Aus der Klinik für Neurochirurgie

(Prof. Dr. med. V. Rohde)

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Peritumorale Hirnödeme bei intrakraniellen Meningeomen:

Einfluss von Alter, Geschlecht, Tumorgröße, Tumorlokalisation und histologischem Subtyp

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

für Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Martina Friedrich, geb. Schönbeck

aus

München

Göttingen 2016

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

Betreuungsausschuss

Betreuer: Prof. Dr. V. Rohde

Ko-Betreuer: Prof. Dr. J. Menke

Prüfungskomission

Ko-Referent: Prof. Dr. Michael Knauth

Drittreferent: Prof. Dr. Martin Sommer

Promotor-Vertretung: Prof. Dr. Rainer Mausberg

Datum der mündlichen Prüfung: 18.12.2017

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Peritumorale Hirnödeme bei intrakraniellen Meningeomen: Einfluss von Alter, Geschlecht, Tumorgröße, Tumorlokalisation und histologischem Subtyp" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

München, den 20.10.2016 ……

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis I

Abbildungsverzeichnis III

Tabellenverzeichnis IV

Diagrammverzeichnis V

1.Einleitung 1

1.1 Epidemiologie und Inzidenz 1

1.2 Pathologie 2

1.3 Pathogenese 4

1.4 Symptomatik 5

1.5 Diagnostik 6

1.6 Therapie 9

1.7 Fragestellung der Arbeit 11

2. Material und Methoden 13

2.1 Patientenkollektiv und allgemeine Erläuterungen 13

2.2 Berechnung der Tumorgröße 14

2.3 Statistische Auswertung 15

2.3.1 Univariate Untersuchung 15

2.3.2 Multivariate Untersuchung 16

3. Ergebnisse 17

3.1 Univariate Analyse: Geschlecht und Ödemverteilung 17

3.1.1 Geschlecht und Auftreten von Ödemen 17

3.1.2 Geschlecht und Ödemgröße 18

3.2 Univariate Analyse: Alter und Ödemverteilung 19

3.2.1 Alter und Auftreten von Ödemen 19

3.2.2 Alter und Ödemgröße 21

3.3 Univariate Analyse: Tumorlokalisationen und Ödemverteilung 22

3.3.1 Verschiedene Lokalisationen und Auftreten von Ödemen 22

3.3.2 Verschiedene Lokalisationen und Ödemgrößen 25
3.4 Univariate Analyse: WHO-Klassifikationen und Ödemverteilung 26
3.4.1 WHO-Klassifikation und Auftreten von Ödemen 26
3.4.2 WHO-Klassifikation und Ödemgröße 28
3.5 Univariate Analyse: Tumorvolumen 28
3.5.1 Tumorvolumen und Auftreten von Ödemen 28
3.5.2 Tumorvolumen und Ödemgröße 30
3.6 Multivariate Auswertung 31
3.6.1 Prüfung des Gesamtmodells 31
3.6.2 Prüfung der einzelnen Variablen 32
3.6.3 Interpretation der einzelnen Variablen 33
4. Diskussion 36
4.1 Allgemeines 36
4.2 Geschlecht 37
4.3 Alter 37
4.4 Tumorlokalisationen 38
4.5 WHO-Grad 39
4.6 Tumorvolumen 39
5. Zusammenfassung 41
6. Anhang 43
6.1 Statistische Testergebnisse ungekürzt 43
6.1.1 Chi-Quadrat-Test Geschlecht 43
6.1.2 Chi-Quadrat-Test Altersintervall 43
6.1.3 Chi-Quadrat-Test Lokalisation/Lokalisation aggregiert 44
6.1.4 Chi-Quadrat-Test WH Klassifikation 45
6.1.5 Chi-Quadrat-Test Tumorvolumen 46
6.2 Logistisches Regressionsmodell 46
7. Literaturverzeichnis 49

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Magnetresonanztomographie, Falxmeningeom, T2-Wichtung, kein Hirnödem 7
Abbildung 2: Magnetresonanztomographie, Konvexitätsmeningeom, T1-Wichtung mit Kontrastmittel 8
Abbildung 3: Computertomographie, Meningeom links frontal, ohne Kontrastmittel 8
Abbildung 4: Computertomographie, Meningeom links frontal, mit Kontrastmittel 9
Abbildung 5: Magnetresonanztomographie, Meningeom mit Ödem Grad 1, T2-Wichtung 13
Abbildung 6:Magnetresonanztomographie, Meningeom mit Ödem Grad 2; T2-Wichtung 14

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: WHO-Klassifikation meningealer Tumoren 3
Tabelle 2: Klinische Symptome bei intrakraniellen Meningeomen 6
Tabelle 3:Untersuchte Fallanzahl nach Geschlecht..... 18
Tabelle 4: Chi-Quadrat-Test Geschlecht 18
Tabelle 5: Untersuchte Fallanzahl nach Altersintervall 20
Tabelle 6: Chi-Quadrat-Test Alter 21
Tabelle 7: Untersuchte Fallanzahl nach Lokalisation 24
Tabelle 8: Chi-Quadrat-Test Lokalisation 24
Tabelle 9: Untersuchte Fallanzahl nach aggregierter Lokalisation 25
Tabelle 10: Chi-Quadrat-Test Lokalisation aggregiert 25
Tabelle 11: Untersuchte Fallanzahl nach WHO-Grad..... 27
Tabelle 12: Chi-Quadrat-Test WHO-Grad 27
Tabelle 13: Untersuchte Fallanzahl nach Größenintervall 30
Tabelle 14: Chi-Quadrat-Test Tumorgröße 30
Tabelle 15: Likelihood-Quotienten-Test 31
Tabelle 16: Pseudo-R-Quadrat 32
Tabelle 17: Likelihood-Quotienten-Test einzelne Faktoren 33
Tabelle 18: Parameterschätzer..... 34

Diagrammverzeichnis

Diagramm 1: Meningeome mit und ohne Ödem bei Männern und Frauen..... 17
Diagramm 2: Verteilung der Ödemgrößen bei Männern und Frauen 19
Diagramm 3: Meningeome mit und ohne Ödem in den verschiedenen Altersgruppen 20
Diagramm 4: Alter und Ödemgröße 21
Diagramm 5: Tumorlokalisation und Auftreten von Ödemen..... 23
Diagramm 6: Anzahl der Meningeome mit Ödem Grad 1 und Grad 2 an den verschiedenen Tumorlokalisationen 26
Diagramm 7: Anzahl der Meningeome mit und ohne Ödem in den unterschiedlichen WHO-Klassifikationen 27
Diagramm 8: Verteilung der Ödemgrößen in den verschiedenen WHO-Klassifikationen 28
Diagramm 9: Tumorvolumen in Kubikzentimeter und Auftreten von Ödemen 29
Diagramm 10: Tumorvolumen in Kubikzentimeter und Ödemgröße 31

1.Einleitung

1.1 Epidemiologie und Inzidenz

Bereits 1641 beschrieb Felix Plater, Professor der Medizin in Basel, in einem Autopsiebericht erstmals eine Läsion, die vergleichbar mit einem Meningeom war. In den folgenden Jahren finden sich in der Literatur bei Antoine Louis, Virchow, Bouchard und Golgi immer wieder Berichte über derartige Läsionen. Der Begriff *Meningeom* jedoch wurde von Harvey Cushing 1922 erstmals benutzt und geprägt und beschreibt einen gutartigen Tumor mit Bezug zu den Hirnhäuten des zentralen Nervensystems (ZNS)(Okonkwo und Laws 2009).

Meningeome gehen von den arachnoidalen Deckzellen aus. Diese finden sich in der Arachnoidea mater, die das Gehirn und das Rückenmark überzieht, aber auch in der Dura mater, den subarachnoidalen Blutgefäßen und der Pia mater. Folglich finden sich Meningeome intrakraniell und im Spinalkanal. Sie wachsen meist von der duralen Anheftung Richtung Gehirn oder Rückenmark und sind scharf begrenzt (Drummond et al. 2004). Ihr Wachstum ist langsam und verdrängend, und sie sind auch makroskopisch gut vom umgebenden Gewebe abgrenzbar.

Laut einer Studie des Olmsted County Epidemiology Project treten Meningeome innerhalb eines Jahres bei 2 von 100.000 Menschen auf (Link und Perry 2009). Meningeome zählen nach den Gliomen zu den häufigsten Tumoren des ZNS und machen ca. 20% aller Hirntumoren aus (Bondy und Ligon 1996; Rockhill et al. 2007). In autopsiebasierten Studien wird eine Inzidenz von 30% angegeben (Rockhill et al. 2007), was darauf zurückzuführen ist, dass einige Meningeome während des ganzen Lebens asymptomatisch bleiben können und deshalb erst bei einer Autopsie entdeckt werden.

Die große Mehrheit der Meningeome ist benigne und nur 8% haben maligne Eigenschaften (Rockhill et al. 2007). Die meisten Meningeome gehen von der Konvexitätsdura aus. Des weiteren können sie an der Falx cerebri, dem Tentorium oder der Schädelbasis vorkommen. In selteneren Fällen können Meningeome auch intraventrikulär oder intraossär wachsen.

Anders als andere Tumoren des ZNS treten Meningeome bei Frauen mehr als doppelt so oft auf als bei Männern (Rockhill et al. 2007). Die Inzidenz steigt mit dem Alter an und erreicht ihr Maximum bei Männern in der 7., bei Frauen in der 8. Dekade (Bondy und Ligon 1996).

Nur sehr selten treten Meningeome bei Kindern unter 15 Jahren auf, wobei sich hier im Falle des Auftretens keine Häufung im weiblichen Geschlecht zeigt (Bondy und Ligon 1996). Treten im Kindesalter Meningeome auf, so sind diese häufiger maligne.

1.2 Pathologie

Meningeome sind meist gutartige Tumoren. Unter den seltenen intraossär gelegenen Meningeomen ist der Großteil infiltrativ gewachsen und ruft zumeist osteoblastische Reaktionen hervor. Meningeome sind deutlich abgegrenzt vom umliegenden Gewebe, da sie als gutartige Tumoren in der Regel verdrängend und langsam wachsen. In seltenen Fällen kann es aber auch zur Infiltration des umliegenden Gewebes kommen.

Im Jahr 1922 war Oberling einer der ersten, der Meningeome nach der Zellstruktur der Meningen in Subtypen unterteilt hat. In den folgenden Jahren wurden dann unter anderem von Roussy und Cornil, del Rio Hortega, Bailey und Bucy und anderen weitere Schemata zur Unterteilung von Meningeomen entwickelt (Prayson 2009).

Die aktuelle Veröffentlichung der World Health Organization (WHO) zu Meningeomen von 2007 unterteilt diese histologisch in drei Gruppen. Wie in Tabelle 1 dargestellt, gehören zehn histologische Subtypen zu den Tumoren vom Grad I, den Graden II und III werden jeweils 3 verschiedene histologische Subtypen zugeordnet (Prayson 2009).

Tumorgrad	Histologische Subtypen
I	meningothelial, fibroblastisch, transitional, psammomatös, angiomatös, mikrozystisch, sekretorisch, lymphoplasmazellreich, metaplastisch, Hämangioblastom
II	atypisch, klarzellig, choroid
III	anaplastisch, rhabdoid, papillär

Tabelle 1: WHO-Klassifikation meningealer Tumoren (Prayson 2009)

Der am häufigsten auftretende WHO-Grad ist mit über 90% der WHO-Grad I (Whittle et al. 2004). Meist treten aus dieser Gruppe das meningotheliomatöse und das fibroblastische Meningeom auf.

Meningeome, die dem WHO-Grad II zugeordnet werden, machen 5-7% aus (Whittle et al. 2004), zeichnen sich durch aggressiveres Wachstum aus und neigen zu einer höheren Rezidivrate als WHO-Grad I-Meningeome.

Mit ca. 1-3% machen die Tumoren des WHO-Grades III den geringsten Anteil unter den Meningeomen aus (Whittle et al. 2004), sie sind histologisch durch Anaplasiemerkmale gekennzeichnet. Außerdem weisen sie invasives und destruktives Wachstum auf und besitzen die Fähigkeit zur Metastasierung.

Bei fast 60% der Meningeome finden sich im peritumoralen Hirngewebe Ödeme (Bitzer et al. 1997). Hierbei handelt es sich einer gängigen Theorie nach um vasogene Ödeme, bei denen eine gesteigerte Gefäßpermeabilität der Kapillaren einen Austritt von Plasma in den extrazellulären Raum und somit in das umgebende Gehirnparenchym ermöglicht. Eine weitere Theorie zur Entstehung von peritumoralen Ödemen ist die hydrodynamische Theorie. Hierbei wird angenommen, dass das Plasma aus den Tumorzellen im Meningeom durch die hydrostatische Druckdifferenz zwischen dem Tumor und dem umgebenden Gehirn austritt.

Eine weitere Ursache kann ein durch den Tumor bedingter Verschluss wichtiger Drainagevenen sein, wodurch es zu einem Stauungsödem kommt. Auch eine Ischämie durch mechanische Kompression und dem daraus folgenden ansteigenden lokalen Druck im umliegenden Gewebe wird in der Literatur als Ursache für peritumorale Ödeme angegeben.

Insbesondere bei kleinen Tumoren werden Ödeme mit relativ großer Ausprägung für das Auftreten von klinischen Symptomen als ursächlich angesehen (Nakano et al. 2002).

1.3 Pathogenese

Für die Entstehung von Meningeomen kann kein einzelner Faktor verantwortlich gemacht werden, vielmehr spielen eine Reihe von umweltbedingten und genetischen Einflüssen eine Rolle.

Als mögliche pathologische Faktoren werden Schädel-Hirn-Traumen, Viren und Strahlenbelastung in Betracht gezogen, da all diese Faktoren in Chromosomen eine strukturelle Veränderung hervorrufen können (Bondy und Ligon 1996).

Viren und Schädeltraumen konnten aber bis jetzt nicht eindeutig als Ursache bewiesen werden. Nach einer Bestrahlungstherapie bei Tinea capitis an Kindern konnte jedoch beobachtet werden, dass die Patienten bereits bei einer Bestrahlung mit niedriger Dosis (1-2 Gy) viermal so häufig Meningeome entwickelten wie Patienten, die nicht bestrahlt wurden (Bondy und Ligon 1996).

Bei spontan entstandenen Meningeomen findet sich typischerweise der Verlust des Chromosoms 22 mit oder ohne Abweichung vom Chromosomensatz (Bondy und Ligon 1996). Bei bis zu 75% der Meningeome wurde der Verlust einer Kopie des Chromosoms 22 festgestellt (Rockhill et al. 2007).

Multiple Meningeome treten bei ca. 8% der Patienten auf und sind zum Teil mit Neurofibromatose Typ 2 assoziiert (Whittle et al. 2004). Für die seltene zentrale Form der Neurofibromatose (Typ 2) ist ebenfalls eine Mutation im langen Arm des Chromosoms 22 verantwortlich. Dieser Genlokus befindet sich in der Nähe des Supressorgens, dessen Verlust für die Entstehung von Meningeomen verantwortlich gemacht wird (Bondy und Ligon 1996).

Außerdem wird ein Einfluss von Östrogen und Progesteron angenommen, da sich die Größe von einigen Meningeomen während der Schwangerschaft und des Menstruationszyklus verändert (Bondy und Ligon 1996; Rockhill et al. 2007). Es gibt sehr unterschiedliche Berichte über die Prävalenz von Östrogen- und Progesteronrezeptoren in Meningeomen, aber ein eindeutiger Zusammenhang ist schwer zu beweisen.

1.4 Symptomatik

Häufig werden Meningeome im Rahmen anderer Untersuchungen als Zufallsbefund entdeckt, da diese Tumoren langsam wachsen und oft lange asymptomatisch bleiben.

Bei Meningeomen mit klinischer Symptomatik gibt es eine große, relativ unspezifische Bandbreite der Beschwerden. Die Symptome werden durch Irritation des Kortex, der dem Tumor anliegt oder Invasion von benachbarten Hirnstrukturen durch den Tumor, aber auch durch Kompression des Gehirns oder der Hirnnerven durch die Tumorausdehnung hervorgerufen (Whittle et al. 2004).

Zerebrale Krampfanfälle sind mit 20% - 50% die häufigsten Beschwerden, die von Meningeomen hervorgerufen werden. Sie können fokal, generalisiert oder als Kombination auftreten (Lieu und Howng 2000).

Lokalisation und Größe des Meningeoms spielen bei der klinischen Symptomatik die größte Rolle. Die folgende Tabelle zeigt einen Überblick über intrakranielle Lokalisationen und die häufigsten zugehörigen Symptome (Rockhill et al. 2007).

Lokalisation	Symptome
Parasagittal/ Parafalcin	Einfache einseitige Anfälle, Paraparese
Posterior parasagittal	Homonyme Hemianopsie
Anterior parasagittal	Neurologisch induziertes Psychosyndrom
Keilbeinflügel	Sehverschlechterung, Trigeminusdysfunktion, Ophthalmophlegie
Olfactoriusrinne	Anosmie, Demenz
Vorderer Klinoidfortsatz/ Diaphragma sellae	Bitemporale Hemianopsie
Tentorium	Kopfschmerz, Ataxie, Schwindel
Petroklival/ Foramen magnum	Kopfschmerz, Neuralgie bzw. Hypästhesie des Nervus trigeminus, Hypakusis, Gangunsicherheit, Abducensparese, Diplopie

Tabelle 2: Klinische Symptome bei intrakraniellen Meningeomen

1.5 Diagnostik

Die Mehrheit der Meningeome zeigt in bildgebenden Verfahren ein charakteristisches Bild, das im Zusammenhang mit der typischen intrakraniellen Lokalisation an der Dura oft eine relativ genaue Diagnose ohne invasive Maßnahmen zulässt (Chang und Ross 2009). Magnetresonanztomographie (MRT) und Computertomographie (CT) sind die Methoden der Wahl bei einem Verdacht auf intrakranielle Raumforderungen (Whittle et al. 2004). In Röntgenübersichtsaufnahmen können Meningeome manchmal wegen ihrer Bildung von Hyperostosen oder verstärkter vaskulärer Zeichnung als Zufallsbefund in Erscheinung treten. Eine diagnostische Angiographie kann in seltenen Fällen ebenfalls durchgeführt werden.

Im MRT zeigen sich Meningeome meist als mäßig bis kräftig homogen kontrastmittelaufnehmende Strukturen, die scharf begrenzt sind und Kontakt zu den Meningen haben. Dabei zeigt die T1-MRT-Aufnahme (siehe Abbildung 2) die Tumorausdehnung und die T2-MRT-Aufnahme (siehe Abbildung 1) die Ausdehnung des möglichen peritumoralen Ödems. Eine breite Anheftungsfläche des Tumors an die Meningen mit einem angrenzenden *dural tail* (siehe unten) lässt mit hoher Wahrscheinlichkeit auf ein Meningeom schließen. In manchen Fällen zeigen sich in der Tumormasse vergrößerte

Gefäße, Kalzifikationen, Einblutungen, Nekrosen und Fetteinlagerungen. In seltenen Fällen kann eine Angiographie nützlich sein. Hier zeigen sich die Meningeome typischerweise als hypervaskularisierte Tumoren (Chang und Ross 2009).

Als *dural tail* wird in der T1-MRT-Aufnahme mit Kontrastmittel eine spitz zulaufende Kontrastmittelanreicherung an der Anheftungsstelle der Dura bezeichnet (Ahmed et al. 2009). Diese kommt bei 60% aller Meningeome vor (Rockhill et al. 2007).

Im CT sind Meningeome ebenfalls scharf begrenzt und können kugelig, läppchenartig oder als *en-plaque*-Läsionen auftreten. Sie sind isodens oder leicht hyperdens im Vergleich zum umgebenden Hirnparenchym (siehe Abbildung 3). Bei Kontrastmittelapplikation erkennt man eine homogene, stark hyperdense Läsion mit Beziehung zu den Meningen oder dem Schädelknochen (siehe Abbildung 4).

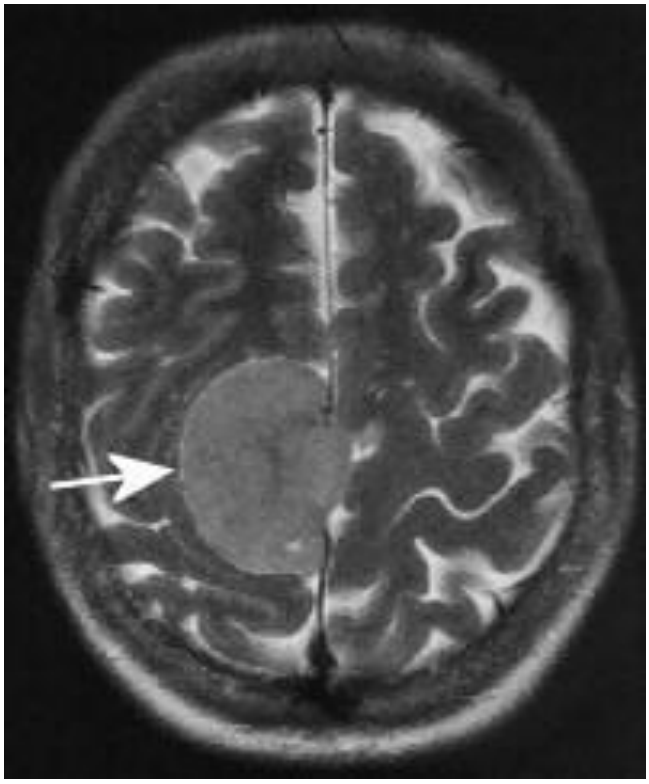

Abbildung 1: Magnetresonanztomographie, Falxmeningeom, T2-Wichtung, kein Hirnödem (MRT eines Patienten des Universitätsklinikums Göttingen)

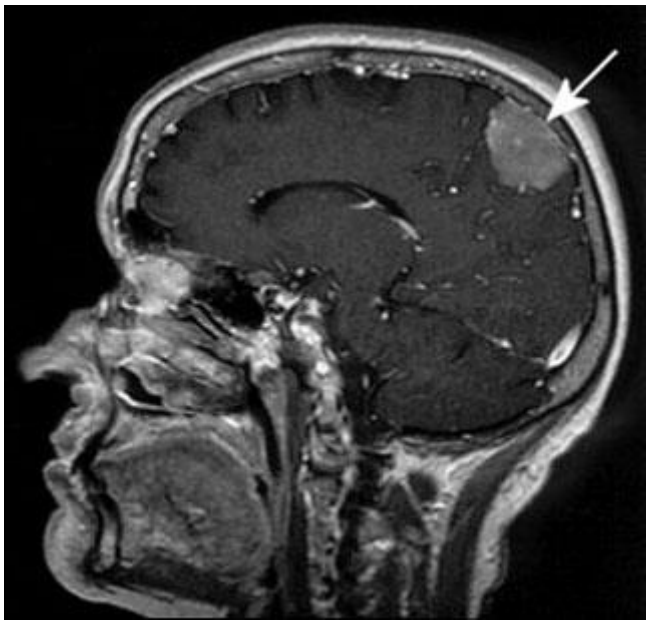

Abbildung 2: Magnetresonanztomographie, Konvexitätsmeningeom, T1-Wichtung mit Kontrastmittel (MRT eines Patienten des Universitätsklinikums Göttingen)

Abbildung 3: Computertomographie, Meningeom links frontal, ohne Kontrastmittel (MRT eines Patienten des Universitätsklinikums Göttingen)

Abbildung 4: Computertomographie, Meningeom links frontal, mit Kontrastmittel (MRT eines Patienten des Universitätsklinikums Göttingen)

1.6 Therapie

Im Allgemeinen gibt es verschiedene Möglichkeiten der Therapie für Meningeompatienten. Dazu gehören Überwachung und Kontrolle des Tumors, operative Resektion und Bestrahlung. Die Bestrahlung kann entweder im Anschluss an eine Operation oder als alleinige Therapie erfolgen (Lee und Sade 2009).

Die Therapie der Wahl bei symptomatischen Meningeomen ist die totale Exstirpation. Sollten Meningeome jedoch sehr klein, asymptomatisch und als Zufallsbefund aufgetreten sein, kann zunächst auch mit bildgebenden Verfahren in bestimmten zeitlichen Abständen eine Kontrolle erfolgen. Dies kann vor allem bei älteren Patienten oder bei sehr schwer zu entfernenden Tumoren, bei denen eine Operation ein sehr hohes Risiko birgt, sinnvoll sein (Lee und Sade 2009).

Wie bei allen Gehirntumoren steigen die Risiken bei einer Operation mit der Tumorgröße an. Auch die Möglichkeit der totalen Resektion verringert sich, je

größer das Tumorvolumen ist, da mit der Größenprogression auch eine Einbeziehung von Hirnnerven und wichtigen Blutgefäßen wie z.B. der Arteria carotis oder dem Sinus sagittalis superior einhergehen kann (Lee und Sade 2009).

Grundsätzlich sollte immer die totale Entfernung des Tumors angestrebt werden. Dies ist jedoch z.B. aufgrund der Lage nicht immer möglich. So gelingt die totale Entfernung bei Konvexitätsmeningeomen häufig, bei Sinus cavernosus Meningeomen kann dagegen oft nur eine inkomplette Entfernung erfolgen. Dieser Tumorrest kann dann beobachtet, bestrahlt und eventuell erneut operiert werden, wenn eine Größenzunahme oder neue Symptome auftreten. Ohne Zweifel stellt ein Tumorrest einen Risikofaktor für erneutes Tumorwachstum dar (Lee und Sade 2009).

Die Häufigkeit von Rezidiven wird bei makroskopisch kompletter Resektion des Tumors mit 19% angegeben, wobei jedoch atypische oder maligne Meningeome mit 38% bzw. 78% deutlich mehr zur Rezidivbildung neigen (Rockhill et al. 2007).

Bei malignen oder semimalignen Meningeomen muss unabhängig vom Resektionsgrad eine Bestrahlung an die operative Therapie angeschlossen werden. Auch bei inoperablen Tumoren kommt diese Therapie zur Anwendung. Hierbei kommen die stereotaktische Einzeitbestrahlung, die auch Radiochirurgie genannt wird, sowie die fraktionierte Bestrahlung, auch stereotaktische Radiotherapie genannt, zum Einsatz. Bei der Radiochirurgie erfolgt die Bestrahlung in einer Sitzung, bei der eine hohe lokale Strahlendosis punktgenau appliziert wird. Bei Anwendung der Radiochirurgie sollte die Tumorgröße 3,5 cm nicht überschreiten, und es sollten keine Lokalisationen mit direkt angrenzenden sensiblen Strukturen wie zum Beispiel dem Nervus opticus behandelt werden. Für diese Therapieform stehen Geräte wie das Gamma-Knife und das LINAC-System zur Verfügung. Überschreitet der Tumor eine Größe von 3,5 cm oder liegt der Tumor zu nahe an kritischen Strukturen, sollte eine fraktionierte Bestrahlung erwogen werden, bei der die Gesamtdosis auf mehrere Fraktionen aufgeteilt wird. Durch die Fraktionierung soll den umliegenden Strukturen während der Bestrahlungspause Zeit zur Erholung gegeben werden. Die Bestrahlungsdosen betragen bei Radiochirurgie 12 bis 16 Gy und bei fraktionierter Bestrahlung 50 bis 54 Gy , aufgeteilt in Fraktionen von

1,8 bis 2,0 Gy pro Tag (Elia et al. 2007). Beide Therapieformen zeigten in Untersuchungen über 5 Jahre eine Tumorkontrollrate von über 90% bei benignen Meningeomen (Elia et al. 2007).

Außerdem gab es Versuche, Meningeome medikamentös zu therapieren. Einen Versuch stellte die Therapie mit Hydroxyurea, einem DNA-Synthese-Inhibitor dar (Rockhill et al. 2007). Ebenfalls wurden hormonelle Therapien mit Östrogen- bzw. Progesteron-Rezeptor-Antagonisten wie z.B. Tamoxifen oder RU-486 erprobt, die jedoch nicht zum gewünschten Erfolg führten (Rockhill et al. 2007). Mittlerweile ist klar, dass diese Therapieansätze keinen nennenswerten Einfluss auf Meningeome haben. Des Weiteren wurden auch Studien mit Interferon-α durchgeführt. Bei einer Studie mit sechs Patienten konnte bei fünf eine Stabilisierung der Tumorgröße erreicht werden, bei einem Patienten kam es zu einer leichten Größenzunahme (Stevens und Peereboom 2009). Es werden hierzu jedoch weitere Studien mit einer größeren Patientenanzahl nötig sein, um dies zu bestätigen.

1.7 Fragestellung der Arbeit

In dieser Arbeit soll untersucht werden, ob die Faktoren Alter, Geschlecht, Tumorgröße, Tumorlokalisation und histologischer Subtyp einen Einfluss auf die Bildung von peritumoralen Hirnödemen bei intrakraniellen Meningeomen haben.

In vielen Studien wurde ein enger Zusammenhang zwischen peritumoralen Hirnödemen bei intrakraniellen Meningeomen und den Symptomen gezeigt. Durch ein Ödem können diese verstärkt oder erst hervorgerufen werden. Außerdem kann es durch ein Ödem zu Komplikationen bei der operativen Entfernung und zu postoperativen Komplikationen kommen. Ein peritumorales Ödem geht tendenziell mit einem verlängerten Krankenhausaufenthalt, einem erhöhten Schwierigkeitsgrad bei der operativen Entfernung, einer höheren Wahrscheinlichkeit für Bluttransfusionen und einem größeren Risiko für intrakranielle Hämatome und erhöhtem intrakraniellem Druck postoperativ einher. Außerdem wird ein Zusammenhang zwischen peritumoralen Ödemen und der Sterblichkeitsrate bei intrakraniellen Meningeomen vermutet (Vignes et al. 2008).

Die Schwierigkeit bei einer operativen Entfernung eines Meningeoms, das mit einem peritumoralen Ödem assoziiert ist, liegt oft darin begründet, dass keine klare Tumor-Hirn-Grenze erkennbar ist (Vignes et al. 2008). Diese Problematik führt dann zu intra- und postoperativen Komplikationen und unter Umständen auch zu einer inkompletten Entfernung, was die Rezidivrate erhöht.

Deshalb ist es für die Patienten und den Neurochirurgen von Interesse, Einflussfaktoren auf die Bildung von Ödemen zu kennen.

In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse der retrospektiven Analyse von 132 operativ behandelten Meningeompatienten mit MRT-Bildern der neurochirurgischen Abteilung des Universitätsklinikums Göttingen dargestellt. Es werden die Häufigkeit des Auftretens von Hirnödemen und Faktoren, die diese begünstigen können, untersucht.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv und allgemeine Erklärungen

In den Operationsberichten der neurochirurgischen Abteilung des Universitätsklinikums Göttingen konnten insgesamt 132 Patienten gefunden werden, die in der Zeit vom 01.10.2005 bis zum 30.10.2009 an einem intrakraniellen Meningeom operiert wurden und von denen MRT-Bilder zur Ansicht vorhanden waren. Rezidivtumoren wurden nicht berücksichtigt. Das angegebene Alter bezieht sich jeweils auf das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation und reicht von 30 bis 89 Jahren. Die Größe des Ödems wurde mit den Graden 1 und 2 angegeben. Grad 1 beschreibt Ödeme, die sich in ihrer größten Ausdehnung kleiner oder genauso groß wie der Durchmesser des Tumors in der jeweiligen MRT-Schnittebene zeigten (siehe Abbildung 5). Grad 2 beschreibt Ödeme, die größer als der Tumordurchmesser waren (siehe Abbildung 6). Die Tumorlokalisationen wurden jeweils dem OP-Bericht bzw. dem Arztbrief entnommen. Der histologische Subtyp wurde aus dem histologischen Gutachten entnommen.

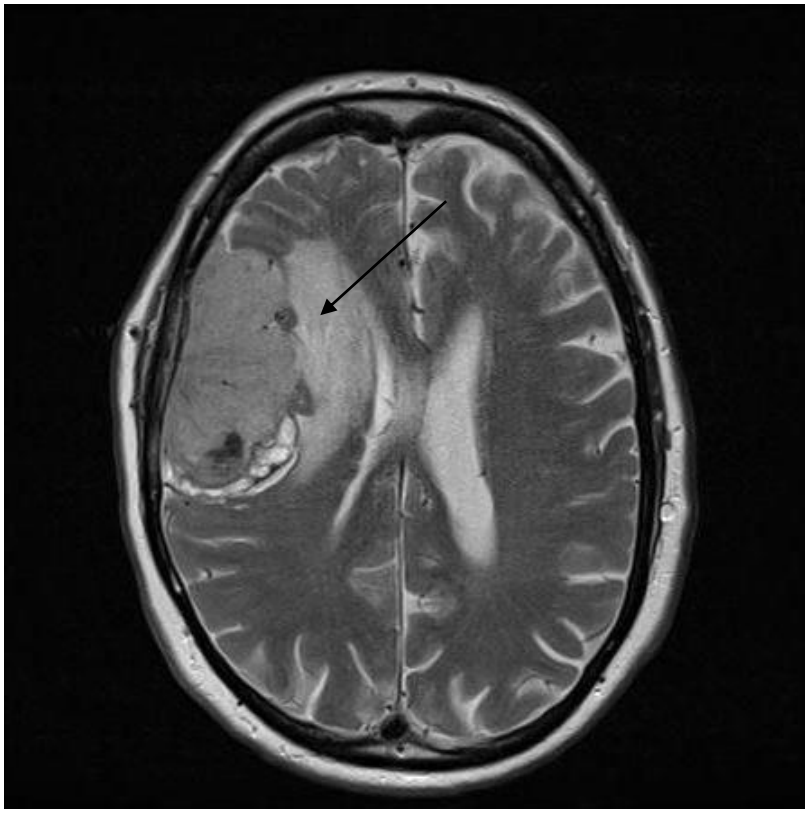

Abbildung 5: Magnetresonanztomographie, Meningeom mit Ödem Grad 1, T2-Wichtung (MRT eines Patienten des Universitätsklinikums Göttingen)

Abbildung 6:Magnetresonanztomographie, Meningeom mit Ödem Grad 2; T2-Wichtung (MRT eines Patienten des Universitätsklinikums Göttingen)

2.2 Berechnung der Tumorgröße

Einer der im nachfolgenden untersuchten Einflussfaktoren auf die Ödembildung ist die Tumorgröße. Zur Berechnung der Tumorgröße wurde die Formel für die Berechnung des Volumens einer Ellipse benutzt:

$$\frac{3}{4} \times \pi \times a \times b \times c$$

Hierbei entspricht *a* jeweils der Halbachse des axialen Tumordurchmessers, *b* der Halbachse des transversalen Tumordurchmessers und *c* der Halbachse des vertikalen Tumordurchmessers. Die Tumordurchmesser wurden anhand der präoperativen MRT-Bilder ermittelt. Anhand der Ergebnisse wurden die Tumoren verschiedenen Volumenintervallen zugeteilt.

2.3 Statistische Auswertung

Die vorliegende Arbeit prüft eine Reihe potentieller Einflussfaktoren auf die Ödembildung. Es wird untersucht, ob diese Faktoren einerseits das Auftreten von Ödemen und andererseits die Größe der Ödeme beeinflussen. Hierzu erfolgt zunächst eine univariate Untersuchung, d.h. zunächst wird jeder zu prüfende Einflussfaktor separat betrachtet. In der nachfolgenden multivariaten Untersuchung wird die Gesamtheit aller Einflussfaktoren untersucht und ermittelt, welche Auswirkung diese auf die Ödembildung haben.

2.3.1 Univariate Untersuchung

Bei der univariaten Untersuchung wird für jeden Einflussfaktor (beispielsweise das Geschlecht der Patienten) untersucht und angegeben, ob dieser das Auftreten und die Größe von Ödemen bei Meningeomen im untersuchten Patientenkollektiv beeinflusst.

Außerdem wird für jeden Einflussfaktor untersucht, ob das im Patientenkollektiv vorliegende Verhältnis lediglich zufällig zustande kommt, oder ob hieraus mit ausreichender Sicherheit eine allgemeingültige Aussage abgeleitet werden kann. Hierzu dient der Chi-Quadrat-Test (Backhaus et al. 2006). Zu dessen Durchführung wurde das Programm SPSS verwendet. Dieses berechnet anhand der vorliegenden Daten für jeden Einflussfaktor den p-Wert. Als Grenzwert wird 0,05 festgelegt. Dieser Wert gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der das im Patientenkollektiv vorliegende Verhältnis lediglich zufällig zustande kommt und sich somit keine allgemeingültige Aussage ableiten lässt. Daher wird dieser Wert nachfolgend auch als Fehlerwahrscheinlichkeit bezeichnet. Werte kleiner 5% werden als signifikant angesehen, Werte über 5% als nicht signifikant. Umgekehrt gibt das Signifikanzniveau (1-p) die Wahrscheinlichkeit an, mit der sich die aufgrund der vorliegenden Daten gemachte Aussage verallgemeinern lässt, das heißt auf alle weiteren Untersuchungen anwenden lässt.

Außerdem wird für jeden Einflussfaktor untersucht ob der Faktor auch Einfluss auf die Größe der Ödeme (Grad 1 oder 2) hat.

2.3.2 Multivariate Untersuchung

Im Anschluss wird eine multivariate Analyse mittels logistischer Regression durchgeführt, was eine gleichzeitige Untersuchung von Wirkung und Stärke einzelner Einflussfaktoren auf ein JA/NEIN-Ereignis, hier die Bildung von Ödemen, erlaubt (Backhaus et al. 2006). Hierzu wurde wiederum das Programm SPSS verwendet.

Zunächst wird eine Prüfung des Gesamtmodells vorgenommen, um zu untersuchen, ob die Gesamtheit der Einflussfaktoren in der Lage ist, ein Auftreten oder Fehlen von Ödemen vorherzusagen. Dies wird mit dem Likelihood-Quotienten-Test und dem Pseudo-R-Quadrat-Test durchgeführt. Es wird zum einen der Wert des R-Quadrat nach McFadden ermittelt. "Als Regel wird bereits bei Werten ab 0,2 bzw. 0,4 von einer guten Modellanpassung gesprochen." (Backhaus et al. 2006 S. 449). Außerdem wird noch der Wert des R-Quadrat nach Nagelkerke berechnet. Hierbei gelten Werte von über 0,5 als sehr gut (Backhaus et al. 2006). Bei der Prüfung der einzelnen Variablen mittels Likelihood-Quotienten-Test wird analog zur univariaten Auswertung auch hier ein Grenzwert von p=0,05 festgelegt, das heißt Werte über 5% werden auch hier als nicht signifikant angesehen.

3. Ergebnisse

3.1 Univariate Analyse: Geschlecht und Ödemverteilung

3.1.1 Geschlecht und Auftreten von Ödemen

Aus dem gesamten Patientenkollektiv von 132 Patienten mit einer Meningeomoperation traten 36 Meningeome bei Männern und 96 Meningeome bei Frauen auf. Bei Männern zeigte sich bei 22 von insgesamt 36 Tumoren ein Ödem (61,1%), die anderen 14 (38,9%) zeigten keine Ödembildung. Bei den Frauen verhielt sich die Verteilung annähernd umgekehrt, hier zeigten von den insgesamt 96 Tumoren nur 33 eine Ödembildung, was einem Prozentsatz von 34,4% entspricht. Die restlichen 63 der Tumoren (65,6%) traten ohne Ödem auf.

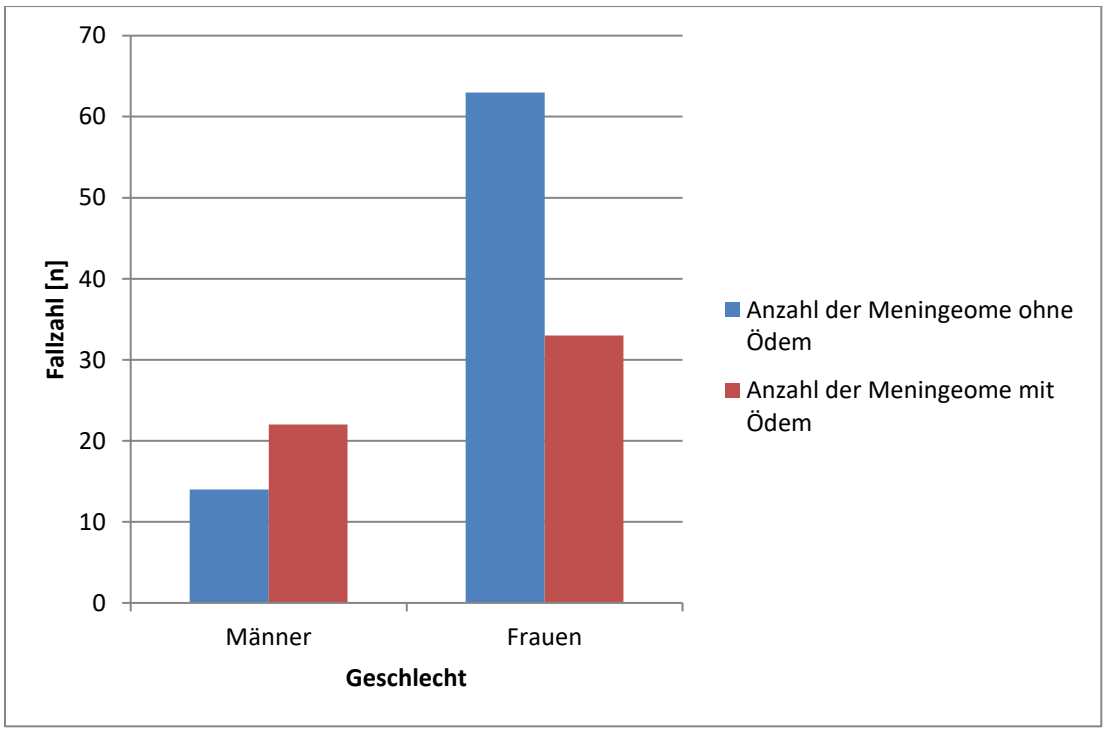

Diagramm 1: Meningeome mit und ohne Ödem bei Männern und Frauen; häufigeres Auftreten von Meningeomen mit Ödem bei Männern, bei Frauen häufigeres Auftreten von Meningeomen ohne Ödem

Bei der Bewertung des Ergebnisses mittels Chi-Quadrat-Test erreicht man ein Signifikanzniveau von 99,4% bzw. eine Fehlerwahrscheinlichkeit von 0,6%. Folglich stellt das Geschlecht einen statistisch signifikanten Einflussfaktor auf die Ödembildung dar.

Anzahl der Fälle	Kein Ödem	Ödem
Mann	14	22
Frau	63	33

Tabelle 3:Untersuchte Fallanzahl nach Geschlecht

Chi-Quadrat-Test	Chi-Quadrat-Wert	p-Wert
Geschlecht	7,700	0,006

Tabelle 4: Chi-Quadrat-Test Geschlecht mit Signifikanzniveau von 99,4%, bzw. Fehlerwahrscheinlichkeit von 0,6%

3.1.2 Geschlecht und Ödemgröße

Wenn man den Grad der Ödeme betrachtet, fällt bei den männlichen Patienten auf, dass bei den insgesamt 22 Tumoren mit Ödem bei 12 Tumoren (54,5%) ein Ödem Grad 1 und bei 10 Tumoren (45,5%) ein Ödem Grad 2 zu erkennen ist. Ähnlich verhält sich die Verteilung bei den weiblichen Patienten. Hier traten, von den insgesamt 33 Tumoren mit Ödem, bei 19 Tumoren (57,6%) Ödeme Grad 1 und bei 14 Tumoren (42,4%) Ödeme Grad 2 auf.

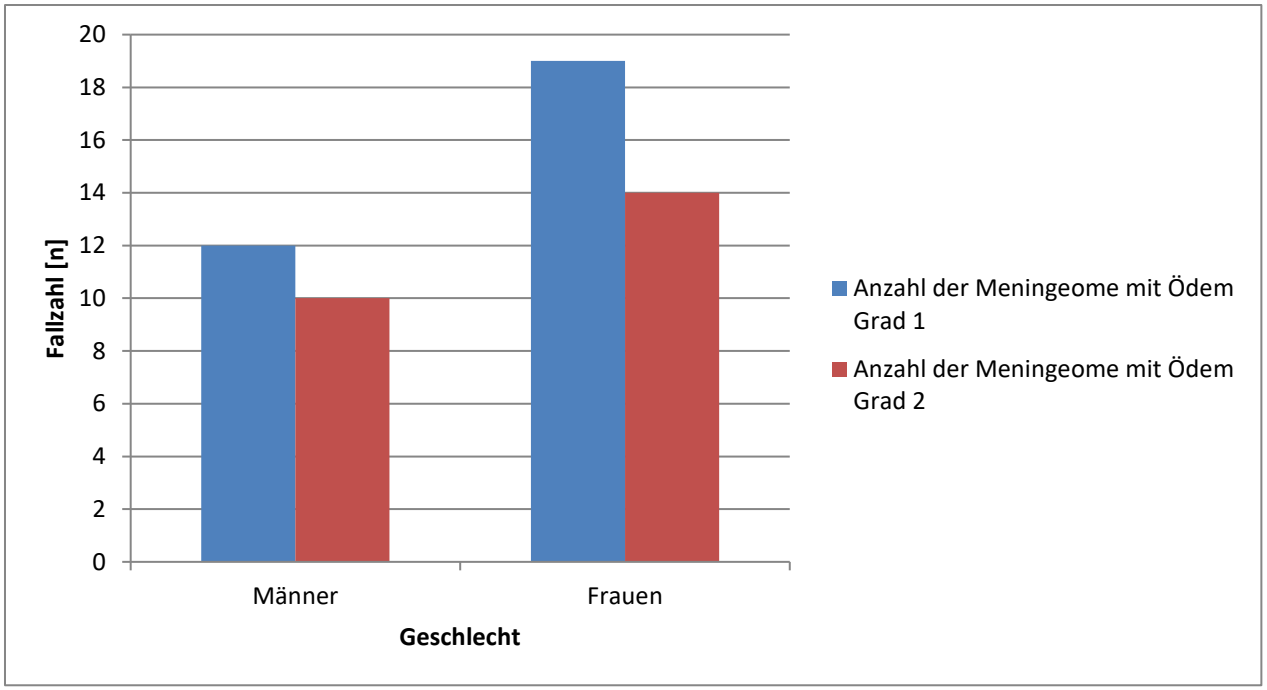

Diagramm 2: Verteilung der Ödemgrößen bei Männern und Frauen; häufigeres Auftreten von Ödemen Grad 1 in beiden Geschlechtern

3.2 Univariate Analyse: Alter und Ödemverteilung

3.2.1 Alter und Auftreten von Ödemen

Insgesamt traten die Meningeome bei Patienten im Alter zwischen 30 und 89 Jahren auf. Wenn man nun das Alter der Patienten und das Auftreten von Ödemen untersucht, kommt man zu dem Ergebnis, dass im Intervall von 31-40 Jahren bei 4 Tumoren (40,0%) ein Ödem und bei 6 (60,0%) kein Ödem festgestellt wurde. Im Intervall von 41 bis 50 Jahren stellt sich ein ähnlich ausgeglichenes Verhältnis dar. Hier traten 10 Tumoren (47,6%) mit und 11 Tumoren (52,4%) ohne Ödem auf. Im Altersintervall von 51-60 Jahren zeigten sich bei 9 Tumoren (36,0%) Ödeme und bei 16 Tumoren (64%) keine Ödeme. Im Alter von 61-70 Jahren wurden 15 Meningeome (33,33%) mit und 30 (66,67%) ohne Ödem gefunden. In der Altersklasse der 71-80jährigen wurden jeweils 11 Tumoren (50,0%) mit und 11 Tumoren (50,0%) ohne Ödem diagnostiziert. Im Alter von 81-90 Jahren traten bei 5 Tumoren (62,5%) Ödeme auf und 3 Tumoren (37,5%) zeigten kein Ödem. Im Alter von 21 bis 30 Jahren trat ein Tumor mit Ödem auf (100,0%).

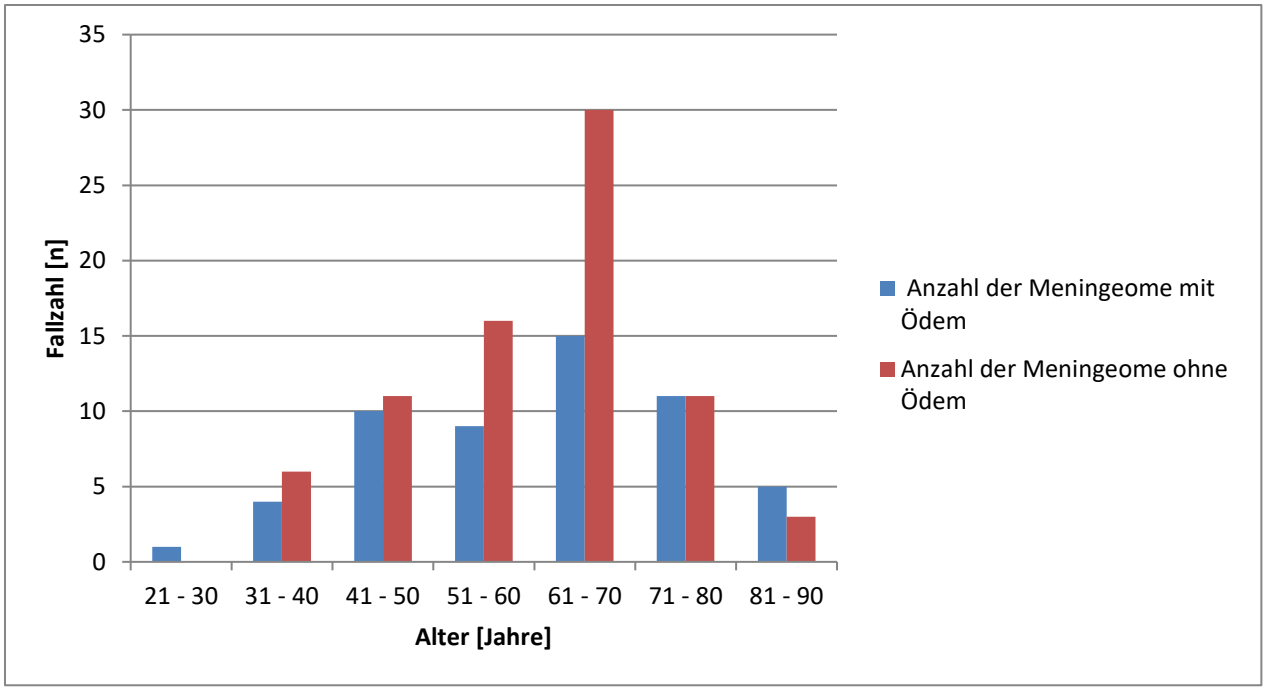

Diagramm 3: Meningeome mit und ohne Ödem in den verschiedenen Altersgruppen; Überwiegen der Meningeome ohne Ödem in allen Altersintervallen, ausgenommen 21-30 Jahre und 81-90 Jahre

Bei der Auswertung mittels Chi-Quadrat-Test erhält man bei diesem Einflussfaktor eine Fehlerwahrscheinlichkeit von 49,5%. Folglich stellt das Alter keinen statistisch signifikanten Einflussfaktor auf die Bildung von Ödemen dar.

Anzahl der Fälle	Kein Ödem	Ödem
21-30	0	1
31-40	6	4
41-50	11	10
51-60	16	9
61-70	30	15
71-80	11	11
81-90	3	5

Tabelle 5: Untersuchte Fallanzahl nach Altersintervall

Chi-Quadrat-Test	Chi-Quadrat-Wert	p-Wert
Altersintervall	5,391	0,495

Tabelle 6: Chi-Quadrat-Test Alter mit einer Fehlerwahrscheinlichkeit von 49,5%, bzw. Signifikanzniveau von 50,5%

3.2.2 Alter und Ödemgröße

Im Alter von 21 bis 30 Jahren trat nur ein Tumor mit einem Ödem vom Grad 1 auf (100,0%). Bei den Patienten zwischen 31 und 40 Jahren traten jeweils 2 Tumoren mit Ödem Grad 1 und 2 Tumoren mit Ödem Grad 2 auf (jeweils 50%). Im Alter zwischen 41 und 50 Jahren gab es 7 Tumoren mit Ödem Grad 1 (70%) und 3 Tumoren mit Ödem Grad 2 (30%). Bei den 51 bis 60jährigen Patienten gab es 7 Tumoren mit Ödem Grad 1 (77,8%) und 2 Tumoren mit Ödem Grad 2 (22,2%). Im Alter von 61 bis 70 Jahren traten bei 9 Tumoren Ödeme Grad 1 (60,0%) und bei 6 Tumoren Ödeme Grad 2 auf (40,0%). Im höheren Alter überwogen dann die Tumoren mit Ödem Grad 2. Bei den Patienten zwischen 71 und 80 Jahren gab es 5 Tumoren mit Ödem Grad 1 (45,5%) und 6 Tumoren mit Ödem Grad 2 (54,5%). Bei den 81 bis 90jährigen gab es keinen Tumor mit Ödem Grad 1 und 5 Tumoren mit Ödem Grad 2 (100,0%).

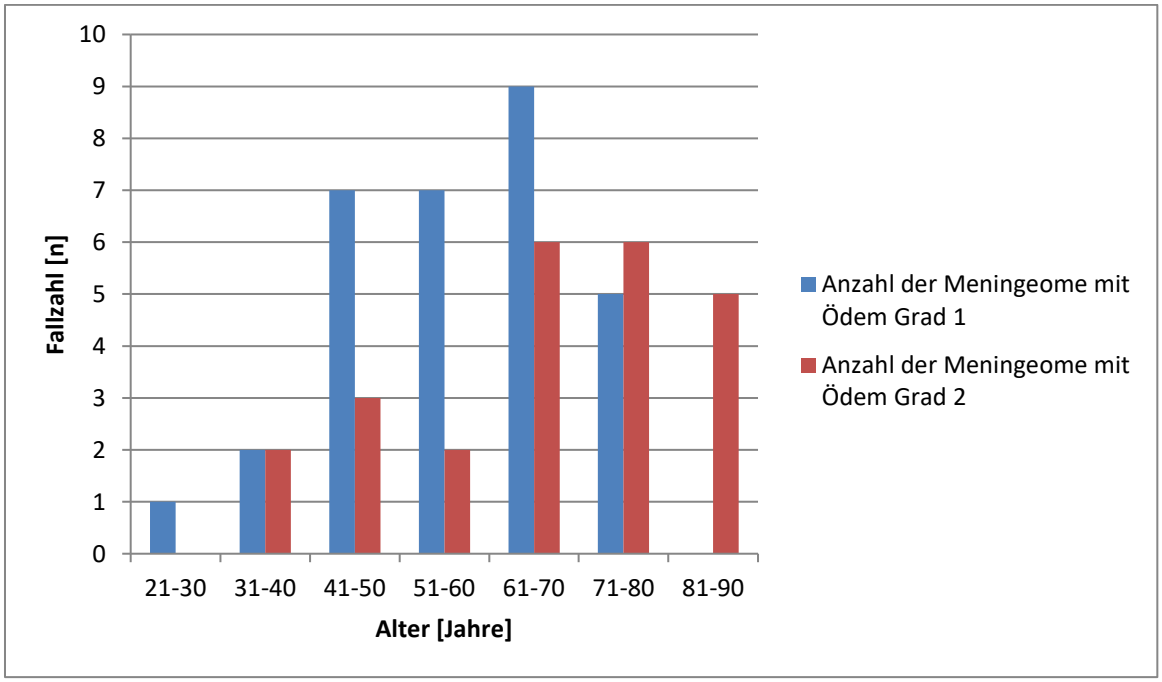

Diagramm 4: Alter und Ödemgröße; in den Altersintervallen von 21-70 Jahren Überwiegen von Ödemen Grad 1 ; in den Intervallen 71-80 und 81-90 Überwiegen von Ödemen Grad 2

3.3 Univariate Analyse: Tumorlokalisationen und Ödemverteilung

3.3.1 Verschiedene Lokalisationen und Auftreten von Ödemen

Ein weiterer Punkt in der Auswertung der Ergebnisse war die Betrachtung der einzelnen Lokalisationen der Meningeome und das Auftreten von Ödemen in den einzelnen Bereichen. Hier fiel auf, dass es an bestimmten Lokalisationen kein Auftreten von Ödemen gab. Tumoren ohne Ödembildung traten am Tuberculum sellae (3 Tumoren), am Foramen magnum (1Tumor), intraventrikulär (1 Tumor), am Sinus cavernosus (4 Tumoren) und am Felsenbein (8 Tumoren) auf. Bei den anderen Lokalisationen waren jeweils Ödeme erkennbar.

Zu den Lokalisationen, an denen die Mehrheit der Tumoren eine Ödembildung zeigte, gehörten folgende: An der Falx zeigten 9 Tumoren ein Ödem (56,3%) und 7 Tumoren (43,7%) kein Ödem. An der Konvexität traten insgesamt mit Abstand am meisten Meningeome auf. Hier waren es 30 Tumoren (56,6%) mit Ödem und 23 Tumoren (43,4%) ohne Ödem. Weniger häufig waren die Olfaktoriusmeningeome, doch auch hier traten mit 4 Tumoren (66,7%) mit Ödem und 2 Tumoren (33,3%) ohne Ödem häufiger Tumoren mit Ödem auf.

Umgekehrt verhält sich das Auftreten von Ödemen in folgenden Lokalisationen: Am Keilbein traten 17 Tumoren (68,0%) ohne Ödem und 8 Tumoren (32,0%) mit Ödem auf. Am Tentorium (16,7%) und bei den intraossären Meningeomen (33,3%) traten jeweils nur 1 Tumor mit Ödem auf. Ohne Ödem wurden am Tentorium 5 Tumoren (83,3%) und bei den intraossären Meningeomen 2 Tumoren (66,7%) gefunden.

In den übrigen Lokalisationen überwogen ebenfalls Meningeome ohne Ödem. Hier trat nur bei 1 Tumor (25,0%) ein Ödem auf. Bei den anderen 3 Tumoren (75%) war kein Ödem erkennbar.

Lediglich am Processus clinoideus fand sich ein ausgeglichenes Verhältnis von Tumoren mit Ödem (1Tumor, 50%) und Tumoren ohne Ödem (1Tumor, 50%) auf.

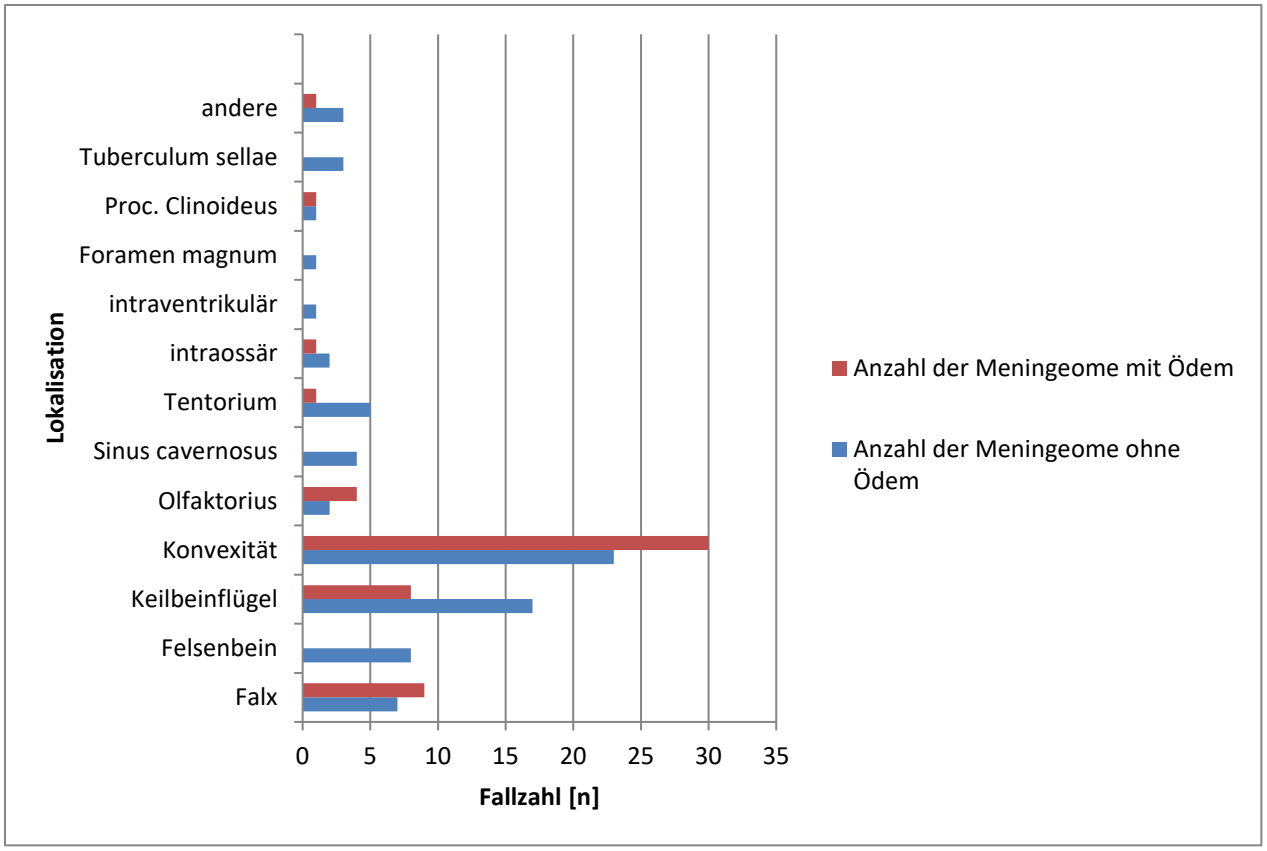

Diagramm 5: Tumorlokalisation und Auftreten von Ödemen; Überwiegen von Ödemen bei Olfaktorius-, Konvexitäts und Falxmeningeomen; ausgewogene Verteilung bei Meningeomen am Processus clinoideus; Überwiegen von Meningeomen ohne Ödem an allen anderen Lokalisationen

Bei der Betrachtung mittels Chi-Quadrat-Test wurde eine Fehlerwahrscheinlichkeit von 0,27% ermittelt. Folglich hat die Lokalisation der Meningeome einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Ödembildung.

Anzahl der Fälle	Kein Ödem	Ödem
Falx	7	9
Felsenbein	8	0
Keilbeinflügel	17	8
Konvexität	23	30
Olfaktorius	2	4
Sinus Cavernosus	4	0
Tentorium	5	1
intraossär	2	1
intraventrikulär	1	0
Foramen magnum	1	0
Proc. Clinoideus	1	1
Tuberciulum Sellae	3	0
andere	3	1

Tabelle 7: Untersuchte Fallanzahl nach Lokalisation

Chi-Quadrat-Test	Chi-Quadrat-Wert	p-Wert
Lokalisation	23,055	0,027

Tabelle 8: Chi-Quadrat-Test Lokalisation ergibt ein Signifikanzniveau von 99,73% bzw. eine Fehlerwahrscheinlichkeit von 0,27%

Da bei einigen Lokalisationen eine sehr geringe Anzahl an Meningeomen auftrat, werden im Folgenden nur noch die drei häufigsten Lokalisationen betrachtet und alle weiteren Lokalisationen zusammengefasst.

Die häufigste Lokalisation sind die Falxmeningeome, die Keilbeinflügelmeningeome und die Konvexitätsmeningeome. Alle weiteren Lokalisationen sind unter "andere" zusammengefasst.

Bei erneuter Betrachtung mittels Chi-Quadrat-Test erreicht man hier eine Fehlerwahrscheinlichkeit von 0,3%. Folglich hat auch in dieser Betrachtung die Lokalisation der Meningeome einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Ödembildung.

Anzahl der Fälle	Kein Ödem	Ödem
Falx	7	9
Keilbeinflügel	17	8
Konvexität	23	30
andere	30	8

Tabelle 9: Untersuchte Fallanzahl nach aggregierter Lokalisation

Chi-Quadrat-Test	Chi-Quadrat-Wert	p-Wert
Lokalisation aggregiert	13,870	0,003

Tabelle 10: Chi-Quadrat-Test Lokalisation aggregiert mit Signifikanziveau von 99,7% bzw. Fehlerwahrscheinlichkeit von 0,3%

3.3.2 Verschiedene Lokalisationen und Ödemgrößen

Wertet man nun nur die Tumorlokalisationen hinsichtlich der Größe des Ödems aus, stellt man bei der Mehrheit der Lokalisationen ein Überwiegen von Grad-1-Ödemen fest. Lediglich bei Meningeomen am Keilbein und Processus clinoideus überwiegen die Tumoren, bei denen ein Ödem Grad 2 auftritt. Am Keilbein kann man bei 7 Tumoren (87,5%) Ödeme Grad 2 erkennen und nur bei einem Tumor (12,5%) ein Ödem Grad 1. Bei dem einzigen Tumor am Processus clinoideus wurde auch ein Ödem Grad 2 festgestellt. Während bei Olfaktoriusmeningeomen das Verhältnis der Ödemgrade mit jeweils 2 Tumoren (50,0%) pro Grad ausgeglichen war, konnte man bei allen anderen Lokalisationen ein deutliches Überwiegen von Grad 1 feststellen. Bei Falxmeningeomen traten bei 6 Tumoren (66,7%) Ödeme vom Grad 1 auf und nur bei 3 Tumoren (33,3%) Ödeme vom Grad 2. Dies gilt auch für Meningeome an der Konvexität. Hier konnte man 19 Ödeme vom Grad 1 (63,3%) und nur 11 Ödeme Grad 2 (36,7%) finden. Bei Meningeomen am Tentorium, intraossären Meningeomen und Meningeomen an den übrigen Lokalisationen wurden jeweils 1 Tumor mit Ödem Grad 1 und kein Tumor mit Ödem Grad 2 detektiert.

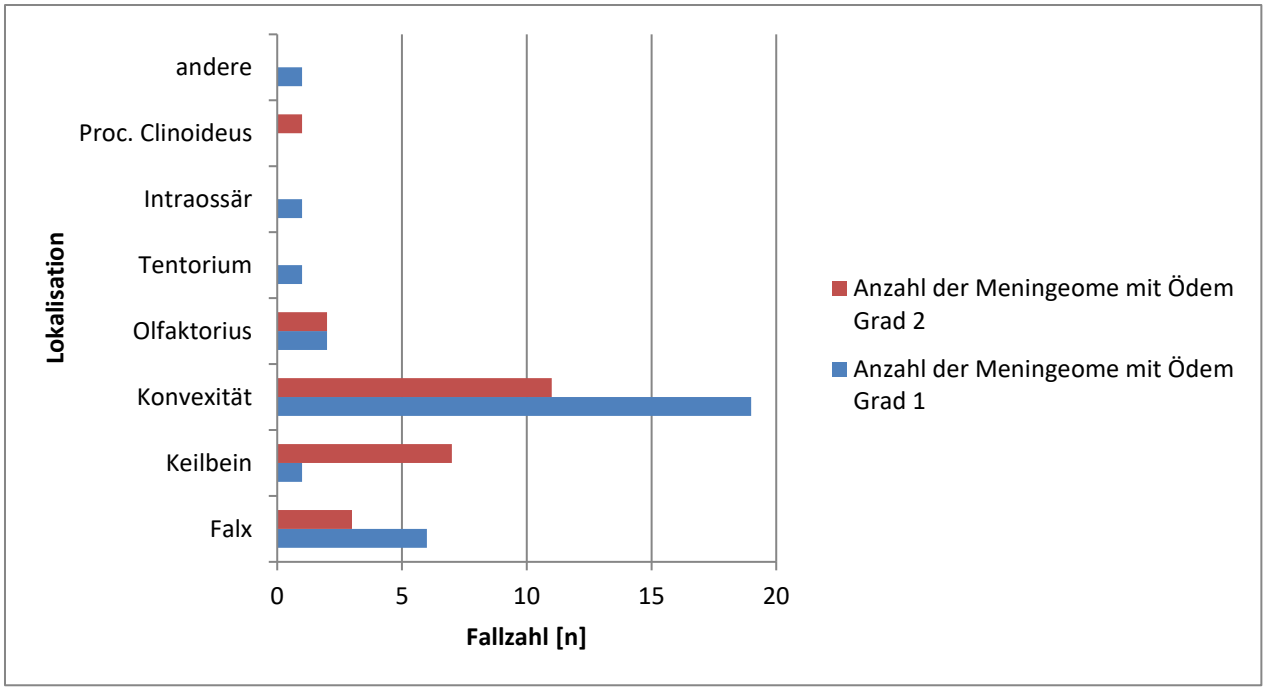

Diagramm 6: Anzahl der Meningeome mit Ödem Grad 1 und Grad 2 an den verschiedenen Tumorlokalisationen; Überwiegen von Ödemen Grad 1 bei intraössären, Tentorium-, Konvexitäts-, Falxmeningeomen und an anderen Lokalisationen; Überwiegen von Ödemen Grad 2 bei Processus clinoideus- und Keilbeinmeningeomen; ausgeglichenes Verhältnis der Ödemgrößen bei Olfaktoriusmeningeomen

3.4 Univariate Analyse: WHO-Klassifikationen und Ödemverteilung

3.4.1 WHO-Klassifikation und Auftreten von Ödemen

Bei der Betrachtung von WHO-Klassifikation und dem Auftreten von Ödemen konnte festgestellt werden, dass bei Meningeomen WHO-Grad I mehr Tumoren ohne Ödem als Tumoren mit Ödem auftraten. Von den insgesamt 116 Tumoren WHO-Grad I traten nur bei 44 (37,9%) Ödeme auf. Die restlichen 72 Tumoren WHO-Grad I (62,1%) bildeten kein Ödem. Bei Tumoren WHO-Grad II zeigte sich eine umgekehrte Konstellation. Hier traten bei 10 (66,7%) von den insgesamt 15 Tumoren WHO-Grad II Ödeme auf. Lediglich 5 (33,3%) Tumoren WHO-Grad II zeigten keine Ödembildung. Bei dem einzigen Tumor WHO-Grad III trat ein Ödem auf.

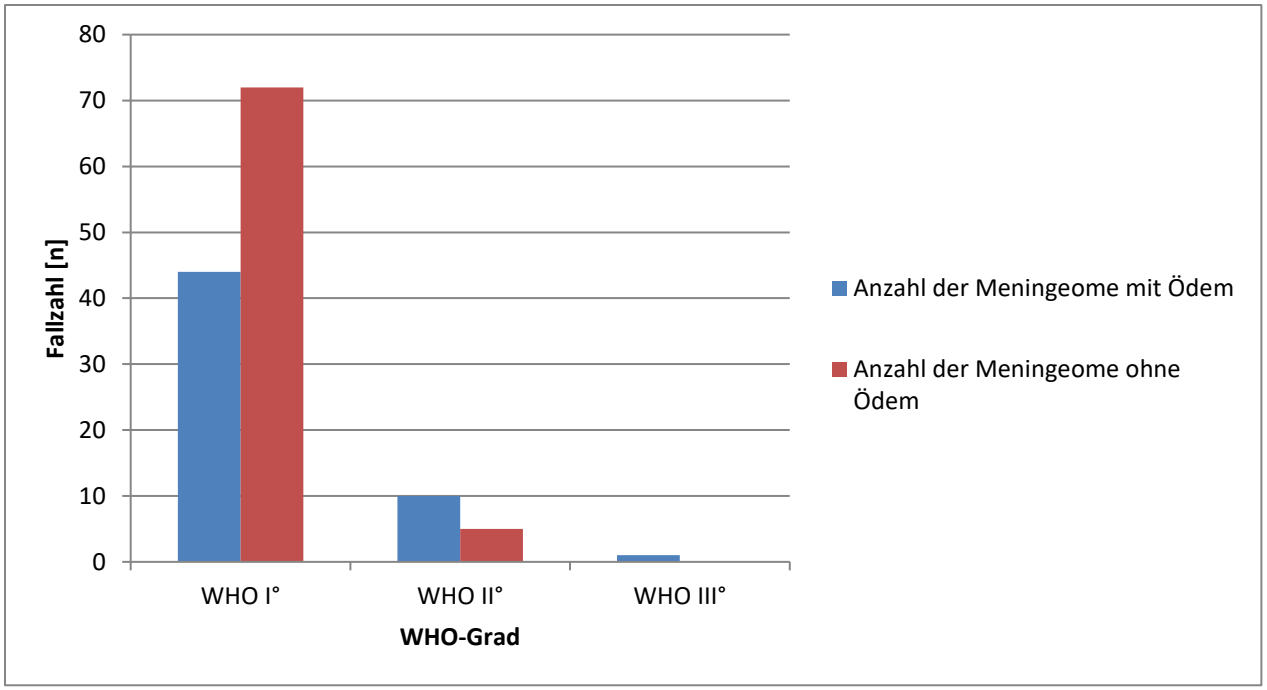

Diagramm 7: Anzahl der Meningeome mit und ohne Ödem in den unterschiedlichen WHO-Klassifikationen; WHO-Grad I überwiegend Meningeome ohne Ödem; WHO-Grad II und III überwiegend Meningeome mit Ödem

Errechnet man auch hier wieder die Fehlerwahrscheinlichkeit mittels Chi-Quadrat-Test, so ergibt sich eine Fehlerwahrscheinlichkeit von 5,2%. Da im Rahmen der vorliegenden Arbeit nur Werte bis 5% als signifikant gelten sollen (vgl. 2.3.1), ist somit der WHO-Grad nicht statistisch signifikant, sondern es kann nur von einer Tendenzaussage gesprochen werden.

Anzahl der Fälle	Kein Ödem	Ödem
WHO-Grad I	72	44
WHO-Grad II	5	10
WHO-Grad III	0	1

Tabelle 11: Untersuchte Fallanzahl nach WHO-Grad

Chi-Quadrat-Test	Chi-Quadrat-Wert	p-Wert
WHO-Klassifikation	5,923	0,052

Tabelle 12: Chi-Quadrat-Test WHO-Grad zeigt Fehlerwahrscheinlichkeit von 5,2% bzw. Signifikanzniveau von 94,8%

3.4.2 WHO-Klassifikation und Ödemgröße

Bei der Bewertung der Ödemgröße bei den einzelnen WHO-Klassifikationen kann man grundsätzlich ein Überwiegen von Ödemen Grad 1 feststellen. Bei den Tumoren WHO-Grad I stellt man fest, dass hier 24 Tumoren (54,5%) mit Ödem Grad 1 und 20 Tumoren (45,5%) mit Ödem Grad 2 auftreten. Bei WHO-Grad II ist zu erkennen, dass hier 7 Meningeome (70%) mit Ödem Grad 1 und 3 (30%) mit Ödem Grad 2 vorkommen. Bei dem einzigen Meningeom WHO-Grad III trat ein Ödem Grad 2 auf.

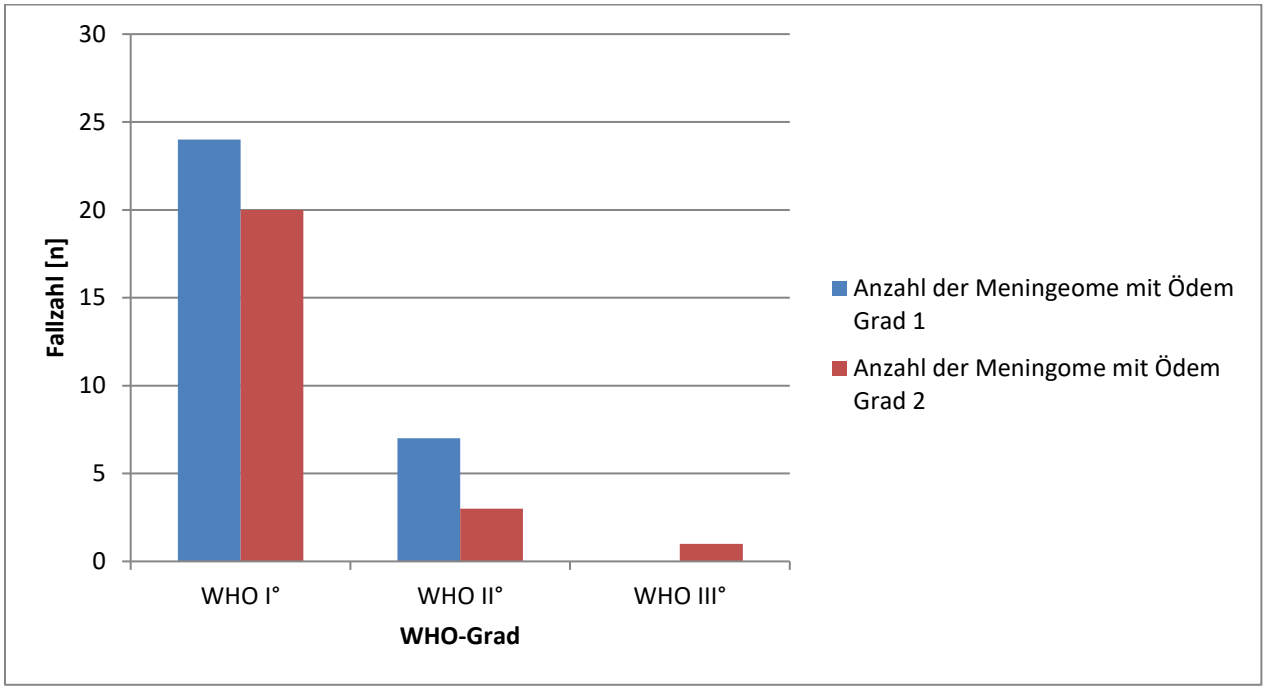

Diagramm 8: Verteilung der Ödemgrößen in den verschiedenen WHO-Klassifikationen; Überwiegen von Ödemen Grad 1 bei WHO-Grad I und II; überwiegend Ödeme Grad 2 bei WHO-Grad III

3.5 Univariate Analyse: Tumorvolumen

3.5.1 Tumorvolumen und Auftreten von Ödemen

Nachdem das Volumen der Tumoren näherungsweise berechnet worden war, wurden die Tumoren verschiedenen Volumenintervallen zugeteilt. So traten bei Tumoren mit einen Volumen unter 10 Kubikzentimetern bei 6 Tumoren (15,0%) Ödeme auf, wohingegen 34 Tumoren (85,0%) kein Ödem bildeten. Gleiches zeigt sich im Volumenintervall von 10-25 Kubikzentimetern . Hier traten bei 24

Tumoren (64,9%) keine und nur bei 13 Tumoren (35,1%) Ödeme auf. Bei allen weiteren Größenintervallen hingegen zeigt sich ein umgekehrtes Bild. Bei den Tumoren von 26-50 Kubikzentimetern traten in 15 Fällen (62,5%) Ödeme und in 9 Fällen (37,5%) keine Ödeme auf. Ähnliches zeigte sich bei den Meningeomen mit einem Volumen von 51-75 Kubikzentimetern. Hier gab es 10 Tumoren (62,5%) mit und nur 6 Tumoren (37,5%) ohne Ödem. Ebenfalls traten 5 Tumoren (71,4%) mit Ödem im Volumenintervall von 76-100 Kubikzentimetern und 2 Tumoren (28,6%) ohne Ödem auf. Bei Volumina über 100 Kubikzentimetern traten ebenfalls 6 Tumoren (75,0%) mit Ödem und nur 2 Tumoren (25,0%) ohne Ödem auf.

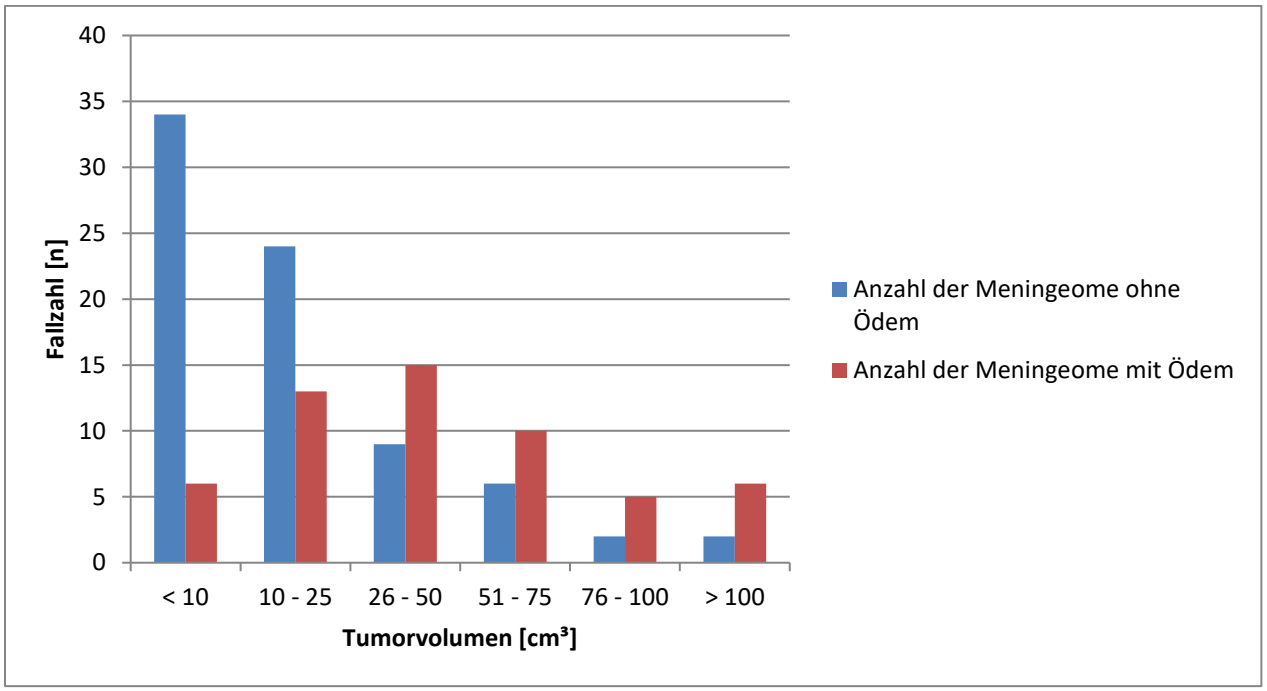

Diagramm 9: Tumorvolumen in Kubikzentimeter und Auftreten von Ödemen; Überwiegen von Meningeomen ohne Ödem in den Größenintervallen von unter 10 und von 10-25 Kubikzentimeter; Überwiegen von Meningeomen mit Ödem in den Intervallen ab 26 bis zu über 100 Kubikzentimeter

Bei diesem Einflussfaktor ist die mittels Chi-Quadrat-Test errechnete Fehlerwahrscheinlichkeit 0,0%. Somit stellt die Tumorgröße einen statistisch signifikanten Einflussfaktor auf die Ödembildung dar.

Anzahl der Fälle	Kein Ödem	Ödem
<10 cm³	34	6
10-25 cm³	24	13
26-50 cm³	9	15
51-75 cm³	6	10
76-100 cm³	2	5
>100 cm³	2	6

Tabelle 13: Untersuchte Fallanzahl nach Größenintervall

Chi-Quadrat-Test	Chi-Quadrat-Wert	p-Wert
Größenintervall	25,703	0,000

Tabelle 14: Chi-Quadrat-Test Tumorgröße mit einen Signifikanzniveau von 100% bzw. Fehlerwahrscheinlichkeit von 0,00%

3.5.2 Tumorvolumen und Ödemgröße

Wenn man nun das Augenmerk auf die 55 Meningeome mit Ödem legt und hier den Zusammenhang zwischen Volumen und Ödemgröße untersucht, so kann man in den beiden unteren Volumenintervallen (unter 10 Kubikzentimeter und 10-25 Kubikzentimeter) ein Überwiegen von Grad-2-Ödemen feststellen, wohingegen bei Volumenzunahme der Tumoren dann die Ödeme vom Grad 1 überwiegen: In den Volumenintervallen unter 10 und von 10-25 Kubikzentimetern wurden jeweils 2 (33,3%) bzw. 5 Tumoren (38,5%) mit Ödem Grad 1 und 4 (66,7%) bzw. 8 Tumoren (61,5%) mit Ödem Grad 2 erfasst. Im Intervall von 26-50 Kubikzentimeter traten 11 Tumoren (73,3%) mit Ödem Grad 1 und 4 Tumoren (26,7%) mit Ödem Grad 2 auf. Im Intervall von 51-75 Kubikzentimeter traten 6 Meningeome (60,0%) mit Ödemen vom Grad 1 und nur 4 (40,0%) mit Ödemen vom Grad 2 auf. Bei den Tumorvolumina von 76-100 Kubikzentimeter zeigten sich bei 3 Tumoren (60,0%) Ödeme Grad 1 und nur bei 2 Tumoren (40,0%) Ödeme vom Grad 2, genauso wie bei den Meningeomen mit Volumina über 100 Kubikzentimetern . Hier traten bei 4 Tumoren (66,7%) Ödeme vom Grad 1 und bei 2 Tumoren (33,3%) Ödeme Grad 2 auf.

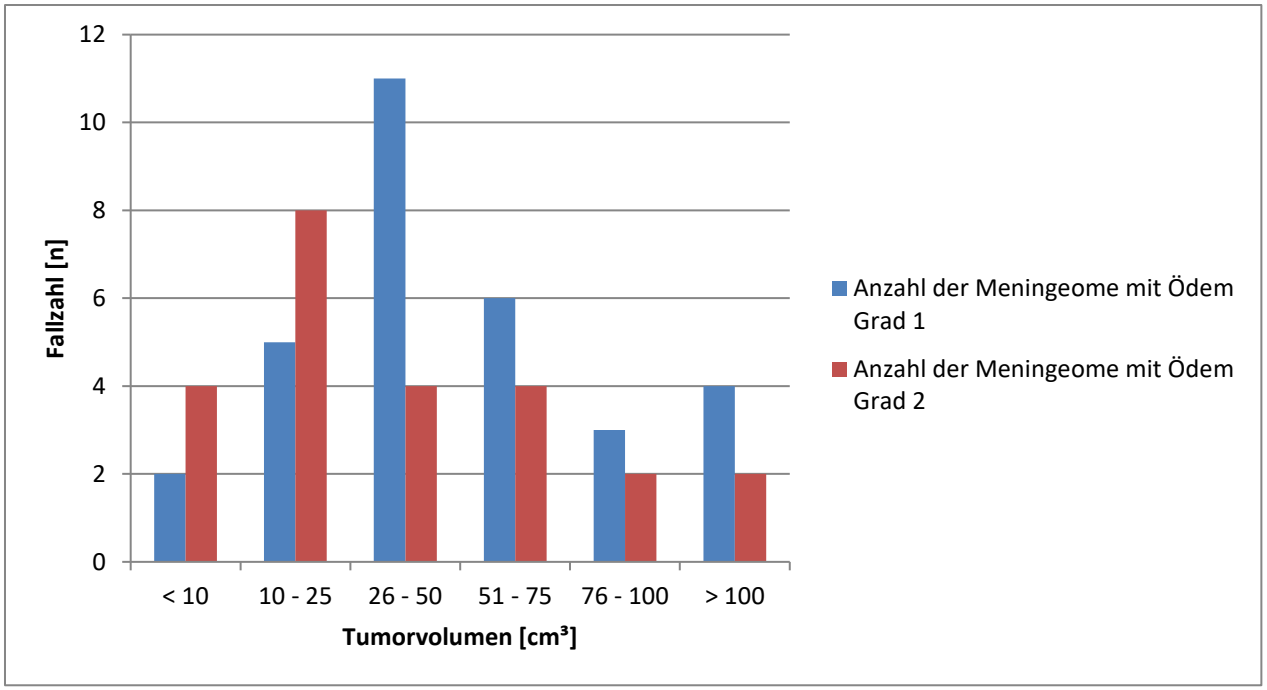

Diagramm 10: Tumorvolumen in Kubikzentimeter und Ödemgröße; Überwiegen von Ödemen Grad 2 bei den Intervallen von unter 10 und 10-25 Kubikzentimeter , Überwiegen von Ödemen Grad 1 bei allen Intervallen ab 26 bis zu über 100 Kubikzentimeter

3.6 Multivariate Auswertung

Im weiteren folgt eine multivariate Auswertung der verschiedenen Einflussfaktoren mittels logistischer Regression.

3.6.1 Prüfung des Gesamtmodells

Hier soll nun die Frage untersucht werden, ob die Gesamtheit der in der univariaten Analyse untersuchten Einflussfaktoren in der Lage ist, ein Auftreten bzw. das Fehlen von Ödemen vorherzusagen.

Hierbei wird mit Hilfe des Likelihood-Quotienten-Tests ein Wert von 48,146 errechnet; der korrespondierende p-Wert beträgt 0,00.

Likelihood-Quotienten-Test	Chi-Quadrat-Wert	p-Wert
Gesamtmodell	48,146	0,00

Tabelle 15: Likelihood-Quotienten-Test mit einem Wert von 48,146, was auf gute Erklärungskraft hinweist

Dieser Wert weist auf eine gute Erklärungskraft des Gesamtmodells hin (Backhaus et al. 2006), d.h. die Gesamtheit der untersuchten Faktoren ist in der Lage, das Auftreten bzw. das Ausbleiben von Ödemen vorherzusagen.

Dies bestätigt auch der Pseudo-R-Quadrat Test. Der Wert des R-Quadrat nach McFadden beträgt 0,269, was auch für eine gute Modellanpassung spricht.

Der Wert des R-Quadrat nach Nagelkerke beträgt 0,4, was wiederum bestätigt, dass das Modell zumindest als gut einzustufen ist, wie bereits unter 2.3.2 begründet wurde.

Pseudo-R-Quadrat	R-Quadrat Wert
McFadden	0,269
Nagelkerke	0,411

Tabelle 16: Pseudo-R-Quadrat mit Werten von 0,269 und 0,411, was für gute Modellanpassung spricht (vgl. 2.3.2)

3.6.2 Prüfung der einzelnen Variablen

Im vorangehenden Absatz wurde die Güte des gesamten Modells betrachtet. Hier soll nun untersucht werden, welcher der Einflussfaktoren für sich genommen - bei gemeinsamer Betrachtung aller Faktoren - einen Einfluss auf die Ödembildung hat. Nun wird also die Aussagekraft der einzelnen untersuchten Faktoren betrachtet.

Hierzu wird der Likelihood-Quotienten-Test herangezogen, der die Güte, d.h. die Aussagekraft der einzelnen Einflussfaktoren untersucht (Backhaus et al. 2006).

Hier wurden für den Faktor Alter eine Fehlerwahrscheinlichkeit von 44,2%, für den Faktor Lokalisation aggregiert eine Fehlerwahrscheinlichkeit von 6,4%, für den Faktor Tumorgröße eine Fehlerwahrscheinlichkeit von 0,2%, für den Faktor Geschlecht eine Fehlerwahrscheinlichkeit von 5,4% und für den Faktor WHO-Grad eine Fehlerwahrscheinlichkeit von 62,9% errechnet.

Likelihood-Quotienten-Test	Chi-Quadrat-Wert	p-Wert
Altersintervall	5,834	0,442
Lokalisation aggregiert	7,279	0,064
Größenintervall	18,577	0,002
Geschlecht	3,715	0,054
WHO Grad	0,926	0,629

Tabelle 17: Likelihood-Quotienten-Test einzelne Faktoren; Alter und WHO-Grad werden als nicht signifikant angesehen, Tumorgröße ist bei Signifikanzniveau von 95% signifikant.

Somit kann bei einem Signifikanzniveau von 95% nur die Tumorgröße als signifikant für die Ödementwicklung angenommen werden. Die Faktoren Lokalisation und Geschlecht haben jeweils eine Fehlerwahrscheinlichkeit von knapp über 5%. Hier kann lediglich von einer Tendenzaussage gesprochen werden. Die Faktoren Alter und WHO-Grad sind mit Fehlerwahrscheinlichkeiten über 40% bzw. 60% eindeutig nicht signifikant.

Es darf folglich mit ausreichender Sicherheit (95%) nur für den Einflussfaktor Tumorgröße davon ausgegangen werden, dass dieser auch in der Gesamtheit der Meningeompatienten für die Bildung von Ödemen eine Rolle spielt und nicht nur in dieser Stichprobe.

3.6.3 Interpretation der einzelnen Variablen

In diesem Abschnitt soll nun untersucht werden, welche Art von Einfluss die einzelnen als relevant erkannten Faktoren des untersuchten logistischen Regressionsmodells auf die Ödembildung haben, d.h. ob sie die Ödembildung mehr oder weniger wahrscheinlich machen. Es werden der signifikante Faktor Größe sowie die nur der Tendenz nach relevanten Faktoren Lokalisation und Geschlecht betrachtet.

Hierzu werden die p-Werte und der Koeffizient B untersucht (Backhaus et al. 2006).

Betrachtet man zuerst die Spalte p-Wert, werden bei einer Fehlerwahrscheinlichkeit kleiner 5% die Parameter als signifikant angesehen, bei einem Wert über 5% als nicht signifikant.

Bei dem Koeffizienten B zeigt ein positives Vorzeichen des Koeffizienten eine erhöhte Wahrscheinlichkeit der Ödembildung, ein negatives Vorzeichen eine verringerte Wahrscheinlichkeit (Backhaus et al. 2006).

Parameterschätzer des logistischen Regressionsmodells	Koeffizient B	p-Wert
Lokalisation aggregiert		
Falx	1,730	0,026
Keilbeinflügel	0,233	0,735
Konvexität	1,134	0,048
andere	0	-
Größenintervall		
<10	-2,723	0,010
10-25	-1,969	0,050
26-50	-0,561	0,594
51-75	-0,814	0,461
76-100	-0,538	0,677
>100	0	-
Geschlecht		
Mann	0,985	0,056
Frau	0	-

Tabelle 18: Parameterschätzer; zur Bewertung des Einflusses auf die Ödembildung; die Faktoren Alter und WHO-Grad werden aufgrund der geringen Signifikanz nicht weiter betrachtet.

Wenn man die Größenintervalle der verschiedenen Tumoren betrachtet, zeigt sich ein signifikanter Einfluss der Tumorgrößen von <10 Kubikzentimetern und von 10-25 Kubikzentimetern auf die Ödembildung. Hierbei ergibt sich eine Fehlerwahrscheinlichkeit von 1% bzw. 5%. Bei der Auswertung des Koeffizienten B zeigt sich im Intervall < 10 Kubikzentimetern ein negativer Wert und damit eine deutlich verringerte Wahrscheinlichkeit für eine Ödembildung (-2,723). Im Intervall von 10-25 Kubikzentimetern beträgt der Koeffizient B -1,969 und zeigt mit diesem negativen Wert ebenfalls eine verringerte Wahrscheinlichkeit für eine Ödembildung gegenüber dem Intervall >100 Kubikzentimetern an. Die übrigen Größen lassen keine eindeutig Aussage zu, da die Signifikanz zu gering ist.

Das Geschlecht der Patienten ist mit einer Fehlerwahrscheinlichkeit von 5,6% unter dem Signifikanzniveau von 95%, und kann somit nicht mehr als signifikant angesehen werden. Aufgrund der geringen Abweichung vom geforderten Signifikanzniveau kann aber eine Tendenz zur Ödembildung angenommen werden. Hier zeigt sich beim Koeffizienten B (0,985) ein positiver Wert und somit eine erhöhte Wahrscheinlichkeit der Ödembildung bei den männlichen Patienten im Gegensatz zu den weiblichen Patienten.

Der Einflussfaktor Lokalisation ist mit einer Fehlerwahrscheinlichkeit von 6,2% ebenfalls nicht signifikant, sondern kann nur der Tendenz nach ausgewertet werden. Hierbei haben die Falxmeningeome und die Konvexitätsmeningeome mit einer Fehlerwahrscheinlichkeit von 2,6% bzw. 4,8% einen signifikanten Einfluss auf die Ödembildung. Geht ein Meningeom von der Falx oder der Konvexität aus, führt es mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit zu einem Ödem, verglichen mit den als "andere" zusammengefassten Lokalisationen. Dies zeigt der Koeffizient B, der einen Wert von 1,73 bzw. 1,134 erreicht. Am Wert des Koeffizienten lässt sich eine größere Wahrscheinlichkeit für Ödembildung bei Meningeomen an der Falx als an der Konvexität erkennen.

Für Meningeome des Keilbeinflügels lässt sich keine Aussage treffen, da hier die Signifikanz zu gering ist.

4. Diskussion

4.1 Allgemeines

In den letzten Jahren werden Meningeome immer häufiger diagnostiziert. Bei Männern machen sie ca. 20% und bei Frauen ca. 38% aller intrakraniellen Tumoren aus (Bondy und Ligon 1996). Die zunehmende Diagnosehäufigkeit ist zum einen mit der steigenden Lebenserwartung, zum anderen mit dem vermehrten Einsatz der MRT-Diagnostik verbunden. Auch inzidentelle Meningeome werden zunehmend diagnostiziert. Bei mindestens der Hälfte der Meningeome kommt ein peritumorales Ödem vor (Lee et al. 2008). Der Entstehungsmechanismus dieser Ödeme ist, wenn man den extra-axialen Ursprung der Meningeome betrachtet, schwierig zu verstehen. Die Störung der Blut-Hirn-Schranke, die bei intraaxialen Tumoren zu einem Ödem führt, ist ursächlich unwahrscheinlich. Es gibt es verschiedene Hypothesen. Eine Hypothese geht von der Kompression des angrenzenden Hirngewebes und damit von einer Ischämie in diesem Gebiet aus (Tatagiba et al. 1991). Eine andere Hypothese besagt, dass der Tumor selbst Substanzen abgibt, die zu einem Ödem im angrenzenden Gewebe führen (Philippon et. al. 1984). Der Verschluss wichtiger Drainagevenen und ein dadurch bedingtes Stauungsödem wird ebenfalls als ursächlich für Ödembildung angesehen. Auch die Expression von Rezeptoren für Geschlechtshormone (Benzel und Gelder 1988) und die Sekretion von Prostaglandin könnten für die Entstehung von Ödemen verantwortlich sein. Eine ebenfalls wichtige Rolle bei der Entstehung von peritumoralen Ödemen scheint die Kontaktstelle zwischen Tumor und Hirn zu spielen (Bitzer et al. 1997). Die Beteiligung der arachnoidalen Membran oder sogar die Infiltration des Hirngewebes könnten ebenfalls zu den wichtigen Entstehungsfaktoren für Ödeme zählen (Bitzer et al. 1997).

In dieser Arbeit wurden retrospektiv insgesamt 132 Meningeome ausgewertet, von denen 55 ein peritumorales Ödem aufwiesen. Dies entspricht einem Prozentsatz von fast 42% und liegt unter dem von Bitzer et al. 1997 angegebenen Wert von 60%.

In dieser Arbeit wurde der Zusammenhang zwischen Alter und Geschlecht der Patienten, der Tumorgröße sowie der Tumorlokalisation und dem histologischen Subtyp im Hinblick auf die Bildung und Größe von Ödemen bei intrakraniellen Meningeomen untersucht.

Die Ödeme wurden, in Anlehnung an die Arbeit von Buhl et al., der ebenfalls Tumor- und Ödemgröße auswertete, gemäß ihrer Größe in Relation zum Tumor in Grade eingeteilt (Buhl et al. 2001). Grad 0 bedeutet kein Ödem, Grad 1

bezeichnet die Ödeme, die in ihrer größten Ausdehnung kleiner oder maximal genauso groß wie der Tumordurchmesser waren und Grad 2 bezeichnet alle Ödeme, die größer waren als der Durchmesser des Tumors.

4.2 Geschlecht

Von den 132 operativ behandelten Meningeomen traten 36 bei Männern (27,3%) und 96 bei Frauen (72,7%) auf. Das bestätigt die Angaben in der Literatur, die ein doppelt so häufiges Auftreten bei Frauen wie bei Männern beschreiben (Bondy und Ligon 1996; Rockhill et al. 2007).

Bei der geschlechtsspezifischen Auswertung zeigte sich, dass bei männlichen Patienten in 61,1% Ödeme diagnostiziert wurden. Dies stimmt mit den Ergebnissen von Lee et al. überein. In dieser Studie traten bei 63,2% der männlichen Patienten Ödeme auf (Lee et al. 2008).

Bei den weiblichen Patienten stellt sich bezüglich der Ödemhäufigkeit ein umgekehrtes Bild dar. Hier traten nur bei 34,4% der Tumoren Ödeme auf, die restlichen 65,6% der Meningeome bildeten keine Ödeme. Auch dieses Ergebnis deckt sich mit den Untersuchungen von Lee et al. In dieser Untersuchung wurde bei 30% der weiblichen Patienten ein Ödem diagnostiziert (Lee et al. 2008).

Der Zusammenhang zwischen Geschlecht und Inzidenz peritumoraler Ödeme bestätigt sich sowohl in der uni- als auch in der multivariaten Analyse.

In früheren Untersuchungen konnte hingegen kein Zusammenhang zwischen Geschlecht und peritumoralem Ödem festgestellt werden (Lobato et al. 1996).

Bei Betrachtung der Ödemgröße bei Männern und Frauen konnte in der vorliegenden Arbeit in beiden Geschlechtern ein Überwiegen von Ödemen vom Grad 1 festgestellt werden.

Diese Ergebnisse stützen die Vermutung von Lee und Kollegen, dass das endokrine Milieu und der Unterschied zwischen den Sexualhormonen bei Männern und Frauen einen Einfluss auf die Bildung von peritumoralen Hirnödemen bei Meningeomen haben könnte (Lee et al. 2008).

4.3 Alter

Bei der Betrachtung des Patientenalters und dem Auftreten von Ödemen ließ sich kein direkter Zusammenhang erkennen. Wie auch bei Lee et al. fand sich keine Altersgruppe, bei der vermehrt Ödeme aufgetreten wären. Vielmehr war

ein eher ausgeglichenes Verhältnis zwischen Meningeomen mit und ohne Ödem zu erkennen.

Weder in der uni-, noch in der multivariaten Auswertung konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und Ödembildung gezeigt werden.

4.4 Tumorlokalisationen

Bei der Betrachtung der Meningeomlokalisationen zeigte sich im untersuchten Patientenkollektiv, dass Meningeome des Felsenbeins, des Sinus cavernosus, des Foramen magnums, des Tuberculums sellae und intraventrikuläre Meningeome keine Ödeme ausbildeten. Bei Meningeomen anderer Lokalisationen fanden sich jeweils Tumoren mit Ödemen. Während bei den Meningeomen des Keilbeins, des Tentoriums und Processus clinoideus das Verhältnis zwischen Tumoren mit und ohne Ödem maximal ausgeglichen war, überwogen bei den Tumoren der Falx und der Konvexität jene mit Ödemen. Auch Lee et al. beschreiben ein vermehrtes Auftreten von Ödemen bei Konvexitäts-, parasagittalen, parafalcinen und frontobasalen Meningeomen (Lee et al. 2008). Das vermehrte Auftreten von Ödemen bei temporobasalen und frontobasalen Meningeomen beschrieben Bitzer et al. ebenfalls (Bitzer et al. 1997). Abe et al. beschrieben ein vermehrtes Auftreten von Ödemen bei Keilbeinflügel- und frontobasalen Meningeomen (Abe et al. 1994). In der vorliegenden Arbeit ließ sich ein gehäuftes Auftreten von Ödemen bei Keilbeinflügelmeningeomen nicht bestätigen.

Dieser Zusammenhang zeigte sich sowohl in der uni- als auch in der multivariaten Analyse.

Die Feststellung von Bitzer et al., dass bei frontobasalen und temporobasalen Meningeomen die Volumina der Ödeme höher sind als bei Meningeomen anderer Lokalisation, konnte auch in dieser Arbeit bestätigt werden (Bitzer et al. 1997): Insbesondere bei den Keilbein- und bei den Olfaktoriusmeningeomen, die ja der fronto- bzw. temporobasalen Lage entsprechen, traten gehäuft Ödeme vom Grad 2 auf, wohingegen sich bei den Konvexitäts- und Falxmeningeomen mehr Grad-1-Ödeme fanden.

Bitzer et al. erklären diesen Zusammenhang damit, dass es besonders bei den basalen Meningeomen frühzeitig zu einem engen Kontakt zwischen

Tumorkapsel und umliegendem Hirngewebe kommt. Bei intraventrikulären Meningeomen sind Ödeme hingegen eine Ausnahme. Diese Beobachtung lässt die Vermutung zu, dass die Tumor-Hirn-Kontaktfläche eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Ödemen spielt.

4.5 WHO-Grad

In dieser Arbeit konnte festgestellt werden, dass anaplastische und atypische Meningeome vermehrt Ödeme bildeten, wohingegen Meningeome WHO-Grad I weniger häufig peritumorale Ödeme hatten. Zu diesem Ergebnis kamen auch Lee et al. (2008) Auch sie konnten ein vermehrtes Auftreten von peritumoralen Ödemen bei WHO-Grad II- und WHO-Grad III-Meningeomen feststellen. Zu demselben Ergebnis kamen auch Pistolesi et al. (Pistolesi et al. 2002).In der Arbeit von Bitzer et al. fand sich ebenfalls ein Zusammenhang zwischen WHO-Grad III-Meningeomen und dem vermehrten Auftreten von peritumoralen Ödemen, bei WHO-Grad II-Meningeomen waren Ödeme hingegen seltener als bei WHO-Grad I-Meningeomen (Bitzer et al. 1997).

Man kann vermuten, dass Tumoren von höherem WHO-Grad infiltrativer wachsen, wodurch eine größere Tumor-Gehirn-Kontaktfläche entsteht, die für die Ödembildung eine große Rolle zu spielen scheint.

In der statistischen Analyse ließ sich, möglicherweise aufgrund der niedrigen Zahl der Patienten mit höhergradigen Meningeomen, keine Signifikanz erkennen.

In dieser Arbeit konnte kein Zusammenhang zwischen WHO-Klassifikation und der Größe der Ödeme festgestellt werden. Generell überwogen Ödeme vom Grad I.

4.6 Tumorvolumen

In dieser Arbeit konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Tumorvolumen und dem Auftreten von peritumoralen Ödemen festgestellt werden: Je größer das Tumorvolumen, desto häufiger traten Meningeome mit einem Ödem auf. Dies bestätigten sowohl Bitzer et al. (Bitzer et al. 1997) als auch Lee et al. (Lee et al. 2008).

Ursächlich hierfür sind wahrscheinlich das infiltrative Wachstum größerer Meningeome und die ausgedehnte Kontaktfläche zwischen dem Meningeom und dem Hirngewebe.

Wie auch in der Arbeit von Bitzer et al. (Bitzer et al.1997) stellte sich in dieser Arbeit ein deutlicher Zusammenhang zwischen Tumorvolumen und Ödemgröße dar, den auch Abe et al. in ihrer Arbeit bestätigten (Abe et al.1994).

Die vorliegende Arbeit zeigte auch, dass Meningeome mit einem größeren Volumen zwar vermehrt Ödeme bilden, jedoch die Ödemgröße nicht analog dem Tumorvolumen zunimmt. Es zeigte sich im Gegenteil, dass Tumoren mit geringerem Volumen eher größere Ödeme ausbilden als Tumoren mit größerem Volumen. Bei diesen großen Tumoren nahm die Ödemgröße eher ab. Dies berichteten auch Bitzer et al. (Bitzer et al. 1997).

5. Zusammenfassung

Über Meningeome gibt es zahlreiche Veröffentlichungen, jedoch ist der Entstehungsmechanismus von peritumoralen Ödemen bei Meningeomen noch nicht gänzlich geklärt. In dieser Arbeit wurde untersucht, ob es einen Zusammenhang von Alter, Geschlecht, Tumorgröße, Tumorlokalisation, WHO-Grad einerseits und der Inzidenz bzw. der Größe von peritumoralen Ödemen bei Meningeomen andererseits gibt.

Hierzu wurden retrospektiv von insgesamt 132 Patienten, die zwischen 2005 und 2009 an einem Meningeom operiert wurden, die Daten ausgewertet. Rezidivtumoren wurden in dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

Es fand sich ein statistisch eindeutiger Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Inzidenz peritumoraler Ödeme: Bei Frauen traten nur bei 34,4%, bei Männern dagegen bei 61,6% der Meningeome Ödeme auf. Auf die Ödemgröße hingegen hat das Geschlecht keinen Einfluss.

Das Alter konnte in keinen Zusammenhang mit der Entstehung von Ödemen gebracht werden, es scheint kein Altersintervall zu geben, das für die Entstehung von Ödemen prädisponiert ist.

Im Bezug auf die Tumorlokalisation konnte in dieser Arbeit, analog zu anderen Veröffentlichungen, ein statistisch signifikant vermehrtes Auftreten von Ödemen bei Meningeomen der Falx und der Konvexität und bei basal lokalisierten Meningeomen festgestellt werden. Besonders ausgedehnte Ödeme traten bei Meningeomen des Keilbeins und der Olfaktoriusrinne auf.

In dieser Arbeit konnte kein Zusammenhang zwischen der Ödeminzidenz und dem WHO-Grad festgestellt werden. Allerdings war die Anzahl der WHO-Grad II und WHO-Grad III-Meningeome zu gering für eine reliable statistische Auswertung.

Es zeigte sich jedoch ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Tumorvolumen und dem Auftreten von Ödemen. So bilden Tumoren mit größerem Volumen deutlich häufiger Ödeme als Tumoren mit geringerem Volumen. Hinsichtlich der Ödemgröße zeigte sich jedoch, dass größere

Tumoren zwar vermehrt Ödeme bilden, diese jedoch kleiner sind als die Ödeme bei kleineren Tumoren.

So kann man zusammenfassend sagen, dass das männliche Geschlecht, ein großes Tumorvolumen und die Lokalisation der Meningeome basal, an der Falx oder der Konvexität vermehrt mit peritumoralen Ödemen vergesellschaftet sind, wohingegen das Alter der Patienten und der WHO-Grad keine Rolle zu spielen scheinen.

Rückblickend lässt diese Arbeit die Vermutung zu, dass die Entstehung von Ödemen bei intrakraniellen Meningeomen multifaktoriell bedingt ist. Wichtige Faktoren scheinen jedoch die Kontaktfläche zwischen Tumor und Gehirn und die kortikale Infiltration zu sein.

Die Wertigkeit retrospektiver Studien wird generell als geringer betrachtet. Da in dieser Studie allerdings klinische Aspekte wie zum Beispiel Symptome oder Operationserfolg keine, die Auswertung der MRT-Bilder in Relation zu lückenlos verfügbaren demographischen Patientendaten hingegen die dominante Rolle spielen, erscheint diese Limitation untergeordnet. Wünschenswert hingegen wäre eine höhere Patientenzahl gewesen, da in einigen Subpopulationen (sehr alte Patienten, Meningeome höheren WHO-Grades) die Fallzahl für eine sinnvolle statistische Auswertung zu gering war. Auch hätte von einer höheren Fallzahl insbesondere die Bewertung der Relation zwischen Tumorlokalisation und Ödeminzidenz profitiert.

6. Anhang

6.1 Statistische Testergebnisse ungekürzt

6.1.1 Chi-Quadrat-Test: Geschlecht

Anzahl		Geschlecht		Gesamt
		Mann	Frau	
Ödem_JA_NEIN	Kein Ödem	14	63	77
	Ödem	22	33	55
Gesamt		36	96	132

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	7,700[a]	1	,006
Anzahl der gültigen Fälle	132		

6.1.2 Chi-Quadrat-Test: Altersintervall

Anzahl		Altersintervall							Gesamt
		21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90	
Ödem_JA_NEIN	Kein Ödem	0	6	11	16	30	11	3	77
	Ödem	1	4	10	9	15	11	5	55
Gesamt		1	10	21	25	45	22	8	132

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	5,391[a]	6	,495
Anzahl der gültigen Fälle	132		

a. 5 Zellen (35,7%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 42.

6.1.3 Chi-Quadrat-Test: Lokalisation/Lokalisation aggregiert

Anzahl		Lokalisation						
		Falx	Felsen-bein	Keilbein-flügel	Konvexität	Olfaktorius	Sinus cavernosus	Tentorium
Ödem JANEIN	Kein Ödem	7	8	17	23	2	4	5
	Ödem	9	0	8	30	4	0	1
Gesamt		16	8	25	53	6	4	6

Anzahl		Lokalisation						
		Intra-ossär	Intra-ventrikulär	Foramen magnum	Proc. Clinoideus	Tuberculum sellae	andere	Gesamt
Ödem JANEIN	Kein Ödem	2	1	1	1	3	3	77
	Ödem	1	0	0	1	0	1	55
Gesamt		3	1	1	2	3	4	132

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	23,055[a]	12	,027
Anzahl der gültigen Fälle	132		

a. 20 Zellen (76,9%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 4

Anzahl		Lokalisation_aggregiert				Gesamt
		Falx	Keilbeinflügel	Konvexität	andere	
Ödem_JA_NEIN	Kein Ödem	7	17	23	30	77
	Ödem	9	8	30	8	55
Gesamt		16	25	53	38	132

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	13,870[a]	3	,003
Anzahl der gültigen Fälle	132		

a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 6,67.

6.1.4 Chi-Quadrat-Test: WHO-Klassifikation

Ödem_JA_NEIN * WHO Kreuztabelle

Anzahl		WHO			Gesamt
		WHO-Grad I	WHO-Grad II	WHO-Grad III	
Ödem_JA_NEIN	Kein Ödem	72	5	0	77
	Ödem	44	10	1	55
Gesamt		116	15	1	132

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	5,923[a]	2	,052
Anzahl der gültigen Fälle	132		

a. 2 Zellen (33,3%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 42.

6.1.5 Chi-Quadrat-Test: Tumorvolumen

Anzahl		Groessenintervall						Gesamt
		<10	10-25	26-50	51-75	76-100	>100	
Ödem_JA_NEIN	Kein Ödem	34	24	9	6	2	2	77
	Ödem	6	13	15	10	5	6	55
Gesamt		40	37	24	16	7	8	132

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	25,703[a]	5	,000
Anzahl der gültigen Fälle	132		

a. 4 Zellen (33,3%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 2,92.

6.2 Logistisches Regressionsmodell

Informationen zur Modellanpassung

Modell	Kriterien für die Modellanpassung	Likelihood-Quotienten-Tests		
	-2 Log-Likelihood	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Signifikanz
Nur konstanter Term	158,642			
Endgültig	110,496	48,146	17	,000

Likelihood-Quotienten-Tests

Effekt	Kriterien für die Modellanpassung	Likelihood-Quotienten-Tests		
	-2 Log-Likelihood für reduziertes Modell	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Signifikanz
Konstanter Term	110,496[a]	,000	0	.
Altersintervall	116,330	5,834	6	,442
Lokalisation_aggregiert	117,775	7,279	3	,064
Groessenintervall	129,072	18,577	5	,002
Geschlecht	114,211	3,715	1	,054
WHO	111,422	,926	2	,629

Die Chi-Quadrat-Statistik stellt die Differenz der -2 Log-Likelihoods zwischen dem endgültigen Modell und einem reduziertem Modell dar. Das reduzierte Modell wird berechnet, indem ein Effekt aus dem endgültigen Modell weggelassen wird. Hierbei liegt die Nullhypothese zugrunde, nach der alle Parameter dieses Effekts 0 betragen.

a. Dieses reduzierte Modell ist zum endgültigen Modell äquivalent, da das Weglassen des Effekts die Anzahl der Freiheitsgrade nicht erhöht.

Parameterschätzer

Oedem_JA_NEIN[a]	B	Standard-fehler	Wald	Freiheits-grade	Signifikanz	Exp(B)
Konstanter Term	17,935	1,496	143,776	1	,000	
[Altersintervall=21-30]	15,606	9202,796	,000	1	,999	5989952,052
[Altersintervall=31-40]	-1,215	1,262	,926	1	,336	,297
[Altersintervall=41-50]	-,627	1,111	,318	1	,573	,534
[Altersintervall=51-60]	-1,094	1,055	1,075	1	,300	,335
[Altersintervall=61-70]	-1,636	1,020	2,570	1	,109	,195
[Altersintervall=71-80]	-,401	1,043	,148	1	,700	,670
[Altersintervall=81-90]	0[c]	.	.	0	.	.
[Lokalisation_aggregiert=Falx]	1,730	,779	4,940	1	,026	5,643
[Lokalisation_aggregiert=Keilbeinflügel]	,233	,688	,115	1	,735	1,262
[Lokalisation_aggregiert=Konvexität]	1,134	,575	3,893	1	,048	3,107
[Lokalisation_aggregiert=andere]	0[c]	.	.	0	.	.
[Groessenintervall= <10]	-2,723	1,052	6,692	1	,010	,066
[Groessenintervall= 10-25]	-1,969	1,006	3,827	1	,050	,140
[Groessenintervall= 26-50]	-,561	1,052	,285	1	,594	,570
[Groessenintervall=51-75]	-,814	1,105	,542	1	,461	,443
[Groessenintervall=76-100]	-,538	1,291	,174	1	,677	,584
[Groessenintervall= >100]	0[c]	.	.	0	.	.
[Geschlecht=Mann]	,985	,517	3,640	1	,056	2,679
[Geschlecht=Frau]	0[c]	.	.	0	.	.
WHO-Grad I	-16,843	,781	464,990	1	,000	4,842E-008
WHO-Grad II	-16,255	,000	.	1	.	8,724E-008
WHO-Grad III	0[c]	.	.	0	.	.

7. Literaturverzeichnis

Abe T, Black PM, Ojemann RG, Hedley-White ET (1994): Cerebral edema in intracranial meningiomas: evidence for local and diffuse patterns and factors associated with its occurrence. Surg Neurol 42, 471-475

Ahmed M, Lee JH, Masaryk TJ: Meningiomas: Imaging Mimics. In: Lee JH (Hrsg.): Meningiomas Diagnosis, Treatment, and Outcome. Springer Verlag, London 2009, 67- 87

Backhaus K, Erichson B, Plinke W, Weiber R: Multivariate Analysemethoden: Eine anwendungsorientierte Einführung. 11. Auflage; Springer Verlag, Berlin 2006

Benzel EC, Gelder FB (1988): Correlation between sex hormone binding and peritumoral edema in intracranial meningiomas. Neurosurgery 23, 169-174

Bitzer M, Wöckel L, Morgalla M, Keller C, Friese S, Heiss E, Meyermann R, Grote E, Voigt K (1997): Peritumoral Brain Oedema in Intracranial Meningiomas: Influence of Tumor Size, Location and Histology. Acta Neurochir (Wien) 139, 1136-1142

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

Buhl R, Hugo HH, Mehdorn HM (2001): Brain oedema in secretory meningiomas. Clin Neurosci 8, 19-21

Chang AS, Ross JS: Diagnostic Neuroradiology: CT, MRI, fMRI, MRS, PET, and Octreotide SPECT. In: Lee JH (Hrsg.): Meningiomas Diagnosis, Treatment, and Outcome. Springer Verlag, London 2009, 55-65

Drummond KJ, Zhu JJ, Black PM (2004): Meningiomas: Updating Basic Science, Management, and Outcome. Neurologist 10, 113-130

Elia AEH, Shih HA, Loeffler JS (2007): Stereotactic radiation treatment for benign meningiomas. Neurosurg Focus 23, 1-9

Lee JH, Sade B: Management Options and Surgical Principles: An Overview. In: Lee JH (Hrsg.): Meningiomas Diagnosis, Treatment, and Outcome. Springer Verlag, London 2009, 203-207

Lee KJ, Joo WI, Rha HK, Park HK, Chough JK, Hong YK, Park CK (2008): Peritumoral brain edema in meningiomas: correlations between magnetic resonance imaging, angiography, and pathology. Surg Neurol 69, 350-355

Lieu A, Howng S (2000): Intracranial meningiomas and epilepsy: incidence, prognosis and influencing factors. Epilepsy Research 38, 45-52

Link MJ, Perry A: Meningioma Tumorgenesis: An Overview of Etiologic Factors. In: Lee JH (Hrsg.): Meningiomas Diagnosis, Treatment, and Outcome. Springer Verlag, London 2009, 137-145

Lobato RD, Alday R, Gomez PA, Rivas JJ, Dominguez J, Cabrera A, Madero S, 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) 1996, 138, 485-493

Nakano T, Asano K, Miura H, Itoh S, Suzuki S (2002): Meningiomas with brain edema: Radiological characteristics on MRI and review of the literature. Clin Imaging 26, 234-249

Okonkwo DO, Laws ER: Meningiomas: Historical Perspective. In: Lee JH (Hrsg.): Meningiomas Diagnosis, Treatment, and Outcome. Springer Verlag, London 2009, 3-10

Philippon J, Foncin JF, Grob R, Srour A, Poisson M, Pertuiset BF (1984): Cerebral edema associated with meningiomas: possible role of a secretory-excretory phenomenon. Neurosurgery 14, 295-301

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

Prayson RA: Pathology of Meningiomas. In: Lee JH (Hrsg.): Meningiomas Diagnosis, Treatment, and Outcome. Springer Verlag, London 2009, 31-43

Rockhill J, Mrugala M, Chamberlain MC (2007): Intracranial Meningiomas: an overview of diagnosis and treatment. Neurosurg Focus 23, 1-7

Stevens GHJ, Peereboom S, Peereboom DM: Medical Therapy for Meningiomas. In: Lee JH (Hrsg.): Meningiomas Diagnosis, Treatment, and Outcome. Springer Verlag, London 2009, 293-298

Tatagiba M, Mirzai S, Samii M (1991): Peritumoral blood flow in intracranial meningiomas. Neurosurgery 28, 400-404

Vignes JR, Sesay M, Rezajooi K, Gimbert E, Liguoro D (2008): Peritumoral Edema and prognosis in intracranial meningioma surgery. Clin Neurosci 15, 764-768

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