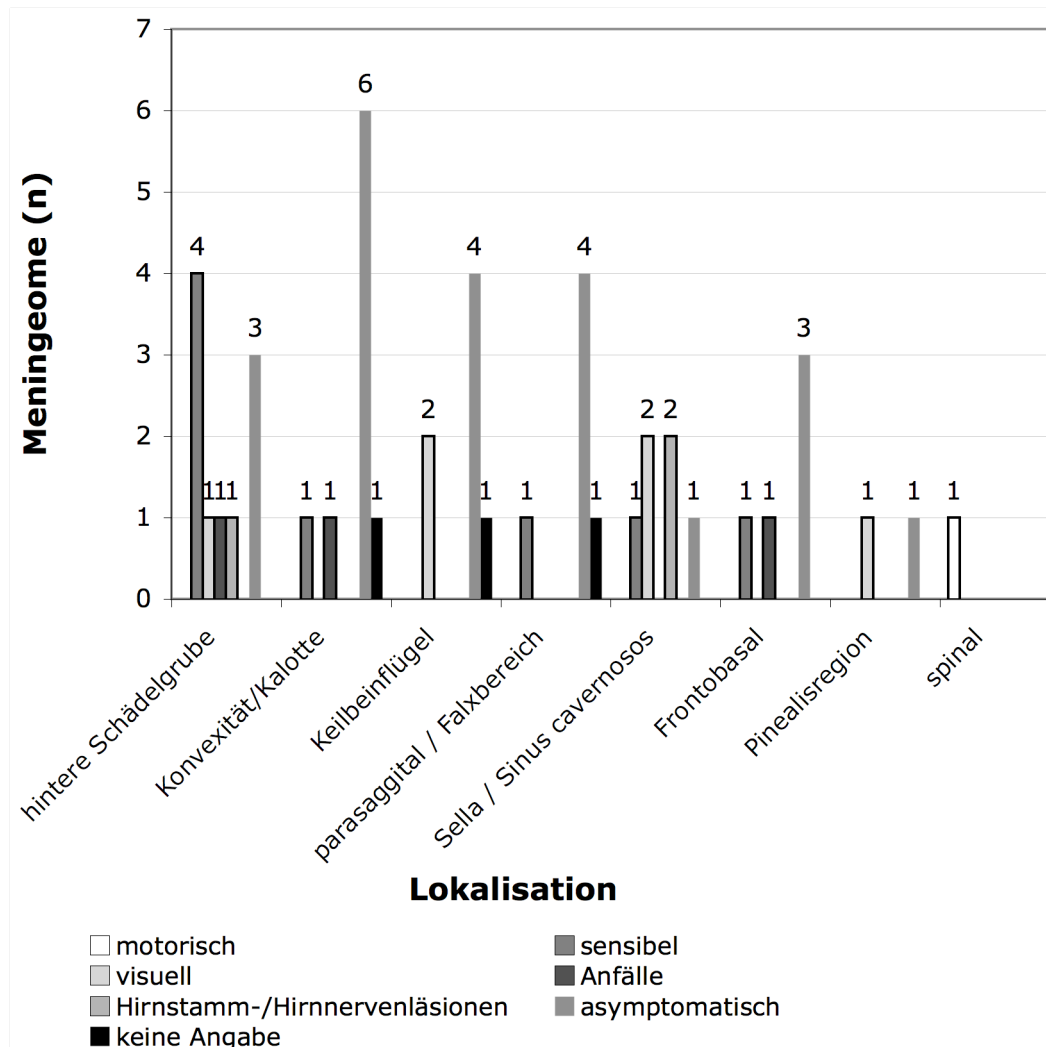
**Abbildung 2: Symptomverteilung bei Erstdiagnose**

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lagen am häufigsten sensible Symptome vor, 7 der 17 symptomatischen Patienten gaben Beschwerden dieser Art an. Ebenfalls relativ häufig klagten Patienten über visuelle Beschwerden. 5 Patienten gaben Visusstörungen an. Jeweils 3 Patienten litten unter neu aufgetretenen Anfällen oder Hirnnervenläsionen, ein Patient gab motorische Symptome an. Aphasie, Verlangsamung, Harninkontinenz oder neuropsychologische Symptome wurden zum Zeitpunkt der Erstdiagnose nicht beobachtet.

Es wurde darauf geachtet, dass die Symptome mit hoher Sicherheit auf das Meningeom zurückzuführen waren.

6 Patienten (15%) gaben außerdem Kopfschmerzen an. Da es sich hierbei aber um ein relativ unspezifisches Symptom handelt und der Zusammenhang mit dem Meningeom nur schwer nachzuweisen ist, wurde diese Art der Beschwerden lediglich vermerkt, nicht aber in die Auswertung miteinbezogen.

Das Beschwerdebild eines Meningeoms ist abhängig von dessen Größe und Lokalisation. In Abbildung 3 sind die Symptome bei Erstdiagnose bezogen auf die Lokalisation der einzelnen Meningeome dargestellt.



**Abbildung 3: Symptome und Lokalisation**

Dabei fällt auf, dass vor allem Meningeome im Bereich der Konvexität häufig asymptomatisch waren. Nur eines der hier lokalisierten Meningeome trat mit Sensibilitätsstörungen und Anfällen symptomatisch in Erscheinung. Bei einem weiteren wurden keine Angaben bezüglich möglicher Symptome gemacht.

Auch Meningeome im Bereich des Keilbeinflügels sowie der Frontobasis blieben relativ oft beschwerdefrei.

Patienten mit Meningeomen der hinteren Schädelgrube und des kraniozervikalen Übergangs klagten vor allem über sensible Symptome, während bei Sella- oder Sinus cavernosus-Meningeomen häufig über visuelle Beschwerden oder Störungen der anderen Hirnnerven berichtet wurde.

Das einzige spinale Meningeom, das in dieser Studie beobachtet wurde, trat mit motorischen Beschwerden in Erscheinung. Symptome dieser Art wurden von keinem anderen Tumor zum Zeitpunkt der Erstdiagnose verursacht.

Zerebrale Anfälle im Zusammenhang mit dem Meningeom wurden bei dem untersuchten Patientenkollektiv zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 3 Patienten beschrieben. Die daraufhin diagnostizierten Meningeome waren in der hinteren Schädelgrube, an der Frontobasis und an der Kalotte lokalisiert.

Kopfschmerzen wurden bei den hier untersuchten Meningeomen hauptsächlich von Tumoren der hinteren Schädelgrube bedingt. 4 der 10 (40%) dort lokalisierten Meningeome verursachten Kopfschmerzen. Mit geringerer Häufigkeit trat diese Form der Beschwerden auch bei Tumoren der anderen Lokalisationen auf. So wurden ein Meningeom im Bereich der Kalotte (12,5%), ein weiteres im Falxbereich (17%), ein Keilbeinflügelmeningeom (14%) und ein frontobasales Meningeom (20%) unter anderem durch Kopfschmerzen symptomatisch.

Die radiologischen Befunde wurden hinsichtlich der Größe und Lokalisation des Meningeoms, eines peritumoralen Ödems sowie einer Tumorverkalkung ausgewertet.

Die Größe der Meningeome wurde wie beschrieben in 5 Kategorien unterteilt. Die meisten Meningeome (13) lagen im Größenbereich zwischen 10 und 20 mm. 5 Meningeome waren kleiner als 10 mm, 8 Tumore waren zwischen 20 und 30 mm groß, 4 zwischen 30 und 40 und bei einem Meningeom lag der Maximaldurchmesser bei über 40 mm. Die durchschnittliche Größe der untersuchten Meningeome lag zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei 22 mm im größten Durchmesser (Streubreite: 7 – 60 mm). 18 Meningeome waren kleiner

und 13 größer als 20 mm im Maximaldurchmesser. Bei 13 Meningeomen war die Größe zum Zeitpunkt der Diagnose nicht angegeben.

10 der 44 Meningeome (23%) zeigten sich in der Bildgebung verkalkt, 34 Tumore (77%) wiesen keine Verkalkung auf. Dabei war die durchschnittliche Größe der verkalkten Meningeome mit 22,2 mm minimal größer als die der nicht verkalkten mit 21,9 mm.

Ein peritumorales Ödem wurde nur in einem Fall beschrieben.

Zusätzlich zur Tumorgröße wurde auch die Lokalisation der Meningeome analysiert.

Die meisten Meningeome befanden sich im Bereich der hinteren Schädelgrube und des kraniozervikalen Übergangs. Hier waren 10 der 44 Meningeome lokalisiert. Weitere 8 Meningeome lagen im Bereich der Konvexität und der Kalotte. 7 Meningeome befanden sich im Gebiet des Keilbeinflügels, 6 lagen parasagittal. Jeweils 5 Tumore waren frontobasal und im Bereich des Sinus cavernosus lokalisiert. 2 Meningeome konnten in der Pinealisregion dargestellt werden, ein weiteres spinal.

Einen Überblick über die Befunde bei Erstdiagnose gibt Tabelle 2.

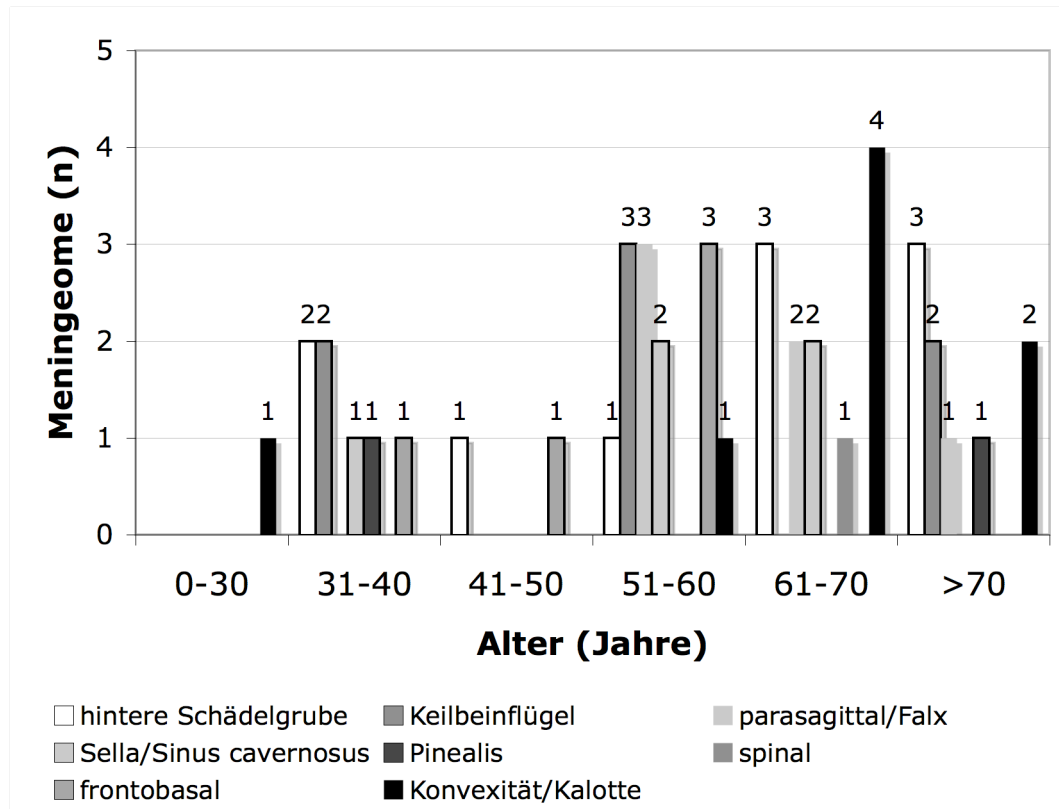


n = 44

<b>Parameter</b>	<b>n (%)</b>
<b>Tumorlokalisation</b>	
Hintere Schädelgrube / craniocervikaler Übergang	<b>10 (23%)</b>
Konvexität/Kalotte	<b>8 (18%)</b>
Keilbeinflügel	<b>7 (16%)</b>
Parasagittal	<b>6 (14%)</b>
Frontobasal	<b>5 (11%)</b>
Sella, Sinus Cavernosus	<b>5 (11%)</b>
Pinealisregion	<b>2 (5%)</b>
Spinal	<b>1 (2%)</b>
<b>Größe (Maximaldurchmesser)</b>	
≤ 10 mm	<b>5 (11%)</b>
10 - 20 mm	<b>13 (30%)</b>
20 - 30 mm	<b>8 (18%)</b>
30 – 40 mm	<b>4 (9%)</b>
> 40 mm	<b>1 (2%)</b>
Keine Angabe	<b>13 (30%)</b>
<b>Ödem</b>	
Ödem nachweisbar	<b>1 (2%)</b>
Kein Ödem nachweisbar	<b>43 (98%)</b>
<b>Verkalkung</b>	
Verkalkung nachweisbar	<b>10 (23%)</b>
Keine Verkalkung nachweisbar	<b>34 (77%)</b>

**Tabelle 2:** Befunde bei Erstdiagnose

Ferner wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Alter des Patienten bei Erstdiagnose und der Lokalisation des Meningeoms untersucht und in Abbildung 4 dargestellt.



**Abbildung 4: Alter und Lokalisation**

Es ist zu erkennen, dass nicht operierte Konvexitätsmeningeome vor allem bei der Gruppe der älteren Patienten diagnostiziert wurden. Bei Patienten zwischen 61 und 70 Jahren stellten sie den Hauptlokalisationsort dar, bei den über 70-jährigen den Ort des zweithäufigsten Vorkommens. Meningeome der hinteren Schädelgrube waren in diesen Altersgruppen ebenfalls häufig nachzuweisen, während frontobasale Tumore nicht auftraten.

Parasagittale Meningeome waren bei Patienten unter 50 Jahren nicht anzutreffen.

Keilbeinflügeltumore zeigten keine ausgeprägte Häufung in einer bestimmten Altersgruppe, ebenso Tumore im Bereich der Sella.

Meningeome der Pinealisregion sowie spinale Raumforderungen wurden nur zwei- beziehungsweise einmal diagnostiziert, sodass über ihre Häufigkeit in Bezug zum Alter des Patienten hier keine Aussage gemacht werden kann.

### 3.4 Diagnosestellung

Im Rahmen dieser Studie wurden alle 40 Patienten mittels einer schnittbildgebenden Diagnostik wie CT oder MRT untersucht.

Abbildung 5 stellt die Art und Verteilungshäufigkeit der Bildgebung bei Erstdiagnose dar.

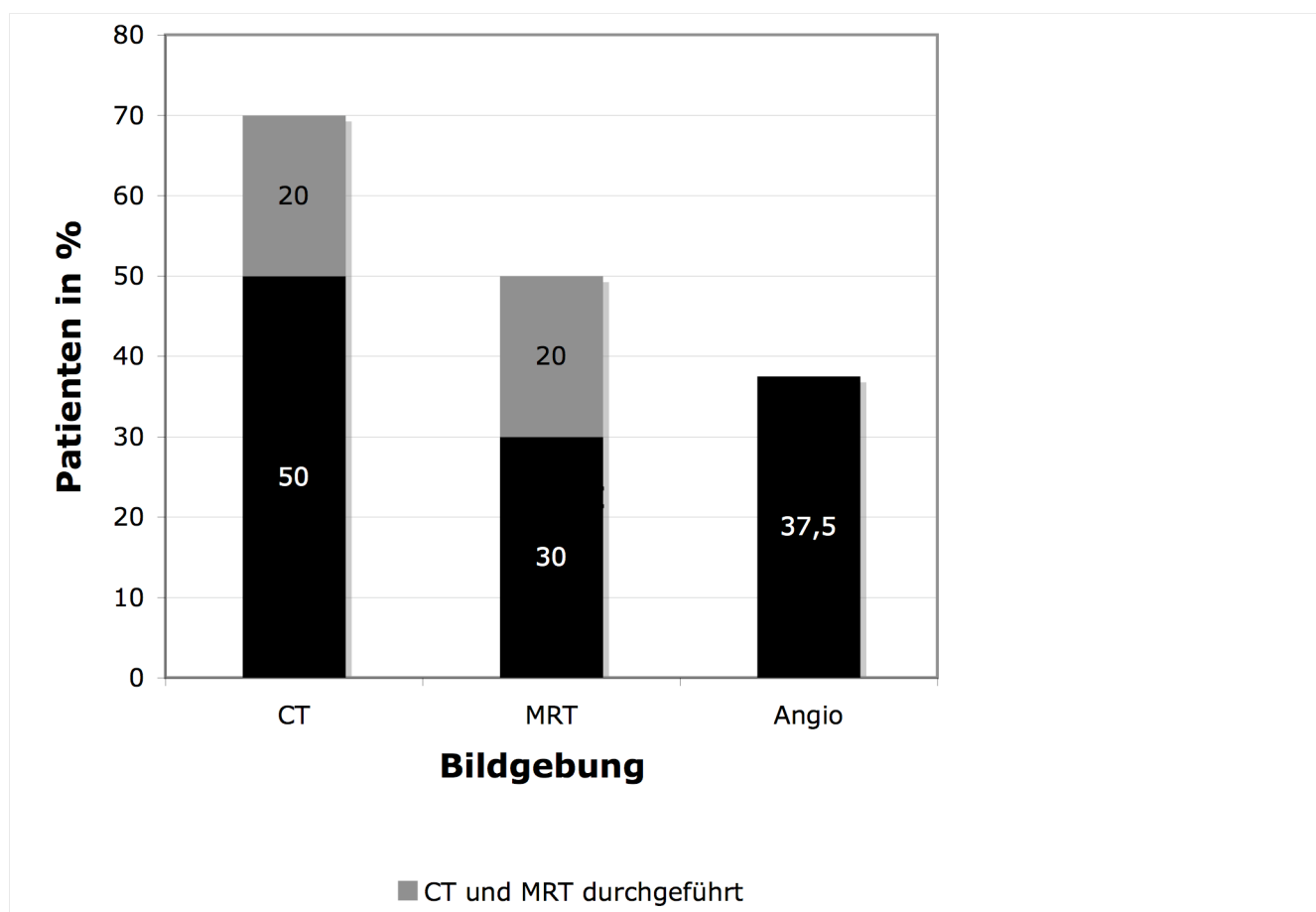


Abbildung 5: Bildgebung bei Erstdiagnose

Bei 20 Patienten (50%) wurde die Diagnose anhand einer Computertomographie gestellt, 12 Patienten (30%) wurden mittels

Kernspintomographie diagnostiziert, bei 8 Patienten (20%) wurde sowohl ein CT als auch ein MRT durchgeführt. Somit erhielten insgesamt 28 Patienten (70%) ein CT und 20 Patienten (50%) ein kontrastmittel-angereichertes MRT. Bei 15 Patienten (37,5%) wurde zusätzlich zur schnittbildgebenden Diagnostik eine Angiographie durchgeführt. Bei 11 Meningeomen (69%) zeigte sich dabei der typische Blush, bei 6 Tumoren (44%) ein ACI-Steal-Phänomen und bei 5 dieser Meningeome (31%) wurden beide Erscheinungen beschrieben.

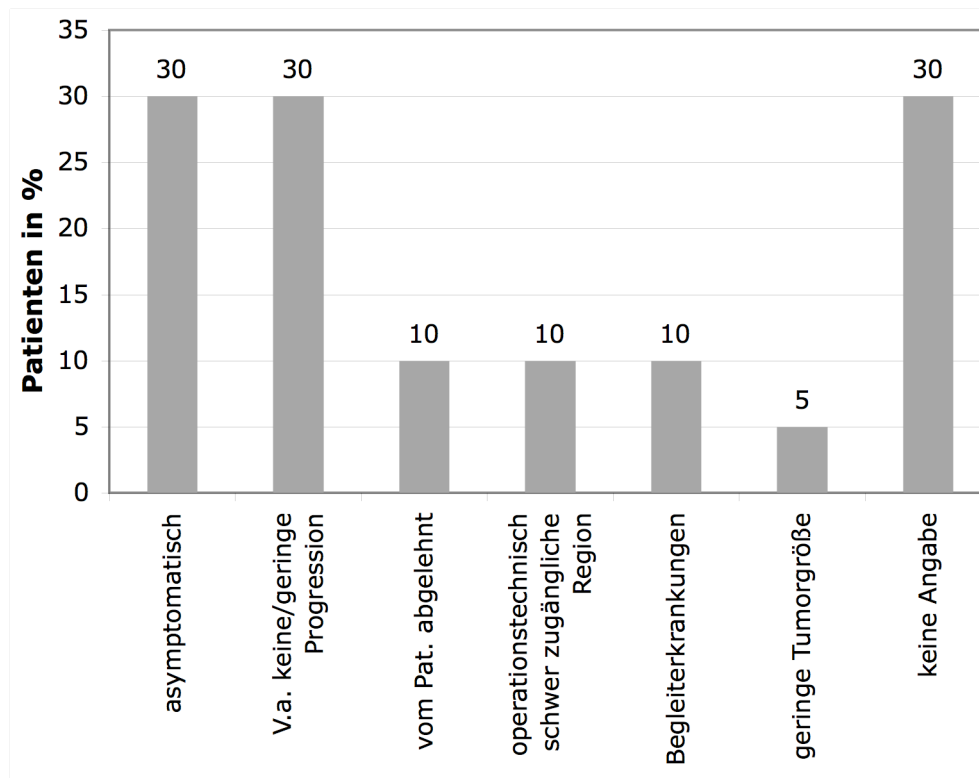
Bei 11 der 17 symptomatischen Patienten konnte der Zeitpunkt ermittelt werden, an dem die Beschwerden zum ersten Mal auftraten. Im Durchschnitt vergingen bei den symptomatischen Patienten 14 Monate zwischen Beginn der Beschwerden und dem Zeitpunkt der Diagnosestellung. Bei 4 der 17 symptomatischen Patienten (23,5%) dauerte es länger als ein Jahr bis zur Diagnosestellung, bei den anderen 7 (41%) wurde die Diagnose innerhalb eines Jahres gestellt.

## **3.5 Krankheitsverlauf**

### **3.5.1 Gründe für Therapieverzicht**

Eines der Einschlusskriterien für die vorliegende Studie war ein initialer Verzicht auf Therapie unter bildgebender Kontrolle für mindestens 4 Monate.

Die Gründe für diese therapiefreie Zeit waren bei 28 Patienten angegeben und sind in Abbildung 6 dargestellt.



**Abbildung 6: Gründe für initialen Verzicht auf Therapie**

Bei der Mehrheit der Patienten (60%) war auf ärztliche Empfehlung hin auf eine Therapie verzichtet worden. Die Vermutung auf ein nur geringes Tumorwachstum war bei 7 Patienten der Grund für das anfängliche Abwarten, bei weiteren 7 Patienten wurde wegen Symptommfreiheit bezüglich des Meningeoms zunächst auf eine Therapie verzichtet. Bei 2 Patienten lagen beide eben genannten Gründe vor. Ein weiterer Anlass für ein anfängliches Abwarten stellten erschwerte Begleitumstände in Form von hohem Alter des Patienten und kardiopulmonaler Einschränkung bei einem Patienten dar, sowie bei einem weiteren Patienten, bei dem zusätzlich die Vermutung auf ein geringes Tumorwachstum die „wait-and-see“-Strategie favorisierte. Bei 2 Patienten sprach ein sehr kleiner Tumorbefund zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sowie keinerlei Beschwerden, die auf den Tumor zurückzuführen waren, für einen initialen Therapieverzicht.

Auch die Tumorlokalisation stellte einen möglichen Grund für das Ausbleiben einer Therapie dar. Bei 2 Patienten lag zusätzlich zu einer schwierigen Tumorlokalisation, wie in einem Fall die hintere Schädelgrube, im anderen Fall die Sellaregion, der Verdacht auf nur geringes Wachstum vor. Bei einem Patienten befand sich das Meningeom ebenfalls an einer schwer operablen Stelle im Bereich der hinteren Schädelgrube außerdem zeigte der Patient keine klinischen Symptome, was ein anfängliches Abwarten unterstützte. In einem weiteren Fall kamen zur schwierigen Tumorlokalisation in der Pinealisregion erschwerte Begleitumstände hinzu, so dass auch hier keine Behandlungsindikation gestellt wurde.

Bei 4 Patienten gab es eine Therapieindikation von Seiten der behandelnden Ärzte, die vom Patienten jedoch nicht befolgt wurde. Bei einem dieser Patienten lagen zusätzlich erschwerte Begleitumstände vor, was die Entscheidung für ein abwartendes Verhalten unterstützte.

### **3.5.2 Progressionen**

Insgesamt wurden in dieser Arbeit bis zu 4 Progressionen ausgewertet. Dabei wurden die Daten der ersten Progression besonders deutlich herausgearbeitet. Im beobachteten Zeitraum wurden insgesamt 12 Patienten auf Grund einer Progression in der Symptomatik und/oder eines Tumorwachstums in der Bildgebung therapiert.

Im Ganzen wurden 10 Patienten operiert und 3 bestrahlt. Darunter befand sich ein Patient, bei dem nach Durchführung einer Radiatio im Rahmen der dritten Progression des Meningeoms erneut ein Tumorwachstum festgestellt wurde. Dieser 4. Tumorprogress wurde daraufhin operiert.

Bei 6 Patienten konnte die Meningeomdiagnose histologisch im Rahmen einer wegen Progredienz durchgeführten Operation bestätigt werden. Alle vorhandenen Befunde gaben Meningeome vom WHO Grad I an.

Das mediane Alter der Patienten die im Beobachtungszeitraum therapiert wurden lag bei 61,1 Jahren (Streubreite: 27 – 71 Jahre). Das Alter der

Patienten, bei denen trotz Progression auf eine Therapie verzichtet wurde lag mit durchschnittlich 54,7 Jahren (Streuung: 32 – 69 Jahre) deutlich niedriger.

### 3.5.2.1 Progression 1

Der mediane Nachbeobachtungszeitraum der in diese Studie eingeschlossenen Patienten betrug 36 Monate (Streuung: 5 - 219 Monate).

Insgesamt waren 23 Meningeome (52%) bei 22 Patienten (55%) mindestens einmal progredient. 21 Meningeome (48%) waren nicht progredient.

Eine Übersicht der ersten Progression ist in Tabelle 3 dargestellt.

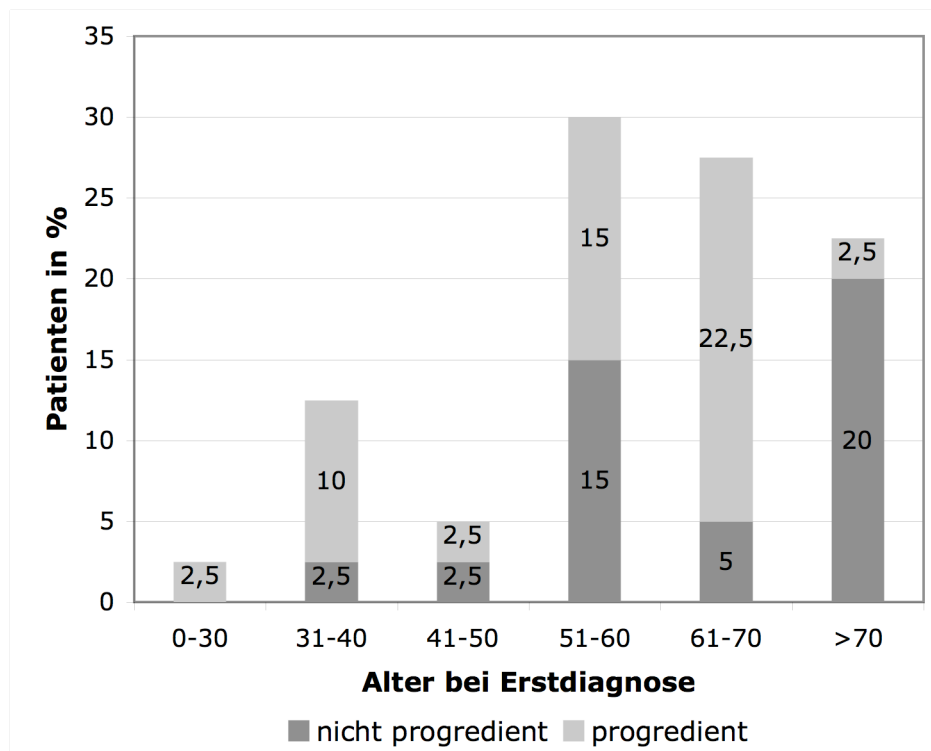
n = 40

	Progression 1	
	Anzahl	in %
<b>Patienten insgesamt</b>	22	55%
<b>radiologisch</b>	15	37,5%
<b>symptomatisch</b>	12	30%
<b>radiologisch und symptomatisch</b>	5	12,5%
<b>männlich (n = 7)</b>	4	57%
<b>weiblich (n = 33)</b>	18	55%

**Tabelle 3: Übersicht der Progression 1**

Das mediane Alter der Patienten, die im Beobachtungszeitraum mindestens eine Progression aufwiesen, lag bei 58,4 Jahren (Streuung: 27 – 71 Jahre). Es ist damit niedriger als das der progressionsfreien Patienten mit 64,4 Jahren (Streuung: 35 -78 Jahre).

In Abbildung 7 ist der Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten bei Erstdiagnose und einer Progression dargestellt.



**Abbildung 7: Altersverteilung und Progression**

Es ist zu sehen, dass die höchsten Progressionsraten bei den unter 30-jährigen und in der Altersgruppe zwischen 61 und 70 Jahren vorliegen. Da sich in der Kategorie der Patienten unter 30 Jahren nur ein Patient befand, lässt sich über diese Gruppe keine allgemein gültige Aussage machen. Damit waren die meisten Progressionen in der Altersgruppe zwischen 61 und 70 Jahren nachzuweisen. 82% der in dieser Altersgruppe untersuchten Patienten zeigten eine Progression. Die Gruppe der über 70-jährigen zeigte die geringste Neigung zur Progression. Nur einer der 9 Patienten war hier progredient.

Im Rahmen der ersten Progression waren männliche und weibliche Patienten mit ähnlichen prozentualen Anteilen vertreten. 18 der 22 progredienten Patienten waren weiblich, 4 männlich. Damit waren 55% der weiblichen und 57% der männlichen Patienten mindestens einmal progredient.



15 der 23 Meningeome zeigten in der schnittbildgebenden Diagnostik eine Zunahme der Tumorgröße. 13 Patienten gaben einen Progress der klinischen Symptomatik an.

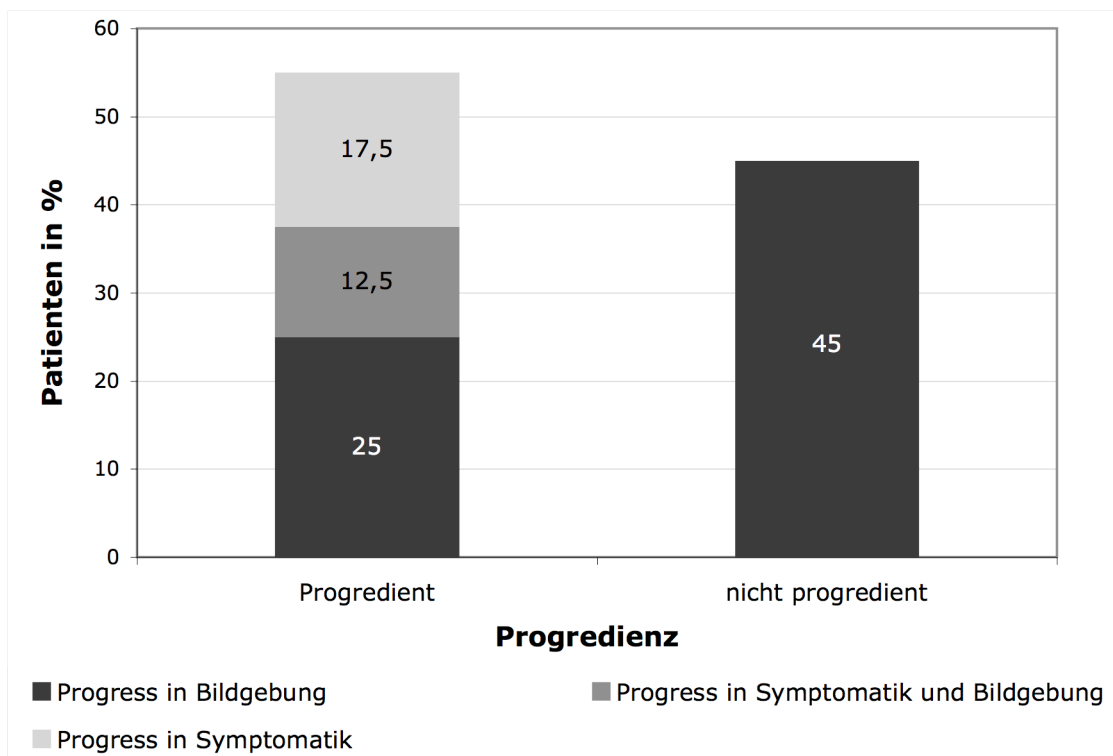
Von den 22 progredienten Patienten waren 5 (23 %) sowohl in der Bildgebung als auch symptomatisch progredient.

10 (45,5%) aller insgesamt progredienten Patienten waren nur in der Bildgebung progredient, 4 dieser Patienten waren asymptomatisch, bei den restlichen 6 Patienten wurden keine Angaben bezüglich der Symptomatik gemacht.

6 der 22 progredienten Patienten (27%) waren nur symptomatisch nicht aber in der Bildgebung progredient.

Ein Patient (4,5%) aller insgesamt progredienten Patienten war symptomatisch progredient, zur Bildgebung wurde keine Angabe gemacht.

Zur Verdeutlichung ist die Häufigkeitsverteilung bei Progression 1 in Abbildung 8 dargestellt.



**Abbildung 8: Verlauf**

Zum Zeitpunkt der ersten Progression gaben 7 Patienten Symptome in Form von Sensibilitätsstörungen an, 5 Patienten beklagten Hirnnervenläsionen während 4 Patienten unter visuellen Beschwerden litten. 3 Patienten gaben motorische Symptome an, jeweils 2 Patienten berichteten über epileptische Anfälle und Harninkontinenz. Elektrophysiologische Befunde in Form eines beidseits deutlich latenzverzögerten Tibialis-SEP bei einem spinalen Meningeom und Sprachstörungen waren bei jeweils einem Patienten Ursache für eine symptomatische Progression.

Über Kopfschmerzen klagte ein Patient, der auch in anderen Symptomen eine deutliche Progredienz zeigte.

Die Symptomverteilung im Rahmen der ersten Progression ist in Tabelle 4 dargestellt.

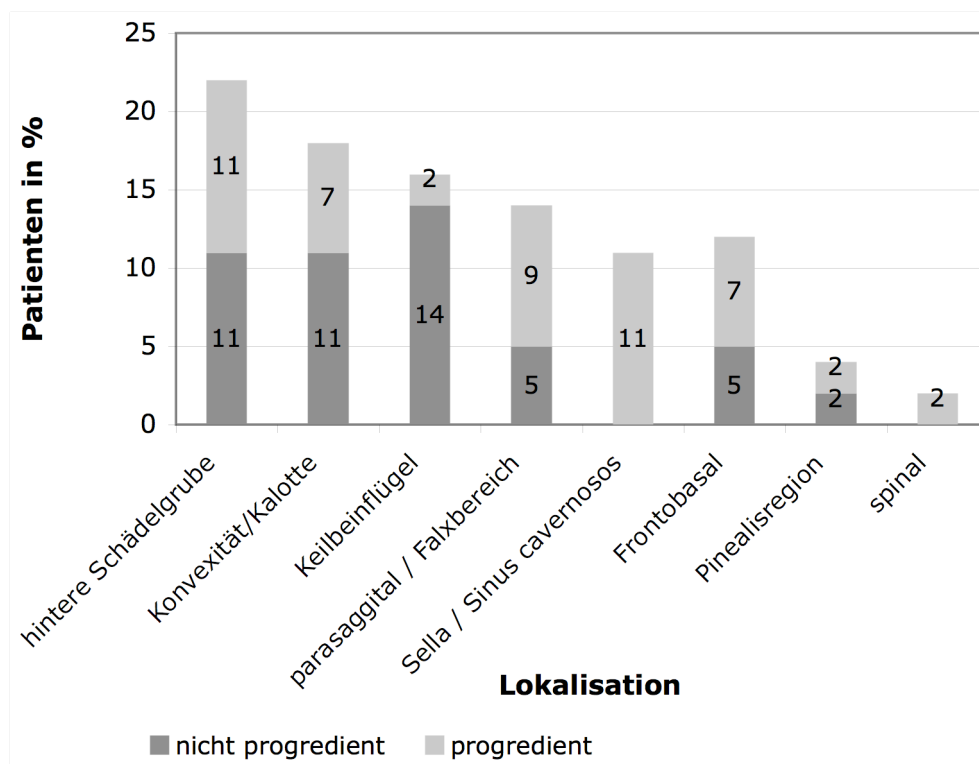
n = 22

	<b>Progression 1</b>	
	<b>Anzahl</b>	<b>in %</b>
<b>Motorisch</b>	3	14%
<b>Sensibel</b>	7	32%
<b>Visuell</b>	4	18%
<b>epilept. Anfälle</b>	2	9%
<b>Elektrophysiologisch</b>	1	5%
<b>Hirnstamm/Hirnnerven</b>	5	23%
<b>Harninkontinenz</b>	2	9%
<b>Aphasie/Sprachstörung</b>	1	5%
<b>Neuropsycholog. Defizite</b>	0	0%

**Tabelle 4: Symptomverteilung bei Progression 1**

Bei der Analyse der progredienten Meningeome fiel auf, dass vor allem Meningeome im Bereich der Sellaregion progredient waren. Alle 5 dort lokalisierten Tumore wiesen eine Progression auf. Eine ebenfalls hohe Progressionsrate zeigten die 6 parasagittalen Meningeome, von denen 4 eine Progression zeigten. Die geringste Progredienzrate wiesen die Patienten mit Keilbeinflügelmeningeomen auf. Von den 7 hier lokalisierten Meningeomen war nur eines progredient.

Die Progression der einzelnen Meningeome nach Lokalisation ist in Abbildung 9 dargestellt.



**Abbildung 9: Lokalisation und Progression**

Bei der Analyse eines möglichen Zusammenhangs zwischen Tumorgröße bei Erstdiagnose und einer Progression fällt auf, dass von den 13 Meningeomen, deren Maximaldurchmesser über 20 mm lag, nur 4 eine Progression zeigten, während die restlichen 9 progressionsfrei blieben. Von den 18 Tumoren unter 20 mm dagegen waren 9 progredient, während die restlichen 9 keine Progression zeigten. Damit waren 50% aller Meningeome deren

Maximaldurchmesser unter 20 mm lag progredient, während es bei den Tumoren über 20 mm nur 31% waren.

Von den 10 verkalkten Meningeomen zeigten nur 3 Meningeome eine symptomatische Progression und keines wies bisher eine Größenzunahme in der schnittbildgebenden Diagnostik auf, während von den 34 nicht verkalkten Tumoren 15 (44%) radiologisch und 20 (59%) radiologisch und/oder symptomatisch progredient waren.

Bei 8 der 22 progredienten Patienten (36%) wurde nach Feststellung der Progression mit einer Therapie begonnen. 6 Patienten wurden operiert, 2 Patienten wurden bestrahlt. Alle vorhandenen Histologiebefunde der operierten Tumoren gaben Meningeome vom WHO Grad I an.

Die restlichen 14 progredienten Patienten (64%) wurden nicht behandelt.

Die Gründe für den Therapieverzicht im Rahmen der ersten Progression sind nicht bekannt. Bei 2 Patienten wurde auf eine Therapie verzichtet, obwohl der Progress sowohl in der Symptomatik als auch in der Bildgebung nachzuweisen war. 9 weitere Patienten, die ebenfalls einen deutlichen radiologischen Progress aufwiesen, wurden auch nicht therapiert sowie 3 Patienten mit rein symptomatischer Progression.

### **3.5.2.2 weitere Therapien:**

Bei 8 der 23 progredienten Meningeome (35%) bzw. 8 der 22 progredienten Patienten (36%) kam es während des Beobachtungszeitraumes erneut zu einer Progression.

Alle 8 Meningeome zeigten eine Größenzunahme in der schnittbildgebenden Diagnostik. 4 der 8 progredienten Patienten (50%) waren zusätzlich zur Bildgebung auch symptomatisch progredient. Nach Feststellung einer erneuten Progression erhielten 3 der 8 progredienten Patienten (37,5%) eine Therapie.

Alle 3 Patienten wurden im Rahmen der zweiten Progression erstmals therapiert, wobei als Therapiemethode in allen Fällen eine Operation gewählt wurde.

Die vorhandenen Histologiebefunde der operierten Tumoren ergaben Meningeome vom WHO Grad I.

2 der ursprünglich 23 progredienten Meningeome (9%) bei 2 von 22 Patienten (9%) waren ein drittes Mal progredient.

In beiden Fällen handelte es sich um weibliche Patienten. 6% der weiblichen Patienten waren damit mindestens dreimal progredient. Bei beiden Patienten kam es zu einer Verschlechterung der durch das Meningeom verursachten Beschwerden oder es wurde das Neuauftreten von Symptomen beschrieben. Das Meningeom eines Patienten zeigte zusätzlich in der schnittbildgebenden Diagnostik eine Größenzunahme und war somit radiologisch progredient. Das Meningeom dieses Patienten wurde therapiert. Es wurde eine Bestrahlung nach stereotaktischer Biopsie zur Diagnosesicherung (Befund: fibröses Meningeom ohne Malignitätszeichen) durchgeführt. Diese Radiatio stellte die erste Therapie des Patienten dar, die vorausgegangenen zwei Progressionen waren nicht behandelt worden.

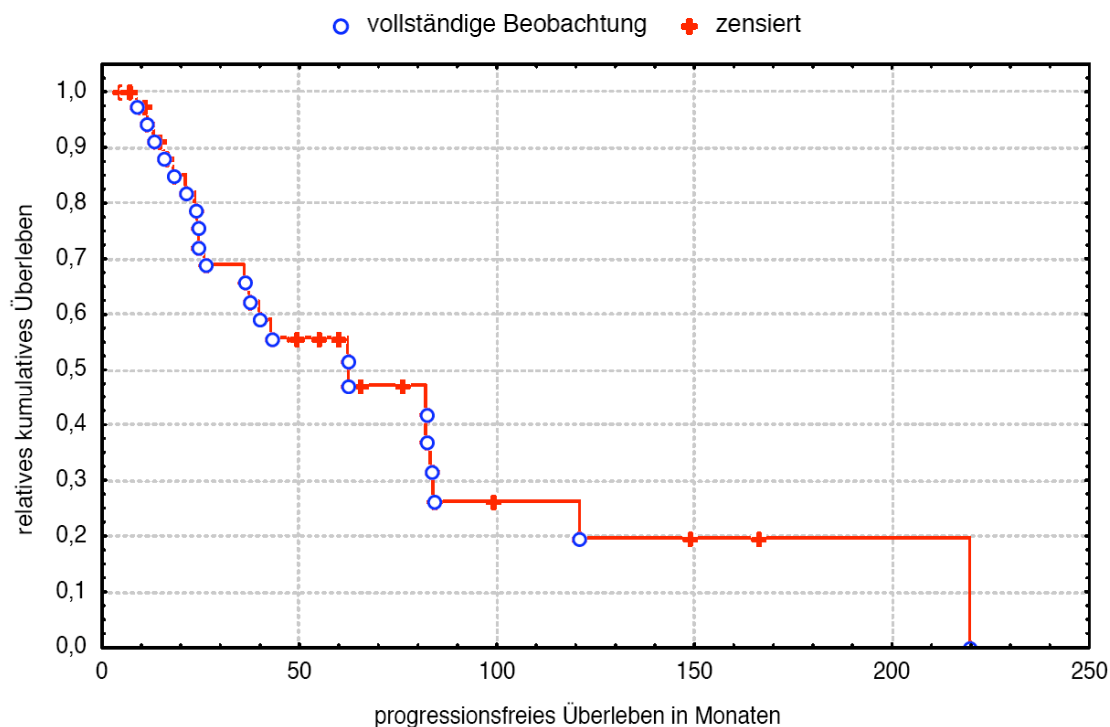
Ein Patient (5%) der ursprünglich 22 progredienten Patienten war insgesamt 4-mal progredient. Es handelte sich dabei um den im Rahmen der dritten Progression bestrahlten weiblichen Patienten. Die vierte Progression zeigte sich sowohl in der Bildgebung als auch symptomatisch. Das Meningeom wurde nach dem Auftreten einer erneuten Progredienz operativ entfernt. Wie schon durch die stereotaktische Biopsie festgestellt, handelte es sich um ein fibröses Meningeom ohne Malignitätszeichen.

### **3.6 Progressionsfreies Überleben**

Der mediane Nachbeobachtungszeitraum der in diese Studie eingeschlossenen Patienten betrug 36 Monate (Streubreite: 5 - 219 Monate). Während dieser Zeit waren 23 Meningeome (52%) bei 22 Patienten (55%) progredient.

Die mediane Zeit (PFS 1), die zwischen der Erstdiagnose und der ersten symptomatischen und/oder radiologischen Progression lag, betrug 62 Monate

(Streubreite: 4,5 – 219 Monate) und ist in Abbildung 10 dargestellt. Nach einem Jahr lag die progressionsfreie Überlebensrate bei 94% (n=33), nach 3 Jahren bei 66% (n=21), nach 5 Jahren bei 56% (n=14) und nach 7 Jahren bei 26% (n=6).

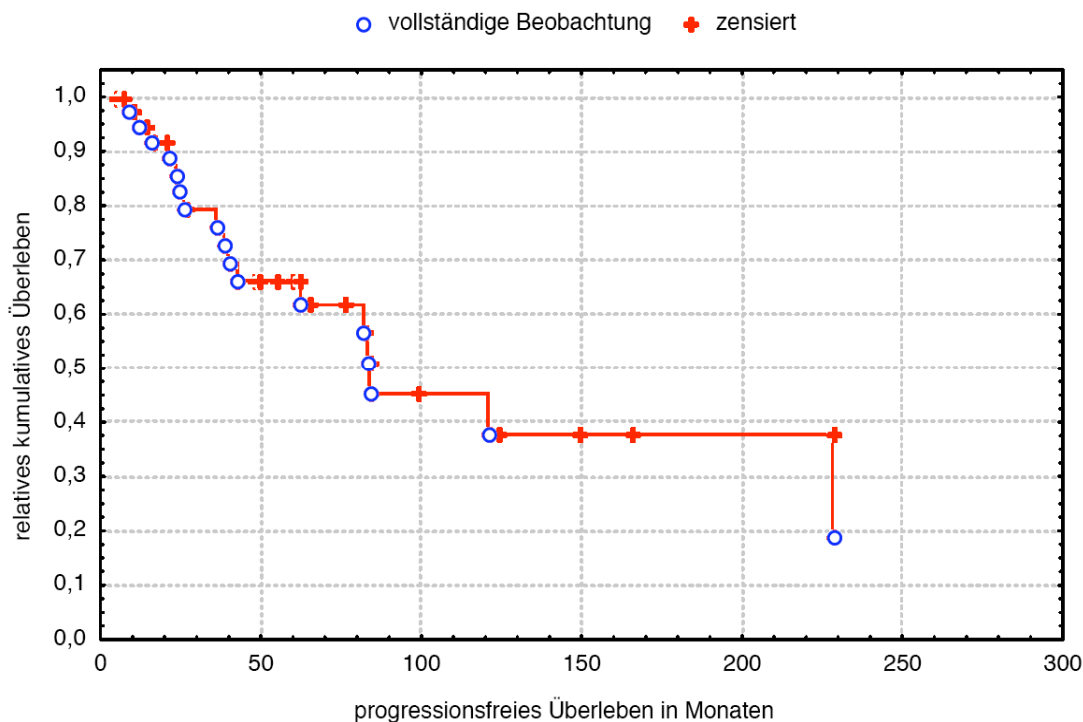


**Abbildung 10: PFS 1 der gesamten Patientenpopulation**

Da in vergleichbaren Studien in der Literatur häufig nur der radiologische, nicht aber der symptomatische Progress gewertet wird, wurden alle genannten Kriterien wie Tumorgröße, Verkalkung, Ödem etc. noch einmal separat für die Patienten ausgewertet, deren Meningeom eine Größenzunahme in der Bildgebung zeigten. Patienten, die eine rein symptomatische Progression aufwiesen, wurden bei dieser Zusatzauswertung als nicht progredient angesehen.

Die mediane Zeit bis zu einer radiologischen Progredienz wurde anhand von 17 Patienten, die während des Beobachtungszeitraums eine Größenzunahme in der Bildgebung aufwiesen berechnet und in Abbildung 11 dargestellt. Sie betrug

83 Monate bei einer progressionsfreien Überlebensrate von 76% nach 3 Jahren, 66% nach 5 und 45% nach 7 Jahren.



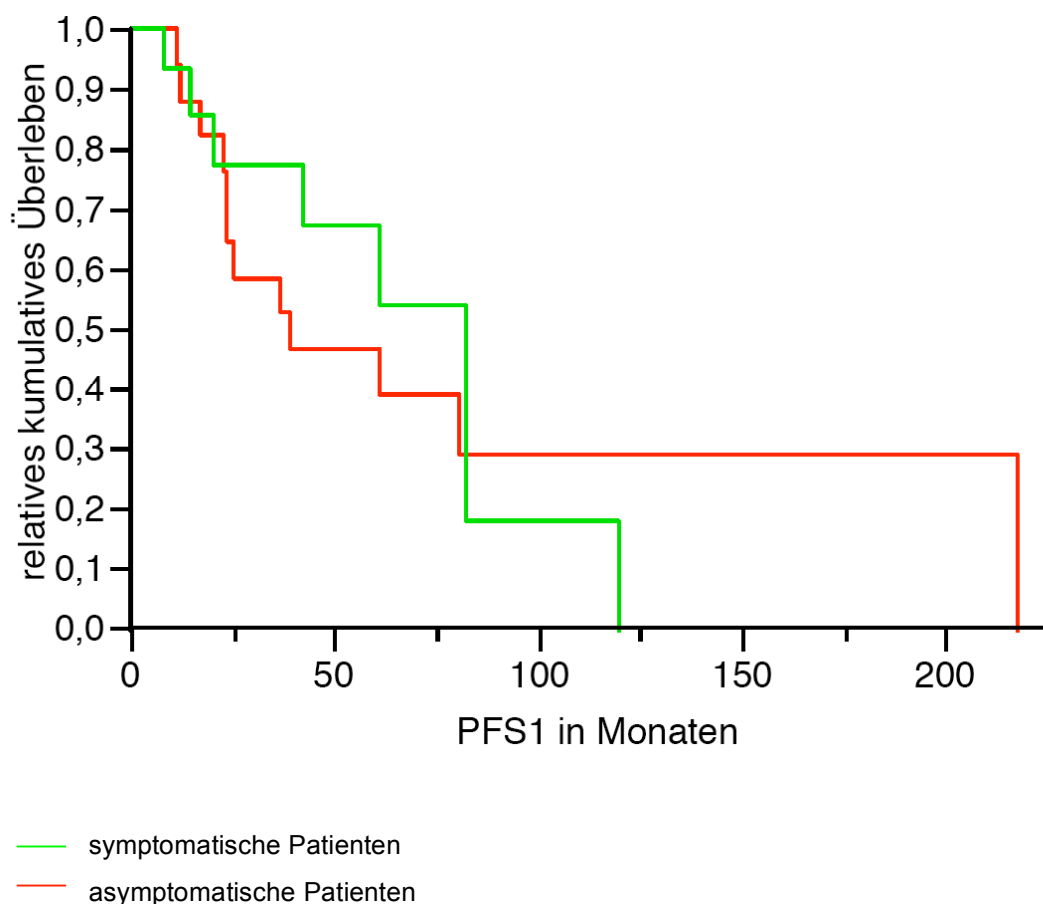
**Abbildung 11: PFS der radiologisch progredienten Patienten**

Bemessen am Maximaldurchmesser betrug die mediane Größenzunahme im Mittel 1,1 mm/Jahr (Streubreite: 0,7 – 14 mm/Jahr) Der jährliche Zuwachs bezogen auf die anfängliche Tumorgöße betrug im Mittel 12%.

Es fällt auf, dass von den 20 Patienten, die bei Erstdiagnose asymptomatisch waren, nur zwei im Beobachtungszeitraum Beschwerden entwickelten, die durch das Meningeom verursacht wurden. Die übrigen 18 Patienten blieben asymptomatisch, auch im Falle einer radiologischen Progression. In dieser Gruppe der klinisch stummen Meningeome waren 9 Patienten (45%) progredient und die mediane PFS lag bei 83 Monaten. Dahingegen zeigten 11 (65%) der 17 bei Erstdiagnose symptomatischen Patienten eine Progression und die mediane PFS in dieser Gruppe belief sich auf 62 Monate.

Bei 2 progredienten Patienten gab es keine Angaben über Beschwerden bei Erstdiagnose.

Die PFS 1 der symptomatischen gegenüber der PFS1 der asymptomatischen Patienten ist in Abbildung 12 dargestellt.



**Abbildung 12: PFS 1 bei symptomatischen und asymptomatischen Patienten**

Das progressionsfreie Überleben nach der ersten Progression (PFS 2) lag bei der Gruppe der progredienten Patienten bei 31,5 Monaten (Streubreite: 7 – 63,5 Monate). Damit ist PFS 2 kürzer als PFS 1 (62 Monate), die sich im Gegensatz zu PFS 2 auf das gesamte Patientenkollektiv bezieht.

Das progressionsfreie Überleben nach der ersten Progression (PFS 2) ist aber mit 31,5 Monaten, dem anfänglichen progressionsfreien Zeitraum in der Gruppe der progredienten Patienten mit 36 Monaten sehr ähnlich.



Da nur sehr wenige Patienten ein drittes oder viertes Mal progredient waren, wurden die medianen Zeiten bis zur 3. beziehungsweise 4. Progression (PFS 3 und PFS 4) nicht berechnet.

### **3.7 Todesursachen**

Innerhalb des Beobachtungszeitraumes verstarben 5 der 40 beobachteten Patienten. 2 der 5 Patienten verstarben an Tumor-unabhängigen Ursachen wie einer Stammhirnblutung oder in Folge einer Begleiterkrankung, bei den 3 übrigen Patienten konnte die Todesursache nicht geklärt werden. Es gibt jedoch keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Tumorwachstum und Versterben.

### **3.8 Prognostische Faktoren**

#### **3.8.1 Univariate Analyse**

Die Patientendaten und Tumoreigenschaften wurden im Hinblick auf mögliche prognostische Faktoren bezüglich des weiteren Krankheitsverlaufs überprüft. Dazu wurden die ausgewerteten Eigenschaften des Patientenkollektivs zunächst einer univariaten Cox-Regressions-Analyse unterzogen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 dargestellt.

Ein Alter von über 60 Jahren und ein nicht verkalkter Tumor waren dabei mit einem verkürzten progressionsfreien Überleben assoziiert.

Ebenso zeigte eine tief sitzende Tumorlokalisation im Bereich der Sella- und Pinealisregion eine Tendenz zu einer kürzeren PFS (OR 0,61,  $p=0,08$ ). Keinen Einfluss auf das progressionsfreie Überleben zeigten Parameter wie das Geschlecht (männlich/weiblich), der Maximaldurchmesser ( $\leq 20$  mm vs.  $>20$  mm) oder Symptome bei Erstdiagnose (vorhanden/nicht vorhanden).

Medianes progressionsfreies Überleben (Anzahl der Patienten )				Relatives Risiko (unteres-oberes 95% KI)	P
<u>Univariate Analyse</u>	Kondition 1	Kondition 2		Kondition 2 vs. Kondition 1	
Alter <sup>b</sup>	≤ 60 Jahre 83 (20)	> 60 Jahre 62 (20)		0.67 (0.46-0.95)	0,02
Geschlecht <sup>b</sup>	männlich 36 (7)	weiblich 62 (33)		1.54 (0.81-2.62)	0,57
Symptomatik bei Erstmanifestation <sup>a,c</sup>	Ja 40 (20)	nein 62 (21)	Keine Daten 82 (3)	1.02 (0.65-1.65)	0,91
Maximaldurchmesser <sup>c</sup>	≤ 20 mm 83 (19)	>20 mm na (12)	Keine Daten 40 (13)	1.22 (0.65-2.62)	0,54
Verkalkung	nein 42.7 (34)	Ja na (10)		2.00 (1.08-5.00)	0,03
Lokalisation <sup>c</sup>	Andere Lokalisation 82 (38)	Sella 26 (6)		0.61 (0.38-1.08)	0,08
<u>Multivariate Analyse</u>					
Alter <sup>c</sup>	≤ 60 Jahre	> 60 Jahre		0.67 (0.41-1.09)	0,11
Verkalkung <sup>c</sup>	nein	Ja		1.96 (1.04-5.00)	0,03

**Abkürzungen:** KI Konfidenzintervall; na nicht auswertbar

<sup>a</sup>bei Erstdiagnose; <sup>b</sup>Analyse pro Patient (n=40); <sup>c</sup>Analyse pro Tumor (n=44)

### Tabelle 5: Univariate und Multivariate Cox-Regressions-Analyse

Wurden statt der insgesamt progredienten (radiologisch und/oder symptomatisch) nur die radiologisch progredienten Meningeome betrachte, zeigte sich die Verkalkung des Tumors auch in dieser Subgruppe als aussagekräftiger Parameter bezüglich einer Progression in der Bildgebung

(Relatives Risiko 533;  $p=0,001$ ). Bislang war bei keinem der 10 verkalkten Tumoren eine radiologische Progression festgestellt worden. Ein Alter über 60 Jahren wies hingegen lediglich eine Tendenz zu einer verkürzten PFS auf (OR 0,89;  $p=0,13$ ).

### **3.8.2 Multivariate Analyse**

Die Eigenschaften „Tumorverkalkung“ und „Alter über 60 Jahre“, die sich in der univariaten Analyse als signifikant herausstellten, wurden anschließend einer multivariaten Analyse unterzogen.

Dabei bestätigte sich die Tumorverkalkung als positiver prognostischer Faktor, während das Alter über 60 Jahren lediglich eine Tendenz zu einer verkürzten PFS aufwies.

Die Ergebnisse der multivariaten Analyse sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

## **4. Diskussion**

### **4.1 Allgemeines**

Innerhalb der letzten Jahre werden Meningeome immer häufiger diagnostiziert. Dies liegt zum einen an der steigenden Lebenserwartung verbunden mit der höheren Prävalenz dieser Tumore bei älteren Patienten, zum anderen aber auch an den Fortschritten in der bildgebenden Diagnostik (Kurland et al., 1982; Sutherland et al., 1987). Letzteres hat vor allem zu einem Anstieg der Zufallsbefunde und damit häufig asymptomatischen Meningeome geführt.

Da Meningeome mit steigendem Alter häufiger vorkommen und gleichzeitig das Risiko der perioperativen Morbidität und Mortalität auf bis zu 35% ansteigt, stellt sich die Frage, ob eine Therapie vor diesem Hintergrund die beste Vorgehensweise darstellt (Awad et al., 1989; Arienta et al., 1990; Cornu et al., 1990; Djindjian et al., 1988; Sawaya et al., 1991). In solchen Fällen ist die richtige Einschätzung des Spontanverlaufs von großer prognostischer Bedeutung.

In der Literatur sind nur wenige Arbeiten über den natürlichen Verlauf von Meningeomen zu finden (Firsching et al., 1990; Olivero et al., 1995; Niiro et al., 2000; Yoneoka et al., 2000; Nakamura et al., 2003). Hinzu kommt, dass die Ergebnisse dieser Studien in Bezug auf mögliche prognostische Faktoren für das Tumorwachstum stark divergieren. Daraus resultiert auch in der Praxis ein unterschiedlicher Umgang mit Patienten, bei denen ein kleines oder asymptomatisches Meningeom diagnostiziert wurde oder bei denen Begleitumstände gegen eine Therapie sprechen.

Hodgson und Mitarbeiter folgern aus den Ergebnissen ihrer retrospektiven Studie an 60 Patienten, dass bei Patienten, bei denen gegen eine Operation entschieden wurde, eine routinemäßige bildgebende Kontrolle nicht notwendig sei. CT- oder MRT-Aufnahmen sind laut ihrer Empfehlung erst indiziert, wenn der Patient neue Symptome entwickelt (Hodgson et al., 1995). Firsching und Mitarbeiter dagegen raten bei nicht therapierten Meningeomen in jedem Fall zu einer regelmäßigen bildgebenden Kontrolle, während Buhl in seiner Arbeit über die operative Behandlung von Meningeomen bei älteren Patienten einen

eindeutigen Vorteil einer Therapie auch im fortgeschrittenen Alter feststellt und damit zur Durchführung einer Therapie rät (Firsching et al., 1990; Buhl et al., 2000).

In der vorliegenden Arbeit wurden Patienten untersucht, bei denen aus verschiedenen Gründen eine initiale Therapie ausblieb. Das Ziel war, mögliche Tumoreigenschaften herauszufinden, die einen Einfluss auf das Tumorwachstum haben.

Dabei stellte sich vor allem die Verkalkung als prognostischer Faktor heraus. Wie auch in anderen Studien, zeigten in der vorliegenden Arbeit verkalkte Meningeome eine geringere Wachstumsrate. Somit scheint sich eine Tumorverkalkung positiv auf den weiteren Krankheitsverlauf auszuwirken (Nakamura et al., 2003; Niiro et al., 2000).

## **4.2 Patientenpopulation**

Die vorliegende retrospektive Studie umfasst die Daten von 40 Patienten mit insgesamt 44 Meningeomen. Die beobachtete Patientenpopulation ist damit den Patientenkollektiven anderer Studien in ihrem Umfang relativ ähnlich. Im Gegensatz zu vielen anderen Arbeiten wurden symptomatische (Olivero et al., 1995; Nakamura et al., 2003; Niiro et al., 2000; Yoneoka et al., 2000) oder Patienten mit mehr als einem Meningeom (Nakamura et al., 2003) in dieser Arbeit nicht ausgeschlossen.

In der Literatur wird häufig beschrieben, dass Meningeome bei Frauen doppelt so häufig auftreten wie bei Männern (Whittle et al., 2004; Helseth et al. 1989; Kepes et al., 1982; Rohringer et al., 1989). Auch bei dem in dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektiv war der Anteil der Frauen mit 82,5% dem der Männer mit 17,5% deutlich überlegen. Mit einem Verhältnis von 4,7:1 war der Anteil weiblicher Patienten allerdings noch größer als das in der Literatur oft beschriebene Häufigkeitsverhältnis.

Das mediane Alter zum Diagnosezeitpunkt der beschriebenen Patientenpopulation lag bei 61 Jahren (Streubreite: 27 – 78 Jahre). Damit ist

diese Patientengruppe vielen in der Literatur beschriebenen Populationen sehr ähnlich. Nakamura et al. beschreiben in einer Studie mit einem Kollektiv ähnlicher Größe (47 Patienten) ein medianes Alter von 60,9 Jahren (Streuung 33 – 84 Jahre), Yoneoka et al. geben ein medianes Alter von 61 Jahren an (Nakamura et al., 2003; Yoneoka et al., 2000). Auch in Studien kleineren Umfangs ist das mediane Alter vergleichbar (Braunstein and Vick, 1997; Van Havenbergh et al., 2003).

Insgesamt handelt es sich bei der hier untersuchten Gruppe von Patienten bezüglich Alter und Geschlechterverteilung um eine relativ charakteristische Population für Meningeome. Der Anteil der weiblichen Patienten erscheint zwar etwas hoch, dies wird aber auch in anderen vergleichbaren Studien beschrieben. Niiro et al. berichten in ihrer Studie an älteren Patienten über ein viermal häufigeres Auftreten von asymptomatischen Meningeomen bei Frauen als bei Männern (Niiro et al., 2000). Eine ähnliche Geschlechterverteilung findet sich auch in den Arbeiten von Herscovici et al. (4,4:1), Firsching et al. (4,7:1), und bei Kuratsu et al., die in ihrer Arbeit ein signifikant häufigeres Vorkommen von asymptomatischen Meningeomen bei Frauen feststellten (Herscovici et al., 2004; Firsching et al., 1990; Kuratsu et al. 2000).

Ein möglicher Grund für den hohen Anteil an weiblichen Patienten bei Studien über den Spontanverlauf von Meningeomen im Gegensatz zu Studien, bei denen auch therapierte Patienten mit eingeschlossen werden, ist ein möglicherweise stärkeres Tumorwachstum bei männlichen Patienten und ein höherer Anteil an symptomatischen Meningeomen in dieser Patientengruppe (Nakamura et al., 2003, Niiro et al., 2000). Eventuell werden daher männliche Patienten auf Grund eines symptomatischen Befundes oder wegen Größenzunahme des Meningeoms öfter therapiert, so dass ihr Anteil in Studien über den Spontanverlauf geringer ausfällt als in Studien, die auch behandelte Patienten mit einschließen.

### 4.3 Diagnosestellung

Besteht der Verdacht auf eine intrakranielle Raumforderung, sollte eine bildgebende Diagnostik wie Computertomographie oder Magnetresonanztomographie eingeleitet werden. Mittels dieser Verfahren kann die Lokalisation und Ausdehnung der Raumforderung näher bestimmt und häufig auch der Tumortyp durch charakteristisches Verhalten bei Kontrastmittelgabe definiert werden.

Die Magnetresonanztomographie ist bei der Diagnose von Meningeomen aufgrund der Möglichkeit der multiplanaren Rekonstruktion und dem Fehlen von Knochenartefakten zu bevorzugen. Auch en-plaque-Meningeome sind mit dieser Art der Bildgebung besser darzustellen (Engelhard, 2001; Castillo, 2004).

In der vorliegenden Arbeit wurden alle 40 Patienten mittels einer schnittbildgebenden Diagnostik wie CT oder MRT untersucht. Zum Teil wurden beide Verfahren bei einem Patienten angewendet. Insgesamt erhielten 70% der Patienten ein CT und 50% ein MRT (Abbildung 5). Die in dieser Arbeit beobachtete häufigere Anwendung der Computertomographie wird auch in anderen Arbeiten beschrieben. Sie lässt sich auf eine während des Beobachtungszeitraums bestehende höhere Verfügbarkeit der Computertomographie in den Kliniken sowie eine derzeit schnellere und billigere Durchführung zurückführen (Hodgson et al., 1995).

Bei der Analyse der radiologischen Befunde wurden die Faktoren Verkalkung, peritumorales Ödem und Tumorgröße ausgewertet.

Im Rahmen der statistischen Auswertung konnte eine Signifikanz für ein vermindertes Tumorwachstum bei verkalkten Meningeomen gezeigt werden.

Bei 15 Patienten (37,5%) wurde zusätzlich zur schnittbildgebenden Diagnostik eine Angiographie durchgeführt. Es wurde gezeigt, dass bei 3 (20%) der angiographisch untersuchten Meningeome die Blutversorgung aus der A. carotis externa, bei 2 (13%) Tumoren aus der A. carotis interna und bei 6 (40%) aus beiden genannten Gefäßen erfolgte. Bei 4 (27%) angiographisch untersuchten Meningeomen war die Art der Blutversorgung nicht angegeben.

Damit bestätigt sich die in der Literatur beschriebene klassische arterielle Versorgung des Tumors von der meningealen Ansatzstelle (Engelhard, 2001). Auch die beschriebene ausgeprägte Anastomosierung konnte in der vorliegenden Studie bestätigt werden (Al-Mefty, 1991; Haddad and Al-Mefty, 1996).

#### **4.4 Befunde bei Erstdiagnose**

Meningeome können je nach ihrer Lokalisation unterschiedliche Beschwerden verursachen. Häufige unspezifische Symptome sind Kopfschmerzen, Schwindel und Anfälle.

Oft entstehen auch spezifische Symptome wie Hirnnervenausfälle, Sensibilitätsstörungen oder motorische Ausfälle durch Kompression oder Infiltration des Meningeoms in benachbarte Hirnstrukturen.

In der vorliegenden Arbeit beklagten 17 Patienten (42,5%) bei Erstdiagnose Beschwerden wie z.B. Hirnnervenausfälle, Seh- oder Sensibilitätsstörungen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit auf das Meningeom zurückzuführen waren (Abbildung 2). Die Dauer zwischen dem Auftreten der Beschwerden und der Diagnosestellung betrug im Durchschnitt 14 Monate.

Anfälle werden in der Literatur mit 25-40% als ein sehr häufiges Symptom bei Meningeompatienten angegeben (Chozik et al., 1996). In einer retrospektiven Studie über operativ behandelte Meningeome führte bei 26,6% der Patienten eine Epilepsie als Initialsymptom zur Diagnose eines Meningeoms. Durch die chirurgische Resektion des Meningeoms konnten 62,7% der Patienten vom Anfallsleiden befreit werden (Lieu and Howng, 2000). In der vorliegenden Arbeit wurden während des Beobachtungszeitraumes bei insgesamt 6 Patienten zerebralorganische Anfälle beobachtet, wovon nur 3 in direktem zeitlichem Zusammenhang mit der Diagnose des Meningeoms auftraten. Damit ist dieses Symptom mit einer Häufigkeit von 15% bzw. 7,5% in der hier beobachteten Population nicht so häufig vertreten wie beschrieben. Sehr wahrscheinlich führt das Beschwerdebild von Anfällen öfter zu einer Therapieindikation, sodass Patienten mit dieser Art von Beschwerden bei der vorliegenden retrospektiven



Studie über den Spontanverlauf seltener anzutreffen sind. Unterstützt wird diese Theorie auch von der Tatsache, dass bei den Patienten, die bei Erstdiagnose durch Anfälle symptomatisch wurden, die Zeit bis zur Diagnosestellung nur maximal 6 Monate, in einem Fall nur 22 Tage betrug. Beim Gesamtkollektiv belief sich die Anamnesezeit dagegen durchschnittlich auf 14 Monate.

Da sich in der Literatur nur wenige Studien finden, die den natürlichen Verlauf von Meningeomen beschreiben und auch Patienten mit spezifischen Symptomen einschließen, ist es schwer zu sagen, ob die Annahme, dass Meningeome, die mit Anfällen symptomatisch werden häufiger und schneller therapiert werden, allgemein gültig ist.

Die Art und Häufigkeit der Symptome die im beobachteten Patientenkollektiv auftraten, sind ähnlich wie die in einer Studie über den Spontanverlauf von petroclivalen Meningeomen geschilderten Beschwerden (Van Havenbergh et al., 2003). Der Zeitraum bis zur Diagnosestellung betrug dort durchschnittlich 21 Monate und war damit etwas länger als in der vorliegenden Studie (14 Monate). In einer Untersuchung von Guski und Martin hatte der Großteil der Patienten eine Anamnesedauer von 5 oder mehr Jahren und nur bei 14% der Patienten konnte die Diagnose innerhalb von 6 Monaten gestellt werden (Guski and Martin, 1984). Damit ist die Zeit, die in der vorliegenden Arbeit bis zur Diagnosestellung verging, im Vergleich zu anderen Studien im normalen bis kurzen Bereich. Dennoch dauerte es bei 4 der symptomatischen Patienten (23,5%) mehr als ein Jahr bis das Meningeom diagnostiziert werden konnte. Bei diesen Patienten lagen nur visuelle und sensible Beschwerden vor. Solche eher unspezifischen Symptome lassen den Patienten möglicherweise nicht unbedingt an eine schwerwiegende Krankheit denken, so dass ein Arztbesuch und damit die Diagnosestellung verzögert werden. Beschwerden mit hohem Leidensdruck dagegen, wie zum Beispiel Anfälle, führten in dieser Studie innerhalb weniger Tage bis Monate zur Diagnose.

Die meisten im Rahmen dieser Studie untersuchten Meningeome waren in der hinteren Schädelgrube lokalisiert. Der Häufigkeit nach folgten Konvexitätsmeningeome, Keilbeinflügelmeningeome, Falxmeningeome,

Meningeome der Frontobasis und Meningeome im Bereich der Sella oder des Sinus cavernosus. Pinealismeningeome und Meningeome im spinalen Bereich traten mit 5% bzw. 2% nur selten auf. Der Hauptunterschied gegenüber einer durchschnittlichen Meningeompopulation besteht damit vor allem in der Häufigkeit der Meningeome im Bereich der hinteren Schädelgrube. Während Tumore in diesem Bereich in der Literatur mit einer Häufigkeit von 7%-10% angegeben werden und bei einer Auflistung der Prädilektionsstellen im mittleren Bereich liegen, wurden sie bei dem hier untersuchten Patientenkollektiv zehnmal diagnostiziert und stellen mit einer Häufigkeit von 23% den Hauptlokalisationsort dar (Cushing and Eisenhardt, 1938; MacCarty and Taylor, 1979; Yano and Kuratsu, 2006). Die relative Häufigkeit mit der Meningeome anderer Lokalisationen wie Konvexität, Keilbeinflügel, Sella und parasagittal in der hier untersuchten Patientengruppe vertreten sind, ist der von anderen Autoren beschriebenen durchschnittlichen Häufigkeitsverteilung von Meningeomen sehr ähnlich (Cushing and Eisenhardt, 1938; MacCarty and Taylor, 1979).

Das in dieser Arbeit beobachtete vermehrte Vorkommen von Meningeomen im Bereich der hinteren Schädelgrube zeigte sich auch in anderen Studien, die den Spontanverlauf von Meningeomen beschreiben (Braunstein and Vick, 1997; Niiro et al., 2000; Olivero et al., 1995; Yoneoka et al., 2000). Der Grund für diese Häufung liegt wahrscheinlich in der erschwerten Operationssituation bei Meningeomen der hinteren Schädelgrube.

Die durchschnittliche Größe der in dieser Studie untersuchten Meningeome lag zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei 22 mm im größten Durchmesser (Streubreite: 7 – 60 mm). 18 Meningeome waren kleiner und 13 größer als 20 mm im Maximaldurchmesser. Die durchschnittliche Ausdehnung ist damit den Größenangaben in vergleichbaren Studien über den natürlichen Verlauf von Meningeomen ähnlich. Bei Herscovici betrug sie  $17 \pm 8$  mm, bei Niiro 26 mm und bei Olivero 21,5 mm (Herscovici et al., 2004; Niiro et al., 2000; Olivero et al., 1995).

10 (23%) der hier beobachteten 44 Meningeome wiesen bei Erstdiagnose eine Verkalkung auf. Der Anteil an verkalkten Tumoren ist damit etwa gleich groß wie in anderen Studien beschrieben (Nakamura et al., 2003; Herscovici et al., 2004). Lediglich in der Arbeit von Niiro et al., die in ihre Beobachtungen ausschließlich ältere Patienten einschlossen, war der Anteil der verkalkten Meningeome mit 47% deutlich höher (Niiro et al., 2000). Möglicherweise liegt dies daran, dass Meningeome bei älteren Patienten häufiger eine Verkalkung aufweisen. Auch in der vorliegenden Arbeit waren Patienten mit einem verkalkten Meningeom mit einem Median von 61 Jahren älter als Patienten mit einem nicht verkalkten Befund (59 Jahre), was sich in der statistischen Analyse jedoch nicht als signifikant herausstellte.

Die durchschnittliche Größe der verkalkten Meningeome war in der vorliegenden Studie mit 22,2 mm minimal größer als die der nicht verkalkten mit 21,9 mm. Dennoch wiesen verkalkte Tumore eine wesentlich geringere Progressionsrate auf. Von den 10 verkalkten Meningeomen zeigte bisher keines eine Größenzunahme in der schnittbildgebenden Diagnostik, während von den 34 nicht verkalkten Tumoren 15 (44%) radiologisch und 20 (59%) radiologisch und/oder symptomatisch progredient waren.

Ein peritumorales Ödem wurde in der vorliegenden Arbeit nur in einem Fall nachgewiesen. In einer Arbeit von Al-Mefty konnte gezeigt werden, dass histologische Eigenschaften wie Hyperzellularität und vermehrte Mitosen mit dem Ausmaß eines Ödems in Zusammenhang stehen (Al-Mefty, 1991). Ähnliche Ergebnisse geben Ide und Lobato an, die ebenfalls feststellten, dass das Ödemausmaß mit dem infiltrativen Wachstum korreliert (Ide et al., 1994; Lobato et al., 1996). Eine mögliche Erklärung für die in dieser Arbeit so selten gestellte Diagnose eines Ödems ist, dass es sich in dieser Studie bei den histologisch gesicherten Meningeomen in allen Fällen um benigne WHO Grad I Tumore handelte, die in der Regel eine geringere Proliferationsrate aufweisen und weniger infiltrativ wachsen. In den Studien über den natürlichen Verlauf von Meningeomen wird außer bei Niiro et al. nicht auf ein mögliches peritumorales

Ödem eingegangen, weshalb ein Vergleich mit anderen Arbeiten schwer fällt (Niiri et al., 2000).

Eventuell führt die Ausbildung eines Ödems zu einer ausgeprägten Symptomatik, so dass diese Patienten in der Regel operiert werden und daher in Studien über den Verlauf von nicht therapierten Meningeomen selten zu finden sind.

#### **4.5 Krankheitsverlauf und Progressionen**

Um in die vorliegende Studie aufgenommen zu werden, musste auf die Diagnose des Meningeoms ein mindestens viermonatiger therapiefreier Zeitraum folgen. Die Gründe aus denen keine Therapie erfolgte entsprechen denen aus vergleichbaren Studien (Gut et al., 1991; Firsching et al., 1990; Van Havenbergh et al., 2003). Am häufigsten waren ein asymptomatischer Befund sowie der Verdacht auf kein oder nur ein geringes Tumorwachstum vertreten (Abbildung 6).

Die anschließenden Kontrollen wurden mittels CT oder MRT durchgeführt.

Während der Beobachtungszeit waren 23 Meningeome bei 22 Patienten radiologisch und/oder symptomatisch progredient.

Damit fand sich in der vorliegenden Arbeit ein relativ hoher Anteil an Patienten mit progredienten Meningeomen. 17 der 44 beobachteten Meningeome (39%) zeigten einen Progress in der Bildgebung, 22 der 40 Patienten (55%) waren radiologisch und/oder symptomatisch progredient (Abbildung 8).

In der Literatur vorhandene Studien über den natürlichen Verlauf von Meningeomen geben zum Teil geringere Progressionsraten an als die vorliegende Arbeit. Bei Yoneoka et al. waren 24% progredient, bei Olivero et al. 22% und in einer Arbeit von Braunstein und Vick zeigte nur einer der 12 untersuchten Patienten einen Progress (Yoneoka et al., 2000; Olivero et al., 1995; Braunstein and Vick, 1997).

Dieser Unterschied der Progressionsraten lässt sich möglicherweise damit erklären, dass in die vorliegende Studie auch symptomatische Meningeome eingeschlossen wurden, während in den Arbeiten von Yoneoka und Olivero

lediglich asymptotische und meist zufällig diagnostizierte Meningeome analysiert wurden (Yoneoka et al., 2000; Olivero et al., 1995).

In früheren Arbeiten konnte gezeigt werden, dass asymptotische Meningeome in der Regel asymptotisch bleiben und keine oder nur eine geringe Größenzunahme aufweisen (Radhakrishnan et al., 1995; Olivero et al., 1995; Firshing et al., 1990; Braunstein and Vick, 1997; Go et al., 1998).

Damit liegt der Grund für die geringer ausfallenden Progressionsraten in vergleichbaren Studien möglicherweise in der geringeren Wachstumstendenz solcher asymptotischen, meist zufällig entdeckten Meningeome (Yoneoka et al., 2000; Olivero et al., 1995; Braunstein and Vick, 1997). Auch bei dem hier untersuchten Kollektiv zeigte sich bei den zufällig entdeckten, asymptotischen Meningeomen mit 43% eine geringere Progressionsrate als in der Gesamtpopulation (55%), was die Theorie einer geringeren Wachstumsrate bei asymptotischen Meningeomen unterstützt. Dieselbe Tendenz weisen auch die Ergebnisse einer Studie von Van Havenbergh et al. über petroclivale Meningeome auf, in die ebenfalls symptomatische Tumore eingeschlossen waren und in der 16 von 21 Meningeomen (76%) eine Progredienz zeigten (Van Havenbergh et al., 2003).

Allerdings gibt es auch einige Arbeiten über rein asymptotische Meningeome, deren Ergebnisse höhere Progressionsraten angeben. Herscovici et al. fanden eine Progressionsrate von 37% und auch Kuratsu et al. stellten bei 20 von 63 Meningeomen (32%) einen Progress fest (Herscovici et al., 2004; Kuratsu et al., 2000). Niiro et al. geben ebenfalls bei asymptotischen Meningeomen eine Progressionsrate von 35% an. Da in ihrer Arbeit aber ausschließlich ältere Patienten beobachtet wurden, lassen sich die Ergebnisse dieser Studie nur bedingt mit den Resultaten der anderen Arbeiten vergleichen (Niiro et al., 2000). Dennoch ist zu sehen, dass einige Arbeiten in der Literatur ähnliche Raten für den radiologischen Progress aufweisen wie die vorliegende Studie.

Die relativ hohe Progressionsrate in der vorliegenden Studie bezogen auf die Gesamtpopulation der Patienten geht eventuell auch auf eine unterschiedliche Definition von Progression zurück. In den meisten vergleichbaren Studien

wurde eine Progression lediglich gewertet, wenn eine Zunahme der Tumorgroße in der bildgebenden Diagnostik beobachtet wurde. In der vorliegenden Arbeit dagegen wurde auch eine Verschlechterung der Symptomatik oder das Neuauftreten von Beschwerden als Progress gewertet, wenn diese mit hoher Wahrscheinlichkeit auf das Meningeom zurückgeführt werden konnten. Diese Definition von Progress ist gerechtfertigt, da eine ausgeprägte Symptomatik die Lebensqualität der Patienten stark einschränken kann.

Die Symptome, die dabei während der Progressionen auftraten, waren denen bei Erstdiagnose in Art und Häufigkeit ähnlich.

In der vorliegenden Arbeit fällt auf, dass von den 20 Patienten, die bei Erstdiagnose asymptomatisch waren, nur zwei im Beobachtungszeitraum Beschwerden entwickelten, die durch das Meningeom verursacht wurden. Die anderen 18 Patienten blieben asymptomatisch, auch im Falle einer radiologischen Progression.

Dieselbe Tendenz zeigt sich in früheren Arbeiten. In einer Studie von Olivero et al. entwickelte keiner der anfangs asymptomatischen Patienten Beschwerden und in einer Arbeit von Niiro und Mitarbeitern wurden nur 10% symptomatisch (Olivero et al., 1995; Niiro et al., 2000).

Das mediane Alter der Patienten, die im Beobachtungszeitraum mindestens eine Progression aufwiesen lag bei 58,37 Jahren (Streubreite: 27 – 71 Jahre) und war damit niedriger als das der progressionsfreien Patienten, das bei 64,4 Jahren (Streubreite: 35 -78 Jahre) lag. Die Ergebnisse von Olivero et al., die ein medianes Alter bei progredienten Patienten von 60,7 Jahren und bei nicht progredienten Patienten von 63,5 Jahren beschreiben, tendieren in dieselbe Richtung.

Bei der Analyse der progredienten Meningeome fiel auf, dass vor allem Meningeome im Bereich der Sellaregion und des Sinus cavernosus progredient waren. Alle 5 dort lokalisierten Tumore wiesen eine Progression auf (Abbildung 9). Ähnliche Ergebnisse werden von Gut et al. berichtet. In der von ihnen

durchgeführten Studie waren 4 der 5 progredienten Meningeome im Bereich des Sinus cavernosus und des Tuberculum sellae lokalisiert (Gut et al., 1991).

Die Methoden, mit denen die Tumorgröße und damit die Wachstumsraten berechnet werden, divergieren in der Literatur. Zum Teil wird die jährliche Wachstumsrate bezogen auf die Ausmessungen des Maximaldurchmessers des Meningeoms angegeben (Niiro et al., 2000; Olivero et al., 1995), zum Teil wird die Berechnung auf das Tumolvolumen bezogen (Firsching et al., 1990; Yoneoka et al., 2000).

In der vorliegenden Studie wurde die mediane Größenzunahme auf den Maximaldurchmesser bezogen berechnet und betrug 1,1 mm/Jahr (Streubreite: 0,7 – 14 mm/Jahr). Der jährliche Zuwachs bezogen auf die anfängliche Tumorgröße betrug im Mittel 12%. Damit ist die hier gefundene Wachstumsrate geringer als in den meisten vergleichbaren Studien. Olivero stellte mit 2,4 mm/Jahr eine mehr als doppelt so hohe Größenzunahme fest (Olivero et al., 1995). Herscovici berichtet eine Wachstumsrate von 4 mm/Jahr und Nakamura und Mitarbeiter geben einen jährlichen Zuwachs von 14,6% an (Herscovici et al., 2004; Nakamura et al., 2003). Etwas geringere, aber dennoch am ehesten mit den in dieser Arbeit beschriebenen Wachstumsraten vergleichbare Größenzunahmen, werden von Van Havenbergh (0,81 mm/Jahr) und Niiro (0,8 mm/Jahr) beschrieben (Van Havenbergh et al., 2003; Niiro et al., 2000).

Beim Vergleich der Wachstumsraten fällt auf, dass obwohl asymptotische, zufällig entdeckte Meningeome in der Regel ein geringeres Wachstum aufweisen, gerade Studien, die nur asymptotische Patienten untersuchten wie es in den Arbeiten von Olivero und Nakamura der Fall ist, höhere jährliche Zuwächse zeigten als Studien, die wie die vorliegende, auch symptomatische Patienten miteinbezogen (Van Havenbergh et al., 2003; Olivero et al., 1995; Nakamura et al., 2003). Lediglich die Ergebnisse von Firsching, der einen jährlichen Zuwachs bei asymptotischen Meningeomen von nur 3,6% nachweisen konnte, bestätigen die Annahme eines geringeren Wachstums bei asymptotischen Meningeomen. Firsching et al. beschreiben trotz einer sehr

geringen Wachstumsrate für die Gesamtheit der untersuchten Meningeome einen extremen Größenzuwachs bei kleinen Tumoren (Firsching et al., 1990).

Auch in der vorliegenden Arbeit zeigten Meningeome, deren größter Durchmesser weniger als 20 mm betrug, mit 50% häufiger eine Progression als größere Tumore mit 31%.

Ähnliche Ergebnisse sind auch in der Arbeit von Van Havenbergh beschrieben, wo 100% der kleinen Meningeome ein Tumorwachstum aufwiesen und die Wachstumsrate mit 0,106 mm/mo höher war als in der Gruppe der mittleren und großen Tumore (Van Havenbergh et al., 2003).

Allerdings wird die Auswertung der Tumorgöße auf CT- oder MRT-Bildern immer ungenauer, je kleiner die Tumore und je größer die Abstände zwischen den einzelnen Schnittbildern sind. Ein weiteres Problem in der Größenbestimmung der Tumore ist der Vergleich zwischen Volumenangaben, die aus CT-Befunden berechnet und solchen, die aus MRT-Bildern gewonnen werden. Auch die verschiedenen Personen, die die einzelnen Befunde auswerteten, stellen eine Fehlerquelle dar.

Aus eben genannten Gründen sollten die Angaben über die Wachstumsraten nicht überbewertet werden. Dennoch weisen die unterschiedlichen Studien eine ähnliche Tendenz auf, die durchaus beachtet und möglicherweise in weiteren Studien überprüft werden sollte.

#### **4.6 Progressionsfreies Überleben und Follow-up**

Der mediane Nachbeobachtungszeitraum der in diese Studie eingeschlossenen Patienten betrug 36 Monate (Streubreite: 5 Monate – 216 Monate).

In anderen Studien über den Spontanverlauf von nichtoperierten Meningeomen werden zum Teil längere Folgezeiten berichtet (Braunstein and Vick, 1997, 8,8 Jahre; Van Havenbergh et al., 2003, 85 Monate). In den meisten Arbeiten ist der mediane follow-up aber vergleichbar (Niironen et al., 2000; Olivero et al., 1995; Nakamura et al., 2003; Firsching et al., 1990).

Die mediane Zeit, die zwischen der Erstdiagnose und der ersten symptomatischen und/oder radiologischen Progression lag (PFS 1), betrug 62



Monate (Streubreite: 4,5 – 219 Monate; Abbildung 10). Nach 3 Jahren lag die progressionsfreie Überlebensrate bei 66% (n=21), nach 5 Jahren bei 56% (n=14) und nach 7 Jahren bei 26% (n=6). Wurde nur der radiologische Progress, nicht aber ein Fortschreiten der Symptome gewertet, war die mediane PFS 1 mit 83 Monaten deutlich länger und die progressionsfreien Überlebensraten von 76% nach 3 Jahren, 66% nach 5 und 45% nach 7 Jahren höher (Abbildung 11).

Patienten, deren Meningeome keine Beschwerden verursachten, zeigten mit 83 Monaten ebenfalls ein langes progressionsfreies Intervall, während symptomatische Patienten eine vergleichsweise geringe PFS 1 von 62 Monaten aufweisen konnten (Abbildung 12).

Diese Ergebnisse unterstützen die Theorie, dass die in dieser Arbeit festgestellte relativ hohe Progressionsrate unter anderem durch das Einschließen von symptomatischen Patienten und die hier bestimmte Definition von Progression zustand kommt.

Das progressionsfreie Überleben nach der ersten Progression (PFS 2) ist mit 31,5 Monaten dem anfänglichen progressionsfreien Zeitraum in der Gruppe der progredienten Patienten mit 36 Monaten sehr ähnlich. Die annähernd gleichen progressionsfreien Zeiten bei progredienten Patienten lassen darauf spekulieren, dass es zu keiner Zunahme der Wachstumsgeschwindigkeit der Meningeome im Laufe der Zeit kam.

#### **4.7 Prognostische Faktoren**

Bisher wurden nur wenige Studien über den natürlichen Verlauf von Meningeomen veröffentlicht (Firsching et al., 1990; Olivero et al., 1995; Niiro et al., 2000; Yoneoka et al., 2000; Nakamura et al., 2003). Die Ergebnisse dieser Studien divergieren relativ stark in Bezug auf mögliche prognostische Faktoren für das Wachstum von nicht therapierten Meningeomen.

Niiro konnte in seiner Studie über den Spontanverlauf von Meningeomen bei älteren Patienten eine Neigung bei wachsenden Meningeomen zum männlichen Geschlecht feststellen, während Yoneoka keinen Zusammenhang

zwischen Progression und Geschlecht des Patienten fand (Niiro et al., 2000; Yoneoka et al., 2000). In manchen Arbeiten stellte sich auch das Alter des Patienten als prognostischer Faktor heraus (Nakamura et al., 2003; Yoneoka et al., 2000). Die Tumorgröße zum Zeitpunkt der Diagnose erwies sich bei Niiro und bei Yoneoka als statistisch auffälliger Faktor für das Tumorwachstum (Niiro et al., 2000; Yoneoka et al., 2000).

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnten 2 prognostische Faktoren herausgearbeitet werden. Sowohl das Alter des Patienten als auch die Verkalkung des Meningeoms erwiesen sich in der statistischen Analyse der Ergebnisse als auffällig (Tabelle 5).

Ein hohes Alter des Patienten ging dabei mit einer höheren Rate an Progressionen einher. Dieses Ergebnis ist etwas befremdlich, da die meisten anderen Studien über Tumorwachstumsraten ein stärkeres Wachstum bei jüngeren Patienten angeben (Nakamura et al., 2003; Yoneoka et al., 2000).

Der Grund für die in dieser Studie gefundene erhöhte Wachstumsrate bei älteren Patienten ist unklar. Allerdings zeigte sich auch bei Olivero et al. kein vermehrtes Tumorwachstum bei jüngeren Patienten (Olivero et al., 1995).

Bei der Überprüfung mittels einer multivariaten Analyse verschwand die hier gefundene statistische Auffälligkeit des Faktors Alter.

Als bedeutendster Prognosefaktor stellte sich die Verkalkung des Meningeoms als heraus.

Von den 10 verkalkten Meningeomen zeigte bisher keines eine Größenzunahme in der schnittbildgebenden Diagnostik, während von den 34 nicht verkalkten Tumoren 15 (44%) radiologisch und 20 (59%) radiologisch und/oder symptomatisch progredient waren. Diese Erkenntnis wird auch in früheren Studien über den natürlichen Verlauf von Meningeomen beschrieben (Nakamura et al., 2003; Niiro et al., 2000). Verkalkte Tumore haben einen niedrigeren Stoffwechselumsatz und wachsen aus diesem Grund langsamer.

Im Unterschied zu früheren Arbeiten, wurde in dieser Studie auch die Tumorlokalisierung als möglicher prognostischer Faktor untersucht (Firsching et al., 1990; Olivero et al., 1995; Niiro et al., 2000; Yoneoka et al., 2000; Nakamura et al., 2003). In der univariaten Analyse zeigten tief sitzende

Meningeome im Bereich der Sella und der Epiphyse dabei eine Tendenz zu einer kürzeren PFS.

Um die hier gezeigte Tendenz überprüfen und eventuell bestätigen zu können, müssen weitere Studien durchgeführt werden.

Das Geschlecht des Patienten und die anfängliche Größe des Tumors zeigten sich im Gegensatz zu anderen Studien in der vorliegenden Arbeit nicht als statistisch auffällig (Niironen et al., 2000; Yoneoka et al., 2000).

Im Hinblick auf den Faktor Geschlecht bestätigt die vorliegende Arbeit die Studie von Yoneoka, in der ein Zusammenhang zwischen Geschlecht und Progression ebenfalls ausgeschlossen wurde (Yoneoka et al., 2000).

#### **4.8 Abschließende Wertung**

Die vorliegende Arbeit sollte den Spontanverlauf von nichtoperierten Meningeomen untersuchen und Patienten- oder Tumoreigenschaften herausarbeiten, die mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit zum weiteren Wachstum des Meningeoms verbunden sind.

Dabei stellte sich als bedeutendster Prognosefaktor die Verkalkung des Meningeoms dar. Sowohl die univariate als auch die multivariate Analyse ergaben hierfür signifikante Ergebnisse ( $p=0,03$ ). Wenn man diese Ergebnisse mit den Resultaten anderer Arbeiten vergleicht, lässt sich die Verkalkung des Meningeoms als klarer Prognosefaktor für eine längere PFS aufstellen.

Aus dieser Tatsache ergibt sich keine generelle Richtlinie für den Umgang mit kleinen, asymptomatischen oder schwer operablen Tumoren. Es kann allerdings davon ausgegangen werden, dass im Falle eines verkalkten Meningeoms eine abwartende Haltung sehr viel einfacher angenommen werden kann.

Bisher wurde bei älteren Patienten auf Grund eines erhöhten Operationsrisikos und wegen des Verdachts auf geringes Tumorstadium häufiger eine wait-and-see Strategie vertreten. Diese allgemein gültige Angabe sollte angesichts der hier gefundenen höheren Progressionsrate bei älteren Patienten überdacht werden. In dieser Patientengruppe sollten Nutzen und Risiko sorgfältig

abgewogen werden. Durch Fortschritte im Bereich der therapeutischen Interventionen entstehen weiterhin neue Behandlungsoptionen, wie z.B. die stereotaktische Radiochirurgie, die ein niedrigeres Risiko für den Patienten mit sich bringen und damit einen Einfluss auf das weitere Vorgehen haben.

Um noch genauere Angaben über den natürlichen Verlauf von Meningeomen zu bekommen und eventuell zusätzliche prognostische Faktoren zu finden, sollten weitere Studien über den Spontanverlauf nichtoperierte Meningeome durchgeführt werden.

## 5. Zusammenfassung

Der Spontanverlauf intrakranieller Meningeome wird in der Literatur nur in sehr wenigen Studien thematisiert. Hinzu kommt, dass die Ergebnisse dieser Studien hinsichtlich möglicher prognostischer Faktoren stark divergieren. Daraus resultiert auch in der Praxis ein unterschiedlicher Umgang mit Patienten, bei denen ein kleines, asymptomatisches oder schwer operables Meningeom diagnostiziert wurde.

In der vorliegenden Arbeit sollte der natürliche Verlauf von Meningeomen näher beschrieben und Tumoreigenschaften herausgearbeitet werden, die den weiteren Krankheitsverlauf genauer einschätzbar machen. Im Einzelfall kann so besser zwischen Nutzen und Risiko einer Therapie abgewogen werden.

Einschlusskriterien für Patienten dieser Studie waren eine Diagnosestellung mittels schnittbildgebender Verfahren wie CT oder MRT sowie ein darauf folgender mindestens viermonatiger therapiefreier Zeitraum. Hinsichtlich dieser Bedingungen konnten 40 geeignete Patienten mit insgesamt 44 Meningeomen gefunden werden, die im Zeitraum zwischen 1990 und 2003 an der Universitätsklinik Tübingen diagnostiziert wurden. Der mediane Nachbeobachtungszeitraum betrug 36 Monate.

Im Gegensatz zu vielen vergleichbaren Studien in der Literatur, wurden in die vorliegende Arbeit auch symptomatische Patienten eingeschlossen. 17 der beobachteten Patienten zeigten bei Erstdiagnose Symptome, wobei visuelle und sensible Beschwerden am häufigsten vertreten waren.

Auffallend ist, dass von den 20 bei Erstdiagnose asymptomatischen Patienten nur zwei im Beobachtungszeitraum Beschwerden entwickelten.

Die meisten Meningeome waren im Bereich der hinteren Schädelgrube und des kraniozervikalen Übergangs lokalisiert. Die untersuchten Tumore zeigten bei Erstdiagnose einen durchschnittlichen Maximaldurchmesser von 22 mm und wiesen eine mediane Größenzunahme von 1,1 mm pro Jahr auf.

Insgesamt waren 23 Meningeome mindestens einmal progredient. Die mediane Zeit (PFS 1), die zwischen der Erstdiagnose und der ersten symptomatischen

und/oder radiologischen Progression lag, betrug 62 Monate. Nach einem Jahr lag die progressionsfreie Überlebensrate bei 94%, nach 5 Jahren bei 56%.

Die geringste Progredienzrate wiesen Patienten mit Keilbeinflügelmeningeomen auf, wohingegen eine tiefsitzende Tumorlokalisation im Bereich der Sella- und Pinealisregion eine Tendenz zu einer kürzeren PFS zeigte ( $p=0,08$ ).

Weiterhin zeichnete sich in der univariaten Analyse ein Alter von über 60 Jahren als prognostisch ungünstiger Faktor aus ( $p=0,02$ ). Die bisherige allgemein gültige Angabe, bei älteren Patienten häufiger eine abwartende Haltung einzunehmen, sollte daher eventuell überdacht werden.

Als wichtigster prognostischer Faktor in der univariaten wie der multivariaten Analyse stellte sich in dieser Arbeit die Tumorverkalkung heraus ( $p=0,03$ ). 10 der 44 Meningeome zeigten sich bei Erstdiagnose verkalkt, wovon bisher keines eine Größenzunahme aufwies. Von den 34 nicht verkalkten Tumoren waren dagegen 15 radiologisch progredient.

Im Vergleich mit den Resultaten anderer Arbeiten zeigt sich die Verkalkung des Meningeoms als eindeutiger Prognosefaktor für eine längere PFS. Sollten in der individuellen Therapieabwägung für einen Patienten Gründe vorliegen, die gegen eine therapeutisch Intervention sprechen (hohes Alter, hohes Interventionsrisiko), würde auf der Basis der hier vorliegenden Ergebnisse der Nachweis einer Verkalkung die Entscheidung für ein abwartendes Verhalten ohne Therapie unterstützen.

## **Abkürzungsverzeichnis**

<b>ACI</b>	Arteria carotis interna
<b>CT</b>	Computertomographie
<b>KI</b>	Konfidenzintervall
<b>MRT</b>	Magnet[feld]resonanztomografie / Kernspintomographie
<b>NF2</b>	Neurofibromatose Typ 2
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>PFS</b>	progression free survival / progressionsfreies Überleben
<b>RT</b>	Radiotherapie
<b>SEP</b>	somatosensibel evoziertes Potenzial
<b>VEGF</b>	vascular endothelial growth factor
<b>ZNS</b>	zentrales Nervensystem

## Literaturverzeichnis

Adams, EF., Schrell, UM., Fahlbusch, R. and Thierauf, P. (1990). Hormonal dependency of cerebral meningiomas. Part 2: In vitro effect of steroids, bromocriptine, and epidermal growth factor on growth of meningiomas. *J Neurosurg.* 73:750-755.

Al-Mefty, O. editor. (1991). *Meningiomas*. New York: Raven Press.

Annegers, JF., Laws, ER. Jr., Kurland, LT. and Grabow, JD. (1979). Head trauma and subsequent brain tumors. *Neurosurg* 4: 203-206.

Arienta, C., Caroli, M., Crotti, F. and Villani, R. (1990). Treatment of intracranial meningiomas in patients over 70 years old. *Acta Neurochir (Wien)*. 107:47-55.

Black, P. McL. (1993). *Meningiomas*. *Neurosurg.* 32:643-657.

Bickerstaff, ER., Small, JM. and Guest, IA. (1958). The relapsing course of certain meningiomas in relation to pregnancy and menstruation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 21:89-91.

Bondy, M. and Ligon, BL. (1996). Epidemiology and etiology of intracranial meningiomas: a review. *J Neurooncol* 29:197-205.

Braunstein, JB. and Vick, NA. (1997). Meningiomas: the decision not to operate. *Neurology* 48:1459-1462.

Buhl, R., Hasan, A., Behnke, A. and Mehdorn, HM. (2000). Results in the operative treatment of elderly patients with intracranial meningioma. *Neurosurg Rev.* 23:25-29.

Castillo, GC. (2004). Meningioma. [www.emedicine.com](http://www.emedicine.com). Brain.

Choi, NW., Schuman, LM. and Gullen, WH. (1970). Epidemiology of primary central nervous system neoplasms. *Am J Epidemiol* 91(3):238-259.

Chozick, BS., Reinert, SE. and Greenblatt, SH. (1996). Incidence of seizures after surgery for supratentorial meningiomas: a modern analysis. *J Neurosurg.* 84:382-386.

Collins, VP., Nordenskjold, M. and Dumanski, JP. (1990). The molecular genetics of meningiomas. *Brain Pathol* 1:19-24.

Cornu, P., Chatellier, G., Dageou, F., Clemenceau, S., Foncin, JF., Rivierez, M. and Philippon, J. (1990). Intracranial meningiomas in elderly patients. Postoperative morbidity and mortality. Factors predictive of outcome. *Acta Neurochir (Wien)* 102:98-102.



Cushing, H. and Eisenhardt, L. (1938). Meningiomas: Their classification, regional behavior, life history and surgical end results. Springfield, Illinois, CC. Thomas.

Djindjian, M., Caron, JP., Athayde, AA. and Fevrier, MJ. (1988). Intracranial meningiomas in the elderly (over 70 years old). A retrospective study of 30 surgical cases. *Acta Neurochir (Wien)*. 90:121-123.

Engelhard, HH. (2001). Progress in the diagnosis and treatment of patients with meningiomas. Part I: diagnostic imaging, preoperative embolization. *Surg Neurol* 55:89-101.

Fahlbusch, R. and Schott, W. (2002). 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.

Firsching, RP., Fischer, A., Peters, R., Thun, F. and Klug, N. (1990). Growth rate of incidental meningiomas. *J Neurosurg* 73:545-547.

Fleischhack, G. and Bode, U. (2003): Tumoren des Nervensystems im Kindesalter. In: Schlegel et al., *Neuroonkologie*. Thieme, Stuttgart, 389-390.

Friend, KE. (2001). Cancer and the potential place for growth hormone receptor antagonist therapy. *Growth Horm IGF Res*. 11 *Suppl A*:121-123.

Gerlach, R.; Raabe, A.; Scharrer, I.; Meixensberger, J. and Seifert, V. (2004). Post-operative hematoma after surgery for intracranial meningiomas: Causes, avoidable risk factors and clinical outcome. *Neurol. Res.* 26:61-66.

Giombini, S., Solero, CL. and Morello, G. (1984). Late outcome of operations for supratentorial convexity meningiomas. Report on 207 cases. *Surg Neurol*. 22:588-594.

Grunberg, SM., Weiss, MH., Spitz, IM., Ahmadi, J., Sadun, A., Russell, CA., Lucci, L. and Stevenson, LL. (1991). Treatment of unresectable meningiomas with the antiprogestone agent mifepristone. *J Neurosurg*. 74:861-866.

Guski, M. and Martin, H. (1984). Importance of meningioma. Clinico-epidemiologic and histologic studies. *Zentralbl Neurochir*. 45:219-232.

Gut, E., Schabet, M., Dichgans, J. and Voigt, K. (1991). Klinische und CT-Befunde zum Spontanverlauf 18 nichtoperierter Meningeome. *Akt Neurol* 18:204-209.

Haddad, GF. and Al-Mefty, O. (1996). Meningiomas: an overview. In: Wilkins RH, Rengachary SS, eds. *Neurosurg* 1:833-842. New York, NY: McGraw-Hill.

Haddad, GF. (2002). Meningioma. [www.emedicine.com](http://www.emedicine.com).

Halper, J., Colvard, DS., Scheithauer, BW., Jiang, NS., Press, MF., Graham, ML. 2nd., Riehl, E., Laws, ER Jr. and Spelsberg, TC. (1989). Estrogen and progesterone receptors in meningiomas: comparison of nuclear binding, dextran-coated charcoal, and immunoperoxidase staining assays. *Neurosurg* 25:546-553.

Helseth, A., Mork, SJ. and Glattre, E.. (1989). Neoplasms of the central nervous system in Norway. V. Meningioma and cancer of other sites. An analysis of the occurrence of multiple primary neoplasms in meningioma patients in Norway from 1955 through 1986. *APMIS* 97:738-744.

Herscovici, Z., Rappaport, Z., Sulkes, J., Danaila, L. and Rubin, G. (2004). Natural history of conservatively treated meningiomas. *Neurology* 63:1133-1134.

Hodgson, T.J., Kingsley, DP. and Moseley, IF. (1995). The role of imaging in the follow up of meningiomas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 59:545-547.

Ide, M., Jimbo, M., Kubo, O., Yamamoto, M., Takeyama, E. and Imanaga, H. (1994). Peritumoral brain edema and cortical damage by meningioma. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 60:369-372.

Jagadha, V. and Deck, JH. (1987). Massive cerebral edema associated with meningioma. *Can J Neurol Sci*.14:55-58.

Jaaskelainen, J. (1986). Seemingly complete removal of histologically benign intracranial meningioma: late recurrence rate and factors predicting recurrence in 657 patients. A multivariate analysis. *Surg Neurol*. 26:461-469.

Jaaskelainen, J., Laasonen, E., Karkkainen, J., Haltia, M. and Troupp, H. (1986). Hormone treatment of meningiomas: lack of response to medroxyprogesterone acetate (MPA). A pilot study of five cases. *Acta Neurochir (Wien)* 80:35-41.

Kuratsu, J., Kochi, M. and Ushio, Y. (2000). Incidence and clinical features of asymptomatic meningiomas. *J Neurosurg* 92:766-770.

Kurland, LT., Schoenberg, BS., Annegers, JF., Okazaki, H. and Molgaard, CA. (1982). The incidence of primary intracranial neoplasms in Rochester, Minnesota, 1935-1977. *Ann NY Acad Sci*. 381:6-16.

Lamberts, SW., Tanghe, HL., Avezaat, CJ., Braakman, R., Wijngaarde, R., Koper, JW. and de Jong, H. (1992). Mifepristone (RU 486) treatment of meningiomas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 55:486-490.

Lieu, AS. and Howng, SL. (2000). Intracranial meningiomas and epilepsy: incidence, prognosis and influencing factors. *Epilepsy Res* 38: 45-52.

Lobato, RD., Alday, R., Gomez, PA., Rivas, JJ., Dominguez, J., Cabrera, A., Madero, S. and Ayerbe, J. (1996). Brain oedema in patients with intracranial meningioma. Correlation between clinical, radiological, and histological factors and the presence and intensity of oedema. *Acta Neurochir (Wien)*. 138:485-494.

Louis, DN., Ohgaki, H., Wiestler, OD., Cavenee, WK., Burger, PC., Jouvett, A., Scheithauer, BW. and Kleihues, P. (2007). The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol*. 114:97-109.

Louis, DN., Scheithauer, BW., Budka, H., von Deimling, A. and Kepes, JJ. (2000). Meningiomas. In: Kleihues, P, Cavenee, WK, editors. *Pathology and Genetics. Tumours of the Nervous System, WHO Classification of Tumors*. Lyon: IARC Press 176-184.

Lunsford, LD. (1994). Contemporary management of meningiomas: radiation therapy as an adjuvant and radiosurgery as an alternative to surgical removal? *J Neurosurg*. 80:187-190.

MacCarty, CS. and Taylor, WF. (1979). Intracranial meningiomas: experiences at the Mayo Clinic. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 19(7):569-574.

Mahmood, A., Caccamo, D., Tomecek, FJ. and Malik, GM. (1993). Atypical and malignant Meningiomas: A clinicopathological review. *Neurosurg* 33:955-963.

Mirimanoff, R., Dosoretz, DE., Linggood, RM., Ojemann, RG. and Martuza, RL. (1985). Meningioma: analysis of recurrence and progression following neurosurgical resection. *J Neurosurg* 62:18-25.

Monteiro, GT., Pereira, RA., Koifman, RJ. and Koifman, S. (2006). Head injury and brain tumours in adults: A case-control study in Rio de Janeiro, Brazil. *Eur J Cancer*. 42:917-921.

Nakamura, M., Roser, F., Michel, J., Jacobs, C. and Samii, M. (2003). The natural history of incidental meningiomas. *Neurosurgery* 53:62-71.

Nakano, T., Asano, K., Miura, H., Itoh, S. and Suzuki, S. (2002). Meningiomas with brain edema: radiological characteristics on MRI and review of the literature. *Clin Imaging* 26:243-249.

Niino, M., Yatsushiro, K., Nakamura, K., Kawahara, Y. and Kuratsu, J. (2000). Natural history of elderly patients with asymptomatic meningiomas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 68:25-28.

Olivero, WC., Lister, JR. and Elwood, PW. (1995). The natural history and growth rate of asymptomatic meningiomas: a review of 60 patients. *J Neurosurg* 83:222-224.

Palmer, JD., Sparrow, OC and Ianotti, F. (1994). Postoperative hematoma: a 5-year survey and identification of avoidable risk factors. *Neurosurg* 35:1061-1064.

Perry, A., Scheithauer, BW., Stafford, SL., Lohse, CM. and Wollan, PC. (1999). "Malignancy" in meningiomas: a clinicopathologic study of 116 patients, with grading implications. *Cancer*. 85:2046-2056.

Phillips, LE., Koepsell, TD., van Belle, G., Kukull, WA., Gehrels, JA. and Longstreth, WT Jr. (2002). History of head trauma and risk of intracranial meningioma: population-based case-control study. *Neurology*.58:1849-1852.

Pistolesi, S., Fontanini, G., Camacci, T., De Ieso, K., Boldrini, L., Lupi, G., Padolecchia, R., Pingitore, R. and Parenti, G. (2002). Meningioma-associated brain oedema: the role of angiogenic factors and pial blood supply. *J Neurooncol*. 60:159-164.

Preston-Martin, S., Pogoda, JM., Schlehofer, B., Blettner, M., Howe, GR., Ryan, P., Menegoz, F., Giles, GG., Rodvall, Y., Choi, NW., Little, J. and Arslan, A. (1998). An international case-control study of adult glioma and meningioma: the role of head trauma. *Int J Epidemiol*. 27:579-586.

Rohringer, M., Sutherland, GR., Louw, DF. and Sima, AA. (1989). Incidence and clinicopathological features of meningioma. *J Neurosurg* 71:665-672.

Sadetzki, S., Flint-Richter, P., Ben Tal, T. and Nass, D. (2002). Radiation-induced meningioma: a descriptive study of 253 cases. *J Neurosurg* 97:1078-1082.

Sankila, R., Kallio, M., Jaaskelainen, J. and Hakulinen, T. (1992). Long-term survival of 1986 patients with intracranial meningioma diagnosed from 1953 to 1984 in Finland. Comparison of the observed and expected survival rates in a population-based series. *Cancer* 70:1568-1576.

Schirmer, M. (1998). *Neurochirurgie*, 9. Auflage. U&S-Verlag München.

Schrell, UM., Adams, EF., Fahlbusch, R., Greb, R., Jirikowski, G., Prior, R. and Ramalho-Ortigao, FJ. (1990). Hormonal dependency of cerebral meningiomas. Part 1: Female sex steroid receptors and their significance as specific markers for adjuvant medical therapy. *J Neurosurg*. 73:743-749.

Schrell, UM., Rittig, MG., Anders, M., Koch, UH., Marschalek, R., Kiesewetter, F., and Fahlbusch, R. (1997). Hydroxyurea for treatment of unresectable and

recurrent meningiomas. II. Decrease in the size of meningiomas in patients treated with hydroxyurea. *J Neurosurg* 86:840-844.

Sollmann, WP. and Sens, FM. (1995). Perisellar Meningiomas: Surgery, complications and predicting factors. In: CR Sterkers, JM., Sterkers, O. Acoustic Neuroma and skull base surgery. Paris. 719-722.

Stangl, AP., Wellenreuther, R., Lenartz, D., Kraus, JA., Menon, AG., Schramm, J., Wiestler, OD. and von Deimling, A. (1997). Clonality of multiple meningiomas. *J Neurosurg*. 86:853-858.

Sutherland, G., Florell, R. and Louw, D. (1987). Epidemiology of primary intracranial neoplasms in Manitoba, Canada. *Can J Neurol Sci* 14:586-592.

Van Havenbergh, T., Carvalho, G., Tatagiba, M., Plets, C. and Samii, M. (2003). Natural history of petroclival meningiomas. *Neurosurg*. 52:55-64.

Verheggen, R., Markakis, E., Mühlendyck, H. and Finkenstaedt, M. (1996). Symptomatology, surgical therapy and postoperative results of sphenoorbital, intraorbital-intracanalicular and optic sheath meningiomas. *Acta Neurochir. Suppl.* 65:95-98.

Verheggen, R., Finkenstaedt, M., Bockermann, V. and Markakis, E. (1996). Atypical and malignant Meningiomas: Evaluation of different radiological criteria based on CT and MRI. *Acta Neurochir Suppl.* 65:66-69.

Von Deimling, A., Kraus, JA., Stangl, AP., Wellenreuther, R., Lenartz, D., Schramm, J., Louis, DN., Ramesh, V., Gusella, JF. and Wiestler, OD. (1995). Evidence for subarachnoid spread in the development of multiple meningiomas. *Brain Pathol.* 5:11-14.

Westphal, M. (2003). Tumoren der Meningen. In: Schlegel et al., Neuroonkologie. Thieme, Stuttgart. 241-252.

Whittle, IR., Smith, C., Navoo, P. and Collie, D. (2004). Meningiomas. *Lancet* 363:1535-1543.

Wiestler, OD. and Reifenberger, G. (2003). Pathologische Anatomie und WHO-Klassifikation der Tumoren des Nervensystems. In: Schlegel et al., Neuroonkologie. Thieme, Stuttgart. 37-42.

Yano, S., Kuratsu, J., Kumamoto Brain Tumor Research Group. (2006). Indications for surgery in patients with asymptomatic meningiomas based on an extensive experience. *J Neurosurg*. 2006 Oct;105(4):538-43.

Yoneoka, Y., Fujii, Y. and Tanaka, R. (2000). Growth of incidental meningiomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 142:507-511.



## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. U. Herrlinger für die freundliche Überlassung des Promotionsthemas. Mit seiner freundlichen und intensiven Betreuung und Anleitung stand er mir bei Fragen jederzeit hilfreich zur Seite.

Herrn Christoph Meisner vom Institut für Medizinische Informationsbearbeitung danke ich für seine Hilfe bei der Auswahl der statistischen Methoden und deren Auswertung.

Abschließend möchte ich mich ganz besonders bei meinen Eltern bedanken, die mich stets unterstützt haben.





## Lebenslauf

Name: Eva Wohlleber

Geburtstag: 7. Oktober 1979

Geburtsort: Rottweil

Eltern: Dorothea Gertrud Wohlleber, geb. Moroff  
Werner Wilhelm Wohlleber

Familienstand: ledig

Schulbildung: 1986-1990 Maximilian-Kolbe-Schule  
1990-1999 Albertus-Magnus-Gymnasium Rottweil  
1999 Abitur

freiwilliger sozialer Dienst: Oktober 1999-April 2000:  
freiwilliger sozialer Dienst im Rahmen eines  
Projekts des EMS in Indonesien.

Studium: SS2000-SS2001 Studium der Biochemie an der  
Eberhard-Karls-Universität  
Tübingen  
WS2001/2002-SS2006 Studium der Humanmedizin an  
der Eberhard-Karls-Universität  
Tübingen  
10.09.2003 Erster Abschnitt der Ärztlichen  
Prüfung

09/06-07/07	Praktisches Jahr im Klinikum Leverkusen (Chirurgie, Pädiatrie, Innere)
06.12.2007	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
seit März 08	Assistenzärztin am Institut für Humangenetik der Universität Bonn