

Aus der Klinik für Neurochirurgie
Universitätsklinikum des Saarlandes – Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. med. Joachim Oertel

**Inzidenz, Mortalität und Langzeitergebnisse von Meningeomen:
Eine bevölkerungsbezogene Studie aus Deutschland**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2023

Vorgelegt von:

Daniel Zampella, geboren am 27.07.1994 in Neuwied

Mis padres que me han apoyado siempre.

Abstract

Background: Meningiomas, which are benign tumors arising from the protective coverings of the brain and spinal cord, have received limited attention in terms of understanding their risk factors and epidemiology, particularly when compared to malignant glial tumors. Population-based data on cancer burden and patient outcomes for meningiomas are scarce.

Methods: This study utilized population-based data from Saarland, in South-Western Germany, including 992 patients who were diagnosed between 2000 and 2015 with their first meningioma. The study analyzed incidence and mortality rates, observed and relative survival estimates, and cumulative incidence of tumor recurrence up to 10 years after diagnosis, taking into account factors like sex, age, WHO grade, and surgical intervention.

Results: Not only were patient treated at the regional university hospital included in this population-based study but also the ones that were treated somewhere else or not undergo any surgical treatment at all. The average age of patients at diagnosis was 63 years, whereby 70% suffering from WHO grade I meningiomas, 28% having WHO grad II meningiomas and 3% were diagnosed with WHO grade III meningiomas. Combining all patients, the 10-year observed and relative survival rates amounted to 72% and 91%. Tumor-related mortality showed variation by sex and increased with age at diagnosis and the WHO grade of the tumor. Regarding the meningioma recurrence in a period of 10 years, the overall cumulative incidence was 9%.

Conclusion: Being the first modern population-based study of meningioma incidence, mortality and patient outcomes in Germany, this analysis and study may, due to its unselected sample of patients, contribute to fill a previously existing gap in the literature of meningiomas.¹

¹ Abstract publiziert in Quelle [38]: Holleczeck B, Zampella D, Urbschat S. et al. Incidence, mortality and outcome of meningiomas: A population-based study from Germany. **Cancer Epidemiol.** 2019 Oct; 62:10156

Inhaltsverzeichnis

Abstract	I
Inhaltsverzeichnis	II
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	VI
1 Einleitung	
1.1 Meningeome	1
1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie	1
1.1.2 Äthiopathologie	2
1.1.3 Klassifizierung und Grading	3
1.1.4 Histologie	5
1.1.5 Symptomatik	6
1.1.6 Diagnostik	6
1.1.7 Therapie	8
1.1.8 Prognose	11
1.2 Zielsetzung der Arbeit	12
2 Material und Methoden	
2.1 Patientenpopulation	14
2.2 Statistische Methoden	14
2.3 Nachsorge	16
2.4 Tumorlokalisation	17
2.5 Häufigkeit von Krebserkrankungen in den saarländischen Städten und Gemeinden ..	17

3 Ergebnisse	
3.1 Statistische Auswertung	26
3.2 Absolutes und relatives Überleben	28
3.3 Inzidenz und Mortalität	34
3.4 Meningeomrezidive	35
3.5 Geographische Verteilung im Saarland nach Geschlecht	36
4 Diskussion	
4.1 Klinische Faktoren und Meningeomprognose	39
4.2 Absolutes und relatives Überleben nach WHO-Grad	41
4.3 Progression und Rezidiv bei Meningeomen	42
4.4 Regionale Diversität der Inzidenzen im Saarland	43
5 Zusammenfassung	44
6 Literaturverzeichnis	46
7 Publikationsverzeichnis.....	53
8 Danksagung.....	54

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: N1288-19: Meningeom WHO Grad I	5
Abbildung 2: N1476-17: atypisches Meningeom: Hirninfiltration links: HE; rechts: GFAP.....	5
Abbildung 3: N302-17: anaplastisches Meningeom	6
Abbildung 4: Weibliche, 62-jährigen Patientin mit einem ausgedehnten Meningeom supra- und infratentoriell; prae- und postoperative MRI	8
Abbildung 5: Basierend auf EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas 2016 „Recommendations for the therapeutic management of meningiomas of WHO grades I-III“ [30]	11
Abbildung 6: Nachsorgeschema nach Ketter et al., 2001	16
Abbildung 7.1: Absolutes 5- und 10-Jahresüberleben [%] nach Geschlecht	29
Abbildung 7.2: Absolutes 5- und 10-Jahresüberleben [%] nach Alter	29
Abbildung 7.3: Absolutes 5- und 10-Jahresüberleben [%] nach WHO-Grad	30
Abbildung 7.4: Absolutes 5- und 10-Jahresüberleben [%] nach operativem Eingriff	30
Abbildung 8.1: Relatives 5- und 10-Jahresüberleben [%] nach Geschlecht	31
Abbildung 8.2: Relatives 5- und 10-Jahresüberleben [%] nach Alter	32
Abbildung 8.3: Relatives 5- und 10-Jahresüberleben [%] nach WHO-Grad	32
Abbildung 9: Überleben der Patienten nach A: Gesamtkollektiv, B: Geschlecht, C: Altersgruppe, D: WHO-Grad	33
Abbildung 10: A: Fälle pro 100.000 im Zeitraum 2000-2015, B: Fälle pro 100.000 im Jahr nach Alter, C: Sterbefälle pro 100.000 im Jahr D: Sterbefälle pro 100.000 im Jahr nach Alter	34
Abbildung 11: Inzidenz Meningeomrezidiv: A: Gesamtkollektiv, B: Geschlecht, C: Altersgruppe, D: WHO-Grad	36
Abbildung 12: Inzidenz von Meningeomen (ICD-10: C70, D32, D42) im Saarland 2000-2015- Frauen– alterstand. Rate pro 100. 000	37
Abbildung 13: Inzidenz von Meningeomen (ICD-10: C70, D32, D42) im Saarland 2000-2015- Männer– alterstand. Rate pro 100. 000	38

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Auflistung der Meningeome nach WHO-Grad	4
Tabelle 2: Simpson Gradierung und Rezidiv -und Progressionsfreiheit nach chirurgischer Entfernung von Meningeomen WHO-Grad I und II	9
Tabelle 3: Patienten mit Meningeomen (ICD-10: D32) im Saarland diagnostiziert im Zeitraum 2000-2015; gegliedert nach Geschlecht, WHO-Grad, Altersgruppen	26
Tabelle 4: Patienten mit Meningeomen (ICD-10: D32) im Saarland diagnostiziert im Zeitraum 2000-2015; gegliedert nach Geschlecht, operative Eingriffe, Rezidiv, Tod (aus dem Patientenkollektiv mit vorhandenen Follow-up Informationen)	27
Tabelle 5: Inzidenz und Mortalität von Meningeomen (ICD-10: D32) im Saarland zwischen 2000 und 2015.....	35

Abkürzungsverzeichnis

CBTRUS: Central Brain Tumor Registry of the United States

CCT: Craniale Computertomographie

CT: Computertomographie

DNA: Deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)

DSA: Digitale Subtraktions-Angiographie

EGFR: Epidermal growth factor receptor

Gy: Gray [Joule/Kilogramm]

HE: Hämatoxylin-Eosin

HR: Hazard Ratios

LINAC: Linearbeschleuniger

LOH: Loss of heterozygosity

MIB-1: Molecular Immunology Borstel-1

MRI: Magnetic Resonance Imaging

MRT: Magnetresonanztomographie

OS: Overall Survival (Gesamtüberleben)

PDGF: Platelet-derived growth factor

PET: Positronen-Emissions-Tomographie

PR: Progesteron-Rezeptor

RS: Relative Survival (Relatives Überleben)

SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results

SI: Staining intensity

WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

1 Einleitung

1.1 Meningeome

Meningeome sind extrazerebrale, meist benigne Tumore, die von der Arachnoidea (Spinnwebhaut) ausgehen. Sie kommen am Großhirn, Ventrikel, Kleinhirn und Spinalkanal vor. Obwohl die Arachnoidea nur fünf Gramm des gesamten intrakraniellen Gewichtes ausmacht, entstehen aus ihr 36,8% der intrakraniellen Tumore. Diese Tatsache macht die Meningeome zu onkologisch einzigartigen Tumoren.

1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Meningeome sind mit 36,8% die häufigsten diagnostizierten, primären Tumore des zentralen Nervensystems bei Erwachsenen. Daten des *Central Brain Tumor Registry of the United States* (CBTRUS) von 2010 bis 2014 besagen darüber hinaus, dass das Durchschnittsalter der Patienten bei der Erstdiagnose 66 Jahre beträgt [72]. Die Inzidenz von Meningeomen variiert je nach Quelle und beträgt 2-7:100.000 bei Frauen und 1-5:100.000 bei Männern [58]. CBTRUS gibt eine Inzidenz von 8,41:100.000 Menschen an. Obwohl Männer in der Regel häufiger an Tumoren des zentralen Nervensystems erkranken, sind Frauen von Meningeomen doppelt so häufig betroffen wie Männer. Überdies steigt die Wahrscheinlichkeit an Meningeomen zu erkranken mit dem Lebensalter. Bei den 55- bis 64-jährigen Menschen beträgt die Inzidenzrate etwa 15:100.000 und steigt bei über 75-jährigen auf über 40:100.000. Dunkelhäutige Menschen sind statistisch betrachtet häufiger von Meningeomen betroffen als hellhäutige Menschen [72]. Das Meningeome ein Leben lang asymptomatisch und unentdeckt bleiben können, zeigt Vernooij et al., der in seiner Studie bei 2000 Personen (1049 Frauen) ein MRI-Scan durchführte und bei 1,6% der Probanden benigne Hirntumore feststellte. Davon war die Mehrheit mit 0,9% (18 Personen) an Meningeomen erkrankt [90]. Andere Studien sprechen bei Frauen von 2,8% subklinischer Meningeome [53].

Die Ätiologie von Meningeomen ist multifaktoriell. Es ist belegt, dass diese Tumore vermehrt nach Radiotherapien im Bereich des Neurocraniums entstehen können. Die Latenzzeit ist abhängig von der Dauer und Intensität der Bestrahlung, sodass bestimmte Quellen eine Spannweite von 8 bis 51 Jahren bis zur Entstehung eines Meningeoms beziffern [2,67,96]. Das Auftreten von multiplen Meningeomen wird auch als Meningeomatose bezeichnet und betrifft nur einen sehr geringen Anteil von 4% der Meningeom-Erkrankten. Noch seltener mit 1% sind die NF-2 bedingten Meningiomatose [5].

1.1.2 Ätiopathogenese

Die Ätiopathologie von Meningeomen ist sehr vielfältig und multifaktoriell, darum befasst sich dieser Abschnitt mit den wichtigsten pathologischen Veränderungen der Tumore. Einer der wichtigsten zytogenetischen Aberrationen in Meningeomen ist der partielle bis komplette Verlust des Chromosom 22 [71]. In 50 bis 60% der sporadischen Meningeome wurde darüber hinaus eine Inaktivierung des auf dem Chromosom 22 liegenden NF-2 Gens gefunden, welches das Protein Schwannomin und Merlin codiert.

Das Tumorsuppressorgen DAL – 18q.11, welches auf dem Chromosom 18 lokalisiert ist, zeigte in dem gleichen Versuch bei 19% der Tumore auch einen Verlust der Heterozygotie (auch als LOH bezeichnet „Loss of heterozygosity“). Von diesen Tumoren hatten wiederum 92% jeweils beide Inaktivierungen NF-2 und DAL – 18q.11. Somit ist die Monosomie beziehungsweise teilweise Deletion von Chromosom 18 und 22 einer der wichtigsten Marker bei Meningeomen. Man geht davon aus, dass DAL – 18q.11 kein Locus für die Initiation der Tumore ist, sondern für die Progression [70,87]. Seltener findet man auch eine Hyperdiploidie in den Tumorzellen. Diese Trisomien, die auf den Chromosomen 5, 12, 17 und 20 gefunden wurden, machen nur einen kleinen Anteil der Meningeome aus, sind aber für aggressivere Formen der Meningeome diagnostisch und prognostisch wertvoll [47].

Die Genese von Meningeomen und die Tendenz maligne zu entarten kann ein Prozess sein, der eine Akkumulation von genetischen Mutationen an charakteristischen Loci impliziert. Es ist bekannt, dass bestimmte Deletionen, wie 1p, 1q, 9q, 10q, 14q und 22q gehäuft bei atypischen und anaplastischen Tumoren auftreten, besonders hervorzuheben ist 1p und 14q [56,57,63]. An der Onkogenese von vielen Tumoren, unter anderem auch der Meningeome, ist der EGFR (epidermal growth factor receptor) und PDGF (Platelet-derived growth factor) beteiligt. Zu den PDGFs gehören vier Untergruppen: PDGF A, B, C und D. Durch Versuche hat man diesbezüglich herausgefunden, dass besonders PDGF-BB auf das Meningeom wachstumsstimulierend wirkt. Der EGFR besteht aus drei Hauptdomänen: eine extrazelluläre Domäne, eine transmembrane Domäne und eine intrazelluläre Domäne. Dieser Rezeptor ist ein Transmembranrezeptor mit einem Tyrosinkinase-Aktivierungsweg. Bei Meningeomen konzentrierten sich EGFR- Expressionsuntersuchungen hauptsächlich auf die EGFR-Isoform a. Man konnte nachweisen, dass es bei 67 bis 100% der Meningeome zu einer Überexpression des EGFR kommt. Dabei scheint es keine signifikanten Unterschiede in der Anzahl der Expressionen von EGFR zwischen benignen und malignen Meningeomen zu geben [8,17, 41,42]. In einer weiteren Studie wurde die EGFR-Expression bei benignen, atypischen und anaplastischen Meningeomen immunhistochemisch gefärbt, verglichen und Unterschiede in der EGFR-Expression gezeigt. Hierbei bedeutete 0 fehlende Färbung, 1 schwache Färbung, 2 mäßige Färbung und 3 starke Färbung. Im Allgemeinen zeigten die malignen Meningeome

sehr geringe Werte der Intensität der EGFR-Färbung, während benigne und atypische Proben eine höhere Intensität der Färbung hervorbrachten. Insbesondere hatten 80% maligner Proben eine Intensität von 0 und 20 % einen Intensitätswert von 1. Umgekehrt hatten nur 9% atypischer und 13% der benignen Tumorproben einen Intensitätswert von 0, während 23% atypischer und 26% gutartiger Meningeome Intensitätswerte von 1 aufwiesen. Einen SI von 2 und höher hatten die restlichen Anteile 61% gutartiger beziehungsweise 68% atypischer Patienten. [SI \triangleq staining intensity] [93].

Ein sehr guter immunhistochemischer Marker für Meningeome ist die Expressionsrate des Progesteron-Rezeptors. Es konnte gezeigt werden, dass bei der Mehrheit der Grad I (87%) und Grad II (67%) Konvexitätsmeningeome eine ausgeprägte Progesteron-Rezeptor (PR) - Immunreaktion vorhanden war, während nur 31% der Grad III Konvexitätsmeningeome für diesen Marker immunpositiv waren. Unter den immunpositiven Tumoren aller Grade wurde eine starke PR-Immunreaktivität in 71 % der Fälle beobachtet. Es gab dabei keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede. Obwohl die Zahlen je nach Studie stark variieren, ist nachgewiesen, dass eine Expression des Progesteron-Rezeptors bei den meisten Meningeomen stattfindet. Ein prognostischer Wert, wie beispielsweise die Einteilung in WHO-Grade, konnte aber nicht ermittelt werden [22,26,39,54].

Im Gegensatz zu den Progesteron Rezeptoren, ist der monoklonale Antikörper MIB-1, der immunhistochemisch zur Anfärbung des Ki-67 Proteins genutzt wird, ein sehr guter prognostischer Marker für Meningeome. MIB-1 wird genutzt, um die Proliferationsaktivität eines Tumors zu bestimmen. Je höher dieser Wert ist, desto stärker ist die Wachstumsaktivität des Tumors [4]. Ein Ki-67/MIB-1 Index von 3% oder mehr ist folglich mit einer signifikant kürzeren Zeit bis zum möglichen Auftreten eines Rezidivs assoziiert [73].

1.1.3 Klassifizierung und Grading

Meningeome werden gemäß der WHO (Stand 2016) in drei Grade eingeteilt. Dabei werden diese Tumore nach Wachstumsmuster beziehungsweise morphologischen Varianten unterschieden (Tabelle 1).

Meningeome vom WHO-Grad I sind meist benigne und langsam wachsende Tumore. Diese bilden mit 78 bis 81% den größten Anteil der Meningeome. Im Vergleich werden die atypischen Meningeome vom WHO-Grad II mit 15 bis 20% und anaplastische Meningeome mit 1,5 bis 4% treten wesentlich seltener auf. Die Wahrscheinlichkeit an einem Rezidiv innerhalb von fünf Jahren zu erkranken beträgt bei Grad I Meningeomen 12%.

WHO-Grad II und III Meningeome zeigen hingegen eine höhere Rezidivrate von 41% und 56% und haben darüber hinaus ein aggressiveres Wachstumsmuster und neigen eher zur Metastasierung [75,94].

Es kommt nicht selten vor, dass verschiedene Subtypen in einem Tumor gefunden werden, sodass man anschließend nach dem morphologisch am häufigsten auftretenden Subtyp sucht und diesen demnach klassifiziert. Auch bei den Rezidiven muss man darauf achten, dass die Tumore nicht den WHO-Grad verändert haben. Es kommt vor, dass ein Primärtumor vom WHO-Grad I beim Rezidiv als WHO-Grad II beschrieben wird.

Aktuell wird diskutiert ob diese Art der Klassifizierung noch adäquat ist. Retrospektive Analysen haben ergeben, dass man zum Grading der Meningeome das Methylierungsmuster der Tumorzellen DNA – den sogenannten „molekularen Fingerabdruck“ nutzen kann, wodurch zu harmlos eingestufte Rezidive könnten zukünftig verhindert werden [82,100].

Tabelle 1: Auflistung der Meningeome nach WHO-Grad [59].

Grad I
Meningotheliales Meningeom
Fibröses Meningeom
Transitionales Meningeom
Psammomatöses Meningeom
Angiomatöses Meningeom
Mikrozystisches Meningeom
Sekretorisches Meningeom
Lymphoplasmazellreiches Meningeom
Metaplastisches Meningeom
Grad II
Atypisches Meningeom
Chordoides Meningeom
Klarzelliges Meningeom
Grad III
Anaplastisches Meningeom
Papilläres Meningeom
Rhabdoides Meningeom

1.1.4 Histologie

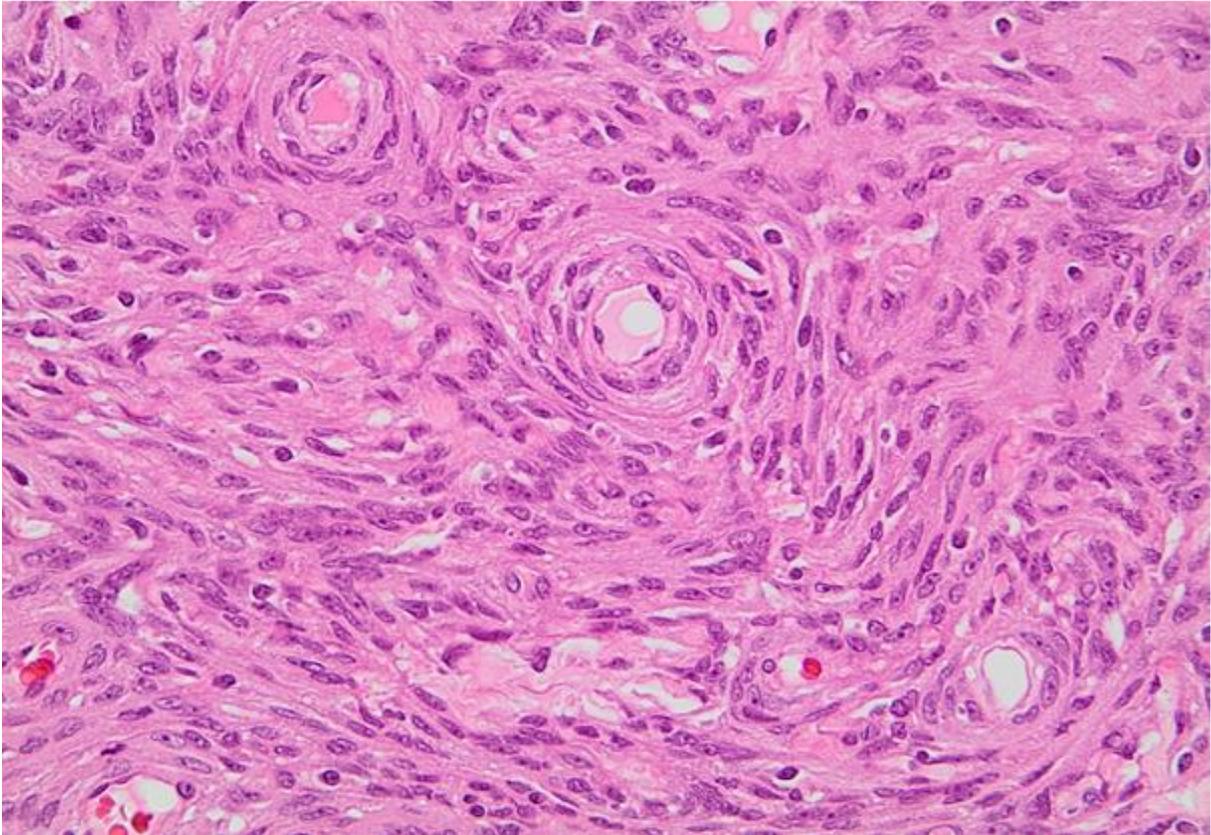


Abbildung 1: N1288-19: Meningeom WHO Grad I: In Zügen und Wirbeln angeordneter, solider, mesenchymaler Tumor, Zellen nicht voneinander abgrenzbar (Synzytium), distinktes Kernchromatin, nicht mehr als 3 Mitosen pro 10 Gesichtsfeldern bei höchster Vergrößerung [69]

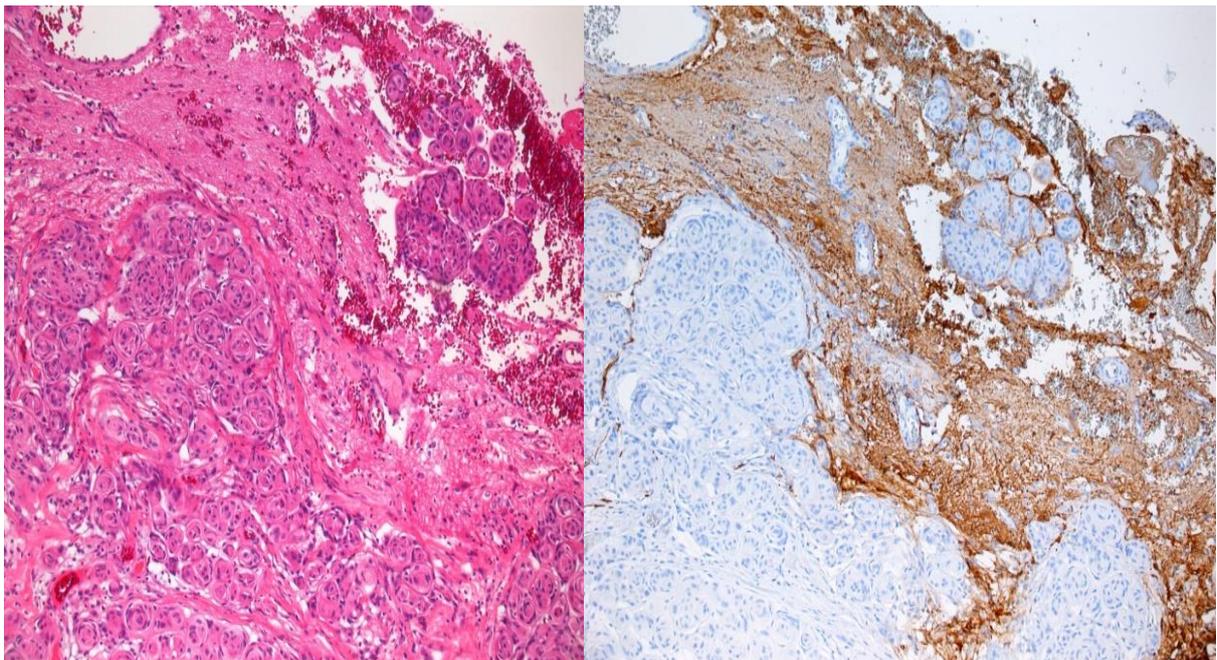


Abbildung 2: N1476-17: atypisches Meningeom: Hirninfiltration links: HE; rechts: GFAP [69]

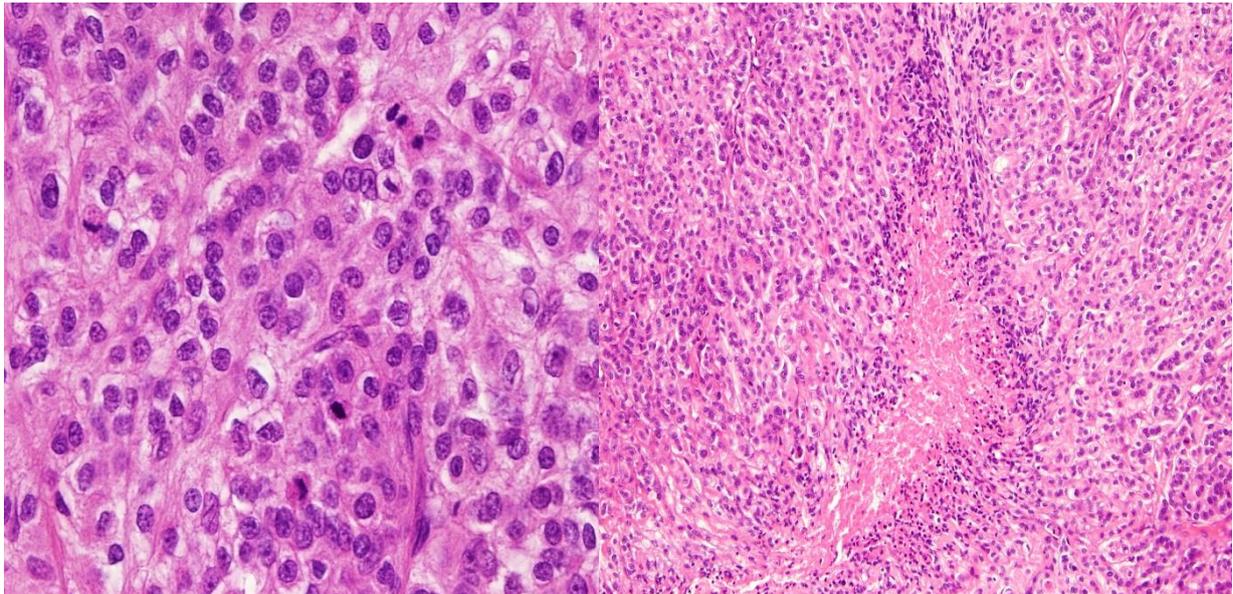


Abbildung 3: N302-17 links: anaplastisches Meningeom: > 20 Mitosen pro 10 Gesichtsfelder bei höchster Vergrößerung (HPF) rechts: anaplastisches Meningeom: Nekrosen im Tumor [69].

1.1.5 Symptome

Die Symptome der meist gutartig, langsam wachsenden Meningeome sind abhängig von der Lokalisation und der Wachstumsdynamik. Lebenslang asymptomatische Meningeome haben im klinischen Alltag einen immer größeren Stellenwert. In einer Follow-up Studie zwischen 1989 und 1996 von Kuratsu et al. konnte gezeigt werden, dass 38,9% der inzidentell entdeckten Meningeome asymptomatisch waren. Das Alter dieser Patienten lag vorrangig über 70 Jahre [55]. Zu den häufigsten unspezifischen Symptomen, gehören Cephalgie, Vertigo und Fatigue. In fortgeschrittenen Stadien können sich insbesondere epileptische Anfälle (meist fokal, auch generalisiert) manifestieren. Je nach Lokalisation können spezifischere Symptome, wie beispielsweise Wesensveränderungen, Frontalhirnzeichen oder sehr selten Einklemmungszeichen (Okulomotoriusläsion, zentrale Paresen) auftreten. Intraorbitale Meningeome fallen häufig mit einseitigen Visuseinschränkungen auf, die bei einem Drittel der Fälle zur Amaurose führen können. Meningeome lokalisiert im Tuberculum sellae treten mit Sehverschlechterung, Anosmien, endokrinologischen Störungen und Cephalgien auf [15]. Intraventriculäre Meningeome werden symptomatisch aufgrund der Verlegung der Ventrikel, sodass mit der Zeit der Abfluss des Liquors behindert wird und es schließlich zu einem Hydrocephalus occlusus mit erhöhtem Hirndruck kommt. Zu beobachten waren, außer Cephalgien, auch kontralaterale Hemiparesen und kontralaterale homonyme Hemianopsien [29]. Meningeome gelegen im Kleinhirnbrückenwinkel sind typischerweise mit Tinnitus, Vertigo und Hypakusis assoziiert [45]. Vom Sinus cavernosus ausgehende Meningeome neigen dazu, neurovaskuläre Strukturen zu komprimieren oder sehr selten zu infiltrieren. Angesichts der Nähe zu den Hirnnerven II – VI treten auch neurologische Defizite auf. Zu den häufigsten

Symptomen gehören gestörte Augenmotilität, Anisokorie, Ophthalmoplegie, Diplopie und Ptosis. Gesichtsfeldausfälle sind aufgrund der Komprimierung des optischen Signalweges auch möglich. Hervorzuheben ist die Kompression des N. Trigemini (V), welche faziale Kausalgien, Hypästhesien und Dysästhesien hervorrufen kann [51].

1.1.6 Diagnostik

In der Diagnostik von Hirntumoren sind die zwei grundlegendsten Bildgebungen die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT). Die Computertomographie findet, als kostengünstige Methode, insbesondere im akuten Notfall Anwendung und ist strahlenbehaftet. Als Alternative und Goldstandard in der Diagnostik der Meningeome steht die strahlenarme, kosten- und zeitintensivere Magnetresonanztomographie der CT gegenüber. Eine bessere und differenziertere Darstellung von Gehirn und Organen, vorzugsweise mit Kontrastmittel, ist mit der Magnetresonanztomographie ebenso erreichbar. Als weiterführendes und komplementäres Verfahren bei der Diagnostik der Hirntumore hat sich die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) über die Jahre zunehmend als wertvoll erwiesen. Die häufig genutzte ¹⁸F-Fluordesoxyglucose wird aufgrund des erhöhten Stoffwechsels und Glukosebedarfs von Zellen mit erhöhter Proliferationsrate vermehrt aufgenommen, welche im Anschluss durch gesteigerte Freigabe von Strahlung deutlich zum gesunden Gewebe abgrenzbar ist. Die radioaktive Strahlung ist bei der Positronen-Emissions-Tomographie meist aufgrund der kurzen Halbwertszeit und geringen Mengen an radioaktiver Substanz gut verträglich [11]. Darüber hinaus kann eine präoperative Angiographie als diagnostischer Schritt bedeutsam sein. Bei diesem Verfahren werden mithilfe von Datenverarbeitungsprogrammen aufeinanderfolgende Röntgenbilder voneinander subtrahiert, nachdem diesen Patienten Kontrastmittel appliziert wurde. Dies lässt eine differenzierte Darstellung der Vaskularisation des gewünschten Areals zu. Dieses Verfahren wird auch als Digitale Subtraktions-Angiographie (DSA) bezeichnet. Im präoperativen Setting lassen sich folglich Gefäßversorgungen der Tumore abbilden und mögliche, intraoperative Blutungskomplikationen vermeiden [83].

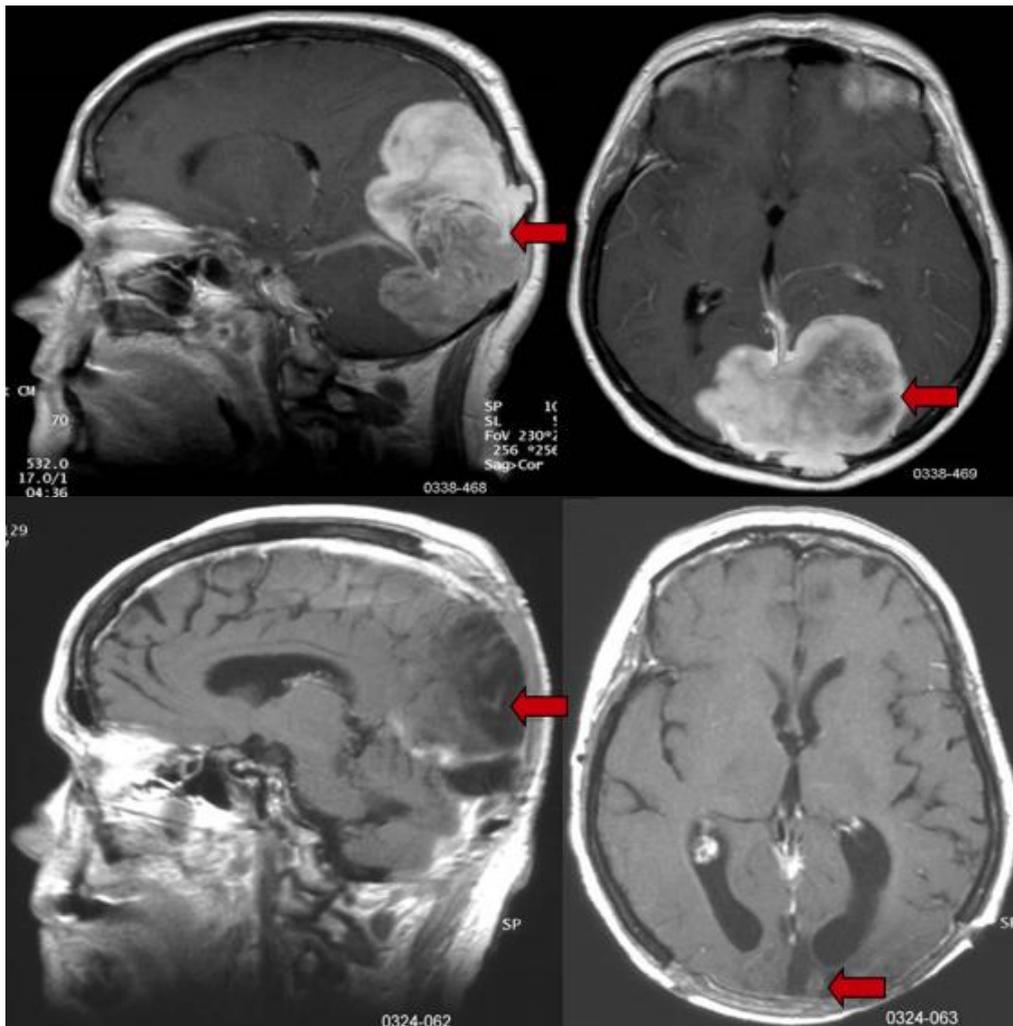


Abbildung 4: Weibliche, 62-jährigen Patientin mit einem ausgedehnten Meningeom supra- und infratentoriell; prae- und postoperative MRI (Bildgebung von Patienten aus der Klinik für Neuroradiologie der Universitätsklinik des Saarlandes, Homburg, zur Verfügung gestellt von Prof. Dr. W. Reith).

1.1.7 Therapie

Operative Therapie

Die Therapie des Meningeoms ist die chirurgische Exstirpation. Das operative Therapieergebnis wird nach Simpson eingeteilt (Tabelle 2). Die chirurgische Komplettresektion gilt bis heute als Therapie der Wahl. Es konnte gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit nach einer Totalresektion ein Rezidiv zu erleiden geringer ist als bei einer subtotalen Resektion [66]. Häufige operative Zugangswege sind transnasal, temporal, pterional, und supraorbital [79,89,91]. Die 2016 veröffentlichten EANO Richtlinien zur Diagnostik und Therapie der Meningeome unterstützen die Auffassung, dass bei Patienten, die an einem mithilfe MRT-bewiesenen, symptomatischen Meningeom erkrankt sind, die Totalresektion nach Simpson Grad I Goldstandard ist. Bei inzidentellen, asymptomatischen Meningeomen ohne Wachstumsprogredienz (oder Masseneffekt) ist ein konservatives Vorgehen – unter anderem

Verlaufskontrollen - Mittel der Wahl. Weiterhin ist bei einer subtotalen Resektion von Meningeomen WHO-Grad I-III oder bei klinisch schlechter Verfassung eine adjuvante Radiatio möglich [30, Abbildung 5]. Die häufigsten Komplikationen sind beispielsweise bei einem Schädelbasis-Meningeom: Hydrozephalus, Liquorlecks/Pseudomeningozelen, Wundinfektionen, postoperative Hämatome, Veneninfarkte und Pneumocephalus. Postoperativ können sich darüber hinaus auch neurologische Defizite entwickeln, die zu Paresen und Hirnnervenausfällen führen können. Letztendlich sind die Komplikationen, insbesondere die dadurch resultierenden Hirnnervenläsionen, abhängig von der Lokalisation [60].

Tabelle 2: Simpson Gradierung und Rezidiv -und Progressionsfreiheit nach chirurgischer Entfernung von Meningeomen WHO-Grad I und II [28,35,86,88].

Simpson Grad	Definition	Rezidiv-/Progressionsfrei in 5 Jahren (%)
I	Makroskopisch vollständige Entfernung des Tumors + duraler Befestigung + pathologischen Knochen + Sinus	95-97
II	Makroskopisch vollständige Entfernung des Tumors + Koagulation der duralen Befestigung	87-100
III	Makroskopisch vollständige Entfernung des Tumors ohne Koagulation und Resektion der duralen Befestigung, Knochen und Sinus	88
IV	Teilweise Entfernung des Tumors	67-82
V	Dekompression mit oder ohne Biopsie	0

Radiotherapie

Die Radiotherapie gilt besonders bei Tumoren, die rezidivieren und/oder an schwer operierbaren Lokalisationen wachsen und gegebenenfalls nur teilreseziert werden können (beispielsweise am Nervus opticus oder Sinus cavernosus), als adjuvante Therapie zur Resektion. Darüber hinaus sollte das Ziel der Radiotherapie die Verlängerung der time to progression (TTP), Vermeidung von neurologischen Defiziten und der Erhalt oder die Verbesserung der Lebensqualität sein. Ausgehend von diversen Parametern bestehend aus Bestrahlungsdauer, Dosis und Anzahl der Fraktionen ist eine Prädiktion der biologischen Wirkung auf ein bestimmtes Gewebe möglich. Diese beruhen auf vier Grundprinzipien der Strahlenbiologie, die von dem kalifornischen Strahlenbiologen Hubert Rodney Withers 1975 als "4Rs" der ionisierenden Strahlung definiert sind: Reperaturmechanismen, Redistribution, Reoxygenierung und Regeneration [10,95]. Die Voraussetzung der modernen Radiotherapie und Radiochirurgie ist die Bildgebung. Heutzutage werden vor einer Radiatio CT und MRT Bildgebungen genutzt, um einen genauen 3D-Bestrahlungsplan des Tumors erstellen zu können.

Das Ziel einer Radiotherapie bei Meningeomen ist es seltener den Tumor gänzlich zu entfernen, sondern viel mehr seinem Wachstumsprogress zu stoppen und die Zeit bis zum Rezidiv zu verlängern. Als Möglichkeiten zur Bestrahlung stehen die fraktionierte stereotaktische Radiotherapie und die klassische stereotaktischen Radiochirurgie zur Verfügung. Bei der stereotaktischen Bestrahlung werden hohe Einzeldosen appliziert um das hochproliferative Tumorgewebe irreversibel zu schädigen. Diese Methode ist höchst effektiv, allerdings besteht die Gefahr der irreversiblen Schädigung von strahlensensitiven Strukturen wie Hirnnerven oder Hirnstamm. Aufgrund dessen ist es unerlässlich die Behandlungsstrahlen, die aus verschiedenen Winkeln auf den Tumor gebündelt wirken, präzise zu koordinieren. Erreicht wird dies durch Fixierung des Patienten und dem automatischen Ausgleich von Spontanbewegungen. Nur ein geringer Anteil der Strahlung erreicht in diesem Prozess das gesunde Gewebe, sodass der Tumor selbst mit einer hohen Strahlendosis behandelt werden kann. Da dieses Verfahren sehr präzise ist und einem chirurgischen Eingriff ähnelt, spricht man hierbei auch von Radiochirurgie [52,65].

Bei der fraktionierten stereotaktischen Radiotherapie werden kleinere Dosen über einen längeren Zeitraum verteilt (fraktioniert) appliziert, um eine Schonung des umliegenden Gewebes, bei gleichermaßen effektiver Destruktion der Tumorzellen, zu erreichen. Im Gegensatz zu den Tumorzellen, ist dem gesunden Gewebe möglich sich durch Reparaturmechanismen erneut zu regenerieren. Da die Potenz der einzelnen Dosen niedriger ist, sind Tumorzellen in der Lage im gewissen Grad eine partielle Regeneration zu gewährleisten. Durch Erhöhung der Gesamtdosis, im Vergleich zur konventionellen

Radiotherapie, wird diesem Mechanismus entgegengewirkt. Man spricht von einer normofraktionierten Radiotherapie bei einer täglichen Einzeldosis von 2 Gy. Erhöht man die Einzeldosen auf 2,5 bis 3 Gy, muss man die Behandlungsdauer im Vergleich zur normofraktionierten Bestrahlung verkürzen. Dies wäre eine hypofraktionierte Radiotherapie. Meningeome werden heute auf verschiedene Arten radiochirurgisch bestrahlt. Die wichtigsten Apparaturen sind unter anderem das Gamma Knife (Cyber-Knife) und der Linearbeschleuniger (LINAC), die Photonenstrahlung nutzen. Durch den Linearbeschleuniger (LINAC) wurden bei etwa 70% der parasagittalen Tumore eine Schrumpfung von 15 bis 80% der ursprünglichen Tumormasse erreicht. Bei der Gamma Knife Radiochirurgie wurden bei Meningeomen der hinteren Schädelgrube eine klinische Stabilität oder Verbesserung von 92% der Patienten erreicht [10,21,33,84,85,98].

Das therapeutische Fenster bei der stereotaktischen Radiochirurgie bei benignen Meningeomen liegt bei einer minimalen Randdosis von 12 bis 16 Gy, wohingegen bei atypischen und anaplastischen Meningeomen eine Grenzdosis von mindestens 20 Gy empfohlen wird. Dabei sollte der Durchmesser dieser Hirntumore 3 Zentimeter nicht überschreiten. Im Gegensatz dazu liegt bei der fraktionierten stereotaktischen Radiotherapie die Gesamtstrahlendosis bei 54 Gy und die Tagesdosis bei weniger als 2 Gy, welches der Standard-Therapie entspricht. Die Nebenwirkungen der Radiotherapie sind abhängig von Dauer und Stärke der Bestrahlung. Häufige Nebenwirkungen sind Cephalgie, Vertigo, Fatigue und Alopezie am Bestrahlungsbereich [10,44,76,84].

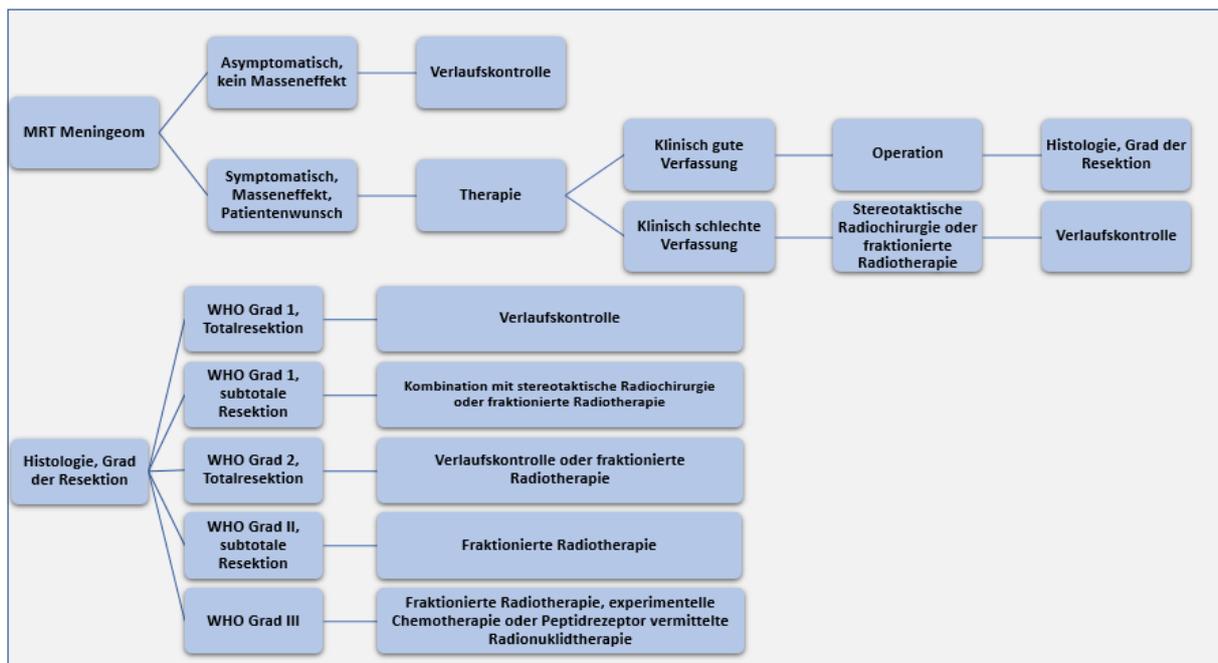


Abbildung 5: Basierend auf EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas 2016 „Recommendations for the therapeutic management of meningiomas of WHO grades I-III“ [30].

1.1.8 Prognose

Die Prognose eines Meningeoms ist im Vergleich zu anderen Hirntumoren gut. Die wesentlichen Faktoren, die die Prognose beeinflussen sind das Ausmaß der Resektion, die Lokalisation, die genetischen Marker und der WHO-Grad. Mirimanoff et al. konnte zeigen, dass nach einer totalen Resektion des Tumors eine Rezidivfreiheit von 93%, 80% und 68% der Patienten nach 5, 10 und 15 Jahren zu erreichen war. Im Vergleich dazu lag die progressionsfreie Überlebensrate der Patienten nach einer subtotalen Resektion bei 63%, 45% und 9% nach 5, 10 und 15 Jahren. Weitere Unterschiede der Prognose konnte Mirimanoff et al. in Bezug auf die Tumorlokalisation nachweisen. Bei spinalen Meningeomen (0% und 13%), Konvexitätsmeningeomen (3% und 25%) und parasagittalen Meningeomen (18% und 24%) konnte man eine geringe Rezidiv - und/ Progressionsrate nach fünf beziehungsweise zehn Jahren feststellen. Die höchste Wahrscheinlichkeit ein Rezidiv zu erlangen lag bei Meningeomen des Keilbeinflügels (34% und 54%). Hier stellte man eine Verbindung zu den Tumoren fest, bei denen eine Totalresektion möglich war [66,75]. Ketter et al. beschrieb 2001 den Zusammenhang zwischen chromosomalen Aberrationen und der Rezidivrate der Meningeome. Aufgrund der zytogenetischen Befunde wurden die Meningeome in vier Gruppen unterteilt. Meningeome der Gruppe 0 besaßen einen normalen diploiden Chromosomensatz. Bei Tumoren der Gruppe 1 wurde Monosomie 22 als einzige zytogenetische Aberration festgestellt. Tumoren der Gruppe 2 wiesen Monosomie 22 und Verluste zusätzlicher Autosome. Meningeome der Gruppe 3 zeichneten sich durch die Deletion des kurzen Arms eines Chromosoms 1 sowie zusätzliche Chromosomenaberrationen aus, einschließlich des Verlustes eines Chromosoms 22. In diesem Beobachtungszeitraum wurden bei 20 Patienten ein oder mehrere Rezidive dokumentiert. In den Gruppen 0 und 1 wurden bei sechs (4,3%) von 139 Meningeome Rezidive und bei zwei (10,5%) von 19 Tumoren in Gruppe 2 gefunden. Die höchste Rezidivrate wurde bei 12 (30%) von 40 Tumoren in Gruppe 3 festgestellt. Dies stützt die Annahme, dass die Deletion des kurzen Arms eines Chromosoms 1 ein wichtiger Prognosefaktor bei Meningeomen ist [46].

1.2 Zielsetzung der Arbeit

Meningeome sind gutartige, selten infiltrierende Tumore, die durch Felix Platter, einem Schweizer Mediziner, im Jahre 1614 als Erstbeschreiber bekannt wurden und seither umfangreich erforscht wurden. Er beschrieb den Tumor als eine runde, fleischige Masse, die wie eine Eichel geformt und so groß wie ein Apfel mit vielen Löchern war [7]. Durch das damals sehr typisch pilzartige Wachstum und dem auch sehr entstellendem Krankheitsbild waren Meningeome häufig Thema zahlreicher wissenschaftlicher Arbeiten. Im Jahre 1967 wurde durch Prof. Dr. med. K. D. Zang beim Meningeom, als ersten soliden Tumor, charakteristische chromosomale Anomalien entdeckt, welche sich unter anderem durch die Häufung des

Verlustes des Chromosoms 22q auszeichnet und in Nature publiziert wurde [97].

Auffallend ist, dass trotz der intensiven, wissenschaftlichen Forschung an Meningeomen noch sehr wenig Daten zur Entstehung und Epidemiologie der Meningeome publiziert sind. In Deutschland existieren 50 Jahre nach der „Nature“-publikation noch immer keine Zahlen zu den Inzidenzen von Meningeomen. Meningeome sind meist benigne Hirntumore, sodass auch in Krebsregistern selten Daten zu diesen Tumoren zu finden sind. Zielsetzung dieser Arbeit ist es, diese Lücke zu schließen und eine vollständige Datenlage zum Alter, Geschlecht und WHO-Grad in Bezug auf Meningeome im Saarland zu erhalten und die Ergebnisse der Patientenanalyse auf die Bundesrepublik Deutschland hochzurechnen, um eine bundesweite Aussage treffen zu können. Die Anzahl der Patienten, die innerhalb von 15 Jahren an einem Meningeom erkrankt und im Saarland behandelt worden sind und entweder in den Daten des Patientenkollektives der Neurochirurgie Homburg oder den Patientendaten des Krebsregisters des Saarlandes registriert wurden, beträgt 992.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenpopulation

Für diese Studie wurden Daten aus der Neurochirurgischen Universitätsklinik des Saarlandes verwendet. Zu Beginn der Studie betrug die Anzahl der Patienten 2056, welche innerhalb der letzten 40 Jahre im System registriert worden sind. Durch die sehr langen Follow-up Zeiten, Wohnungs -und Arztwechsel der Patienten, konnten aufgrund dieser Schwierigkeiten der Datenerhebung am Ende 992 Patienten (281 Männer und 711 Frauen) ausgewertet werden, bei denen zwischen 2000 und 2015 primär ein Meningeom diagnostiziert wurde. Folgende Patienten -und Tumoreigenschaften wurden für die Analysen verwendet: Geschlecht (männlich, weiblich), Lage und Morphologie gemäß ICD-10 [12], Datum der Diagnose, Alter bei Diagnose, WHO-Grad (I, II, III, fehlt) [59], Ende des Follow-up, Vitalstatus am Ende des Follow-up (lebend, tot), chirurgische Behandlung (ja, nein, unbekannt), Datum des ersten Auftretens eines Rezidivs, Meldungsquelle (Krankenhaus, Pathologie, Sterbeurkunde und Sonstige) und Daten aus dem saarländischen Krebsregister. Die Analysen der einbezogenen Patienten wurden nach Tumor- und soziodemographischen Merkmalen abgeleitet [38].

2.2 Statistische Methoden

Die Mortalitäts- und Inzidenzraten pro 100.000 Personen pro Jahr wurden nach Alter und als standardisierte Raten basierend auf der europäischen Standardbevölkerung ermittelt [12].

Die Kaplan-Meier-Schätzungen wurden in einem Follow-up Zeitraum von bis zu zehn Jahren nach Geschlecht, Alter und WHO-Grad gegliedert. Die Kaplan-Meier-Methode stellt die Wahrscheinlichkeit dar, dass ein Patient bis zu einem gewissen Zeitpunkt überlebt hat.

Der Logrank-Test wurde angewendet, um Unterschiede zwischen den geschätzten Overall Survival-Kurven (H_0 : keine Unterschiede in der Todeswahrscheinlichkeit zwischen verschiedenen Patientenpopulationen zu irgendeinem Zeitpunkt während des Follow-up-Tests [9]) zu testen.

Die Regressionsmodellierung von Cox wurde zur Ableitung der Proportional-Hazard Ratios verwendet (HR) mit Einfluss von Geschlecht, Alter und WHO-Grad auf das Gesamtüberleben (unter Berücksichtigung der Co-Variablen). Die beobachteten Überlebenswerte im Vergleich zum modellierten Überleben wurden abgeleitet und zeigten keine Abweichungen von proportionalen Gefährdungsannahmen. Um die tumorbedingte, übermäßige Mortalität zu quantifizieren, wurden Schätzungen des relativen Überlebens (RS) bis zu zehn Jahre nach Diagnose insgesamt und nach Geschlecht, Alter und WHO-Grad der Meningeome abgeleitet.

Das relative Überleben (RS – Relative Survival) wird beschrieben als Verhältnis des Gesamtüberlebens (OS – Overall Survival) der Patienten und des erwarteten Überlebens einer vergleichbaren Personengruppe in Bezug auf Geschlecht, Alter, Zeit und mit einem durchschnittlichen Sterberisiko (somit ergibt sich eine geschätzte RS von 100%, wenn die zu beobachtende Mortalität der Patienten gleich der zu erwartenden Mortalität ist [24]).

Die Ederer-II-Methode wurde zur Ermittlung des erwarteten Überlebens angewendet [25]. Für diese Methode wurden vom Statistischen Landesamt zur Verfügung gestellte Lebensdauertabellen verwendet. Die Regressionsmodellierung des RS wurde verwendet, um Unterschiede im relativen übermäßigen Sterberisiko nach Geschlecht, Alter und WHO-Grad der Meningeome zu testen.

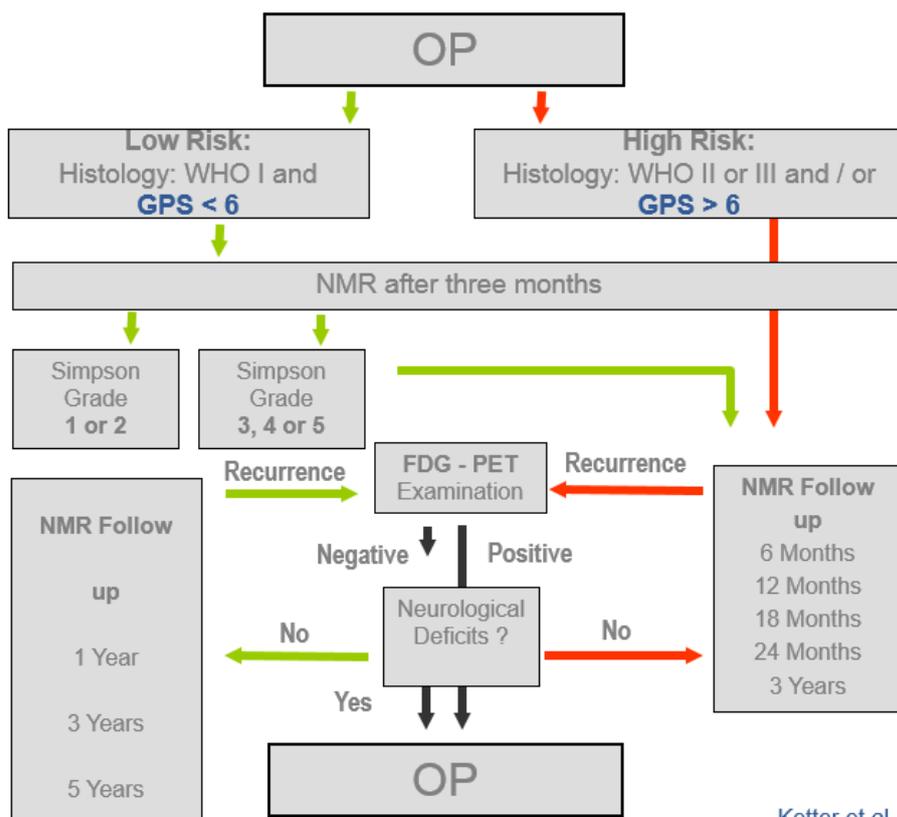
Bei den verwendeten Modellen wird für die überzählige Zahl der Todesfälle eine Poisson-Verteilung angenommen. Es wurde das Folgejahr zusätzlich zu den zuvor genannten Variablen Geschlecht, Alter oder WHO-Grad als kategoriale Erklärungsvariable eingeschlossen [13,14]. Die Schätzungen der kumulativen Inzidenz von Meningeomrezidiven bei Patienten, die bis zu zehn Jahren nach der Diagnose operiert worden waren, wurden insgesamt nach Geschlecht, Alter und WHO-Grad der Meningeome abgeleitet - unter Berücksichtigung der Mortalität als "Competing Risk".

Die kumulative Inzidenz basiert auf einer Verallgemeinerung des Kaplan-Meier-Schätzers und beziffert das Risiko, dass das untersuchte Ereignis vor einem bestimmten Zeitpunkt bei konkurrierenden Risiken eintritt [1, 43]. Von den Analysen ausgeschlossen wurden drei Patienten, deren Rezidiv innerhalb von 90 Tagen aufgezeichnet wurde.

Auf dem Greenwood-Ansatz basieren die Standardfehler der Punktschätzungen von OS, RS und kumulativer Rezidivrate [6,32]. Die R-Sprache und die Umgebung für das statistische Rechnen [77] wurden zusammen mit den Erweiterungspaketen survival, periodR und cmprsk [36] für die Datenaufbereitung, statistische Analysen und Visualisierung verwendet. Die P-Werte von zweiseitigen Logrank-Tests, Wald-Chi-Quadrat-Tests und Tests zur Gleichheit der kumulativen Inzidenzkurven über Unterproben [31,37] wurden abgeleitet und als statistisch signifikantes Ergebnis betrachtet, wenn $p < 0,05$.

2.3 Nachsorge

Circa 90 % des Patientenkollektives aus dieser Studie wurden von der Neurochirurgie des Saarlandes betreut und regelmäßig mittels Bildgebung kontrolliert. Als häufigstes bildgebendes Verfahren wurde die Magnetresonanztomographie mit Kontrastmittel genutzt. Die Nachsorge erfolgte innerhalb des ambulanten Settings. Die erstmaligen postoperativen Routineuntersuchungen finden bei allen Meningeomen nach drei Monaten unabhängig der ursprünglichen Malignität statt. Bei den nachfolgenden Zeitabständen spielt die Radikalität der operativen Resektion nach Simpson, der WHO-Grad und zytopenetische Faktoren eine tragende Rolle. Niedriggradige Meningeome werden in den ersten 5 Jahren jährlich mittels MRT kontrolliert. Nach 5 Jahren erfolgen die Nachsorgeuntersuchungen alle 2 Jahre. Höhergradige Meningeome hingegen werden engmaschiger alle sechs Monate untersucht. Nach fünf Jahren ist eine Reevaluation zur Verlängerung der Zeitintervalle auf zwölf Monate möglich. Sind Kontrastmittelanreicherungen nicht sicher von einem Rezidiv zu unterscheiden, sind kürzere Intervalle zu empfehlen, um im Anschluss eine Progression schnellstmöglich zu entdecken und gegebenenfalls zu behandeln (Abbildung 6).



Ketter et al. 2001J Neurosurgery

Abbildung 6: Nachsorgeschema nach Ketter et al. 2001, OP=Operation, NMR=Kernspintomographie, FDGPET=Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions Tomographie.

2.4 Tumorlokalisation

Die Zuweisung der Lokalisation wurde mithilfe von präoperativer Bildgebung (MRT und CCT) und vorhandener ärztlicher Dokumentation (Arztbriefe, Operationsberichte) ermittelt. Die Lokalisation der Meningeome wurde in elf Kategorien eingeteilt:

1. Konvexität
2. Parasagittal
3. Tuberculum sellae
4. Olfaktoriusrinne
5. Os sphenoidale
6. Tentorium
7. Spinal
8. Hintere Schädelgrube
9. Falx cerebri
10. Ventrikel
11. Opticus

2.5 Häufigkeit von Krebserkrankungen in den saarländischen Städten und Gemeinden

Statistische Methoden und Maßzahlen

Rohe Rate

Die einfachste Maßzahl für die Häufigkeit (Inzidenz) von Tumorerkrankungen ist die 'rohe Inzidenzrate'. Dieses Häufigkeitsmaß gibt die Zahl aller Neuerkrankungen durch eine Krebsform pro 100 000 Personen der Bevölkerung unter Risiko in einem bestimmten Zeitraum an. Die Bevölkerung unter Risiko wird hierbei durch die mittlere Bevölkerung in Kalenderjahren im Untersuchungszeitraum ermittelt. In Abhängigkeit der Fragestellungen umfasst die betrachtete Bevölkerung unter Risiko entweder die Bevölkerung einer saarländischen Stadt oder Gemeinde oder die gesamte Bevölkerung des Saarlandes. Die Berechnungsformel für die 'rohe Inzidenzrate' E im Kalenderzeitraum j lautet wie folgt:

$$E_j = \frac{N_j}{B_j} \times 10^5$$

Es bedeuten:

E_j = rohe Inzidenzrate im Zeitraum j

N_j = Neuerkrankungen im Zeitraum j

B_j = durchschnittliche Wohnbevölkerung im Zeitraum j

Altersstandardisierte Inzidenzrate

Für Vergleiche der Häufigkeit von Tumorerkrankungen über die Zeit oder zwischen verschiedenen Bevölkerungen bzw. Regionen wird die sogenannte "direkt altersstandardisierte Inzidenzrate" verwendet. Diese Maßzahl ist eine "künstliche" Inzidenzrate, die um den Einfluss abweichender Altersstrukturen auf die Erkrankungshäufigkeit bereinigt ist. Die 'direkt altersstandardisierte Inzidenzrate' gibt die erwartete Häufigkeit einer Erkrankung für eine Bevölkerung an unter der Annahme, dass diese Bevölkerung die Alterszusammensetzung einer vorgegebenen Standardbevölkerung (Modellbevölkerung) habe. In dieser Veröffentlichung wurde die im Jahr 2013 durch Eurostat veröffentlichte revidierte Europastandard-Bevölkerung verwendet, die eine Größe von 100 000 Personen umfasst. Die Berechnungsformel für die 'altersstandardisierte Inzidenzrate' D im Kalenderzeitraum j lautet wie folgt:

$$D_j = \frac{\sum_{i=1}^{18} A_{ij} \times G_i}{10^5}$$

Die Summationsgrenzen $i=1, \dots, 18$ ergeben sich aus den 17 Fünfjahresaltersgruppen und der nach oben offenen Altersgruppe 85 und mehr Jahre der Standardbevölkerung.

Es bedeuten:

D_j = direkt altersstandardisierte Inzidenzrate im Zeitraum j

A_{ij} = altersspezifische Inzidenzrate der Altersgruppe i im Zeitraum j

G_i = Angehörige der Altersgruppe i der Standardbevölkerung

$$A_{ij} = \frac{N_{ij}}{B_{ij}} \times 10^5$$

Es bedeuten:

N_{ij} = Neuerkrankungen in Altersgruppe i im Zeitraum j

B_{ij} = durchschnittliche Wohnbevölkerung in Altersgruppe i im Zeitraum j

Zahl der erwarteten Krebserkrankungen in einer Stadt oder Gemeinde

Die Zahl der in einer Stadt oder Gemeinde erwarteten Neuerkrankungen gibt an, wie viele Krebserkrankungen zu erwarten wären, wenn für die betrachtete Bevölkerung landesdurchschnittliche Erkrankungshäufigkeiten zugrunde gelegt werden. Die Berechnungsformel für die Zahl der erwarteten Krebsneuerkrankungen E in Gemeinde k im Zeitraum j lautet wie folgt:

$$E_{jk} = \sum_{i=1}^{18} A_{ij} \times B_{ijk} \times 10^5$$

Es bedeuten:

A_{ij} = altersspezifische Inzidenzrate der Altersgruppe i im Zeitraum j in der Landesbevölkerung

B_{ijk} = durchschnittliche Wohnbevölkerung in Stadt oder Gemeinde k in Altersgruppe i im Zeitraum j

Die Berechnung des 95%-Bereichs der Zahl der zu erwartenden Neuerkrankungen E basierte auf der Annahme einer Poissonverteilung der Zahl der Neuerkrankungen.

Standardisiertes Inzidenzverhältnis (SIR)

Das Verhältnis (engl. ratio) aus der Zahl der tatsächlich beobachteten Neuerkrankungen durch eine Krebsform in der Bevölkerung einer Stadt oder Gemeinde und der in dieser Bevölkerung erwarteten Neuerkrankungen bei Zugrundelegung landesdurchschnittlicher Erkrankungshäufigkeiten.

Die Berechnungsformel für das SIR in der Stadt oder Gemeinde k im Kalenderzeitraum j lautet wie folgt:

$$SIR_{jk} = \frac{O_{jk}}{E_{jk}}$$

Es bedeuten:

SIR_{jk} = Standardisiertes Inzidenzverhältnis in Stadt oder Gemeinde k im Zeitraum j

O_{jk} = Neuerkrankungen in Stadt oder Gemeinde k im Zeitraum j

E_{jk} = erwartete Neuerkrankungen in der Bevölkerung von Stadt oder Gemeinde k im Zeitraum j bei Zugrundelegung landesdurchschnittlicher Erkrankungshäufigkeiten

Die Berechnung des 95%-Konfidenzintervalls des SIR erfolgte unter Verwendung der in der Standardliteratur empfohlenen Verfahren (z. B. Esteve et al (1994) Descriptive Epidemiology. Statistical Methods in Cancer Research Vol IV. IARC Scientific Publications: Lyon). Durchgeführte Signifikanztests erfolgten nach Byar's approximation of the exact Poisson test (Statistical Methods in Cancer Resarch Vol II. The Design and Analysis of Cohort Studies, IARC Scientific Publications, Lyon, 1987).

Bei den durchgeführten Signifikanztests erfolgte keine Korrektur der P-Werte für multiples Testen, so dass die Zahl der positiven Testergebnisse überschätzt wird. Auf diese Publikation übertragen bedeutet das, dass bei einer Anzahl von 52 Städten und Gemeinden im Saarland die Wahrscheinlichkeit, je Lokalisation und Geschlecht mindestens 1 falsch positives Ergebnis zu erzielen, ca. 93% beträgt.

Absolutskala

Bei der Darstellung der standardisierten Inzidenzraten in den Karten bedeutet der gleiche Farbton stets demselben Wertebereich zugeordnet, unabhängig vom Geschlecht und Zeitraum. Entsprechend der Häufigkeit der einzelnen Tumorformen wurden Skalen für die Inzidenzrate verwendet, deren untere Grenzen der höchsten Klasse bei 137,2, 247,0 und 1035,0 Fällen pro 100 000 Personen und Jahr liegen. Bei den Kartierungen für einzelne Krebsformen wurde für Männer und Frauen dieselbe Skala verwendet, um die visuelle Vergleichbarkeit sicherzustellen. In den Karten sind die verwendeten Absolutskalen für die Inzidenzraten und der jeweilige Anteil der Wohnbevölkerung mit entsprechenden Neuerkrankungshäufigkeiten dargestellt.

Relative Skalierung

Für die Darstellung der Ergebnisse in den Städte- und Gemeindetabellen wurde eine Relevanzskala verwendet, die die ermittelten SIR und die Ergebnisse der Signifikanzprüfung kombiniert. Der Begriff 'Relevanz' bezieht sich hierbei auf die statistische Relevanz und nicht auf die klinische Relevanz

einer erhöhten oder erniedrigten Inzidenz in der betreffenden Bevölkerung. Hierbei erfolgte eine Zuordnung der Ergebnisse zu fünf Klassen in Abhängigkeit der Höhe der SIR und dem Ergebnis der Signifikanzprüfung (P-Wert < 0,05). Mit Hilfe dieser Skalierung sollen Regionen bzw. deren Bevölkerungen mit tatsächlich erniedrigten oder erhöhten Inzidenzraten herausgestellt werden. Es soll damit vermieden werden, dass Regionen bzw. deren Bevölkerungen als auffällig gelten, die entweder nur gering erhöhte Inzidenzraten aufweisen, die statistisch signifikant sind (z. B. in bevölkerungsstarken Regionen) oder die hohe Inzidenzraten aufweisen, die nicht statistisch signifikant sind (z.B. in bevölkerungsschwachen) Regionen. Basierend auf dem Ergebnis der Klasseneinteilung der SIR (in Abhängigkeit der Höhe der Inzidenzrate) sowie dem Ergebnis der statistischen Signifikanzprüfung der SIR erfolgt eine Einteilung in fünf Klassen wie folgt:

Klasse	SIR	statistische Signifikanz
1	++	ja
2	++	nein
	+	ja
3	+	nein
	0	nein
	-	nein
4	-	ja
	--	nein
5	--	ja

SIR-Klassen: ++ = hoch, + = erhöht, 0 = nicht erhöht/erniedrigt, - = erniedrigt, -- = niedrig

Die Klasseneinteilung der SIR basiert auf der Steigerungsrate der SIR in Abhängigkeit der landesweiten altersstandardisierten Inzidenzrate für das Saarland der jeweiligen Tumorform. Somit ergeben sich bei häufigen Tumorformen kleinere Steigerungsraten von Klasse zu Klasse als bei Tumorformen mit niedriger Inzidenz. Die Bestimmung der Klassengrenzen ist in der Veröffentlichung "Ziegler H et. al. Krebs im Saarland - Atlas der Inzidenz und Mortalität 1997-2006 und Bericht für die Jahre 2004-2006. Epidemiologisches Krebsregister Saarland, Saarbrücken, 2009" im Anhang beschrieben. In den Ergebnissen in den Städte- und Gemeindetabellen sind die Werte der SIR im Fettdruck dargestellt, wenn diese entsprechend der beschriebenen Klasseneinteilung den Klassen 1 oder 5 zugeordnet wurden.

Methodik

Die in dieser Veröffentlichung bereitgestellten Ergebnisse und Befunde basieren auf Untersuchungen, die umfangreiches und detailliertes Datenmaterial aus verschiedenen Datenquellen erforderten. Die Originaldaten stammen aus Erhebungen des Saarländischen Krebsregisters, der amtlichen Statistik und der Kataster- und Vermessungsverwaltung des Saarlandes.

Um ein möglichst vollzähliges und vollständiges Bild über Häufigkeit aller Krebserkrankungen in der Saarländischen Bevölkerung zu erhalten, werden im Krebsregister Meldungen zu Krebsfällen aus verschiedenen Datenquellen erhoben und zusammengeführt. Im Saarland tätige Ärztinnen und Ärzte sind gesetzlich verpflichtet anlässlich der Diagnosestellung einer Tumorerkrankung nach hinreichender Sicherung, histologischer, zytologischer, laboranalytischer oder autoptischer Sicherung der Diagnose, nach Beginn und Abschluss einer gegen die Erkrankung gerichteten Therapie sowie bei Feststellung wesentlicher Veränderungen im Verlauf einer bestehenden Erkrankung oder nach tumorbedingtem Tod einer Patientin oder eines Patienten eine Meldung an das Krebsregister zu übermitteln. Folgende Tumorerkrankungen werden im Saarland registriert: bösartige Neubildungen (Schlüsselnummern C00-C97 ICD-10), Vorstufen und Frühstadien (In situ-Neubildungen, exklusive nicht-melanozytärer Carcinoma in situ der Haut, D00-D09 ohne D04), Neubildungen unsicheren und unbekanntes Verhaltens (exklusive Neubildungen unsicheren und unbekanntes Verhaltens der Haut, D37-D48 ohne D48.5) sowie gutartige Tumoren des Zentralen Nervensystems (D32, D33, D35.2-D35.4). Die wichtigsten Meldequellen sind Einrichtungen der stationären und ambulanten Krankenversorgung einschließlich onkologischer Zentren, pathologische Institute sowie organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme. Die Meldungen derartiger Einrichtungen im Saarland werden komplettiert durch Informationen, die die Krebsregister in anderen Bundesländern im Rahmen des registerübergreifenden Datenaustausches an das Krebsregister Saarland übermitteln, wenn eine Behandlung von saarländischen Patientinnen und Patienten außerhalb der Landesgrenzen erfolgt. Darüber hinaus werden als weitere Informationsquelle die von den Gesundheitsämtern und der amtlichen Todesursachenstatistik zur Verfügung gestellten Todesbescheinigungen und Angaben zu Tag und Todesursache (Grundleiden) von Sterbefällen verwendet. Wird eine Tumorerkrankung dem Saarländischen Krebsregister ausschließlich bekannt durch Angaben auf einer Todesbescheinigung, so versucht das Krebsregister, weitergehende Informationen bei der oder dem zuletzt behandelnden Ärztin oder Arzt zu erheben. Falls keine derartigen Informationen erhoben werden können, wird eine solche Erkrankung als sogenannter DCO (Death certificate only) -Fall mit dem Sterbedatum ersatzweise als Diagnosedatum im Krebsregister dokumentiert. Obwohl die Daten so früh und

so weit als möglich in pseudonymisierter Form verarbeitet werden, erfordern die Dokumentationsprozesse bis zu einem gewissen Grad dennoch die Nutzung personenbezogener Daten. Für den Schutz der erhobenen Daten der betroffenen Patientinnen und Patienten werden umfangreiche rechtliche Vorgaben betreffend den Einsatz technischer und organisatorischer Schutzmaßnahmen getroffen, die im Saarländischen Krebsregistergesetz detailliert geregelt sind.

Die Nutzung der erhobenen Informationen zu Tumorerkrankungen erfordert eine möglichst vollständige, widerspruchsfreie und standardisierte Aufzeichnung. Grundlage hierfür ist die Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD), die vom Krebsregister Saarland in Form der Revisionen 9 (ICD-9) und 10 (ICD-10) eingesetzt wird. Für die Auswertungen wurden Daten aller im Berichtszeitraum neu aufgetretenden Tumorerkrankungen verwendet. Der Datenstand ist auf der Titelseite des Berichts angegeben. Da sowohl die Meldungen aus den vorgenannten Einrichtungen abgewartet werden müssen, die Grundlage für eine qualitätsgesicherte Zusammenfassung der Einzelinformationen sind, können valide Daten zum Auftreten von Tumorerkrankungen erst mit einer zeitlichen Verzögerung von etwa 2 Jahren nach Abschluss eines Diagnosejahres bereitgestellt werden.

Für die Auswertungen wurde ein Berichtszeitraum von 10 Jahren herangezogen. Trotz des prinzipiell querschnittsbezogenen Untersuchungsansatzes war es zur Gewinnung hinreichend großer Fallzahlen für die statistische Analyse notwendig, die Fallzahlen über 10 Jahre zusammenzufassen. Dieses Vorgehen erscheint gerechtfertigt, da sich der Wandel räumlicher Erkrankungsprofile bei Tumorerkrankungen in der Regel in längeren Zeiträumen vollzieht. Die Ergebnisse in den Tabellen und Karten basieren auf Datensätzen für jeden Neuerkrankungsfall, die folgende Merkmale umfassen: Geschlecht der Patientin oder des Patienten, Kalenderjahr der Diagnose (von DCO-Fällen wurde ersatzweise das Sterbejahr herangezogen), Alter bei Diagnosestellung, Tumorform (dreistelliger Diagnoseschlüssel der ICD-10), DCO-Fall (ja/nein). Wie bereits in der ersten und zweiten Ausgabe eines saarländischen Krebsatlases aus den Jahren 1991 und 2009 realisiert, wurde als räumliche Bezugseinheit für die Auswertungen und Kartierung die Ebene der administrativen Gemeinden gewählt. Für den primären Zweck dieser übersichtsartigen, für das gesamte Saarland flächendeckenden Beschreibung von Erkrankungshäufigkeiten ist diese räumliche Bezugsebene hervorragend geeignet und immer noch einzigartig in Deutschland. Für eventuelle nachgehende auf gezielten Hypothesen aufbauende Fragestellungen ist prinzipiell auch die Konstruktion und der Bezug auf nicht administrative Gebietseinheiten möglich.

Als Daten der amtlichen Statistik standen Bevölkerungsdaten des Zensus 2011 sowie der jährlichen Bevölkerungsfortschreibung zur Verfügung, die vom Statistischen Amt Saarland

bereitgestellt wurden. Bevölkerungsdaten sind erforderlich als 'Nennerdaten' für die Berechnung von Neuerkrankungsraten von Tumorerkrankungen in der saarländischen Bevölkerung. Die Bevölkerungsdaten wurden in jährlichem Rhythmus bereitgestellt als mittlere Jahresbevölkerung des Saarlandes sowie in Form von Jahresendbevölkerungen für die Saarländischen Städte und Gemeinden, aus denen durch Mittelwertbildung die mittleren Jahresbevölkerungen der Städte und Gemeinden ermittelt wurden. Zur Bevölkerung einer Gemeinde gehören alle Personen, die in dieser Gemeinde ihre alleinige Wohnung haben. Personen mit weiterer Wohnung in einer anderen Gemeinde werden der Bevölkerung derjenigen Gemeinde zugeordnet, in der sie ihre Hauptwohnung haben. Hauptwohnung ist im Allgemeinen die vorwiegend genutzte Wohnung. Für alle Gemeinden des Saarlandes konnten die nach diesem Verfahren bereitgestellten Bevölkerungsdaten getrennt nach Geschlechtern und 5-Jahresaltersgruppen für den Berichtszeitraum genutzt werden. Als Personenjahre unter Risiko wurden für die Bevölkerung des Landes und der Städte und Gemeinden die jeweiligen mittleren Jahresbevölkerungen herangezogen. Aufsummiert über die einzelnen Kalenderjahre des Berichtszeitraums ergibt sich daraus die Gesamtzahl der Personenjahre unter Risiko, die als 'Nennerdaten' für die Berechnung von Neuerkrankungsraten von Tumorerkrankungen verwendet wurden.

Als Flächendaten der Katasterverwaltung wurden die Koordinaten der Grenzpunkte für jede Gemeinde von der Vermessungs- und Katasterverwaltung des Saarlandes zur Verfügung gestellt und zur Erstellung der Basiskarte mit den administrativen Grenzen der Städte und Gemeinden verwendet.

Für die wissenschaftliche Nutzung der Daten der Krebsregister ist nach einhelliger Auffassung ein Erfassungsgrad von über 90-95% unabdingbar. Erst diese hohe Vollzähligkeit sichert aussagekräftige Ergebnisse. In regelmäßigen Abständen durch das Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert-Koch-Institut nach einheitlichen Standards durchgeführte Schätzungen der Vollzähligkeit der Registrierung bestätigen dem Saarländischen Register seit langen Jahren einen stabilen Erfassungsgrad von über 90-95%, womit eine nahezu lückenlose Erhebung von Daten zur Krebsmorbidity im Saarland abgeleitet werden kann. Durch die sorgfältige Zusammenführung der im Rahmen der Versorgung von Krebspatientinnen und -patienten aus unterschiedlichen Quellen und oftmals über einen langen Zeitraum übermittelten Meldungen mit Einzelinformationen zur Erkrankung und deren Versorgung können Doppelerfassungen von Erkrankungen fast 100prozentig ausgeschlossen werden. Selbes gilt für die Zuordnung von einzelnen Meldungen bei Vorliegen von mehreren Primärtumoren bzw. Tumorerkrankungen bei einer erkrankten Person.

Als einfach zu bestimmende Indikatoren für die Vollzähligkeit und Validität der Erfassung haben sich folgende drei Maßzahlen bewährt. Es sind dies:

1) der Anteil an DCO (Death certificate only) -Fällen an allen Tumorfällen als prozentualer Anteil der Erkrankungsfälle, bei denen eine Todesbescheinigung die einzige Informationsquelle zu einer Tumorerkrankung ist und für die keine weiteren Angaben zur Neubildung durch Rückfrage bei Leistungserbringern erhoben werden konnten, 2) der so genannte MV (microscopical verification)-Anteil, welcher den Anteil der Neubildungen angibt, deren Diagnose basierend auf einer mikroskopischen Untersuchung von Tumorgewebe gestellt wurde als Maßzahl für die Validität der Erfassung sowie 3) das M/I (Mortalität-zu-Inzidenz)-Verhältnis als Quotient der Zahl der Todesfälle und der Zahl der Neuerkrankungen an einer bestimmten Krebsform in einem Kalenderzeitraum. Für das Saarland erreichen diese Indikatoren seit Beginn der Registrierung in den 70er Jahren des vergangenen Jahrhunderts durchgehend hohe Werte entsprechend den nationalen und internationalen Empfehlungen betreffend die Qualität der Krebsregistrierung. In der vorliegenden Veröffentlichung wird der DCO-Anteil in den Städte- und Gemeindetabellen sowie Tabellen für Krebs gesamt und ausgewählte Krebsformen ausgewiesen. Dennoch können in kleinräumigen Untersuchungen durchaus bedeutsame Schwankungen im Erfassungsgrad und der Absicherung der Diagnosen der einzelnen Tumorarten zu Tage treten, die bei der Interpretation der Daten zu beachten sind. Unterschiede in den Kennziffern zur Häufigkeit von Tumorerkrankungen können möglicherweise nicht auf tatsächlichen Unterschieden, sondern in unterschiedlicher Vollständigkeit der Registrierung der Erkrankungen begründet liegen.

In den Städte- und Gemeindetabellen sowie Tabellen für Krebs gesamt und ausgewählte Krebsformen werden folgende Maßzahlen der Häufigkeit von Tumorerkrankungen berichtet: 1) Zahl der beobachteten Fälle ('Fälle beob'), prozentualer Anteil der DCO-Fälle ('% DCO'), Neuerkrankungsraten (rohe und altersstandardisierte Inzidenzrate, 'Rate (roh)' und 'V'), sowie Zahl der in der Bevölkerung der Stadt oder Gemeinde erwarteten Neuerkrankungen bei Zugrundelegung landesdurchschnittlicher Erkrankungshäufigkeiten ('Fälle erw') und 95%-Bereich der Zahl der erwarteten Fälle ('95%-Bereich Fälle erw') sowie Standardisiertes Inzidenzverhältnis (SIR, 'SIR') sowie dessen 95%-Konfidenzintervall ('95%-KI SIR').

3 Ergebnisse

3.1 Statistische Auswertung

Insgesamt wurden 992 Patienten im Saarland mit der Diagnose eines Meningeoms im Zeitraum 2000 bis 2015 erfasst. Davon waren 281 Patienten Männer und 711 Patienten Frauen, somit betrug der Frauenanteil 72%. Das mittlere Alter bei der Erstdiagnose betrug 63 Jahre. Der Anteil der Patienten unter 55 Jahren betrug 27,8%, zwischen 55 bis 74 Jahren lag er bei 48,9% und über 75 Jahren war er 23,3% ($p=0,643$). Bei 80% der Patienten konnte man die WHO-Grade zu den Meningeomen bestimmen. Die männlichen Patienten wurden mit 61,1% als WHO-Grad I, mit 35,8% und 3,1% als WHO-Grad II und III diagnostiziert, bei den weiblichen Patientinnen jeweils 73,2%, 24,2% und 2,7% WHO-Grad I, II und III ($p=0,003$). Im Durchschnitt waren Follow-up-Informationen bei 931 (93,8%) Patienten vorhanden. Bei 62 Patienten (6,3%) konnte über das Saarländische Krebsregister die Todesdaten ermittelt werden. Der Follow-up-Zeitraum betrug im Mittel neun Jahre (Tabelle 3) [38].

Tabelle 3: Patienten mit Meningeomen (ICD-10: D32) im Saarland diagnostiziert im Zeitraum 2000-2015; gegliedert nach Geschlecht, WHO-Grad, Altersgruppen [38].

Kategorie	Insgesamt		Männer		Frauen	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
<i>Gesamt</i>	992	100	281	28	711	72
<i>Alter < 55</i>	276	27,8	74	26,3	202	28,4
<i>Alter 55-74</i>	485	48,9	144	51,2	341	48
<i>Alter > 74</i>	231	23,3	63	22,4	168	23,6
<i>Mittleres Alter</i>	63 Jahre		63,3 Jahre		62,7 Jahre	
<i>WHO-Grad vorhanden</i>	789	79,5	226	80,4	563	79,2
<i>I</i>	550	69,7	138	61,1	412	73,2
<i>II</i>	217	27,5	81	35,8	136	24,2
<i>III</i>	22	2,8	7	3,1	15	2,7
<i>Follow-up vorliegend</i>	931	93,9	260	92,5	671	94,4
<i>Mittlerer Follow-up</i>	9 Jahre					
<i>Sterbeurkunde</i>	62	6,3	21	7,5	41	5,8

Von den insgesamt 992 Patienten betrug der prozentuale Anteil an Fällen mit Informationen in Bezug auf einen operativen Eingriff 92,9% (922 Patienten). Die männlichen Patienten lagen mit 92,2% geringfügig unter den weiblichen Patientinnen mit 93,2 %. Wiederum wurden von diesen 922 Patienten mit Follow-up-Informationen 75 (8,1%) nicht operiert worden und bei 847 Patienten (91,9%) wurde der Tumor reseziert ($p=0,334$). In dieser ausgewählten Patientengruppe von 847 Personen lag der größte Anteil in der Altersgruppe von 55 bis 74 Jahren (434; 51,2%). Der Anteil der unter 55-Jährigen lag bei 30,2% ($N=256$) und der über 75-Jährigen bei 18,5% ($N=157$) ($p=0,558$). Darüber hinaus wurden 678 Patienten (74%) in dem Universitätsklinikum Saarland behandelt. Bei 61 Patienten sind Rezidive im Verlauf diagnostiziert worden (21 Männer, 40 Frauen). Insgesamt starben 315 von 992 Patienten (32%) in dem Zeitraum von 2000 bis 2015, welches einem Drittel des Patientenkollektivs entspricht (Tabelle 4) [38].

Tabelle 4: Patienten mit Meningeomen (ICD-10: D32) im Saarland diagnostiziert im Zeitraum 2000-2015; gegliedert nach Geschlecht, operative Eingriffe, Rezidiv, Tod (aus dem Patientenkollektiv mit vorhandenen Follow-up-Informationen) [38].

Kategorie	Insgesamt		Männer		Frauen	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
<i>Angaben zu einem operativen Eingriff vorhanden</i>						
<i>Ja</i>	847	91,9	242	93,4	605	91,3
<i>Nein</i>	75	8,1	17	6,6	58	8,7
<i>Alter < 55</i>	256	30,2	68	28,1	188	31,1
<i>Alter 55-74</i>	434	51,2	131	54,1	303	50,1
<i>Alter > 74</i>	157	18,5	43	17,8	114	18,8
<i>Rezidiv</i>	61	6,1	21	7,5	40	5,6
<i>Tod</i>	315	31,8	96	34,1	219	30,8

3.2 Absolutes und relatives Überleben

3.2.1 Geschlecht

Das absolute Überleben im Follow-up Zeitraum von fünf und zehn Jahren betrug in dem abgebildeten Patientenkollektiv bei einer Anzahl von 931 Personen (Männer 260, Frauen 671) 85% und 72%. Männer hatten ein geringeres absolutes Überleben von 83 % und 69 % im Vergleich zu den Frauen mit 85% und 72,5% ($p= 0,281$) (Abbildung 7.1) [38].

3.2.2 Alter

Nach Altersverteilung betrug das absolute Überleben bei den unter 55-Jährigen 96,5%, bei den Patienten zwischen 55 und 74 Jahren waren es 87% und bei den 75-Jährigen und älter 61%. Nach zehn Jahren waren in diesen Altersgruppen nur noch 92%, 72% und 39% am Leben ($p < 0,001$) (Abbildung 7.2) [38].

3.2.3 WHO-Grad

Im weiteren Verlauf wurde das Überleben in Bezug auf den WHO-Grad des Tumors ermittelt. Patienten mit einem Meningeom vom WHO-Grad I, hatten mit 88% das höchste 5-Jahresüberleben. Patienten mit einem Meningeom vom WHO-Grad II 86% und das geringste absolute Überleben mit 50% in fünf Jahren wiesen Patienten mit einem Meningeom vom WHO-Grad III auf. Das absolute 10-Jahresüberleben war demgegenüber bei 77%, 71% und 23% bei WHO-Grad I, II und III ($p < 0,001$) (Abbildung 7.3) [38].

3.2.4 Operativer Eingriff

Von den 922 Patienten, bei denen Angaben zu operativen Eingriffen vorhanden waren, bekamen 847 Patienten eine operative Behandlung wohingegen die übrigen 75 Patienten keine Operation erhielten. Das absolute Überleben lag bei denjenigen, die sich operieren ließen bei 86% nach fünf Jahren und 72% nach zehn Jahren. Ohne Operation lebten nach fünf Jahren 76% und nach zehn Jahren 63% ($p=0,096$) (Abbildung 7.4) [38].

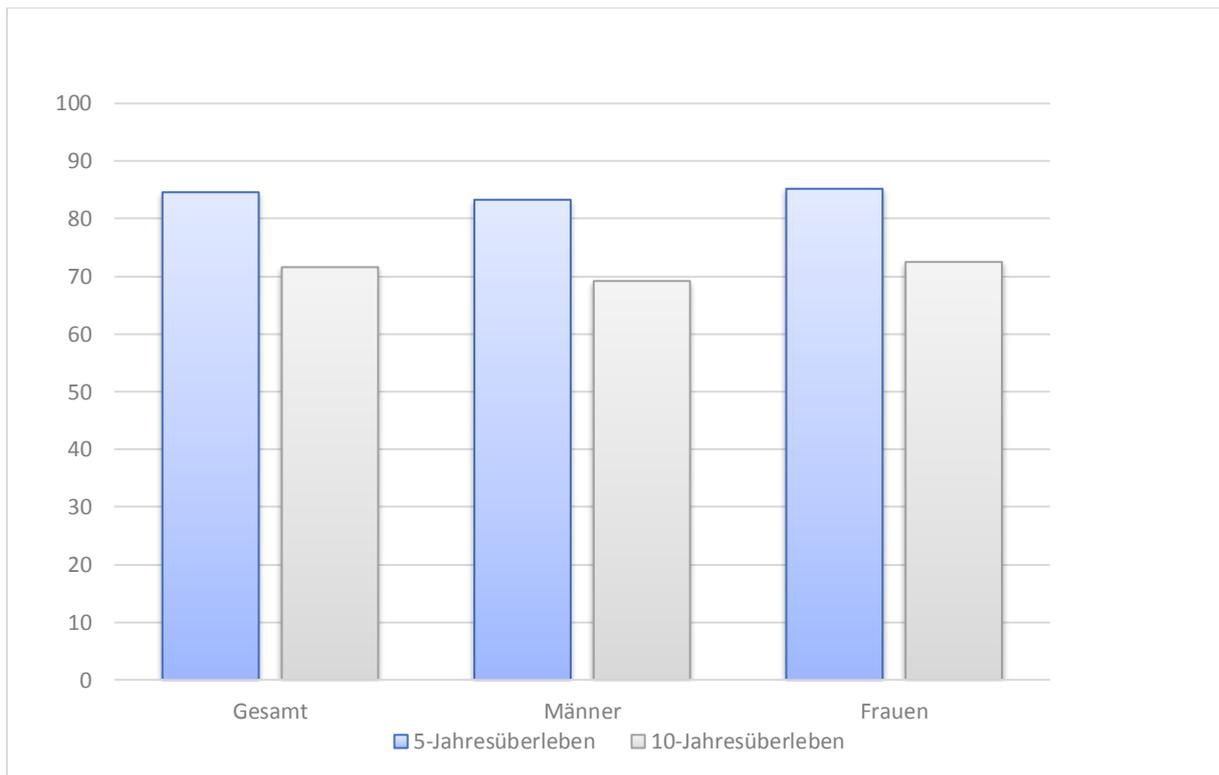


Abbildung 7.1: Absolutes 5- und 10-Jahresüberleben [%] nach Geschlecht.

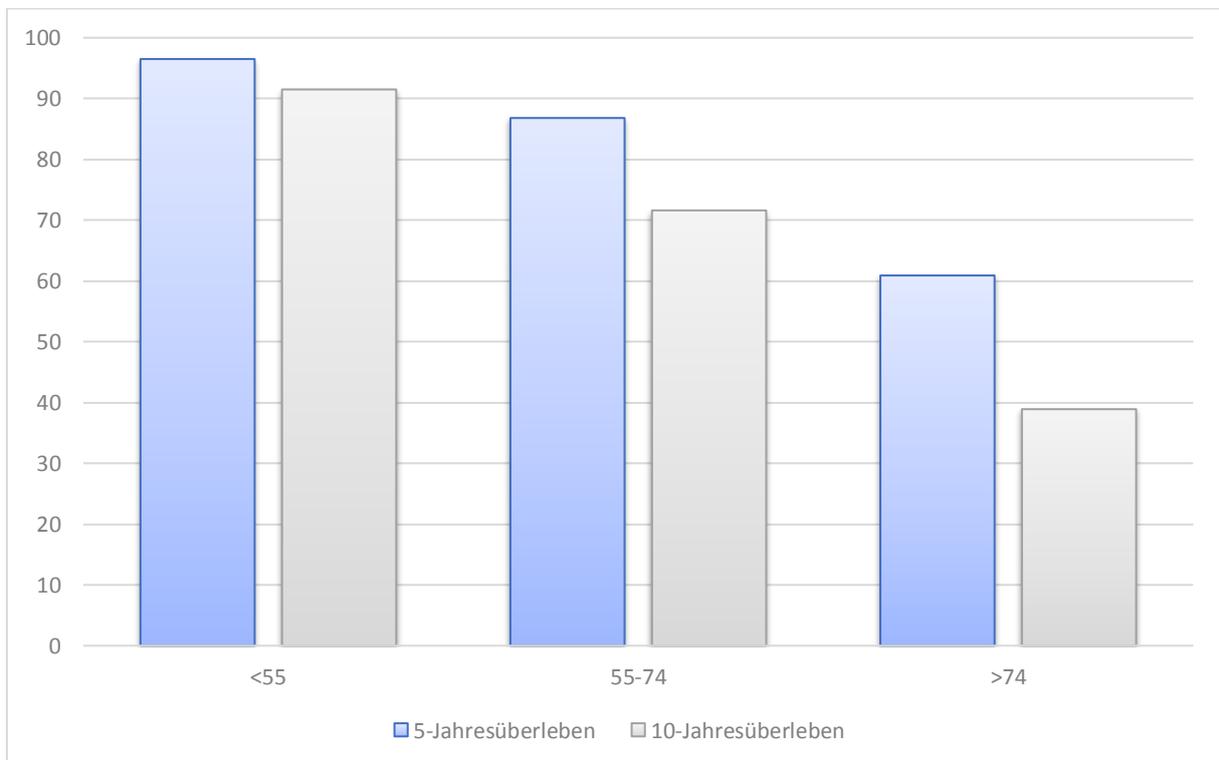


Abbildung 7.2: Absolutes 5- und 10-Jahresüberleben [%] nach Alter.

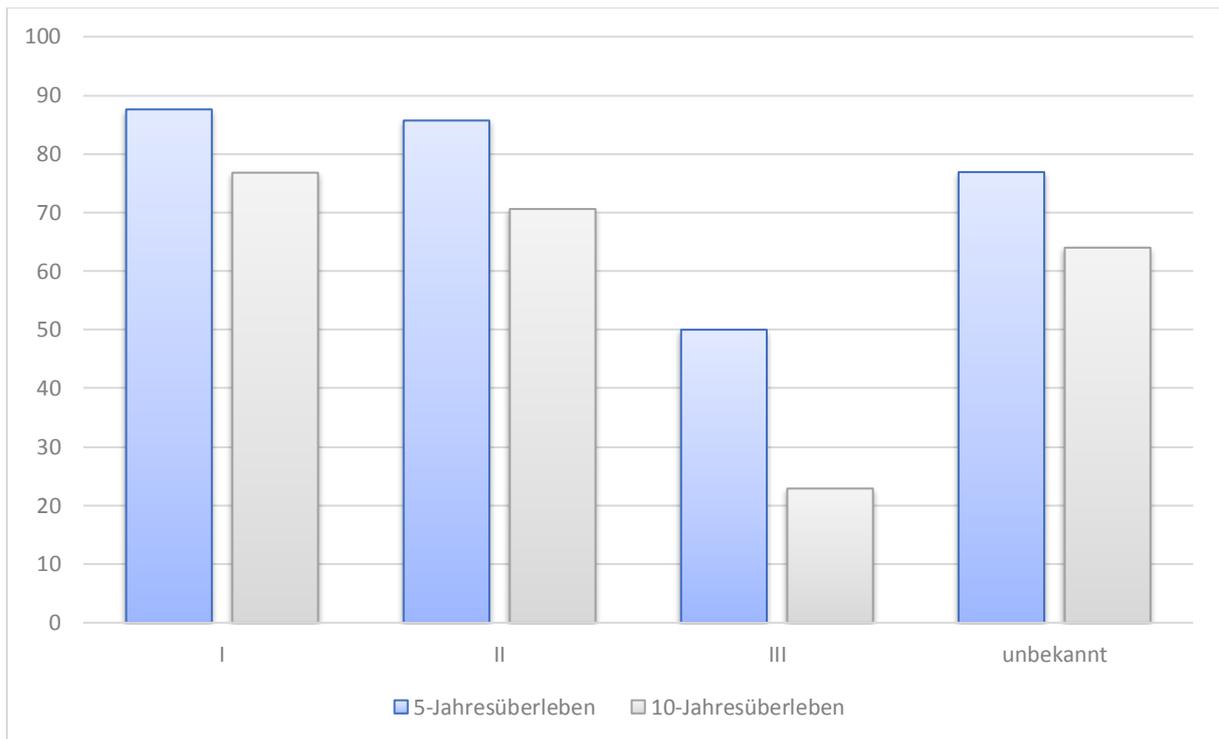


Abbildung 7.3: Absolutes 5- und 10-Jahresüberleben [%] nach WHO-Grad.

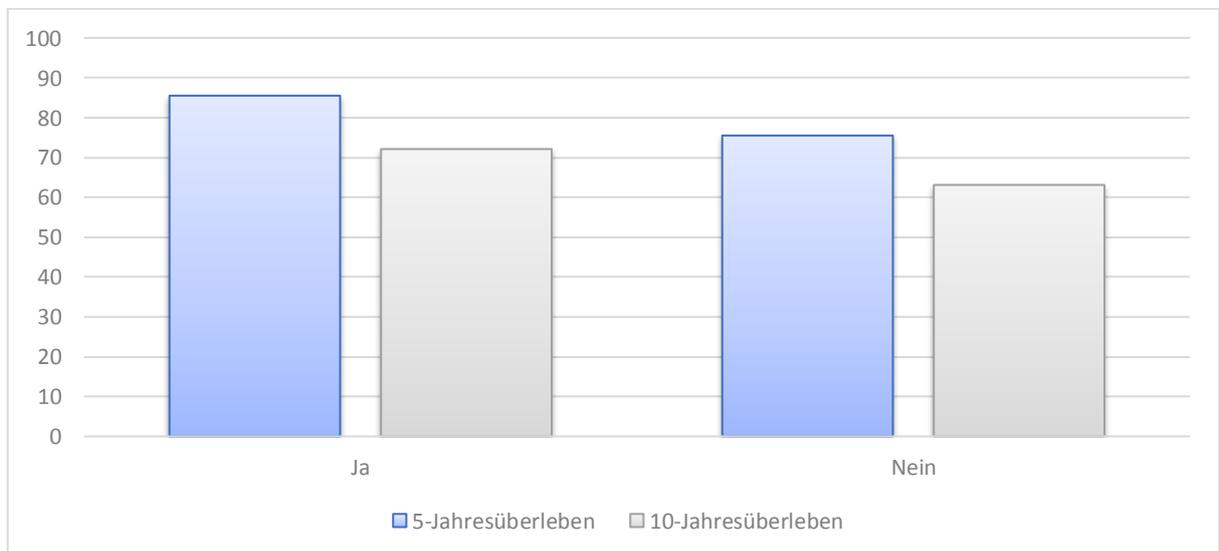


Abbildung 7.4: Absolutes 5- und 10-Jahresüberleben nach operativem Eingriff.

3.2.5 Relatives Überleben nach Geschlecht, Alter und WHO-Grad

Das relative Überleben lag nach fünf Jahren bei den Männern bei 95% und bei den Frauen bei 94%. Nach zehn Jahren war bei den Männern kein Unterschied im relativen Überleben zu bemerken. Im Gegenzug sank bei den Frauen der Wert auf 90% ($p=0,243$). Die Patienten unter 55 Jahren vermerken das höchste, relative 5- und 10-Jahresüberleben mit 98,5% beziehungsweise 95%. In der Altersgruppe 55 bis 74 Jahre lag diese bei jeweils 95% und 90%. Demgegenüber war das relative Überleben bei der Altersklasse 75+ bei 87% und nach 10 Jahren bei 90%. In Bezug auf den WHO-Grad waren die höchsten Differenzen zu erkennen. WHO-Grad I diagnostizierte Patienten hatten in fünf und zehn Jahren jeweils ein relatives Überleben von 97%. Beim WHO-Grad II lag das Überleben bei 96% und 90% und bei WHO-Grad III bei 61% und 30%. Bei Patienten, denen kein WHO-Grad zugeordnet werden konnten, lag das relative Überleben bei 87,5% und 84% (Abbildung 8.1-8.3) [38].

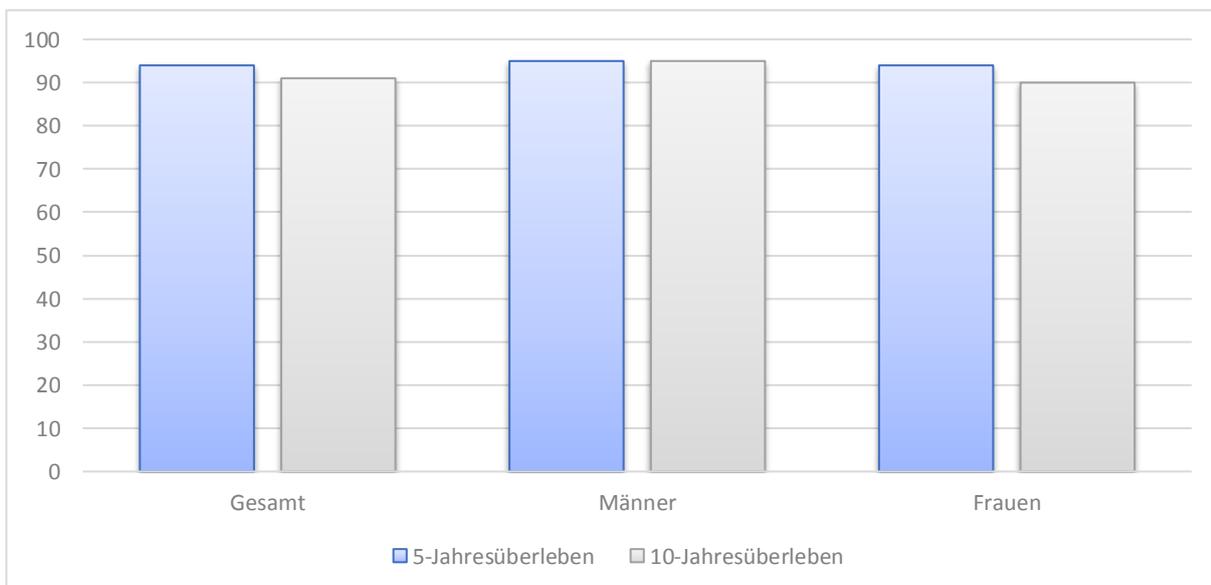


Abbildung 8.1: Relatives 5- und 10-Jahresüberleben [%] nach Geschlecht.

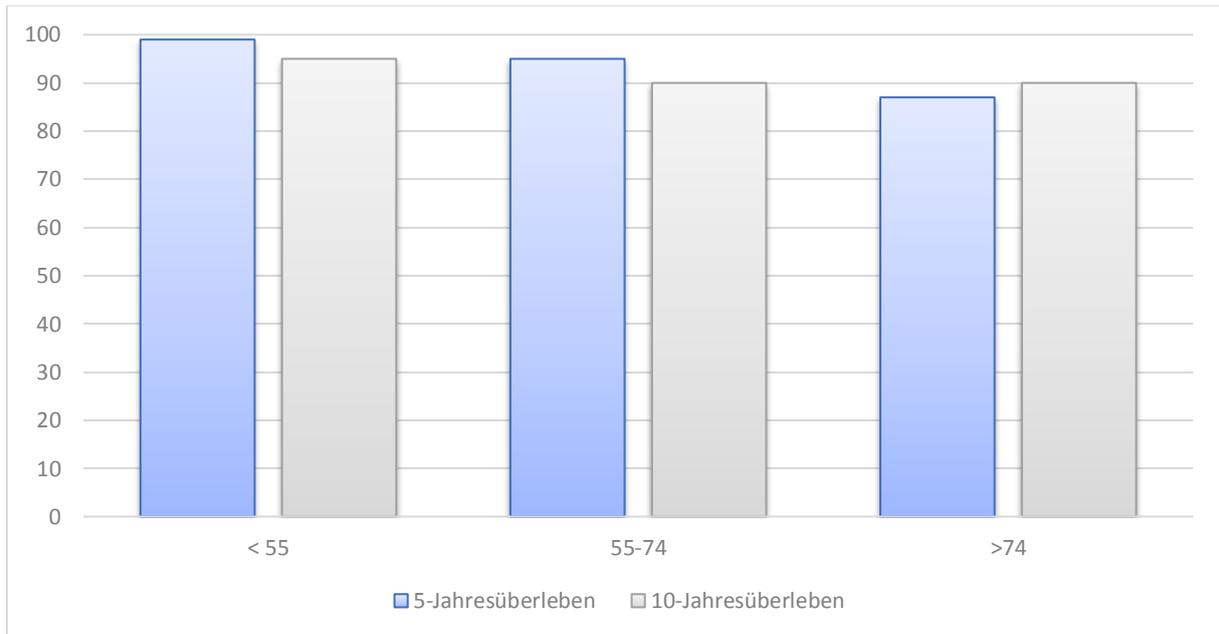


Abbildung 8.2: Relatives 5- und 10-Jahresüberleben [%] nach Alter.

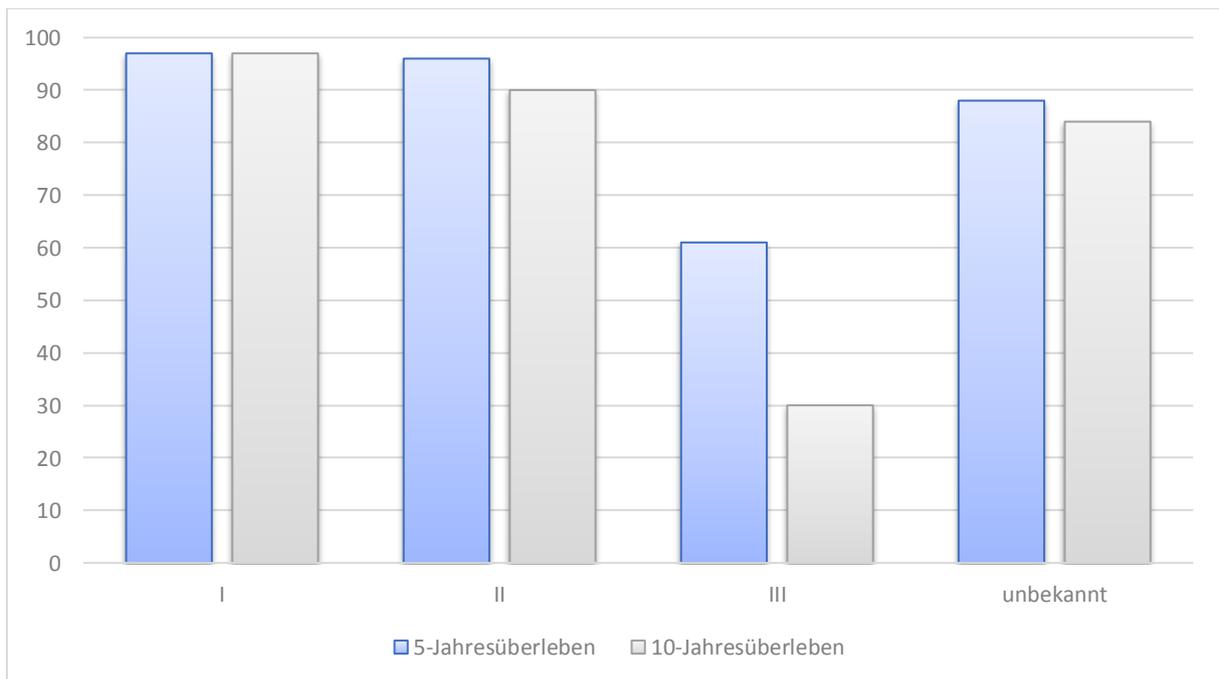


Abbildung 8.3: Relatives 5- und 10-Jahresüberleben [%] nach WHO-Grad.

Im definierten Zeitraum von zehn Jahren wurde das Überleben beobachtet. Grafisch wurde der Zeitraum des Überlebens mit einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Auf der x-Achse ist die Überlebenszeit zu erkennen, auf der y-Achse wurde die Überlebensrate aufgetragen, die mit dem Kaplan-Meier-Verfahren berechnet wurde. Das Gesamtkollektiv der Patienten hatte ein 10-Jahresüberleben von 72% (Abbildung 9 A). Die männlichen Patienten hatten mit 69% eine geringe Überlebenswahrscheinlichkeit gegenüber den weiblichen Patientinnen, deren Überlebenswahrscheinlichkeit nach zehn Jahren bei 73% lag ($p = 0,281$) (Abbildung 9 B). Das Überleben der Patienten in der Altersgruppe von unter 55 Jahre betrug nach 10 Jahren 92%, in der Spanne von 55 bis 74 Jahre 72% und bei der Altersgruppe 75+ 39% (Abbildung 9 C). Im Vergleich dazu lag das 10-Jahresüberleben in Bezug auf den WHO-Grad des Tumors bei WHO-Grad I (benigne), II (atypisch) und III (maligne) bei 77%, 71% (HR 1.09, $p = 0,155$) und 23% (HR 5.63, $p \leq 0,001$) (Abbildung 9 D) [38].

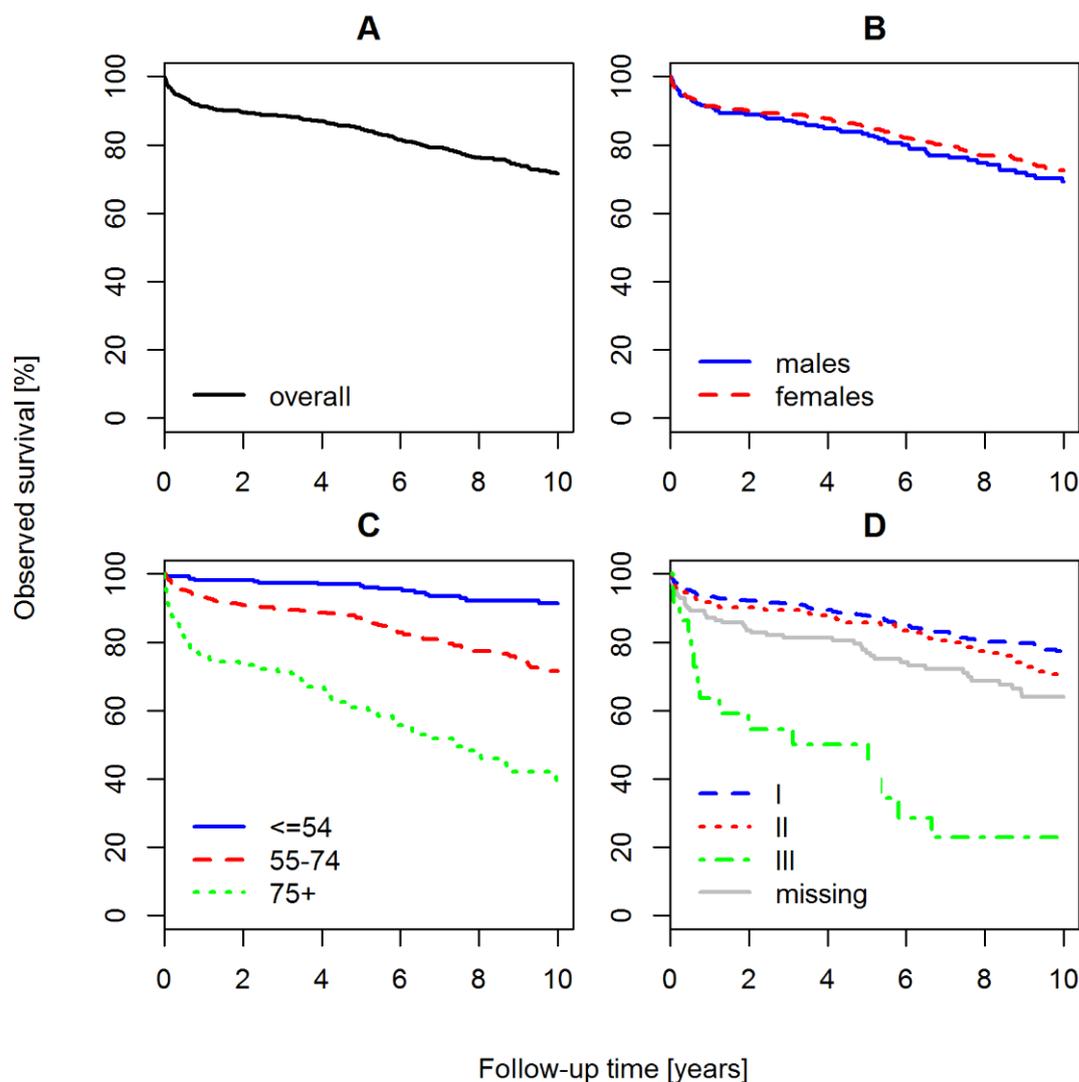


Abbildung 9: Überleben der Patienten nach A: Gesamtkollektiv, B: Geschlecht, C: Altersgruppe, D: WHO-Grad [38].

3.3 Inzidenz und Mortalität

Das Auftreten von Meningeomen blieb im Zeitraum von 2000 bis 2015 bei den Männern und Frauen im Mittelwert konstant. Die Zahl der Neuerkrankungen bei den Männern innerhalb eines Jahres lag bei 2,5 auf 100.000 gerechnet und bei Frauen bei 5,8 Neuerkrankungen pro 100.000 und Jahr. Bei beiden Geschlechtern ist ein Anstieg der Kurve im Jahr 2001 zu erkennen. Die Frauen kamen in diesem Jahr auf zehn Neuerkrankungen pro 100.000 und die Männer und die Männer bei fünf Neuerkrankungen pro 100.000 (Abbildung 10 A). Blickt man auf die altersspezifische Inzidenz der Patienten mit Meningeomen, erkennt man, dass es ab der Altersgruppe 20 bis 24 zu einem kontinuierlichen Anstieg der Inzidenzraten kommt. Überdies sind die Frauen in jeder Altersgruppe in Bezug auf die Anzahl der Neuerkrankungen der Meningeome das dominierende Geschlecht. Folgend überschreiten die Frauen auch in der Altersgruppe von 40 bis 44 Jahren bereits die fünf Neuerkrankungen pro 100.000 im Jahr. Hingegen werden die fünf Neuerkrankungen pro 100.000 bei den Männern erst die Altersgruppe 55 bis 59 Jahren übersteigen. Der höchste Wert wird bei den Frauen in der Altersgruppe 70 bis 74 Jahren erreicht (20 pro 100.000) und bei den Männern in der Altersgruppe 74 bis 79 Jahren (14 pro 100.000) (Abbildung 10 B). Über den Zeitraum 2000 bis 2015 ist auch die Mortalitätsrate konstant und beträgt 0,3 pro 100.000 (Abbildung 10 C). Die altersspezifische Mortalität wird erstmals deutlich im Alter von 75 Jahren und älter beobachtet, wobei die Mortalität der Männer ab 85+ die der Frauen leicht übersteigt (7,5 pro 100.000 im Jahr) (Abbildung 10 D) [38].

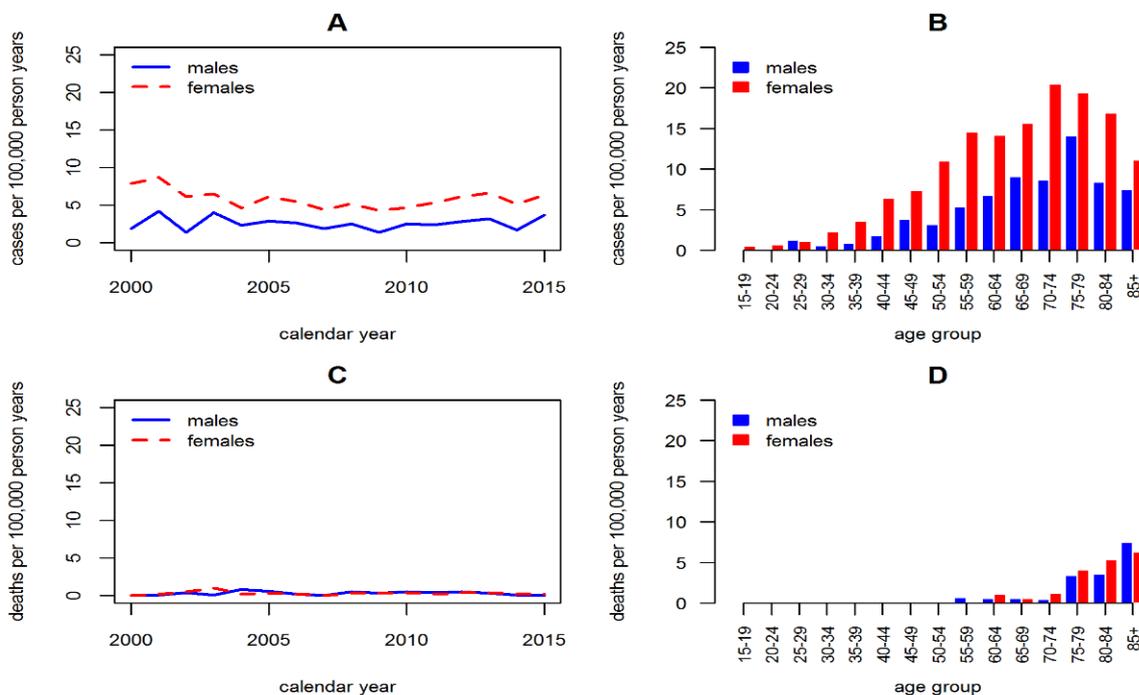


Abbildung 10 A: Fälle pro 100.000 im Zeitraum 2000-2015, B: Fälle pro 100.000 im Jahr nach Alter, C: Sterbefälle pro 100.000 im Jahr D: Sterbefälle pro 100.000 im Jahr nach Alter [38].

Während der Untersuchungszeit lag die Inzidenz bei den Männern unter 50 bei 1,1 pro 100.000 Einwohner und Jahr, bei den 50 -bis 69-Jährigen bei 5,3 und bei den 70-Jährigen und älter bei 8,2 pro 100.000. Im Vergleich dazu lag die Inzidenz bei den Frauen bei 3,3, 13,2 und 15,3 pro 100.000 Einwohner und Jahr.

Die Mortalität lag bei den Männern bei den unter 50-Jährigen bei 0, bei den 50 -bis 69-Jährigen bei 0,5 und bei den über 70-Jährigen bei 3,4 pro 100.000 Einwohner und Jahr, wohingegen die Frauen mit einem höheren Anteil von 0, 0,4 und 3,9 pro 100.000 Einwohner und Jahr einen höheren Anteil hatten (Tabelle 5) [38].

Tabelle 5: Inzidenz und Mortalität von Meningeomen (ICD-10: D32) im Saarland zwischen 2000 und 2015.

Kategorie	Männer		Frauen	
	Pro 100.000 pro Jahr	Standardfehler	Pro 100.000 pro Jahr	Standardfehler
Inzidenzrate				
Europa	2,3	0,2	5,6	0,2
< 50 Jahre	1,1	0,2	3,3	0,3
50-69 Jahre	5,3	0,2	13,2	0,8
≥ 70 Jahre	8,2	0,5	15,3	1
Mortalitätsrate				
Europa	0,3	0,1	0,3	0
<50 Jahre	0	0	0	0
50-69 Jahre	0,5	0,2	0,4	0,1
≥ 70 Jahre	3,4	0,7	3,9	0,5

3.4 Meningeomrezidive

Die kumulative Inzidenz innerhalb von fünf Jahren ein Meningeomrezidiv zu erleiden beträgt insgesamt 5% und innerhalb von zehn Jahren liegt sie bei 9%. Während die Wahrscheinlichkeit zu erkranken bei Männern mit 6% beziehungsweise 12% erhöht ist, liegt sie bei den Frauen mit 5% beziehungsweise 8% im Durchschnitt ($p=0,183$) (Abbildung 11, A, B). Die altersspezifische Inzidenz von Meningeomrezidiven betrug nach zehn Jahren 13%, 8% und 5% in den Altersgruppen <55 Jahre, 55-74 und 75+ ($p=0,118$). Gegenteilig verhielt es sich mit den WHO-Graden. Da stieg die Wahrscheinlichkeit an einem Rezidiv zu erkranken mit

höherem Grad und lag bei benignen Meningeomen bei 6%, bei atypischen Meningeomen bei 17% und bei malignen Meningeomen bei 30% ($p \leq 0,001$) (Abbildung 11 C, D) [38].

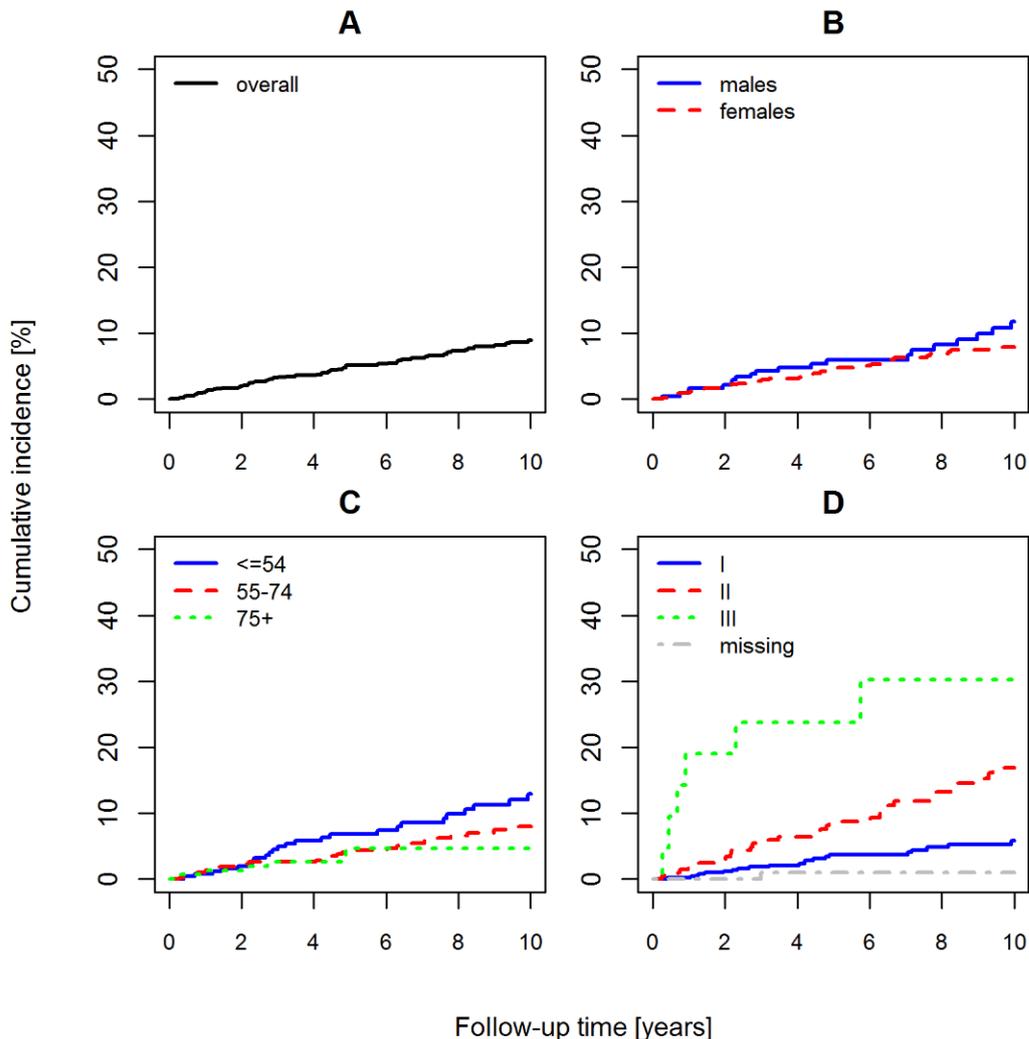
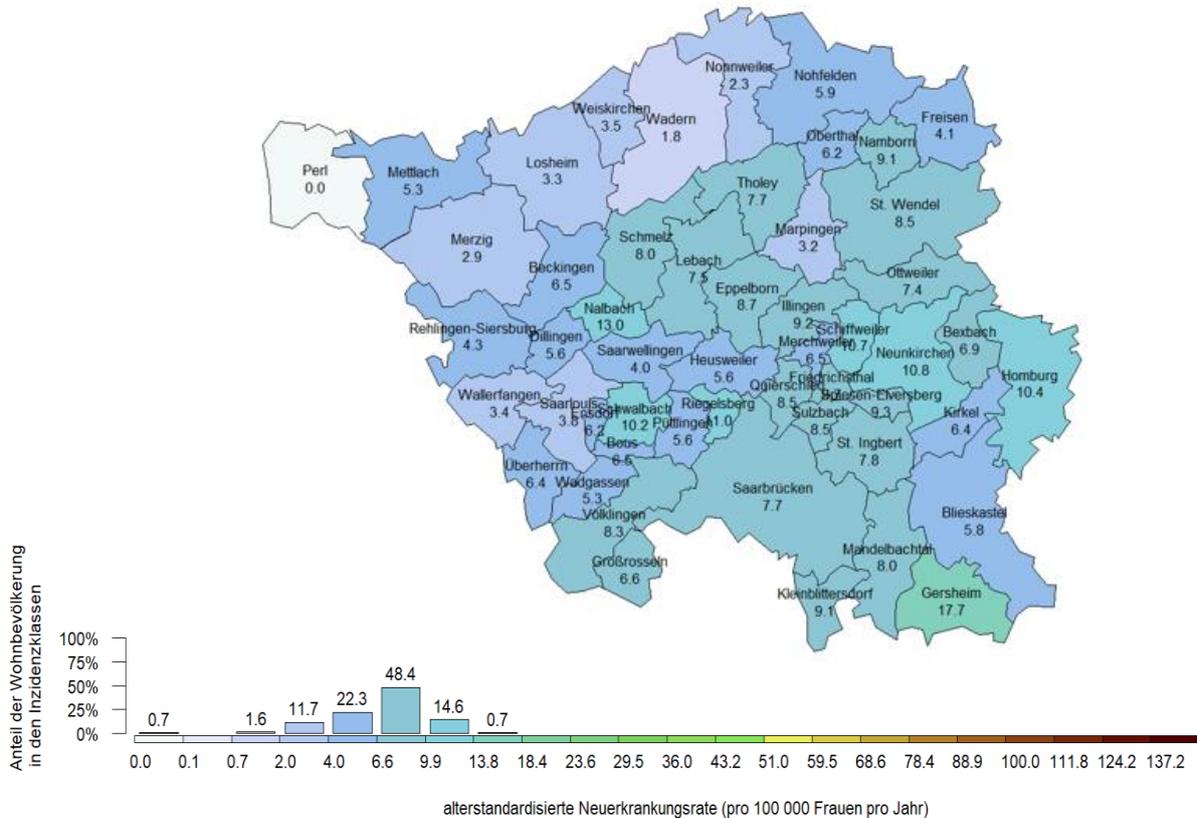


Abbildung 11: Inzidenz Meningeomrezidiv: A: Gesamtkollektiv, B: Geschlecht, C: Altersgruppe, D: WHO-Grad [38].

3.5 Geographische Verteilung der Inzidenzen im Saarland nach Geschlecht

Abbildung 12 zeigt die Verteilung der Inzidenzen von Meningeomen der Frauen im Saarland vom Zeitraum 2000 bis 2015, gegliedert in die einzelnen saarländischen Gemeinden. Regionen, die kein Auftreten von Meningeomen in diesem Zeitraum aufweisen, sind unter anderem im Nordwesten Perl. Die höchsten Inzidenzen verzeichnen die Gemeinden Gersheim (17,7 pro 100.000), Nalbach (13 pro 100.000) und Riegelsberg (11 pro 100.000). Die bevölkerungsstärksten Gemeinden Saarbrücken, Neunkirchen und Homburg liegen im Mittelfeld bei je 7,7; 9,4 und 10,4 pro 100.000.

Neubildungen der Hirnhäute (ICD-10: C70, D32, D42) im Saarland Neuerkrankungen pro 100 000 Frauen pro Jahr in 2000-2015

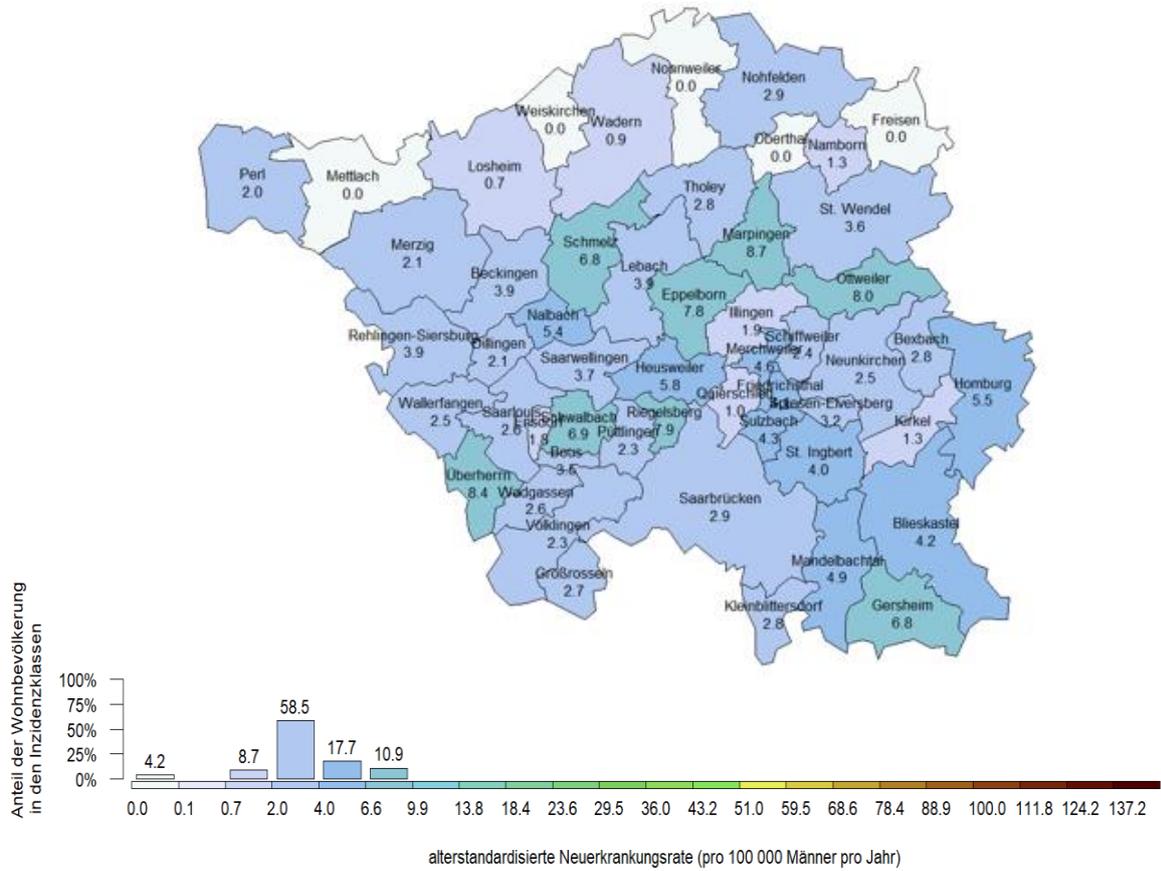


Quelle: Krebsregister Saarland (2022). Häufigkeit von Krebserkrankungen in den Saarländischen Städten und Gemeinden 2000-2015. Saarbrücken. Vervielfältigung und Verbreitung mit Quellenangabe gestattet.

Abbildung 12: Inzidenz von Meningeomen (ICD-10: C70, D32, D42) im Saarland 2000-2015 Frauen – alterstand. Rate pro 100 000.

Abbildung 13 beschreibt die Verteilung der Inzidenzen von Meningeomen der Männer im Saarland im Zeitraum 2000 bis 2015, gegliedert in die einzelnen saarländischen Gemeinden. In Freisen, Oberthal, Nonnweiler, Weiskirchen und Mettlach verzeichnet das Saarland im Norden keine Meningeome bei den Männern. Die höchsten Inzidenzen finden sich in Marpingen (8,7 pro 100.000) und Überherrn (8,4 pro 100.000) und Ottweiler (8,0 pro 100.000). Auch beim männlichen Geschlecht sind die Inzidenzen in den bevölkerungsstärksten Regionen im Mittelfeld bei 2,9; 2,5 und 5,5 pro 100.000 in Saarbrücken, Neunkirchen und Homburg.

Neubildungen der Hirnhäute (ICD-10: C70, D32, D42) im Saarland Neuerkrankungen pro 100 000 Männer pro Jahr in 2000-2015



Quelle: Krebsregister Saarland (2022). Häufigkeit von Krebserkrankungen in den Saarländischen Städten und Gemeinden 2000-2015. Saarbrücken. Vervielfältigung und Verbreitung mit Quellenangabe gestattet.

**Abbildung 13: Inzidenz von Meningeomen (ICD-10: C70, D32, D42) im Saarland 2000-2015
Männer- alterstand. Rate pro 100 000.**

4 Diskussion

Meningeome sind relativ seltene Tumore des Menschen. Die meisten Hinweise auf potenzielle Risikofaktoren stammen aus Fallkontrollstudien, da es in den meisten Kohortenstudien nicht genügend Fälle für zuverlässige Schätzungen gibt. Da Meningeome in der Regel gutartig sind, erfassen die meisten populationsbasierten Register keine Daten zu diesen Neoplasien. Daher basieren viele verfügbare Publikationen auf Krankenhauskohorten oder verwendeten auf andere Weise ausgewählte Patientenproben [19,38,61,64,66].

Für die eigens erhobenen Patientendaten aus dem Archiv der Neurochirurgie Homburg wurden bevölkerungsbezogene Informationen aus dem Saarland ermittelt, die Auskunft zu 992 Patienten enthielten, bei denen zwischen 2000 und 2015 ein primäres Meningeom diagnostiziert wurde. Die Verwendung dieser Daten ermöglichte die Ableitung nicht ausgewählter Schätzungen der Krebslast sowie detaillierte und klinisch relevante Daten zum Outcome von Meningeompatienten in Bezug auf Gesamtüberleben, krebsbedingtes, relatives Überleben und das Risiko ein Rezidiv zu erleiden, welche nach soziodemografischen Hauptmerkmalen, Tumoreigenschaften und der Frage, ob die Patienten eine Operation erhalten haben oder nicht klassifiziert wurde [38].

4.1 Klinische Faktoren und Meningeomprognose

Das mittlere Diagnosealter der in dieser Arbeit einbezogenen Patienten betrug 63 Jahre. Während die Inzidenz vom 20. bis zum 24. Lebensjahr kontinuierlich zunahm, wurden Todesfälle aufgrund von Meningeomen nur bei Patienten ab 75 Jahren beobachtet (Abbildungen 10 B, D). Die altersstandardisierte Mortalitätsrate von Meningeomen betrug 0,3 Todesfälle pro 100.000 Männer und Frauen pro Jahr (Abbildung 10 C). Insgesamt stimmen diese Ergebnisse mit den von Dudeley et al. überein, die Daten des *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) -Programms aus den USA verwendeten und ein Durchschnittsalter bei der Diagnose von 65 Jahren angaben, als sie pädiatrische und erwachsene Patienten mit Meningeomen verglichen [38,66].

Es gibt mehrere aufschlussreiche Ergebnisse in dieser Arbeit. Mit histologischer Bestätigung der Diagnose lag diese Studie bei 85% der Patienten (847 von 992 Patienten), während eine aktuelle Analyse der SEER-Daten ergab, dass nur 45% der 2004 bis 2007 behandelten Patienten eine histologische Bestätigung der Diagnose postoperativ hatten [23]. Im Verlauf wurden Meningeome des WHO-Grades I, II und III bei 70%, 28% und 3% der Patienten diagnostiziert und das beobachtete 10-Jahresüberleben dieser Patienten betrug 77%, 71% beziehungsweise 23% ($p < 0,001$, Abbildung 9 D) [38].

Die Einstufung von Meningeomen war schon immer Gegenstand von Diskussionen. Offensichtlich kann das biologische Verhalten von Meningeomen nicht allein durch histologische Parameter erklärt werden [38,47,48,57,62,86,92,97]. Zülch gab 1956 an, dass für die Rezidivrate von Meningeomen nicht die histologische Einstufung entscheidend ist, sondern in erster Linie die Vollständigkeit der Exstirpation [38,99]. Die Literatur verdeutlicht, dass eine radikale chirurgische Exstirpation ohne Verbleib eines Tumorrestes mit einer guten Prognose korreliert [38,81,86,99].

Aizer et al. untersuchte das Überleben der Patienten mit atypischen und malignen Meningeomen nach Totalresektion und subtotaler Resektion innerhalb von fünf Jahren. Das Überleben der Patienten mit atypischen Meningeomen und Totalresektion lagen nach dieser Zeitspanne bei 91% und bei 78% nach subtotaler Resektion. Demgegenüber war bei den malignen Meningeomen die Überlebenschancen 65% und 41%. Dies unterstreicht, dass nicht nur Rezidive, sondern auch das Überleben abhängig von der Vollständigkeit der chirurgischen Exstirpation ist [3].

In der oben genannten Analyse der SEER-Daten wurde festgestellt, dass männliche Patienten mit größerer Wahrscheinlichkeit einer Operation unterzogen werden als weibliche [16,38]. Dabei wird spekuliert, dass diese Tatsache von der Tumorgroße und des Alters der Patienten bei der Diagnosestellung abhängig ist und miteinander zusammenhängen könnten.

Es ist bekannt, dass Frauen weitaus häufiger von Meningeomen betroffen sind als Männer [38,50,78,86]. Diese Beobachtung wurde durch diese Studie bestätigt (Abbildung 10 A, B). Von 992 eingeschlossenen Patienten waren 72% Frauen und 28% Männer, was einem Geschlechterverhältnis von 2,5:1 entspricht. Dementsprechend betrug die altersstandardisierte Inzidenz von Meningeomen 2,5 und 5,8 Fälle pro 100.000 Männer und Frauen pro Jahr. Dieses Verhältnis wird von der Literatur bestätigt. Cea-Soriano et al. beschreibt im Journal Neuroepidemiology aus über zwölf Jahren erfassten Daten (1996-2008) im Vereinigten Königreich eine Inzidenz von 7,2 und 3,1 Fälle pro 100.000 Frauen und Männern, welches einem Verhältnis von 2,3 entspricht [18,38]. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass hormonelle Faktoren - insbesondere Östrogen und Gestagen - vor allem bei Frauen Meningeome begünstigen. Zusätzlich sind Erkrankungen, die vermehrt bei Frauen auftreten (Mammakarzinome oder Endometriose) auch in Zusammenhang mit Meningeomen gebracht wurden [20,34,40]. Bei höhergradigen Meningeomen sieht es ausgeglichener aus, sodass die Vermutung naheliegt, dass die endokrinen und hormonellen Faktoren für atypische und anaplastische Meningeome nicht zu gelten scheinen [38].

Das Gesamtüberleben nach zehn Jahren lag bei den weiblichen Patientinnen höher (73%) als bei den männlichen Patienten (69%). Die SEER-Daten bestätigen eine leicht höhere Überlebensrate von Frauen. Innerhalb von drei Jahren überlebten 94% der Frauen und 92%

der Männer, die sich einer Resektion unterzogen haben. Deutlicher war die Diskrepanz zwischen Frauen und Männern bei den Patienten, die keine operative Prozedur bekamen. Aus diesem Patientenkollektiv überlebten 91% der Frauen und 81% der Männer die nächsten drei Jahre [16,38].

4.2 Absolutes und relatives Überleben nach WHO-Grad

Das absolute Überleben bei Patienten in dieser Studie betrug, gegliedert in WHO-Grade I, II und III, nach fünf Jahren 88%, 86% und 50%. Das relative Überleben im gleichen Zeitraum lag bei 97%, 96% und 61%. Vergleicht man das absolute Überleben dieser Patienten nach 10 Jahren, senkt sich der Anteil auf 77%, 71% und 23%. Gemessen an der restlichen Bevölkerung ist das relative Überleben nach zehn Jahren bei 97%, 90% und 30% ($p < 0,001$, Abbildung 9 D). Dies deutet darauf hin, dass maligne Meningeome eine signifikante, tumorbedingte Übersterblichkeit aufweisen und die Prognose dementsprechend schlechter ist als bei benignen und atypischen Meningeomen. Die beiden Letztgenannten besitzen mit einem relativen 10-Jahresüberleben von 97% und 90% eine gute Prognose [38].

Morin et al. untersuchte das 5-Jahresüberleben von an Meningeom erkrankten Patienten und gliederte diese ebenfalls in WHO-Grade. Hier belief sich das Überleben auf 89%, 73% und 49%. Diese Werte korrelieren mit jenen aus dieser Studie und zeigen gleichzeitig leichte Unterschiede bei Meningeomen des WHO-Grades II auf. Zum einen könnten verschiedene therapeutische Verfahren zum Einsatz gekommen sein, die einen unterschiedlichen Outcome hervorgerufen haben. Zum anderen ist die Anzahl der atypischen Meningeome in der Untersuchung von Morin et al. deutlich niedriger als die Anzahl dieser Studie und könnte daher ihren Beitrag zu dieser Diskrepanz geleistet haben [38,68].

Eine Studie von Palma et al. vergleicht das Überleben von 71 Patienten innerhalb von fünf und zehn Jahren, welche an atypischen und malignen Meningeomen erkrankt waren. Bei 42 Patienten wurde ein Meningeom WHO-Grad II und bei 29 Patienten ein Meningeom im WHO-Grad III diagnostiziert. Das 5- und 10-Jahresüberleben beläuft sich bei atypischen Meningeomen auf 95% und 79% und bei malignen Meningeomen auf 64% und 35%. Dies unterstützt und entspricht den Überlebenswerten, die auch aus dieser Studie hervorkamen [38,74].

4.3 Progression und Rezidiv bei Meningeomen

In dieser Studie lag die kumulative Inzidenz von Meningeomrezidiven nach zehn Jahren bei 9% und variierte zwischen 12% bei Männern und 8% bei Frauen ($p = 0,212$; Abbildung 11). In einer früheren Studie betrug das Rezidivrisiko bei 661 Patienten nach vollständiger Tumorexstirpation, die zusätzlich zytogenetisch untersucht wurden, 8% [38,49].

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen wurde in einer großen Studie mit 8.891 Patienten mit gutartigen Meningeomen 21% Rezidive in den ersten fünf Jahren beobachtet [16]. In dieser Studie wurde bei Patienten mit gutartigen Meningeomen des Grades I ein 5-Jahres-Rezidivrisiko von 4% beobachtet. Eine mögliche Erklärung für diesen recht großen Unterschied könnten höhere Anteile von Patienten mit einer unvollständigen Entfernung des Tumors in der oben genannten Studie sein, da ein Rezidiv nicht immer genau von einem nachwachsenden Tumor, der nur teilweise entfernt wurde, unterschieden werden kann. In der gleichen Studie [16] wurde bei 771 Patienten mit malignem Meningeom ein Rezidivrisiko von 32% beobachtet, das dem Ergebnis der vorliegenden Studie ähnlich war [38].

Das Risiko eines erneuten Auftretens eines Rezidivs ist in dieser Studie mit dem Alter gesunken. Die altersspezifischen Schätzungen der 10-jährigen kumulativen Inzidenzen von Meningeomrezidiven betragen 13%, 8% und 5% bei Patienten im Alter von ≤ 54 , 55 bis 74 und über 75 Jahren ($p = 0,072$, Abbildung 11). Ähnliche Ergebnisse wurden von Feun LG et al. in einer deskriptiven Analyse der Tumorregisterdaten für intrakranielle Meningeome durch das Jackson Memorial Hospital beschrieben. Sie fanden auch einen Trend zur Verbesserung des Überlebens bei Patienten mit Meningeomen im jüngeren Alter [27]. Das Risiko eines erneuten Auftretens stieg mit dem WHO-Grad weiter an. Bei Patienten mit gutartigen, atypischen und malignen Meningeomen betrug die kumulative Rezidivrate nach zehn Jahren 6%, 17% beziehungsweise 30% ($p \leq 0,001$) [38].

Das absolute Risiko aufgrund eines Meningeoms zu versterben stieg mit dem Alter an. Die Überlebensraten betragen nach fünf und zehn Jahren bei Patienten unter 55 Jahren 97% und 91% und bei Patienten zwischen 55 bis 74 Jahre lagen sie bei 87% und 72%. Das niedrigste absolute Überleben besaß die Altersgruppe 75 Jahre und älter, die sich nach fünf Jahren auf 61% und zehn Jahren auf 39% belief. Im Gegenzug stieg das relative Überleben der zuletzt genannten Altersgruppe von 87% auf 90% ($p < 0,001$, Abbildungen 7.2, 8.2). Dieses Resultat stützt die These, dass ältere Patienten (75 und älter) generell eine niedrigere Lebenserwartung als jüngere Meningeompatienten besitzen. Im Vergleich zur meningeomfreien, gleichaltrigen Bevölkerung sind keine großen ausschlaggebenden Unterschiede zu erkennen. Einerseits könnte diese hohe relative Überlebensrate durch die ausführlicheren und regelmäßigeren Routineuntersuchungen von Ärzten erklärt werden, die der Allgemeinbevölkerungen ohne

Erkrankung in diesem Ausmaß nicht zugutekommt. Andererseits werden Patienten über 75 Jahren in der Allgemeinbevölkerung auch unter anderen Komorbiditäten oder Tumorentitäten leiden, die deren 5- und 10-Jahresüberlebensrate zusätzlich dezimiert [38].

4.4 Regionale Diversität der Inzidenzen im Saarland

Wie schon mehrmalig beschrieben, ist die Anzahl der Inzidenzen bei Frauen deutlich höher als bei Männern. Man spricht hierbei von einem Verhältnis von circa 2:1 [72]. Dieses Verhältnis spiegelt sich in den Abbildungen 12 und 13 sichtlich wider. Bei den Frauen lagen die höchsten Inzidenzen in Gersheim, Nalbach und Riegelsberg bei 17,7, 13 und 11 pro 100.000 Einwohnern. Hingegen waren die höchsten Inzidenzen bei den Männern in den Gemeinden Marpingen und Überherrn bei 8,7 und 8,4 pro 100.000 zu finden. Dies entspricht einem Verhältnis von ca. 2:1 zwischen Gersheim und Marpingen und bestätigt die aktuelle Studienlage. Des Weiteren werden im Norden des Saarlandes sehr niedrige Inzidenzen von Meningeomen verzeichnet. So liegen bei den Männern im Zeitraum von 2000 bis 2015 in unter anderem Freisen und Nonnweiler und bei den Frauen in Perl die Inzidenzen bei 0. Diese drei saarländischen Gemeinden haben eine Einwohnerzahl von jeweils unter 10.000 Einwohnern, sodass die Vermutung naheliegt, dass je weniger Einwohner eine Region hat, desto weniger Meningeome registriert werden. Weiterhin könnten sich Patienten aus den peripheren Gemeinden, wie Perl im nördlichen Saarland, aus Distanzgründen in nähergelegenen, maximalversorgenden Krankenhäusern außerhalb des Saarlandes, wie Trier, behandeln lassen. Dies könnte dafürsprechen, dass diese Patienten in dieser Studie statistisch nicht erfasst werden und eine weiteren Erklärungsansatz für die niedrigen Inzidenzen der Randgebiete des Saarlandes darstellen. Je zentraler man ins Saarland blickt, desto höher werden die Inzidenzen und desto höher werden die Bevölkerungszahlen im Gesamten. Es entsteht ein bevölkerungsstarker Gürtel, der sich von Westen nach Osten zieht. Bekanntlich sind Saarbrücken, Neunkirchen und Homburg die bevölkerungsreichsten Städte mit circa 180.000, 48.000 und 44.000 Einwohnern. Diese liegen in Bezug auf die Inzidenzen bei beiden Geschlechtern im Mittelfeld, weswegen man nicht davon ausgehen kann, dass die höchste Bevölkerungsdichte mit der höchsten Anzahl an Meningeomen zusammenhängt. Sehr wohl lässt sich aber erkennen, dass im Allgemeinen eine hohe Bevölkerungsdichte mit einer hohen Inzidenz bei beiden Geschlechtern korreliert. Dies erkennt man an den höchsten Inzidenzen des Saarlandes, welche sich im zentralen Gürtel auslesen lassen, der aus den Landkreisen mit den meisten Einwohner besteht (Saarlouis, Neunkirchen, Regionalverband Saarbrücken und Saar-Pfalz Kreis) [80]. Betrachtet man das 95%-Intervall der erwarteten Fälle in den einzelnen Städten und Gemeinden, so erkennt man, dass in acht der 57 Städte und Gemeinden die registrierten Fälle außerhalb dieses 95%-Intervall liegt. Diese acht Gemeinde und Städte ergeben 14 % aller Gemeinden und Städte im Saarland, sodass ein kausaler

Zusammenhang zwischen der Einwohnerzahl und der Inzidenz widerlegt werden kann, da das Signifikanzniveau von 5 % überschritten wurde. Der wahrgenommenen Korrelation kann demnach keine statistische Kausalität zugesprochen werden. Herauszustellen ist noch, dass im Landkreis Neunkirchen mehr Fälle als erwartet aufgetreten sind. Interessant hierbei wäre, ob in diesem Landkreis mehr Frauen als Männer wohnen, sodass die These, dass Frauen eher von Meningeomen als Männer betroffen sind, gestützt werden kann.

5 Zusammenfassung

Stärken dieser Studie sind zum einen die Verwendung einer populationsbasierten Kohorte von Patienten, die es ermöglichte, die Krebslast einer Population abzuschätzen, zum anderen die Verfügbarkeit von Informationen zur chirurgischen Behandlung, zum WHO-Grad der Tumore und die Verwendung klinischer Informationen zu Rezidiven, Sterbeurkunden und Verwaltungsdaten, die eine hohe Vollständigkeit der Nachsorge der Patienten gewährleistet [38].

Zusammenfassend werden in dieser Arbeit Ergebnisse der Epidemiologie von Meningeomen und aktuelle Erkenntnisse zur Ätiologie gesammelt. Die Analysen ergaben populationsbasierte Schätzungen der Meningeombelastung und nicht ausgewählter Endpunkte von Meningeompatienten im Hinblick auf die Gesamtmortalität, das krebbsbedingte Überleben und das Risiko eines erneuten Auftretens nach einer Operation bis zu zehn Jahren nach der Diagnose. Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang das absolute Überleben der Patienten nach WHO-Grad. Das absolute 5 Jahresüberleben betrug 88%, 86% und 50% bei Patienten, die an Meningeome des WHO-Grades I, II und III erkrankt sind. Nach zehn Jahren überlebten demgegenüber 77%, 71% und 23%. Zudem ist ein deutlicher Überlebensvorteil für die Patienten zu erkennen, die sich einer Operation unterzogen hatten. Nach fünf und zehn Jahren überlebten 86% und 72% der operierten Patienten. Dem entgegen überlebten nach fünf und zehn Jahren ohne Operation 76% und 63% der Patienten. Das Verhältnis von Frauen und Männer betrug in dieser Studie 2,5:1, welches das typische Verhältnis der Geschlechter bei dieser Erkrankung ist. Das absolute Überleben belief sich bei den Männern nach zehn Jahren auf 69% und bei den Frauen auf 72%. Im Vergleich zur Gesamtbevölkerung lag das relative Überleben bei den männlichen Patienten bei 95% und bei den weiblichen Patientinnen bei 90%. Bisher berichteten die meisten veröffentlichten Studien über Ergebnisse von Krankenhauskohorten oder verwendeten auf andere Weise ausgewählte Stichproben von Patienten. Die Ergebnisse dieser Studie, die im Journal „Cancer Epidemiology“ des Verlags Elsevier und im „journal of neuro-oncology“ veröffentlicht wurden, könnten daher für Ärzte und

ihre Patienten von großer Relevanz sein und eine bisher bestehende Lücke in der Literatur der Meningeome füllen [38].

6 Literaturverzeichnis

1. Aalen O. Nonparametric Estimation of Partial Transition Probabilities in Multiple Decrement Models. **Ann Stat** 1978; 6:534-545.
2. Agnihotri S, Suppiah S, Tonge PD et al. Therapeutic radiation for childhood cancer drives structural aberrations of NF2 in meningiomas. **Nat Commun**. 2017 Aug 4;8(1):186.
3. Aizer AA, Bi WL, Kandola MS et al. (2015) Extent of resection and overall survival for patients with atypical and malignant meningioma. **Cancer** 121:4376–4381.
4. Altmeyer P. MIB-1. **Altmeyers Enzyklopädie**. 2014.
5. Antinheimo J, Sankila R, Carpén O et al. Population-based analysis of sporadic and type 2 neurofibromatosis-associated meningiomas and schwannomas. **Neurology**. 2000 Jan 11;54(1):71-6.
6. Bie O, Borgan O, Liestøl K. Confidence Intervals and Confidence Bands for the Cumulative Hazard Rate Function and Their Small Sample Properties. **Scand J Statist** 1987; 14:221-233.
7. Bir SC, Maiti TK, Bollam P et al. Felix Platter and a historical perspective of the meningioma. **Clin Neurol Neurosurg**. 2015 Jul; 134:75-8.
8. Black P., Carroll R, Glowacka D et al. Platelet-derived growth factor expression and stimulation in human meningiomas. **J Neurosurg**. 1994 Sep;81(3):388-93.
9. Bland JM, Altman DG. The logrank test. **BMJ**. 2004 May 1;328(7447):1073.
10. Bloch O, Sun M, Kaur G et al. Fractionated radiotherapy for optic nerve sheath meningiomas. **J Clin Neurosci**. 2012 Sep;19(9):1210-5.
11. Blodgett TM, Melther CC, Townsend DW. PET/CT: form and function. **Radiology** 2007 Feb;242(2):360-85.
12. Bray F, Ferlay J, Laversanne M et al.: Cancer Incidence in Five Continents: Inclusion criteria, highlights from Volume X and the global status of cancer registration. **Int J Cancer**. 2015 Nov 1;137(9):2060-71.
13. Brenner H, Hakulinen T. Model based hybrid analysis of cancer patient survival. **Eur J Cancer** 2007; 43:921-7.
14. Brenner H, Hakulinen T. Up-to-date and precise estimates of cancer patient survival: model-based period analysis. **Am J Epidemiol** 2006; 164:689-96.
15. Brihaye J, Brihaye-van Geertruyden M. Management and surgical outcome of suprasellar meningiomas. (1988) **Acta Neurochir** Suppl 42:124-9.
16. Cahill KS and Claus EB. Treatment and survival of patients with nonmalignant intra-cranial meningioma: results from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program of the National Cancer Institute **J Neurosurg** 2011;115(2):259-267.

17. Carroll RS, Black PM, Zhang J et al. Expression and activation of epidermal growth factor receptors in meningiomas. **J Neurosurg.** 1997 Aug;87(2):315-23.
18. Cea-Soriano L., Wallande MA, García Rodríguez L.A. Epidemiology of Meningioma in the United Kingdom. **Neuroepidemiology**, 39 (1) (2012).
19. Chan RC, Thompson GB. Morbidity, mortality, and quality of life following surgery for intracranial meningiomas. A retrospective study in 257 cases. **J Neurosurg** 1984;60: 52-60.
20. Claus EB, Calvocoressi L, Bondy ML et al. Family and personal medical history and risk of meningioma. **J Neurosurg.** 2011;115(6):1072-1077.
21. Collins SP, Coppa ND, Zhang Y et al. Cyber Knife radiosurgery in the treatment of complex skull base tumors: analysis of treatment planning parameters. **Radio Oncol.** 2006 Dec 16;1: 46.
22. Das A, Tan WL, Teo J et al. Overexpression of mdm2 and p53 and association with progesterone receptor expression in benign meningiomas. **Neuropathology.** 2002 Sep;22(3):194-9.
23. Dudley RWR, Torok MR, Randall S et al. Pediatric versus adult meningioma: comparison of epidemiology, treatments, and outcomes using the Surveillance, Epidemiology, and Endresults database. **J of Neuro-Oncol** 2018;137: 621-629.
24. Ederer F, Axtell LM, Cutler SJ. The relative survival rate: a statistical methodology. **Natl Cancer Inst Monogr.** 1961; 6:101-21.
25. Ederer F, Heise H. Instructions to IBM 650 programmers in processing survival computations. Bethesda (MD): **National Cancer Institute**; 1959.
26. Fakhrijou A, Meshkini A, Shadravan S. Status of Ki-67, estrogen and progesterone receptors in various subtypes of intracranial meningiomas. **Pak J Biol Sci.** 2012 Jun 1;15(11):530-5.
27. Feun LG, Raub WA Jr, Landy HJ et al. Retrospective epi-demiologic analysis of patients diagnosed with intracranial meningioma from 1977 to 1990 at the Jackson Memorial Hospital, Sylvester Comprehensive Cancer Center. **Cancer Detect Prev** 1996; 20:166-170.
28. Gallagher MJ, Jenkinson MD, Brodbelt AR et al. WHO grade 1 meningioma recurrence: Are location and Simpson grade still relevant? **Clin Neurol Neurosurg.** 2016 Feb;141:117-21.
29. Gassel MM, Davies H (1961) Meningiomas in the lateral ventricles. **Brain** 84:605-27.
30. Goldbrunner R, Minniti G, Preusser M et al. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. **Lancet Oncol** 2016 Sept, Volume 17: e383-91.
31. Gray RJ. A Class of K-Sample Tests for Comparing the Cumulative Incidence of a Competing Risk. **Annals of Statistics** 1988; 16:1141-1154.

32. Greenwood M. A report on the natural duration of cancer. **Reports on Public Health and Medical Subjects. London: HM Stationery Office; 1926.**
33. Hadelsberg U, Nissim U, Cohen ZR et al. LINAC radiosurgery in the management of parasagittal meningiomas. **Stereotact Funct Neurosurg.**2015;93(1):10-6.
34. Hatch EE, Linet MS, Zhang J, et al. Reproductive and hormonal factors and risk of brain tumors in adult females. **Int J Cancer.** 2005;114(5):797-805.
35. Heald JB., Carroll TA., Mair RJ. **Acta Neurochir (2014) 156: 383.**
36. Holleczeck B, Gondos A, Brenner H. PeriodR - an R package to calculate long-term cancer survival estimates using period analysis. **Methods Inf Med** 2009; 48:123-8.
37. Holleczeck B, Katalinic A. Toward a comprehensive cancer registration in Germany. **Eur J Cancer Prev** 2017;26: S132-13.
38. Holleczeck B, Zampella D, Urbschat S. et al. Incidence, mortality and outcome of meningiomas: A population-based study from Germany. **Cancer Epidemiol.** 2019 Oct; 62:10156 .
39. Iplikcioglu AC, Hatiboglu MA, Ozek E et al. Is progesteron receptor status really a prognostic factor for intracranial meningiomas? **Clin Neurol Neurosurg.** 2014 Sep;124: 119-22.
40. Jhavar BS, Fuchs CS, Colditz GA et al. Sex steroid hormone exposures and risk for meningioma. **J Neurosurg.** 2003;99(5):848-853.
41. Johnson MD, Horiba M, Winnier AR et al. The epidermal growth factor receptor is associated with phospholipase C-gamma 1 in meningiomas. **Hum Pathol.** 1994 Feb;25(2):146-53.
42. Jones NR, Rossi ML, Gregoriou M, et al. Epidermal growth factor receptor expression in 72 meningiomas. **Cancer.**1990 Jul 1;66(1):152-5.
43. Kalbfleisch JD, Prentice RL. The Statistical Analysis of Failure Time Data. **New York: John Wiley & Sons; 1980.**
44. Kano H, Takahashi JA, Katsuki T et al. Stereotactic radiosurgery for atypical and anaplastic meningiomas. **J Neurooncol.** 2007 Aug;84(1):41-7.
45. Kelly DL Jr., Britton BH, Branch CL Jr. (1988) Cooperative neuro-otologic management of acoustic neuromas and other cerebellopontine angle tumors. **South Med J** 81(5):557-61.
46. Ketter R, Henn W, Niedermayer I et al. Predictive value of progression-associated chromosomal aberrations for the prognosis of meningiomas: a retrospective study of 198 cases. **J Neurosurg.** 2001 Oct;95(4):601-7.
47. Ketter R, Kim YJ, Storck S et al. Hyperdiploidy defines a distinct cytogenetic entity of meningiomas. **J Neurooncol.** 2007 Jun;83(2):213-21.
48. Ketter R, Rahnenführer J, Henn W et al. Correspondence of tumor localization with tumor recurrence and cytoge-netic progression in meningiomas. **Neurosurg** 2008;62(1):61-9.

49. Ketter R, Urbschat S, Henn W et al. Applikation of onkogenetic trees mixtures as a biostatistical model of the clonal cytogenetic evolution of meningiomas. **International J of Cancer** 2007; 121(7):1473-80.
50. Klæboe L, Lonn S, Scheie D et al. Incidence of intracranial meningiomas in Denmark, Finland, Norway and Sweden, 1968-1997. **Int J Cancer**. 2005 Jun 28; 117(6):996-1001.
51. Klinger DR, Flores BC, Lewis JJ et al. (2013) The treatment of cavernous sinus meningiomas: evolution of a modern approach. **Neurosurg Focus** 35(6): E8.
52. Kondziolka D, Mathieu D, Lunsford LD et al. Radiosurgery as definitive management of intracranial meningiomas. **Neurosurgery**. 2008 Jan;62(1):53-8; discussion 58-60.
53. Krampla W, Newrkla S, Pfisterer W et al. Frequency and risk factors for meningioma in clinically healthy 75-year-old patients: results of the Transdanube Ageing Study (VITA). **Cancer** 100: 1208–1212.
54. Kumari S, Kakkar A, Suri V et al. Evaluation of 1p and 14q status, MIB-1 labeling index and progesterone receptor immunoreexpression in meningiomas: Adjuncts to histopathological grading and predictors of aggressive behavior. **Neurol India**. 2014 Jul-Aug;62(4):376-82.
55. Kuratsu J, Kochi M, Ushio Y. Incidence and clinical features of asymptomatic meningiomas. **J Neurosurg**. 2000 May;92(5):766-70.
56. Lamszus K, Kluwe L, Matschke J et al. Allelic losses at 1p, 9q, 10q, 14q, and 22q in the progression of aggressive meningiomas and undifferentiated meningeal sarcomas. **Cancer Genet Cytogenet**. 1999 Apr 15;110(2):103-10.
57. Leone PE, Bello MJ, de Campos JM et al. NF2 gene mutations and allelic status of 1p, 14q and 22q in sporadic meningiomas. **Oncogene**. 1999 Apr 1;18(13):2231-9.
58. Longstreth WT Jr, Dennis LK, McGuire VM et al. Epidemiology of intracranial meningioma. **Cancer**. 1993 Aug 1;72(3):639-48.
59. Louis DN, Perry A, Reifenberger G et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. **Acta Neuropathol** (2016) 131:803–820.
60. Magill ST, Lee DS, Yen AJ et al. Surgical outcomes after reoperation for recurrent skull base meningiomas. **J Neurosurg**. 2018 May 4:1-8.
61. Mahmood A, Caccamo DV, Tomecek FJ et al. Atypical and malignant meningiomas: a clinicopathological review. **Neurosurgery** 1993;33: 955-963.
62. Malak S, Abedalthagafi, Wenya Linda Bi, Parker H, Merrill et al. *ARID1A* and *TERT* promoter mutations in dedifferentiated meningioma. **Cancer Genet**. 2015 Jun; 208(6): 345-350.
63. Mawrin C, Perry A. Pathological classification and molecular genetics of meningiomas. **J Neurooncol**. 2010 Sep;99(3):379-91.

64. McCarthy BJ, Davis FG, Freels S et al. Factors associated with survival in patients with meningioma. **J Neurosurg** 1998; 88: 831-839.
65. Minniti G, Clarke E, Cavallo L et al. Fractionated stereotactic conformal radiotherapy for large benign skull base meningiomas. **Radio Oncol**. 2011 Apr 12;6: 36.
66. Mirimanoff RO, Dosoretz DE, Linggood RM et al. Meningioma. analysis of recurrence and progression following neurosurgical resection. **J Neurosurg** 1985;62: 18-24.
67. Morgenstern PF, Shah K, Dunkel IJ et al. Meningioma after radiotherapy for malignancy. *Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2016;30: 93-97.
68. Morin O, Chen WC, Nassiri F et al. Integrated models incorporating radiologic and radiomic features predict meningioma grade, local failure, and overall survival. **Neurooncol Adv**. 2019 May-Dec;1(1): vdz011.
69. Neuropathologie Homburg – Universität des Saarlandes - **Histologische Schnitte von Patienten aus der Klinik für Neuropathologie der Universitätsklinik des Saarlandes, Homburg, zur Verfügung gestellt von** Herrn Prof. Dr. med. Walter Schulz-Schaeffer.
70. Nunes F, Shen Y, Niida Y, Beauchamp R et al. Inactivation patterns of NF2 and DAL-1/4.1B (EPB41L3) in sporadic meningioma. **Cancer Genet Cytogenet**. 2005 Oct 15;162(2):135-9.
71. Okazaki M, Nishisho I, Tateishi H et al. Loss of genes on the long arm of chromosome 22 in human meningiomas. **Mol Biol Med**. 1988 Feb;5(1):15-22.
72. Ostrom Q T, Gittleman H, Liao P et al. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010–2014. **Neuro-Oncology**, Issue suppl_5, 6 November 2017, v1–v88.
73. Oya S, Kawai K, Nakatomi H et al. Significance of Simpson grading system in modern meningioma surgery: integration of the grade with MIB-1 labeling index as a key to predict the recurrence of WHO Grade I meningiomas. **Journal of Neurosurgery**. Jul 2012/ Vol. 117 / No. 1 / Pages 121-128.
74. Palma L, Celli P, Franco C et al. Long-term prognosis for atypical and malignant meningiomas: a study of 71 surgical cases. **J Neurosurg**. 1997 May;86(5):793-800.
75. Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW et al. Meningioma grading: an analysis of histologic parameters. **Am J Surg Pathol**. 1997 Dec;21(12):1455-65.
76. Petrovich Z, Jozsef G, Zee C-S et al. Radiotherapy for Meningioma. **Combined Modality Therapy of Central Nervous System Tumors**. pp 265-278.
77. R Development Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. 2015, Vienna: R Foundation for Statistical Computing.
78. Rohringer M, Sutherland GR, Louw DF et al.: Incidence and clinicopathological features of meningioma. **J Neurosurg**. 1989 Nov; 71; 665-72.

79. Romani R, Lehecka M, Gaal E et al.: Lateral supraorbital approach applied to olfactory groove meningiomas: experience with 66 consecutive patients. **J.Neurosurgery**. 2009 Jul;65(1):39-52; discussion 52-3.
80. Saarland.de – Statistik, Gebiet und Bevölkerung, Tabellen und Grafiken - Fläche und Bevölkerung, Stand 31.12.2019.
81. Sahm F, Schimpf D, Olar A et al. TERT Promoter Mutations and Risk of Recurrence in Meningioma. **J Natl Cancer Inst** 2015;108(5).
82. Sahm F, Schimpf D, Stichel D et al. DNA methylation-based classification and grading system for meningioma: a multicentre, retrospective analysis. **Lancet Oncol**. 2017 May;18(5):682-694.
83. Saloner D, Uzelac A, Hetts S et al. Modern meningioma imaging techniques. **J Neurooncol**. 2010 Sep;99(3):333-40.
84. Santacrose A, Kamp MA, Budach W et al. Radiobiology of radiosurgery for the central nervous system. **Biomed Res Int**. 2013;2013: 362761.
85. Sheehan JP, Starke RM, Kano H et al. Gamma Knife radiosurgery for posterior fossa meningiomas: a multicenter study. **J Neurosurg**. 2015 Jun;122(6):1479-89.
86. Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**. 1957 Feb; 20(1):22-39.
87. Slattery WH. Neurofibromatosis type 2. **Otolaryngol Clin North Am**.2015 Jun;48(3):443-60.
88. Sughrue ME, Kane AJ, Shangari G et al. The relevance of Simpson Grade I and II resection in modern neurosurgical treatment of World Health Organization Grade I meningiomas. **J Neurosurg**. 2010 Nov;113(5):1029-35.
89. Tzu Wen H, de Oliveira E, Tedeschi H et al. The pterional approach: Surgical anatomy, operative technique, and rationale Operative Techniques. **Neurosurgery**. Volume 4, Issue 2, June 2001, Pages 60-81.
90. Vernooij MW, Ikram MA, Hervé L et al. Incidental Findings on Brain MRI in the General Population. **N Engl J Med** 2007; 357:1821-1828.
91. Wagenmann M, Schipper J. The transnasal approach to the skull base. From sinus surgery to skull base surgery 2011; 10: Doc08. Published online 2012 Apr 26.
92. Weber RG, Boström J, Wolter M et al. Analysis of genomic alterations in benign, atypical, and anaplastic meningiomas: To-ward a genetic model of meningioma progression. **Proc Natl Acad Sci USA** 1997; Vol. 94: 14719-14724
93. Wernicke AG., Dicker AP, Whiton M et al. Assessment of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) expression in human meningioma. **Radiat Oncol**. 2010; 5: 46.
94. Willis J, Smith C, Ironside JW et al. The accuracy of meningioma grading: a 10-year retrospective audit. **Neuropathol Appl Neurobiol**. 2005 Apr;31(2):141-9.
95. Withers HR. The Four R's of Radiotherapy. In: Adler H, Lett JT, Zelle M, editors. *Advances*

in Radiation Biology. Vol 5. **New York: Academic Press**; 1975. pp. 241–271.

96. Yamanaka, Ryuya. Radiation-Induced Meningiomas: An Exhaustive Review of the Literatur. **World Neurosurgery**, Volume 97, 635 – 644.e8.
97. Zang KD, Singer H. Chromosomal constitution of meningiomas. **Nature** 1967 Oct 7; 216 (5110):84-5.
98. Zhao ZF, Yang LZ, Jiang CL et al. Gamma Knife irradiation-induced histopathological changes in the trigeminal nerves of rhesus monkeys. **J Neurosurg**. 2010 Jul;113(1):39-44.
99. Zülch KJ Biologie und Pathologie der Hirngeschwülste. Handbuch der Neurochirurgie, 1956 **Bd. 3 Springer-Verlag** Berlin, Goettingen, Heidelberg.
100. Zylka-Menhorn V. Meningeome: Exaktere Klassifikation. **Dtsch Arztebl** 2017; 114(20): A-1000 / B-829 / C-811.

7 Publikationen

1. Holleczek B, Zampella D, Urbschat S, Sahm F, von Deimling A, Oertel J, Ketter R. Incidence, mortality and outcome of meningiomas: A population-based study from Germany. **Cancer Epidemiol.** 2019 Oct; 62:101562. doi: 10.1016/j.canep.2019.07.001. Epub 2019 Jul 17.
2. Holleczek B, Zampella D, Urbschat S, Sahm F, Oertel J, Ketter R. P05.59 Epidemiology and etiology of meningiomas: a population-based study from Germany. **Neuro Oncol.** 2018 Sep 20(Suppl 3): iii316–iii317. 2018 Sep 19. doi:10.1093 /neuonc/nyo 139.385.

8 Danksagung

Zu Beginn danke ich Herrn Prof. Dr. med. Joachim Oertel für die Überlassung des Themas. Durch sein großes Engagement in der Forschung der Neurochirurgie hat er maßgeblich zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Ralf Ketter für die Überlassung des Themas und die freundliche und stets rasche Hilfe und Betreuung.

Sehr herzlich bedanken möchte ich mich außerdem bei Dr. Bernd Holleczeck, der mich professionell in der statistischen Auswertung unterstützt hat.

Ich danke außerdem Frau W. Daub, die mir bei der Archivsuche eine kompetente und fürsorgliche Ratgeberin war.

Ebenfalls möchte ich mich bei der Neuropathologie des Uniklinikums des Saarlandes und insbesondere Herrn Prof. Dr. med. Walter Schulz-Schaeffer bedanken zur fachkundigen Auswahl der histologischen Schnitte.

Am Ende möchte ich mich besonders herzlich bei meinen Eltern und meinen Freunden für die liebevolle Unterstützung bedanken.

Tag der Promotion: 04. Oktober 2023

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter:

Prof. Dr. med. Ralf Ketter

Prof. Dr. med. Norbert Graf

Prof. Dr. med. Stefan Wagenpfeil

