

Meningeome gehören zu den häufigsten Tumoren, die beim Erwachsenen im Schädelinneren oder über dem Rückenmark vorkommen. Sie leiten sich von den Deckzellen der weichen Hirn- und Rückenmarkshäute ab. Die Meningeome sind in der Regel histologisch gutartig, und wenn es dem Neurochirurgen gelingt, alles Tumorgewebe zu entfernen, ist die Prognose günstig. Es hat sich jedoch gezeigt, dass neben den seltenen anaplastischen oder bösartigen („malignen“) Meningeomen eine Zwischenform besteht, die schneller wächst als die üblichen gutartigen Meningeome. Diese als intermediär oder „atypisch“ bezeichneten Meningeome, die relativ rasch nachwachsen können (Lokalrezidiv), weisen besondere gewebliche und zelluläre Merkmale sowie chromosomale Veränderungen auf. In eigenen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die gesteigerte Wachstumsgeschwindigkeit (Proliferation) dieser Meningeome mit dem Verlust des distalen Abschnitts eines Chromosoms 1 sowie dem Verlust der Aktivität der alkalischen Phosphatase im Tumorgewebe einhergeht. Diese Befunde sind Anlass für neue Untersuchungsansätze, die im SFB399 „Molekularpathologie der Proliferation“ verfolgt werden.

Meningeome - Neue Erkenntnisse zur Tumorphiliferation*

Häufigkeit, Entstehungsgeschichte

Meningeome gehören zu den häufigsten primären Tumoren des zentralen Nervensystems im Erwachsenenalter^{2),13)} und machen etwa 20% - 30% der zur histologischen Untersuchung eingesandten Tumorsektate aus Neurochirurgischen Kliniken aus. Sie leiten sich von den Deckzellen der weichen Hirn- und Rückenmarkshäute ab (Meningothel, Arachnothel), haften oder liegen der Dura mater,

der harten Hirnhaut, an und wachsen verdrängend gegenüber dem Hirngewebe.

Obleich Meningeome gelegentlich unerwünschte Folgeerscheinung viele Jahre nach vorausgegangener Schädelbestrahlung sind, ist ihre genaue Entstehungsgeschichte nicht bekannt und derzeit Gegenstand intensiver Forschung. Der Verlust eines Chromosoms 22^{3),22)} - mit oder ohne weitere Abweichungen vom Chromosomensatz - gehört zu den typischen zytogenetischen Veränderungen bei spontan entstandenen Meningeomen. Dabei war der Verlust eines Chromosoms

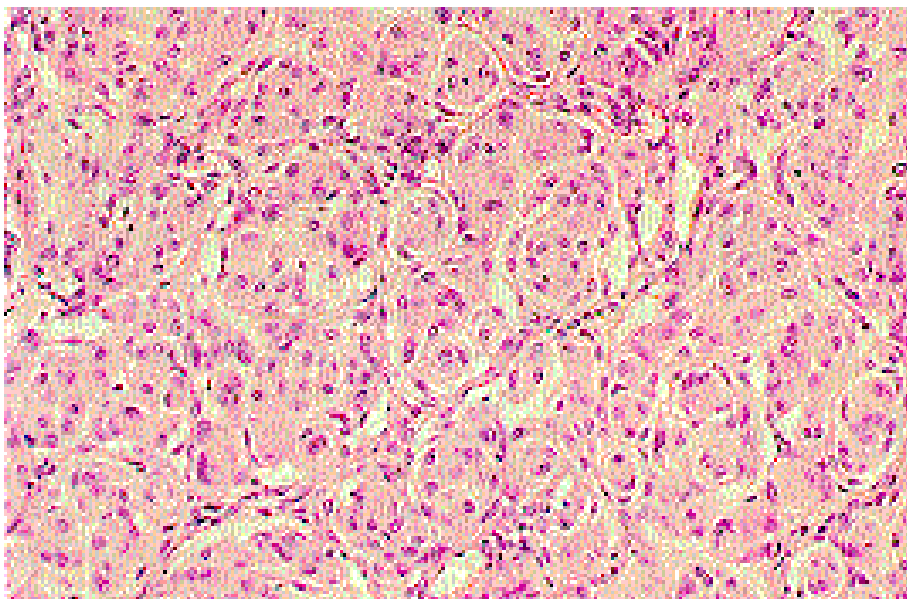
22²²⁾ die erste bei einem soliden Tumor zu erhebende typische Chromosomenveränderung.

Klassifizierung und Grading

Sieht man von den seltenen anaplastischen (synonym „malignen“ oder „bösartigen“) Meningeomen ab, so hängt die Prognose dieser in der Regel histologisch gutartigen Tumoren ganz wesentlich von der Tumorklassifikation und der Vollständigkeit der neurochirurgischen Entfernung ab. Bei Meningeomen der Schädelbasis kann dies nicht vollständig möglich sein, im Unterschied zu einem Meningeom, das über der Großhirnoberfläche gelegen ist. Im ersten Fall, also bei nicht vollständiger operativer Entfernung, ist - bei den in der Regel langsam wachsenden Tumoren - nach geraumer Zeit ein nachgewachsener Tumor, ein sog. Rezidiv, zu erwarten.

Die Erfahrung hat jedoch gezeigt, dass es eine Gruppe von Meningeomen gibt, die schneller als übliche Meningeome wächst und häufiger Rezidive zeigt¹⁸⁾. Diese Gruppe von Meningeomen, die sich durch „eine gesteigerte Tendenz zur Rezidivbildung“ auszeichnet und sowohl feingeweblich als auch prognostisch eine Zwischenstellung zwischen üblichen und anaplastischen Meningeomen einnimmt, wurde als sog. „atypisches“ Meningeom in die revidierte Fassung

Abb. 1: Übliches Meningeom (WHO „Grad“ I) mit zahlreichen zwiebelschalenartigen Schichtungsfiguren der flachen Tumorzellen. Helle Tumorzellkerne ohne sichtbare Kernkörperchen (Hämatoxylin-Eosin).



*teilweise gefördert durch Mittel der Heinrich-Dietz-Stiftung, Universität des Saarlandes

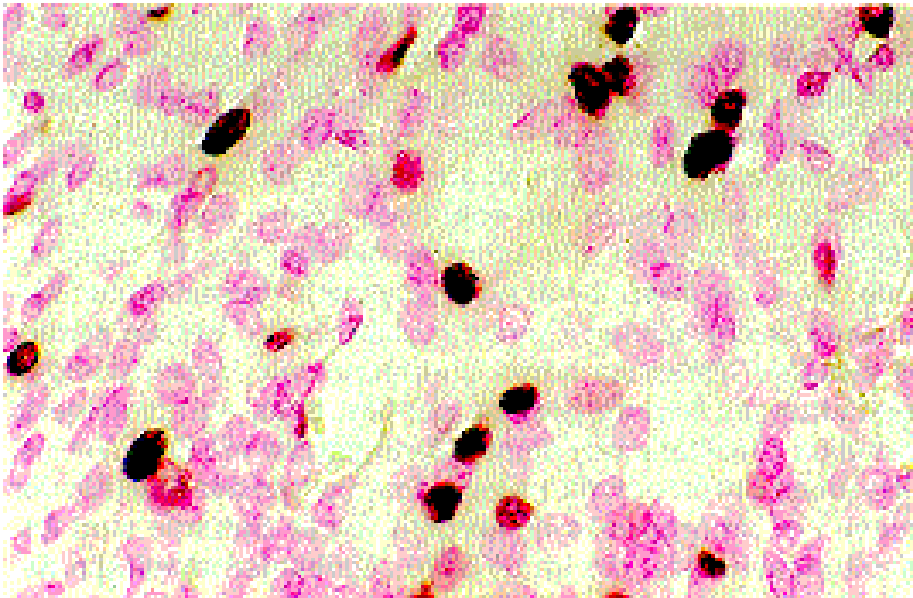


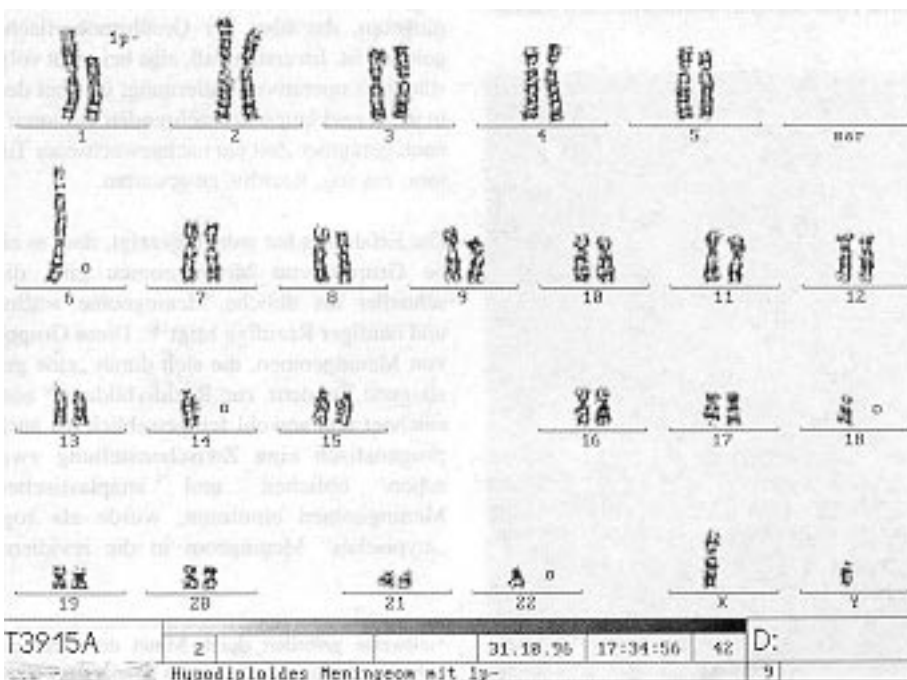
Abb. 2: Ki-67 - Reaktion am Beispiel eines Meningeoms vom intermediären Typ (WHO „atypisches“ Meningeom, „Grad“ II). Die proliferierenden Tumorzellen sind dunkelblau-violett angefärbt, die übrigen Kerne blass-rosa gegengefärbt. Mit einem speziellen computergestützten Verfahren wird der prozentuale Anteil der proliferierenden Kerne berechnet, und zwar bezogen auf die Kernflächen.

der WHO-Klassifikation der Hirntumoren von 1993 aufgenommen⁹⁾. Die 3 Meningeom-„Grade“ werden demnach wie folgt definiert⁹⁾:

Meningeome (WHO-„Grad“ I): Diese Gruppe umfasst die üblichen langsam wachsenden Meningeome. Das Tumorgewebe zeigt einen läppchenartig gegliederten Aufbau. Die großen, tellerförmig flachen Tumorzellen neigen dazu, sich in Form zwiebelschalenartiger Schichtungsfiguren anzuordnen (Abb. 1). Die Zellkerne sind hell, Kernkörperchen unsicht-

bar oder klein. Ferner gehören zu dieser Gruppe Meningeome mit besonderen geweblichen Merkmalen.

Intermediäre bzw. „atypische“ Meningeome (WHO-„Grad“ II): Meningeome mit folgenden Charakteristika: strukturarmes Wachstumsmuster, erhöhte Zelldichte, kleine Zellen mit relativ großem Kern und großem Kernkörperchen sowie Kernteilungsfiguren als Hinweise auf ein gesteigertes Wachstum. Auch Gewebeuntergänge können vorkommen.



Anaplastische Meningeome (WHO-„Grad“ III): Meningeome „mit offensichtlichen Malignitätszeichen, die weit über die Abnormalitäten atypischer Meningeome hinausgehen“⁹⁾.

1. Studienziel: Erweitertes Grading zur Abgrenzung des prognostisch intermediären (WHO „atypischen“) Meningeoms

Bei rasch wachsenden Tumoren können Kernteilungsfiguren, wie sie der Pathologe/Neuropathologe bei der lichtmikroskopischen Untersuchung von Schnittpräparaten sehen kann, auf ein beschleunigtes Tumorstadium hinweisen. Meningeome jedoch wachsen vergleichsweise langsam und benötigen in der Regel Jahre, bis sie festgestellt werden. Selbst bei Meningeomen, die nach der operativen Entfernung innerhalb weniger Jahre nachwachsen, also insbesondere bei intermediären Meningeomen, können Kernteilungsfiguren in großen Gewebepartien ganz fehlen und erweisen sich daher zur Bestimmung der individuellen Rezidivneigung als wenig verlässlich. Einer der Gründe liegt darin, dass die Kernteilungsfigur nur eine Momentaufnahme im Rahmen der Zellteilung (Proliferation) darstellt und somit nur für sehr kurze Zeit sichtbar ist. Es gibt jedoch bestimmte Eiweißstoffe (Proteine), die während der gesamten Dauer der Zellteilung innerhalb der Zellkerne nachweisbar sind und danach wieder verschwinden. Zu diesen Proteinen gehört das sogenannte Ki-67 Antigen, das sich mit spezifischen Antikörpern immunhistochemisch sichtbar machen lässt. Die Ergebnisse dieser Färbemethode, bei der die Zellkerne aller Ki-67-positiven und demnach proliferierenden Zellen aus technischen Gründen dunkelblau-violett markiert sind (Abb. 2), wurden mit den entsprechenden zytogenetischen Veränderungen in Beziehung gesetzt^{11),15)}.

Zunächst wurden in einer rückblickenden (retrospektiven Studie)¹¹⁾ an 160 vollständig resezierten Meningeomen histologisch sowie durch computergestützte Auswerteverfahren (Bildanalyse, Morphometrie) und die Ki-67 - Reaktion¹⁰⁾ drei Meningeomgrade definiert und diese mit den entsprechenden Rezidivraten verglichen. Diese betragen 9% beim üblichen Meningeomtyp, 29% beim intermediären Typ, also dem sog. atypischen Meningeom der WHO-Klassifikation, und 50% beim anaplastischen bzw. „malignen“ Typ.

Abb. 3: Chromosomensatz eines rezidivgefährdeten Meningeoms, histologisch intermediärer Typ. Verlust des Endstückes des kurzen Arms eines Chromosoms 1, lichtmikroskopisch unauffällig erscheinendes zweites Chromosom 1.

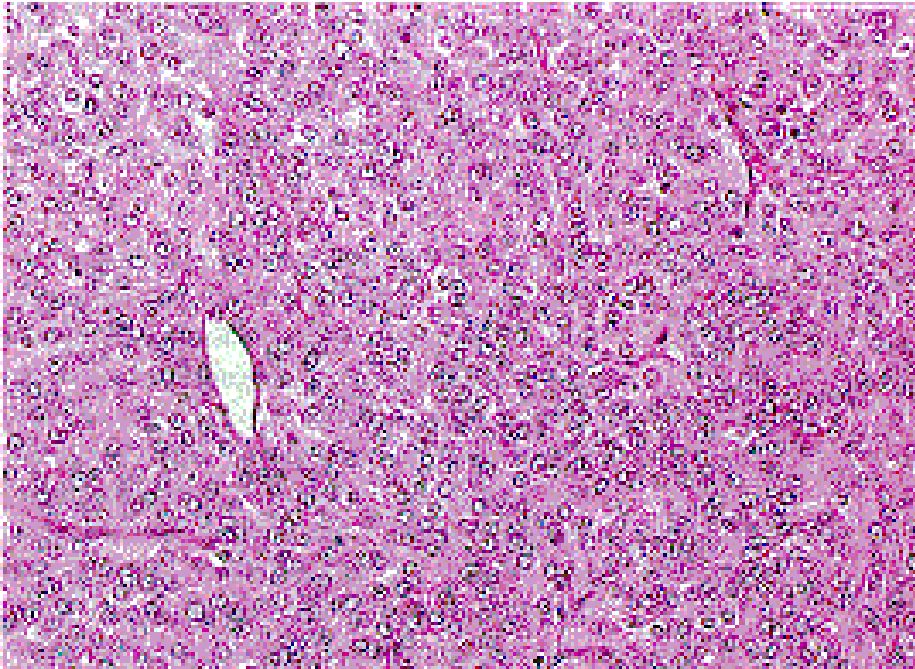
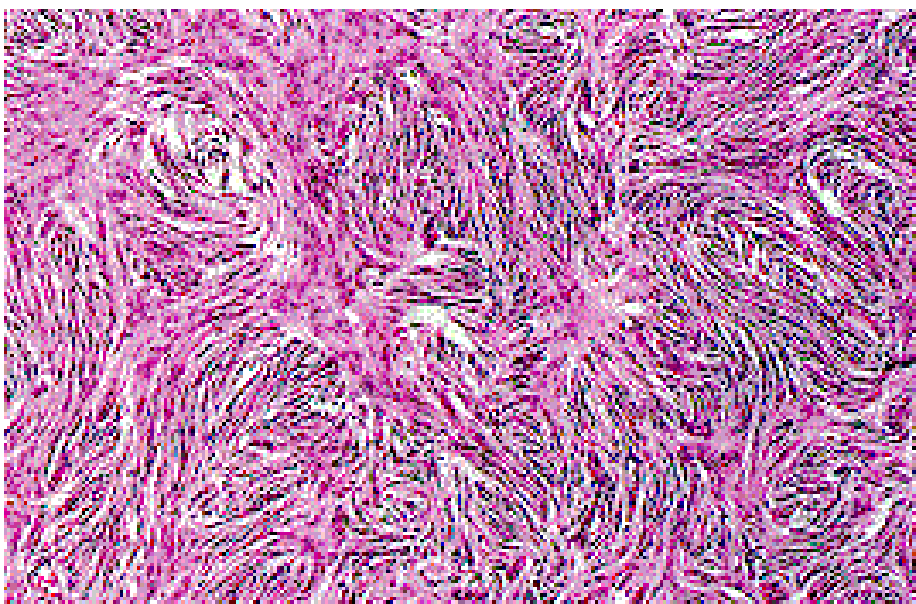


Abb. 4: Meningeom vom intermediären Typ (WHO „atypisches“ Meningeom). Histologisch große strukturarme „synzytiale“ Felder. Nur wenige angedeutete Schichtungsfiguren. Große Kernkörperchen. Nur vereinzelte Kernteilungsfiguren (in diesem Ausschnitt keine). Mittlerer Ki-67 Index 5,2% (3,5% - 6,2%). Lokalrezidiv 2 Jahre später.

Die mediane Nachbeobachtungszeit in diesem Kollektiv betrug 10 Jahre. Das Verhältnis weiblich zu männlich betrug bei Patienten mit üblichen Meningeomen (n=110) 3,5 : 1, war ausgeglichen beim intermediären Typ (n=42) und bei anaplastischen Meningeomen (n=8) zum männlichen Geschlecht verschoben. Anders als bei den Gliomen¹²⁾ erwies sich von verschiedenen morphometrischen Parametern (minimal spannende Bäume, relative Kernflächen, volumengewichtete Kernvolumina) nur der kernflächenbezogene Ki-67 Index, also das Maß der Tumorzellproliferation, als geeignet, drei Meningeomgrade zu definieren (T-Test; $\alpha=0,1\%$).

Abb. 5: Intermediäres (WHO „atypisches“) Meningeom. „Storiform pattern“-Typ (gekippt zueinander angeordnete Plattenstapel). Auffällige Kernkörperchen. Kaum Kernteilungsfiguren (in diesem Ausschnitt keine). Mittlerer Ki-67 Index 3,9%.



Zytogenetisch zeigten die intermediären und anaplastischen Meningeome am häufigsten einen Stückverlust am kurzen Arm eines Chromosoms 1 (1p-) (Abb. 3). Statistisch waren sowohl die bildanalytisch ermittelten Ki-67 Indizes als auch die in den Tumorzellen erworbene Erbgutveränderung 1p- geeignet, Meningeome mit einer erhöhten Rezidivneigung zu erfassen.

In einem weiteren Schritt stellte sich die Frage: Wodurch zeichnen sich rezidivgefährdete Meningeome am routinemäßig gefärbten Gewebeschnitt aus?



Dr. med. Isolde NIEDERMAYER, geb. 1960 in Neckarzimmern, ist seit November 1992 wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Abteilung für Neuropathologie der Universitätskliniken des Saarlandes. Zwischenzeitlich Tätigkeit als Ärztin im Praktikum an der Neurochirurgischen Universitätsklinik Homburg. Studium der Humanmedizin von 1986 bis 1992 in Homburg/Saar, zuvor abgeschlossene Berufsausbildung als Heilerziehungspflegerin in Mosbach. 1995 Promotion über astrozytäre Gliome mit Schwerpunkt Gliomgraduierung.

Aktuelle wissenschaftliche Schwerpunkte: Charakterisierung und Grading von Meningeomen in Zusammenarbeit mit Humangenetik und Neurochirurgie, teilweise mit finanzieller Unterstützung durch die Heinrich-Dietz-Stiftung. Februar 1998 Calogero-Pagliarello Forschungspreis 1997 der Universität des Saarlandes.



Dr. rer. nat. Heike STEILEN-GIMBEL, geb. 1964 in Saarbrücken, ist seit Juli 1993 wissenschaftliche Mitarbeiterin der Neurochirurgischen Universitätsklinik Homburg. Studium der Biologie von 1987 bis 1992 in Saarbrücken, zuvor abgeschlossene Berufsausbildung als Milchwirtschaftliche Laborantin in Saarbrücken. April 1993 Diplom in Biologie über genetische und immunphänotypische Veränderungen in Prostata Tumoren unterschiedlicher Dignität. Oktober 1996 Promotion mit dem Thema „Lokalisierung und Charakterisierung genetischer Veränderungen menschlicher neuroektodermaler und mesenchymaler Tumoren“.

Aktuelle wissenschaftliche Schwerpunkte: Genetische Charakterisierung von Meningeomen in Zusammenarbeit mit Humangenetik und Neuropathologie, teilweise mit finanzieller Unterstützung durch die Heinrich-Dietz-Stiftung. Februar 1998 Calogero-Pagliarello Forschungspreis 1997 der Universität des Saarlandes.

2. Studienziel: Morphologie und Zytogenetik der Meningeome vom intermediären Typ

Basierend auf den Erfahrungen dieser Studie arbeiteten wir in einer entsprechend durchgeführten Folgestudie¹⁵⁾ die histomorphologischen Charakteristika der Meningeome vom intermediären Typ heraus. Bei der feingeweblichen Untersuchung routinemäßig Hämatoxylin-Eosin-gefärbter Schnittpräparate stand

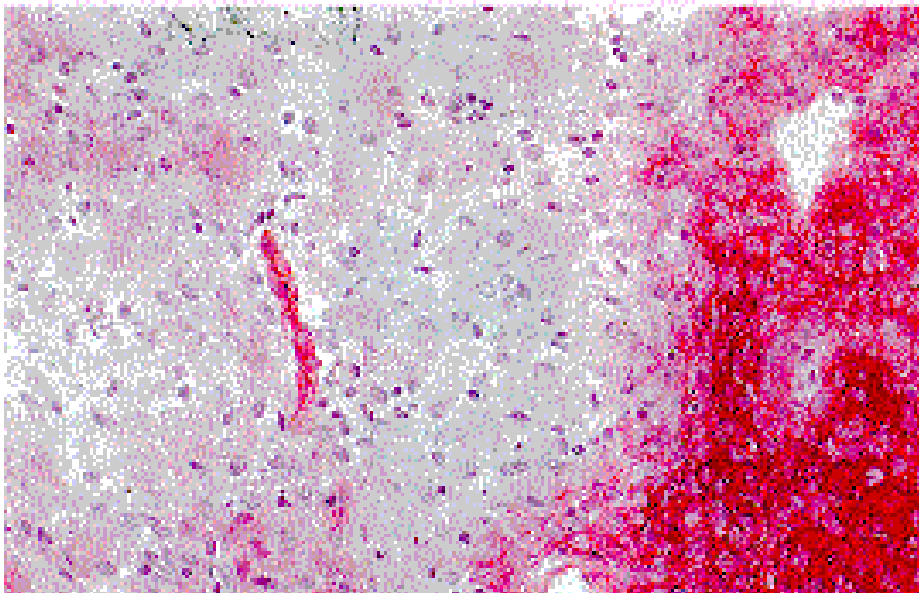
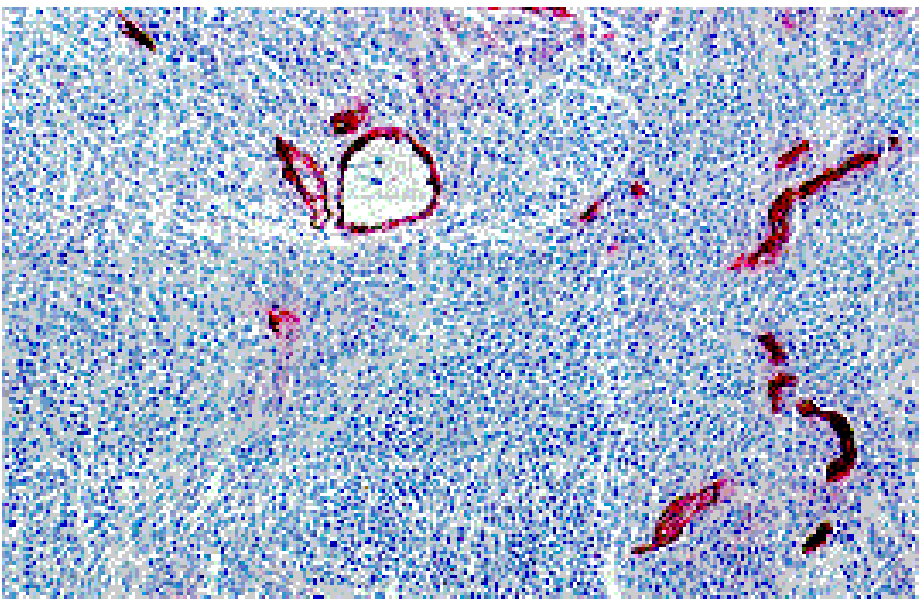


Abb. 6: Intermediäres Meningeom. Alkalische Phosphatase-Reaktion. Positive und negative Tumorzellen.

bei den intermediären Meningeomen der Verlust der üblichen Architektur ganz im Vordergrund. Am häufigsten, nämlich in etwa 60% der Fälle, fand sich ein „synzytiales“ Wachstumsmuster (Abb. 4), bei dem die Tumorzellen in nicht weiter strukturierten Feldern angeordnet sind und der Gewebeverband die typische Differenzierung, z.B. in Form von konzentrischen Zwiebelschalen vermissen lässt bzw. nur noch angedeutet abbildet. Bei weiteren 30% intermediärer Meningeome fand sich ein Muster mit einer Ähnlichkeit zum „storiform pattern“ mit ineinander verflochtenen Zellstapeln (Abb. 5). Zweitwichtigstes Kriterium waren große Kernkörperchen (Abb. 4+5). Ganz anders, als es die Definition in der WHO-Klassifikation vermuten ließ, spielten Gewebeuntergänge (Nekrosen) und Kernteilungsfiguren keine wesentliche

Rolle. Da gerade bei den Meningeomen mit ihrem relativ niedrigen Proliferationsniveau⁸⁾ Kernteilungsfiguren in großen Arealen fehlen können, ist die morphometrische Bestimmung des Ki-67 Index viel verlässlicher als das Abzählen von Mitosen¹⁴⁾, zumal diese ja nur für eine kurze Zeitspanne innerhalb des Zellzyklus sichtbar sind. Das 95%-Konfidenzintervall für die mittleren Ki-67 Indizes, d.h. der Bereich, in dem die Ki-67 Indizes mit 95%iger Wahrscheinlichkeit anzutreffen sind, liegt in dieser jüngeren Serie von mittlerweile 100 Meningeomen vom intermediären Typ zwischen 3,8% bis 4,7%, wobei sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Patientenalter, Geschlecht oder Werteverteilung ergaben. Zu betonen ist, dass die Werte der Ki-67 Indizes jedoch sowohl in die eine als auch andere Richtung streuen können

Abb. 7: Kompletter Ausfall der alkalische Phosphatase-Reaktion in einem anaplastischen Meningeom (WHO „Grad“III). Positive Blutgefäße.



(Spannweite beim intermediären Typ: 0,4% bis 9,9%, beim anaplastischen: 4,0% bis 24,0%), so dass der Ki-67 Index allein zum Grading eines Meningeoms nicht ausschlaggebend sein kann.

Etwa die Hälfte der von uns als intermediär eingeteilten (klassifizierten) Meningeome und alle anaplastischen Meningeome zeigten in der Zellkultur, unabhängig vom typischen Verlust eines Chromosoms 22 sowie von Chromosomenzugewinnen und -verlusten einschließlich struktureller Chromosomenveränderungen²¹⁾, den progressionsassoziierten Verlust von genetischem Material auf dem kurzen Arm eines Chromosoms 1 (1p-) oder ein komplettes Fehlen eines Chromosoms 1^{1),7),15)}. Andere progressionsassoziierte Chromosomenverluste, wie der Verlust eines Chromosoms 14¹⁹⁾, fanden sich deutlich seltener und zumeist in Verbindung mit Chromosom 1-Anomalien.

3. Studienziel: Meningeom-Grading und alkalische Phosphatase - Zusammenhang mit 1p-

Seit den dreißiger Jahren ist bekannt, dass Tumorzellen von Meningeomen entsprechend ihrem Ursprung aus den weichen Hirnhäuten innerhalb des Zellleibs sowie an ihrer Zellmembran alkalische Phosphatase aktiv sind⁶⁾. Interessanterweise war schon früher beobachtet worden, dass geweblich geringer differenzierte Meningeome, insbesondere der „synzytiale“ Wachstumstyp, histochemisch einen Verlust der Aktivität von alkalischer Phosphatase [EC 3.1.3.1.] innerhalb der Tumorzellen erkennen ließen^{4),21)}. Nach früheren Untersuchungsergebnissen von Professor Zang [1982] zeigten die Tumorzellen solcher enzyminaktiver Meningeome, abgesehen vom typischen Verlust von Chromosom 22, in der Zellkultur häufig zusätzliche Chromosomenverluste. Biochemische Untersuchungen legten nahe, dass das in weichen Hirnhäuten und gewöhnlichen Meningeomen aktive Isoenzym der gewebeunspezifischen Form der alkalischen Phosphatase, also dem Leber-/Knochen-/Nierentyp (ALPL), entspricht. Heute ist bekannt, dass deren Strukturgen auf dem kurzen Arm von Chromosom 1 (1p) liegt⁵⁾ und zwar genau in der Region, die bei rezidivgefährdeten Meningeomen am häufigsten verlorengelht.

Somit lag es nahe zu untersuchen, ob die histochemische Darstellung der Aktivität der alkalischen Phosphatase mit der Zytogenetik korreliert und sich so als Screening-Methode für Meningeome mit progressionsassoziiertem Verlust von Chromosom 1p einsetzen ließe.



PD Dr. med. Wolfram HENN, geb. 1961 in Saarbrücken, ist seit 1990, zunächst als Ausbildungsstipendiat der Aktion Sorgenkind sowie als Stipendiat der Hedwig-Stalter-Stiftung (1991) im Institut für Humangenetik tätig. Von 1981 bis 1983 Jura- und Anglistikstudium in Saarbrücken. 1982 bis 1988 Medizinstudium in Homburg. 1988 Promotion über Chromosomenanomalien in Gliomen unter Prof. Dr. Zang. Seit 1995 Facharzt für Humangenetik. 1996 Habilitation über die Rolle des Chromosoms 7 in der Zellproliferation. Seit 1996 Projektleiter im SFB 399 „Molekularpathologie der Proliferation“ und Oberarzt an der Genetischen Beratungsstelle des Instituts für Humangenetik. Februar 1998 Calogero-Pagliarello Forschungspreis 1997 der Universität des Saarlandes.



PD Dr. med. Harry KOLLES, geb. 1961 in Saarbrücken, ist seit August 1992 wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Abteilung für Neuropathologie der Universitätsklinik des Saarlandes. Studium der Humanmedizin

von 1981 bis 1988 in Namur/Belgien und Homburg. 1989 Dr.-Eduard-Martin-Promotionspreis der Universität des Saarlandes mit einem onkologisch-epidemiologischen Thema. Seit 1996 Facharzt für Neuropathologie und Oberarzt der Abteilung. Ende 1996 Habilitation für Neuropathologie. Ab Frühjahr 1998 Leitender Arzt der Abteilung für Neuropathologie an der Landesklinik Brandenburg an der Havel.

Wissenschaftliche Schwerpunkte: Computereinsatz in der Pathologie. Klassifikation und Grading von Hirntumoren. Prognoseevaluierung onkologischer Erkrankungen.

Bisher untersuchten wir in einer prospektiven Studie [Teilergebnisse bei 16),17)] Kryostat-schnitte von 145 Meningeomen aller Grade histochemisch und zusätzlich mit den vorgenannten Methoden. Die besten Färbeergebnisse wurden mit Neufuchsin und Naphthol-AS-MX-Phosphat, pH 8,8, bei Raumtemperatur erzielt²⁰⁾.

Von 57 gewöhnlichen Meningeomen bzw. Subtypen zeigten 54 eine homogene Anfärbung des Tumorparchyms. Ganz im Gegensatz hierzu zeigten über 80% der intermediären (62/75) und 100% der anaplastischen Meningeome (13/13) einen kompletten Ausfall der Farbreaktion innerhalb größerer und gelegentlich auch kleinerer Tumoreareale oder im ganzen Tumorgewebe (Abb. 6+7). Die Blutgefäßendothelien zeigten in jedem Fall eine brillant-rote Farbreaktion und können

somit als endogene Positiv- und Qualitätskontrolle eingesetzt werden.

Die zytogenetischen Befunde, die in der Hälfte der untersuchten Fälle verfügbar waren, zeigten, dass der Verlust der alkalischen Phosphatase-Aktivität innerhalb der Tumorzellen bei 50% (16/32) der intermediären und bei 100% (5/5) der anaplastischen Meningeome tatsächlich zu einem Verlust von genetischem Material am kurzen Arm eines Chromosoms 1 (Abb. 9) korreliert war. Umgekehrt zeigte nur eines der enzymaktiven Meningeome diese zytogenetische Veränderung. Bei den verbliebenen ALPL-negativen Meningeomen wurden teils normale, teils auch komplexe Chromosomensätze mit Chromosomenzugewinnen oder -verlusten festgestellt.

Ausblick

Das ungewöhnliche an unseren bisherigen Ergebnissen ist, dass die alkalische Phosphatase in den Tumorzellen komplett ausfällt, obgleich die Tumorzellen über ein zweites lichtmikroskopisch intakt erscheinendes Chromosom 1 verfügen. Eine mögliche Erklärung dieses Phänomens wäre, dass eine homozygote Inaktivierung des ALPL-Gens durch eine lichtmikroskopisch nicht erkennbare Erbgutveränderung (Mutation bzw. Mikrodeletion) auf dem erhaltenen Chromosom 1p vorliegt. Ob das ALPL-Gen seine Funktion aufgrund seiner räumlichen Nähe zu einem noch nicht identifizierten Tumorsuppressorgen verliert oder aber bei Meningeomen möglicherweise selbst als Tumorsuppressorgen infrage kommt, muss zur Zeit noch offen bleiben. Entsprechende molekulare Analysen dieser Region sind im Gange (SFB 399: „Molekularpathologie der Proliferation“).

Wir bedanken uns bei den Mitarbeitern der Neurochirurgischen Klinik für die Asservierung von Frischgewebe bei Meningeomoperationen. Den Labormitarbeitern danken wir für die technische Unterstützung.

Literatur

- 1) Bello MJ, de Campos JM, Kusak ME, Vaquero J, Sarasa JL, Pestana A, Rey JA (1994) Allelic loss at 1p is associated with tumor progression of meningiomas. *Genes Chromosomes Cancer* 9: 296-298
- 2) Burger PC, Scheithauer BW. Atlas of Tumor Pathology. Tumors of the Central Nervous System. (1994) Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C., 277-286
- 3) Collins VP, Nordenskjöld M, Dumanski JP (1990) The molecular genetics of meningiomas. *Brain Pathol* 1: 19-24
- 4) Fischer W, Müller E (1970) Untersuchungen über die alkalische Phosphatase in Meningiomen.

Enzym Biol Clin Basel 11: 450458

- 5) Goldstein DJ, Rogers CE, Harris H (1980) Expression of alkaline phosphatase loci in mammalian tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 77: 2857-2860
- 6) Gomori G (1939) Microtechnical demonstration of phosphatase in tissue sections. *Proc Soc Exp Biol Med*;42: 23-26
- 7) Henn W, Cremerius U, Heide G, Lippitz B, Schröder JM, Gilsbach JM, Büll U, Zang KD (1995) Monosomy 1p is correlated with enhanced in vivo glucose metabolism in meningiomas. *Cancer Genet Cytogenet* 79: 144-148
- 8) Kepes JJ. Meningiomas. Biology, pathology, and differential diagnosis (1982) Masson, New York
- 9) Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW (1993) Histological Typing of Tumours of the Central Nervous System. Springer, Berlin & New York (und Kommentar: „The new WHO Classification of Brain Tumours“. In: *Brain Pathol* (1993) 3: 255-268)
- 10) Kolles H, Förderer W, Bock R, Feiden W (1993) Combined Ki-67 and Feulgen stain for morphometric determination of the Ki-67 labelling index. *Histochemistry* 100: 293-296
- 11) Kolles H, Niedermayer I, Schmitt Ch, et al (1995) Triple approach for diagnosis and grading of meningiomas: histology, morphometry of Ki-67/Feulgen stainings, and cytogenetics. *Acta Neurochir (Wien)* 137: 174-181
- 12) Kolles H, von Wangenheim A, Niedermayer I, Feiden W (1994) Computergestützte Graduierung von Hirntumoren. *Magazin Forschung der Universität des Saarlandes* 1/ 1994: 30-37
- 13) Kujas M (1993) Meningioma. *Curr Opin Neurol* 6: 882-887
- 14) Maier H, Öfner D, Hittmair A, Kitz K, Budka H (1992) Classic, atypical, and anaplastic meningioma: three histopathological subtypes of clinical relevance. *J Neurosurg* 77: 616-623
- 15) Niedermayer I, Kolles H, Zang KD, Feiden W (1996) Characterization of intermediate type (WHO „atypical“) meningiomas. *Clin Neuropathol* 15: 330-336
- 16) Niedermayer I, Feiden W, Henn W, Steilen-Gimbel H, Steudel WI, Zang KD (1997) Loss of alkaline phosphatase activity in meningiomas: a rapid histochemical technique indicating progression-associated deletions on the distal part of the short arm of chromosome 1. *J Neuropathol Exp Neurol* 56: 879-886
- 17) Niedermayer I, Kolles H, Henn W, Steudel WI, Zang KD, Feiden W (1997) Meningeome: Klassifikation und Grading. Übersicht. *Pathologie* 18: 353-358
- 18) Scheithauer BW (1990) Tumors of the meninges: proposed modifications of the World Health Organization classification. *Acta Neuropathol* 80: 343-354
- 19) Schneider BF, Shashi V, von Kapherr C, Golden WL (1995) Loss of chromosomes 22 and 14 in the malignant progression of meningiomas. A comparative study of fluorescence in situ hybridization (FISH) and standard cytogenetic analysis. *Cancer Genet Cytogenet* 85: 101-104
- 20) Stutte HJ (1967) Hexazotiertes Triamino-trityl-methanchlorid (Neufuchsin) als Kupplungssalz in der Fermenthistochemie *Histochemie* 8: 327-331
- 21) Zang KD (1982) Cytological and cytogenetical studies on human meningioma. Review Article *Cancer Genet Cytogenet* 6: 249-274
- 22) Zang KD, Singer H (1967) Chromosomal constitution of meningiomas. *Nature* 216: 84-85