

Aus dem Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie

der Universität Würzburg

Abteilung Neuroradiologie des Instituts für Röntgendiagnostik

Vorstand: Prof. Dr. László Solymosi

MR-Morphologie von Subentitäten des Medulloblastoms

nach der neuen WHO-Klassifikation von 2007

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Julia Schlereth
aus Waldfenster

Würzburg, September 2013

Referentin: Prof. Dr. med. Monika Warmuth-Metz
Koreferent: Prof. Dr. med. Paul-Gerhardt Schlegel
Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 18.07.2014

Die Promovendin ist Ärztin

Meiner Familie und insbesondere meinem Mann Andreas gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 WHO- Klassifikation von 2007	1
1.1.1 Klassisches Medulloblastom (KMB)	3
1.1.2 Desmoplastisches Medulloblastom (DMB)	3
1.1.3 Medulloblastom mit extensiver Nodularität (MBEN)	4
1.1.4 Großzelliges Medulloblastom (GMB)	4
1.1.5 Anaplastisches Medulloblastom (AMB)	5
1.2 Epidemiologie	5
1.3 Klinik	6
1.4 Bildgebung	6
1.4.1 Magnetresonanztomographie (MRT)	6
1.4.1.1 Lokalisation	6
1.4.1.2 Größe	7
1.4.1.3 T1- und T2 - Signalintensität und Signalhomogenität	7
1.4.1.4 Kontrastmittelaufnahme	7
1.4.1.5 Meningeose	7
1.4.1.6 Peritumorales Ödem	8
1.4.1.7 Hydrozephalus	8
1.4.1.8 Zysten	8
1.4.2 Computertomographie (CT)	9
2 Material und Methoden	10
2.1 Datenbank der HIT-2000-Studie	10
2.2 Patientenkollektiv	11
2.3 Untersuchungskriterien	13
3 Ergebnisse	16
3.1 Demographische Daten	16

3.1.1	Häufigkeit	16
3.1.2	Geschlecht	17
3.1.3	Alter bei Diagnose	17
3.2	Lokalisation.....	18
3.3	Tumorgröße.....	19
3.4	Tumorausdehnung.....	21
3.5	T1 - und T2 - Signalintensität und Signalhomogenität	22
3.6	Stärke und Volumen des Enhancements.....	25
3.7	Meningeose	26
3.8	Peritumorales Ödem	29
3.9	Randbegrenzung des Tumors.....	29
3.10	Hydrozephalus	30
3.11	Tumorzysten.....	31
3.12	Computertomographie	32
3.13	Besondere Merkmale einzelner Varianten	33
4	Diskussion.....	39
4.1	Demographische und bildmorphologische Charakteristika	39
4.1.1	Demographische Daten	39
4.1.2	Bildmorphologische Charakteristika	41
4.2	Merkmale einzelner Varianten	46
4.2.1	Extensiv-noduläres Medulloblastom	46
4.2.2	Desmoplastisches Medulloblastom	47
4.2.3	Das anaplastische Medulloblastom	48
4.2.4	Großzelliges Medulloblastom.....	49
5	Zusammenfassung	50

6 Anhang	52
6.1 Abkürzungsverzeichnis.....	52
6.2 Literaturverzeichnis.....	52
6.3 Abbildungsverzeichnis.....	57
6.4 Tabellenverzeichnis.....	57

1 Einleitung

Das Medulloblastom (MB) ist ein embryonaler Tumor und besteht aus undifferenzierten, neuroektodermalen Zellen. Bis zum Jahr 2007 wurde das MB deshalb mit anderen embryonalen Tumoren von der WHO unter dem Begriff PNET (primitiver neuroektodermaler Tumor) zusammengefasst [1-3]. Mit der vierten Auflage der WHO-Klassifikation wird das MB wieder als eigenständige Entität neben dem PNET geführt [4]. Das MB ist der häufigste maligne Hirntumor im Kindes und Jugendalter, seltener wird er bei Erwachsenen beobachtet [5].

Er wird als hochmaligner Tumor eingestuft und zeigt ein lokal aggressives, infiltrierendes Verhalten. Auch eine subarachnoidale Disseminierung in die Liquorräume ist häufig. MBs entsprechen dem Malignitätsgrad IV der WHO – Klassifikation [6].

Das MB gehört zu den Tumoren, bei denen in den letzten Jahrzehnten große Fortschritte in Therapie und Prognose erzielt wurden. Die Überlebensrate stieg von fast 0% zu Beginn der operativen Zeit auf inzwischen 50-70%. Dies liegt neben verbessertem OP-Management und adjuvanten Therapien auch an den Fortschritten in der neuroradiologischen Bildgebung [4].

Bei allen Hirntumoren ist die Magnetresonanztomographie (MRT) Mittel der Wahl in der Diagnostik. Die folgende Arbeit soll klären, ob sich die in der neuesten WHO (World Health Organization)-Klassifikation von 2007 histologisch definierten Subentitäten des MB auch bildmorphologisch unterscheiden lassen.

1.1 WHO-Klassifikation von 2007

Die internationale Klassifikation menschlicher Tumore wurde von der WHO 1956 mit dem Ziel initiiert, eine allgemein akzeptierte Klassifikation vorzulegen, die als Grundlage für epidemiologische Studien und klinische Versuche dienen soll [7]. Die Einteilung erfolgt auf histopathologischer Basis. Der zunehmende Fortschritt im Verständnis von Tumoren - besonders auf zytogenetischer und molekularer Ebene - erfordert eine regel-

mäßige Erneuerung der Klassifikation. Seit dem Jahr 2007 liegt die vierte Auflage der Klassifikation von Tumoren des zentralen Nervensystems vor [8]. Sie enthält mit dem anaplastischen MB (AMB) eine neue Variante des MB [7].

In der Klassifikation aus dem Jahr 2000 von Kleihues et al. [2] wird der Tumor in das klassische MB (KMB) und drei weitere Varianten unterteilt: desmoplastisches Medulloblastom (DMB), großzelliges Medulloblastom (GMB) und extensiv-noduläres Medulloblastom (MBEN). Das klassische MB ist am häufigsten, gefolgt von der desmoplastischen Variante, die auch als nodulärer Typ bezeichnet wird. Histologische Ähnlichkeiten zum DMB finden sich beim MBEN. Dieser, vor allem bei sehr jungen Kindern vorkommenden, Variante wird eine besonders gute Prognose zugeschrieben. In der Klassifikation von 2000 erstmals geführt wird das großzellige MB mit einer extrem schlechten Aussicht auf Heilung. Diese Variante stellt sich als unscharf definiert heraus. Obwohl bei allen Varianten Anteile von Anaplasie vorkommen können, finden sich beim großzelligen MB besonders häufig ausgedehnte anaplastische Anteile [9]. Oft wird das großzellige MB deshalb in Studien unter dem Sammelbegriff „Großzellig-anaplastisch“ geführt. Vor der Klassifikation aus dem Jahr 2007 haben Standards zur Trennung der beiden Varianten gefehlt. Infolgedessen existieren nur wenige Untersuchungen bezüglich der Häufigkeit oder anderer klinischer Faktoren dieser beiden Varianten [10].

In der aktuellen Klassifikation von 2007 wird das anaplastische MB zum ersten Mal als eigenständige Variante genannt. Ihr wird eine hohe Aggressivität mit einer starken Metastasierungstendenz zugeschrieben. Dementsprechend ist auch die Überlebensrate niedriger [9-13].

Die Neueinteilung von 2007 beruht auf der Erkenntnis, dass es sich beim MB um einen heterogenen Tumor mit verschiedenen histopathologischen und molekularen Varianten handelt. Diese unterscheiden sich in ihrem klinischem Verhalten, sodass die Klassifikation Einfluss auf Therapie und Prognose hat [14]. Jede Therapie, bei jungen Kindern im Besonderen die Bestrahlung, kann Sekundärfolgen (in Form kognitiver und endokriner Defizite) hinterlassen. Deshalb muss die Behandlung dem individuellen Risiko angepasst werden [6, 14-19]. Bisher findet die Risikostratifizierung aufgrund klinischer Pa-

parameter (Alter des Patienten, Resektionsausmaß, Metastasen) statt [4]. Doch es wird immer deutlicher, dass auch die histopathologische Einteilung hilfreich bei der Einschätzung der Prognose sein kann [9].

1.1.1 Klassisches Medulloblastom (KMB)

Das KMB ist mit bis zu 70% die häufigste unter den fünf Varianten und tritt bevorzugt bei Kindern zwischen 3 und 16 Jahren auf [14, 20]. Histologisch zeichnet sie sich durch dicht gepackte Zellen mit runden bis ovalen Kernen aus. In 40% der Fälle finden sich neuroblastische Rosetten, sogenannte Homer-Wright Rosetten, die mit hoher mitotischer Aktivität sowie nukleären Pleomorphismen einhergehen [4]. Häufig treten Apoptosen und Nekrosen auf. Dahingegen sind Mitosen nur in etwa 25% der Tumorzellen anzutreffen. Ebenso selten kommen vaskuläre Proliferationen, Kalzifikationen oder massive Einblutungen vor [2].

1.1.2 Desmoplastisches Medulloblastom (DMB)

Aufgrund der nodulären, retikulin-freien Zonen wird das desmoplastische MB häufig als nodulärer Typ bezeichnet. Die sogenannten „blassen Inseln“ werden von dichtgepackten, hochproliferativen Zellen umgeben, die ein dichtes, interzelluläres Retikulinfaser-Netzwerk produzieren [4, 21]. Dieses Muster kann auch rein fokal auftreten. Ein vermehrtes Auftreten von Kollagen- und Retikulinfasern ist nicht ausreichend, um als desmoplastisches Medulloblastom eingestuft zu werden [4]. Die relativ geringe Anzahl an Mitosen, Nekrosen und Pleomorphismen im Vergleich zur klassischen Variante lassen sich gut mit der besseren Prognose vereinbaren [22-24].

Charakteristisch ist das Auftreten in zwei verschiedenen Altersgipfeln. Zum einen sind Kinder unter drei Jahren betroffen, zum anderen ist das desmoplastische MB typisch für junge Erwachsene, vorwiegend ab dem 20. Lebensjahr [14, 25]. Bezüglich der Prognose gibt es verschiedene Studien mit zum Teil kontroversen Ergebnissen. Das bessere Outcome desmoplastischer MBs in der frühen Kindheit wird in verschiedenen Studien

nachgewiesen [6, 25, 26]. Ältere Studien hingegen stellen insbesondere bei Erwachsenen keinen signifikanten Unterschied in der Prognose fest [9, 23, 24, 27].

Bei jungen Erwachsenen, seltener bei jungen Kindern, ist diese Variante bevorzugt in den Kleinhirnhemisphären lokalisiert [28, 29].

1.1.3 Medulloblastom mit extensiver Nodularität (MBEN)

Diese Variante ist der desmoplastischen ähnlich und wird in manchen Studien als Variante des desmoplastischen MB geführt. Es wurde früher als zerebelläres Neuroblastom bezeichnet [7]. Die Abgrenzung zur desmoplastischen Variante entsteht durch ausgedehntere retikulin-freie Zonen, in denen sich kleine Zellen mit runden Kernen finden. Dies führt zu einer lobulären Architektur. Die internodulären, retikulin-reichen Anteile, die bei der desmoplastischen Variante dominieren, sind deutlich reduziert [4, 30].

Sehr kleinen Kinder mit MB wird eine eher ungünstige Prognose zugeschrieben, die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei etwa 30% [30, 31]. Die Ausnahme bildet das extensiv-noduläre MB. Diese Variante tritt fast ausschließlich bei Kindern unter 3 Jahren auf. Bei geringer Metastasierungstendenz, aber auch bei Vorliegen einer Disseminierung, wird ihr eine besonders gute Prognose bescheinigt [30, 32]. Das MBEN gilt als chemosensibel, sodass eine alleinige Chemotherapie oft ausreichend ist. Die Radiotherapie kann bei den meisten kleinen Kindern mit MBEN vermieden werden [30, 33].

1.1.4 Großzelliges Medulloblastom (GMB)

Erstmals aufgeführt wird das großzellige MB in der WHO Klassifikation von 2000 [2]. Bis zur Klassifikation von 2007 gab es Unklarheiten hinsichtlich der Abgrenzung zur anaplastischen Variante.

Mit einem Anteil von 2-4 % der MBs ist diese Variante selten und mit einer sehr schlechten Prognose verknüpft. Eine Ursache liegt in der häufigen Disseminierung in den Liquorraum, trotz Radio- und Chemotherapie [3, 4, 11, 20, 34-36]. Histologisch zeichnet sie sich durch monomorphe Zellen mit großen, runden Kernen mit prominenten Nukleoli sowie, in variablem Ausmaß, durch eosinophiles Zytoplasma aus. Den Zellen

fehlt Festigkeit und man findet große Bereiche mit Mitosen, Apoptosen und Nekrosen [4, 11, 35]. Durch das ausgedehnte Auftreten von Anaplasien ergeben sich Ähnlichkeiten zur anaplastischen Variante und erschweren zugleich eine klare Trennung. Beide Varianten sind selten, sodass sie in manchen Studien gemeinsam als großzellig-anaplastisches MB zusammengefasst werden [11, 12].

1.1.5 Anaplastisches Medulloblastom (AMB)

Fast alle Varianten des MB weisen einen gewissen Grad an Anaplasie auf. Bei der anaplastischen Variante sind diese Veränderungen besonders ausgeprägt und ausgedehnt [4, 7]. Eine hohe mitotische Aktivität, oft mit atypischen Formen, deutliche Pleomorphismen sowie ineinander geschlungene Zellen, sind histopathologisch kennzeichnend. Gehäuft finden sich Apoptosen. Treten diese Kennzeichen nur in begrenzten Bereichen auf, ist dies nicht ausreichend für die Diagnose eines anaplastischen MB [4]. Dieser Variante wird ein aggressives Verhalten zugeschrieben, verbunden mit einer schlechten Prognose [9, 11], die von klinischen Risikofaktoren abhängig zu sein scheint [10].

1.2 Epidemiologie

Das MB ist mit 30-40% der häufigste bösartige kindliche Hirntumor im Kindes- und Jugendalter [37-39]. Häufiger findet sich in der hinteren Schädelgrube nur das gutartige pilozytische Astrozytom [40].

Die jährliche Inzidenz wird auf 0,5 pro 100.000 Kinder unter 15 Jahren geschätzt [4]. Bei Erstmanifestation liegt der Altersgipfel bei einem Mittelwert von 7 Jahren, wobei 70% der MB bei Kindern unter 16 Jahren auftreten [4]. Seltener tritt der Tumor auch bei Erwachsenen auf, die meisten sind zwischen 20 und 40 Jahre alt [4, 37]. In diesem Fall handelt es sich sehr oft um den desmoplastischen Typ.

Mit 65% ist das männliche Geschlecht häufiger betroffen [4].

1.3 Klinik

Das MB als aggressiven Tumor kennzeichnet ein kurzer Krankheitsverlauf. Klinische Beschwerden bestehen im Durchschnitt weniger als 3 Monate [37].

Die bevorzugte Lage des Tumors im Kleinhirnwurm - in Kombination mit seinem aggressiven Wachstum - führt häufig zu einem Verschluss des vierten Ventrikels. Infolgedessen kommt es zu einer intrakraniellen Drucksteigerung und konsekutiv zu einem Hydrozephalus. Häufige Symptome sind dabei morgendliches Erbrechen, Übelkeit, Kopfschmerzen und Lethargie. Zusätzlich können auch Kleinhirnzeichen wie Ataxie, gestörtes Gangbild, Nystagmus oder Dysdiadochokinese auftreten [4, 41].

1.4 Bildgebung

Goldstandard in der Bildgebung ist das MRT. Entscheidend ist, die gesamte kraniospinale Achse abzubilden, um spinale Metastasen erfassen zu können. Die Bildgebung ist somit ein wichtiges Mittel der Risikostratifizierung. Essentiell ist sie zur Therapieplanung und Abklärung von Differentialdiagnosen [38].

Sie ist jedoch nicht spezifisch und kann eine histologische Abklärung nicht ersetzen.

1.4.1 Magnetresonanztomographie (MRT)

1.4.1.1 Lokalisation

Die Hauptmasse des Tumors liegt in den meisten Fällen im Kleinhirnwurm. Von dort kann er die Kleinhirnhemisphären, den Hirnstamm oder den vierten Ventrikel infiltrieren [4, 42]. Möglich ist auch ein Ursprung im 4. Ventrikel ohne jegliche Beziehung zum Kleinhirnwurm [40]. Eine Lokalisation weiter lateral in den Hemisphären ist eher bei Jugendlichen und Erwachsenen zu finden [43, 44]. Die klassische Variante hingegen tritt nur zu etwa 12.5% in den Hemisphären auf [22, 45].

Die Lagebeziehung zum Kleinhirnwurm ist besonders gut in der sagittalen Schnittführung zu erkennen [40, 46].

1.4.1.2 Größe

Die Tumorgöße ist variabel und oftmals von der Lokalisation abhängig. Tumore, die im oberen Kleinhirnwurm entstehen, sind häufig kleiner, da sie schneller zu Symptomen führen und somit früher entdeckt werden [38]. Die Tumorgöße berechnet sich aus den Ausmessungen (in mm) in verschiedenen Schichten nach folgender Formel: axial x coronar x sagittal /2.

1.4.1.3 T1- und T2-Signalintensität und Signalhomogenität

Im T2-Bild stellt sich der solide Teil des Tumors überwiegend hyper- bis isointens zur Kleinhirnrinde dar und zeigt ein heterogenes Erscheinungsbild.

Im T1-gewichteten Bild findet sich ein überwiegend hypo - bis isointenser, heterogener Tumor [38].

1.4.1.4 Kontrastmittelaufnahme

Die Kontrastmittelaufnahme ist unspezifisch und variabel [38, 47]. Das Vorhandensein oder die Abwesenheit der Kontrastmittelaufnahme ist ohne prognostische Bedeutung, auch ergibt sich in der bisherigen Literatur aus der Art der Kontrastmittelaufnahme kein Hinweis auf den Subtyp [28, 48].

Keine Kontrastmittelaufnahme gilt als atypisch [44]. In der Regel reichert über die Hälfte des Tumorumens meist inhomogen Kontrastmittel an [40].

Mithilfe des Kontrastmittels (KM) können Tumordinfiltrate eventuell von einem Ödemsaum unterschieden werden [47].

1.4.1.5 Meningeose

Metastasen finden sich bei Bühring et al. [38] in etwa 30% bei Erstdiagnose. Ähnliche Prozentwerte werden auch in anderen Veröffentlichungen genannt [43, 49].

Die Meningeose ist ein wichtiger Prognosefaktor. Die Einteilung der Metastasierung erfolgt nach der Klassifikation von Chang (siehe Tabelle 2 und 3). Mit subarachnoidaler Metastasierung ist die Prognose ungünstiger [5, 38].

Häufig kommt es zu einer Metastasierung in die Liquorräume des Kopfes und /oder der Wirbelsäule. Eine spinale Meningeose kann auf den MRT-Bildern nach Kontrastmittelgabe "zuckergussartig" aussehen. [50]. Kleine Metastasen können manchmal nicht eindeutig erkannt werden, deshalb ist die Gabe von Kontrastmittel zum sicheren Nachweis erforderlich. Metastasen des MB können ein zum Primärtumor unterschiedliches Enhancement zeigen und knotig oder bandartig in der weichen Hirnhaut liegen [38]. Am besten zu erkennen sind sie in der T1-Wichtung nach Kontrastmittelgabe.

1.4.1.6 Peritumorales Ödem

Ein peritumorales Ödem kann variabel vorhanden sein [38, 39]. Bei perifokalem Ödem ist die klare Abgrenzung des Tumors vom umliegenden gesunden Gewebe erschwert [46]. Meist wird das MB als gut begrenzter Tumor beschrieben [39, 47].

1.4.1.7 Hydrozephalus

Die Schwere eines Hydrozephalus korreliert nicht mit der Größe des Tumors, wesentlich entscheidender ist seine Lage [38]. Liegt er in der Nähe des vierten Ventrikels, nimmt die Wahrscheinlichkeit einer Einengung der Liquorwege zu. Ein Hydrozephalus kann unterschiedlich stark ausgeprägt sein und eine klinische Notfallsituation darstellen [37, 38].

1.4.1.8 Zysten

Im MRT zeigt sich das MB oft als heterogener Tumor, bedingt durch Zysten, Einblutungen und unregelmäßige Kontrastmittelaufnahme [38, 47]. Zur Häufigkeit von Zysten finden sich unterschiedliche Aussagen, die von 35% bis zu 75% reichen. Häufig sind sie klein und können in unterschiedlicher Anzahl vorkommen [38, 40, 44].

1.4.2 Computertomographie (CT)

Im nativen CT des Schädels stellt sich das Medulloblastom in seinen soliden Anteilen als iso- bis hyperdenser, glatt begrenzter Mittellinientumor mit perifokalem Ödem dar [29, 37], der KM meist inhomogen aufnimmt [29]. Kalzifizierungen lassen sich am besten im CT darstellen, sind für das MB aber untypisch und finden sich in nur etwa 20% [29].

In der Literatur finden sich nur wenige Untersuchungen, die der Fragestellung nachgehen, ob einzelne Subentitäten besondere bildmorphologische Merkmale aufweisen.

Für den extensiv-nodulären Typ sind Merkmale bekannt. Ein „Trauben-ähnliches“-Bild scheint charakteristisch. In manchen Arbeiten wird es auch als tubulär bezeichnet [30, 32, 33, 39, 51]. Zu erkennen ist dieses Muster sowohl auf CT- als auch MRT-Bildern. Es ist ein Spiegelbild der extremen Differenzierung der Tumorzellen in ein noduläres Erscheinungsbild. Giangaspero et al. [30] beschreibt neben einer deutlich hypointensen Darstellung in der T2-Wichtung in gut der Hälfte der MBEN eine große Zyste.

Die desmoplastische Variante tritt besonders bei jungen Erwachsenen auf und liegt bevorzugt in den Hemisphären [28, 29].

Auf dem Kongress der "International Society of Pediatric Neurooncology" (ISPNO) 2010 in Wien ist ein sogenanntes „Honigwabenmuster“ des anaplastischen Medulloblastoms vorgestellt worden [52, 53], das ein retikuläres Enhancement des Tumors beschreibt.

2 Material und Methoden

2.1 Datenbank der HIT-2000-Studie

Kinder und Jugendliche mit der Erstdiagnose eines PNET/ MB oder Ependymom werden derzeit in der multizentrischen Therapieoptimierungsstudie HIT-2000 der Fachgesellschaft GPOH (Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie) behandelt. Die Studienzentrale war von 2000-2008 an der Universitätskinderklinik Würzburg angesiedelt. Seit 2008 befindet sie sich an der Universitätskinderklinik Hamburg. Die Abteilung für Neuroradiologie der Julius-Maximilians-Universität Würzburg ist als Referenzzentrum für Neuroradiologie für die zentrale studiengerechte Beurteilung der Bilddaten aller an einer Studienzentrale angebundenen Hirntumorpatienten in Deutschland und dem deutsch sprechenden europäischen Ausland zuständig.

Ziel der Therapieoptimierungsstudie ist es, allen Patienten in Deutschland, Österreich und der deutschsprachigen Schweiz mit PNET/ Medulloblastom oder Ependymom die bestmögliche risikoadaptierte Therapie zu bieten. Grundlage für die Therapiepläne und Risikostratifizierungen sind die Vorgängerstudien HIT'91 und HIT-SKK'87 und -'92. In der HIT-2000-Studie sind alle Kinder, eingeteilt in Altersgruppen über und unter 4 Jahre, erfasst. Eingangskriterien sind neben der erforderlichen Histologie inklusive Referenzbegutachtung die Primärlokalisation (intrakraniell, außer im Hirnstamm) sowie eine Erstdiagnose (es darf sich nicht um ein Tumor-Rezidiv handeln). Aufgenommen werden Patienten bis zum Alter von 21 Jahren. Eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie ist erforderlich. Ausschlusskriterien sind neben einer Schwangerschaft ein Zweitmalignom oder eine bereits erhaltene Chemo- oder Strahlentherapie. Es dürfen keine Nebenerkrankungen bestehen, die Auswirkungen auf die Therapie haben. Zusätzlich muss die studienspezifische Diagnostik vollständig durchgeführt worden sein. Sind alle Kriterien erfüllt, so werden die Patienten als Studienpatienten betrachtet. Liegen Ausschlusskriterien vor oder wird eine protokollmäßige Therapie nicht durchgeführt, so werden die Patienten als Beobachtungspatienten geführt [5].

Die Therapieempfehlungen erfolgen risikoadaptiert. Die Einteilung in Therapiezweige erfolgt anhand der Histologie (Medulloblastom, CNS PNET oder Ependymom II° oder III°), des Alters bei Erstdiagnose (jünger oder älter als vier Jahre) sowie anhand des Metastasierungsstadiums (M0-M4). Vervollständigt wird die risikoadaptierte Gruppenzuordnung durch Referenzbeurteilungen in den Bereichen Neuropathologie, Neuroradiologie und Liquordiagnostik.

2.2 Patientenkollektiv

629 Patienten mit MB, dessen histologischer Subtyp gemäß der WHO Klassifikation von 2007 im Referenzzentrum für Neuropathologie in Bonn bestimmt worden ist, bilden die Grundlage dieser Arbeit. Ihre Daten werden mit der HIT-2000 Datenbank des neuro-radiologischen Referenzzentrums in Würzburg abgeglichen. Die ausgewerteten Patientendaten in dieser Arbeit beziehen sich auf die Jahre 2000-2009 und sind retrospektiv aus der HIT-2000 Datenbank des neuroradiologischen Referenzzentrums in Würzburg zusammengetragen worden.

Für die Auswertung dieser Arbeit ist es nicht erheblich, ob die Patienten Studien- oder Beobachtungspatienten sind.

Aufgrund der jeweils geringen Gruppengrößen werden alle vorhandenen Bilder der extensiv-nodulären, großzelligen, anaplastischen und anaplastisch-großzelligen MB erneut nach den standardisierten Bildkriterien der HIT-2000-Studie gemeinsam mit Frau Prof. Dr. Warmuth-Metz beurteilt.

Aufgrund der großen Anzahl von klassischen und desmoplastischen MB wird eine stichpunktartige Neuüberprüfung der Datenbankangaben einer begrenzten Zahl von Patienten vorgenommen. Hierzu werden für beide Varianten alphabetisch die ersten 20 Patienten ausgewählt (6% der klassischen und 27% der desmoplastischen MBs) und die Exaktheit der bereits im Rahmen der Routinebeurteilung erstellten Datenbankeinträge überprüft. Alle unklaren oder fehlenden Daten werden nacherhoben. Nachdem sich keine relevanten Änderungen erkennen lassen, werden die bereits erhobenen Daten der

restlichen Patienten mit klassischem und desmoplastischem MB aus der referenzradiologischen Datenbank zur weiteren Auswertung herangezogen.

Zusätzlich zur früheren Routineevaluation wird bei allen nachbeurteilten Bildern auf besondere bildmorphologische Kriterien einzelner Varianten geachtet.

Nur gut beurteilbare digitalisierte MRTs können zur Auswertung verwendet werden. Nachdem alle Patienten ohne adäquate präoperative Bildgebung und ohne eindeutige Bestimmung des pathologischen Subtyps nach der WHO-Klassifikation von 2007 durch das neuropathologische Referenzzentrum ausgeschlossen worden sind, bleiben für die folgende Auswertung 484 der ursprünglich 629 Patienten übrig.

Die Bilder liegen zum Großteil digitalisiert als DICOM Datensatz auf CD vor. Ältere Aufnahmen sind teilweise nur in Form von digitalisierten Filmen vorhanden. Die Bildbeurteilung erfolgt an einer Macintosh-Workstation® (Apple, Cupertino, USA) mit dem Bildbetrachtungsprogramm Osirix Pro® (Aycan Digitalsysteme GmbH, Würzburg, Deutschland).

Die Ergebnisse werden in einer Access ®-Datenbank (Microsoft, Redmond, USA) gespeichert. Ausgewertet wird mithilfe des Tabellenkalkulationsprogrammes Excel® (Microsoft, Redmond, USA).

Die statistischen Daten werden mithilfe des SigmaStat 2.2 ® Programms (Systat Software, San Jose, USA) erhoben und ausgewertet. Auf statistische Signifikanz zwischen den einzelnen Varianten werden die Kriterien Alter und Größe untersucht.

Für den Vergleich mehrerer Varianten wird der Kruskal-Wallis-Test eingesetzt. Hier zeigt sich sowohl bei Alter, als auch Tumorgröße ein signifikanter Unterschied in den Medianwerten. Mithilfe der Dunn's Method werden die Varianten einzeln miteinander verglichen und diejenigen bestimmt, bei denen ein statistisch signifikanten Unterschied vorhanden ist. Diese Gruppen werden weiter ausgewertet. Für den Vergleich von 2 Gruppen wird dafür bei Normalverteilung der "t-test ", bei nicht normalverteiltem Kollektiv der "Mann-Whitney-Rank-Sum-Test" eingesetzt. Als statistisch signifikant gilt ein Wert von $p < 0,01$ im Mann-Whitney-Rank-Sum-Test und im t-test Test sowie von $p < 0,05$ bei der Dunn's Method.

2.3 Untersuchungskriterien

Anhand der Ergebnisse der neuropathologischen Untersuchungen werden 5 Gruppen mit den verschiedenen histologischen Varianten gebildet. Zusätzlich zu den Varianten der WHO-Klassifikation von 2007 gibt es eine Gruppe mit anaplastisch-großzelligen MBs (A/G-MB), da nicht für alle Tumore die Trennung in entweder „anaplastisch“ oder „großzellig“ zum Auswertungszeitpunkt vorliegt.

Die für die HIT-2000-Studie gewählten standardisierten Bildkriterien werden quantitativ erfasst. Zusätzlich werden demographische Daten ausgewertet. Sowohl bei Alter als auch bei Tumorgröße wird jeweils der Median der einzelnen Varianten berechnet. Die Auswertungskriterien werden absolut und prozentual zwischen den Gruppen verglichen. Das HIT-2000 Studienprotokoll fordert für ein vollständiges Staging ein kraniales und spinales MRT vor und nach Gabe von Kontrastmittel (KM) in befriedigender diagnostischer Qualität. Nicht in allen Fällen ist die Beurteilung aller Kriterien der Bildevaluation pro Patient möglich, weil beispielsweise manche Sequenzen durch Artefakte nicht beurteilbar sind oder nicht durchgeführt worden sind.

Nur in wenigen Fällen kann auf CT-Aufnahmen zurückgegriffen werden.

Zusätzlich zu den bereits in der Routineauswertung erhobenen Kriterien wird in dieser Arbeit gezielt nach besonderen bildmorphologischen Mustern gesucht, die möglicherweise charakteristisch für bestimmte Varianten sein könnten, wie z.B. das bereits genannte tubuläre Enhancement bei extensiv-nodulären Medulloblastomen. Die MRTs nach KM-Gabe werden zusätzlich auf das Vorhandensein des sogenannten "Honigwabenmusters" im Sinne eines retikulären Enhancements untersucht. Auffällig bei Durchsicht ist eine den Tumor entweder partiell oder vollständig einnehmende homogene Signalintensität im T2-Bild, die in dieser Arbeit als Milchglasaspekt bezeichnet wird. Ein noduläres Enhancement fällt beim desmoplastischen Subtyp ins Auge.

Eine Übersicht der berücksichtigten Untersuchungskriterien gibt Tabelle 1.

Die Klassifikation der Metastasierung und die Tumorausdehnung nach Chang [54] sind in den Tabellen 2 und 3 dargestellt.

Tabelle 1: Untersuchungskriterien

Demographische Daten	MRT	CT
Häufigkeit	Lokalisation	Dichte
Alter	Tumorgröße	Kalk
Geschlecht	Tumorausdehnung	
	T1-/T2 - Verhalten	
	Enhancement	
	Meningeose	
	Ödem	
	Tumorbegrenzung	
	Hydrozephalus	
	Zysten	
	Honigwabenmuster	
	tubuläres Enhancement	
	Milchglasaspekt	
	noduläres Enhancement	

Tabelle 2: Klassifikation des Tumorstadiums nach Chang [54]

Tumorgröße/ -ausdehnung	
T1	Tumordurchmesser < 3cm; begrenzt auf den Kleinhirnwurm, das Dach des 4. Ventrikels oder eine Kleinhirnhemisphäre
T2	Tumordurchmesser ≥ 3cm; dringt in eine Nachbarstruktur (z.B. Kleinhirnschenkel) ein oder füllt den 4. Ventrikel teilweise aus
T3a	Der Tumor dringt in 2 Nachbarstrukturen ein oder füllt den 4. Ventrikel vollständig aus mit Ausdehnung zum Aquädukt, Foramen Magendi oder Foramen Luschkae und Hydrozephalus internus

T3b	Der Tumor füllt den 4. Ventrikel vollständig aus und infiltriert den Hirnstamm/ Boden des 4. Ventrikels
T4	Ausdehnung jenseits des Aquäduktes bis ins Mittelhirn oder in den 3. Ventrikel oder Ausdehnung bis zum oberen Halsmark

Tabelle 3: Klassifizierung der Metastasierung nach Chang [54]

M0	Kein Anhalt für Metastasen
M1	Mikroskopischer Tumorzellnachweis im Liquor
M2	Makroskopische Metastasen im cerebellären und/oder cerebralen Subarachnoidalraum und/oder supratentoriellen Ventrikeln
M3	Makroskopische Metastasen im spinalen Subarachnoidalraum
M4	Metastasen außerhalb des Zentralnervensystems

3 Ergebnisse

3.1 Demographische Daten

3.1.1 Häufigkeit

Insgesamt sind 484 Patienten mit Medulloblastom erfasst.

Den größten Anteil stellt das klassische Medulloblastom mit 356 Patienten (74%), gefolgt vom desmoplastischen Typ mit 75 Patienten (16%). Bei 15 Patienten (3%) kann ein MBEN diagnostiziert werden. Ein anaplastisches MB findet sich bei 12 Patienten (3%) und tritt damit etwas häufiger auf als das großzellige MB mit 7 Patienten (1%). Die anaplastisch-großzellige Variante macht mit 19 Patienten knapp 4% aus. [Abb. 1]

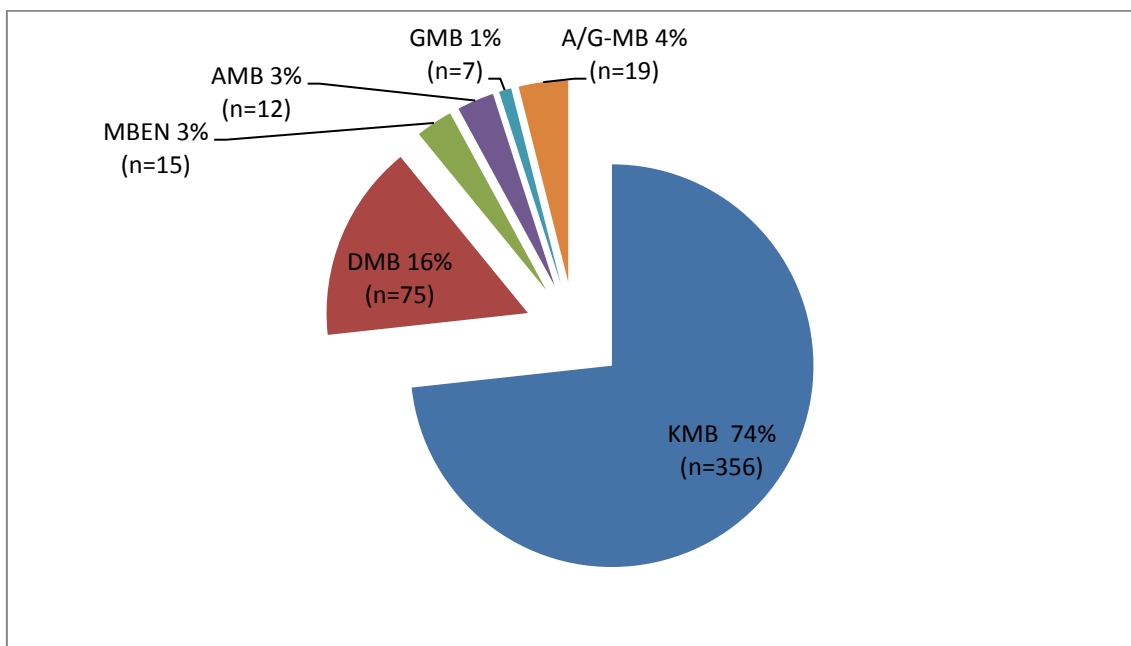


Abbildung 1: Häufigkeitsverteilung der einzelnen Varianten (Zeitraum: 2000-2009; n=484)

KMB = klassisches Medulloblastom;
DMB = desmoplastisches Medulloblastom;
MBEN = Medulloblastom mit extensiver Nodularität;
GMB = großzelliges Medulloblastom;
AMB = anaplastisches Medulloblastom,
A/G- MB = anaplastisch-großzelliges Medulloblastom

3.1.2 Geschlecht

Es überwiegt bei allen Varianten das männliche Geschlecht mit einer Verteilung von m:w = 2:1. Dabei heben sich die Gruppen der desmoplastischen und anaplastisch-großzelligen MBs mit einem Verhältnis von m:w = 3:1 leicht ab. Die großzellige Variante weist ein fast ausgeglichenes Geschlechterverhältnis auf.

3.1.3 Alter bei Diagnose

Große Unterschiede zeigen sich in der Altersverteilung. Beim extensiv-nodulären MB liegt der Median bei einem Jahr, gefolgt vom großzelligen MB mit 4 Jahren. Die übrigen Varianten weisen einen Median von 6-7 Jahren auf.

Die Streuung der Altersverteilung ist beim klassischen MB am breitesten. Die jüngste Patientin ist im Alter von einem Tag erkrankt. Der älteste Patient ist 21 Jahre alt. Das entspricht der Altersobergrenze der Studie. Ansonsten kommen sehr junge Patienten mit einem Alter von 1-2 Jahren bei allen Varianten vor. Bei Kindern mit MBEN ist keines älter als 3 Jahre. Bei den übrigen Varianten liegt das maximale Alter zwischen 14 und 19 Jahren. [Tabelle 4]

Tabelle 4: Altersverteilung (in Jahren)

Alter	KMB (n=356)	DMB (n=75)	AMB (n=12)	A/G-MB (n=19)	GMB (n=7)	MBEN (n=15)
Minimum	0	1	2	1	2	0
Maximum	21	19	16	19	14	3
Median	7	7	6	6	4	1

Es ergibt sich ein signifikanter Altersunterschied zwischen dem MBEN und allen anderen Varianten ($p < 0,001$).

Keine signifikante Differenz besteht zwischen desmoplastischem und jeweils klassischem MB ($p= 0,610$) und großzelligem MB ($p= 0,198$). Der Unterschied zwischen klassischer und großzelliger Variante ($p= 0,065$) ist zwar nicht signifikant, jedoch lässt eine Tendenz in diese Richtung erkennen. [Tabelle 5]

Tabelle 5: Statistische Auswertung Altersunterschied (t-test, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test)

Signifikante Altersunterschiede		
MBEN	GMB	$p= 0,002$
MBEN	A/G-MB	$p< 0,001$
MBEN	KMB	$p< 0,001$
MBEN	AMB	$p< 0,001$
MBEN	DMB	$p< 0,001$
Nicht signifikante Altersunterschiede		
DMB	KMB	$p= 0,610$
DMB	GMB	$p= 0,198$
KMB	GMB	$p= 0,065$

3.2 Lokalisation

Bei der Lokalisation wird unterschieden zwischen Kleinhirnwurm, viertem Ventrikel, Kleinhirnwurm und viertem Ventrikel, sowie den Kleinhirnhemisphären. Eine supratentorielle Lokalisation findet sich definitionsgemäß in keinem Fall.

Mit über 90% infiltrieren fast alle Varianten am häufigsten sowohl den Kleinhirnwurm (KH-Wurm) als auch den vierten Ventrikel. Lediglich die desmoplastische (55%) und die extensiv-noduläre (80%) Variante sind in diesen beiden Strukturen geringfügig seltener anzutreffen.

Das DMB entwickelt sich - im Gegensatz zu anderen Varianten - häufig (28%) in den Kleinhirnhemisphären (KH-Hemisphären). Zu geringeren Prozentsätzen finden sich dort auch MBEN (7%), anaplastischen MB (8%), sowie 3% der Fälle an klassischen MBs. Eine auf den Kleinhirnwurm beschränkte Ausdehnung findet sich bei DMB zu 17%, gefolgt von der extensiv-nodulären Variante (13%) und der anaplastisch-großzelligen (5%). Nur 4% der klassischen MBs sind auf den Kleinhirnwurm begrenzt. Anaplastische und großzellige MBs finden sich nie ausschließlich im Kleinhirnwurm.

Eine Lage nur im vierten Ventrikel kommt bei keinem MB vor. [Tabelle 6]

Tabelle 6: Lokalisation

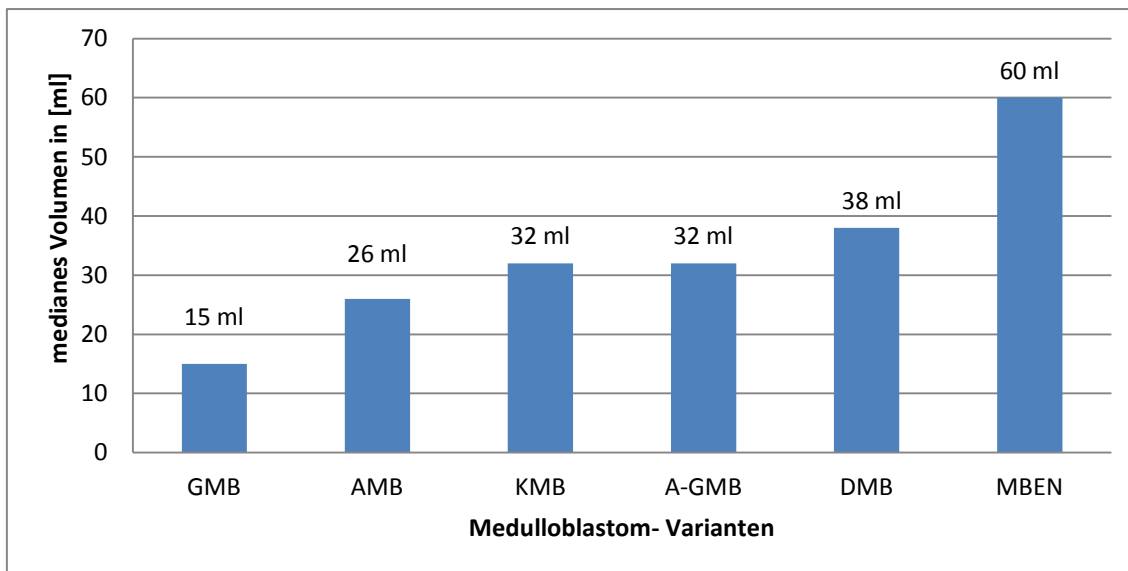
Lokalisation	KMB (n=356)	DMB (n=75)	AMB (n=12)	A/G-MB (n=19)	GMB (n=7)	MBEN (n=15)
KH-Wurm	4%	17 %	0%	5%	0%	13%
KH-Wurm IV.Ventrikel	93%	55%	92%	95%	100%	80%
IV. Ventrikel	0%	0%	0%	0%	0%	0%
KH- Hemisphäre	3%	28%	8%	0%	0%	7%

3.3 Tumorgröße

Der Median der Tumorumfänge liegt zwischen 15 ml bei der großzelligen Variante und 60 ml beim MBEN. Ähnlich große Volumina weisen das klassische und anaplastisch-großzellige MB auf (jeweils 32 ml im Median). Der Median der Tumorumfänge der

desmoplastischen Variante beträgt 38 ml, der der anaplastischen 26 ml. Eine Übersicht gibt Tabelle 7.

Tabelle 7: Tumolvolumen



In der statistischen Auswertung ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den MBEN und den übrigen Varianten. Als signifikant erweist sich ferner die Volumendifferenz zwischen desmoplastischer und großzelliger Variante ($p= 0,003$). Letztgenannte ist auch im Vergleich zum klassischen MB signifikant kleiner ($p= 0,023$).

Die Volumina des desmoplastischen MB unterscheiden sich weder zur anaplastischen ($p= 0,052$) noch zur anaplastisch-großzelligen Variante ($p= 0,086$) signifikant. Auch der Vergleich von anaplastischem und klassischem MB ($p= 0,368$) zeigt keine signifikanten Volumendifferenzen. [Tabelle 8]

**Tabelle 8: Statistische Auswertung Volumendifferenz
(t-test; Mann-Whitney-Rank-Sum-Test)**

Signifikante Volumendifferenz		Nicht signifikante Volumendifferenz	
MBEN/ GMB	p= 0,004	DMB/ AMB	p= 0,052
MBEN/ AMB	p= 0,004	DMB/A-GMB	p= 0,086
MBEN/A-GMB	p= 0,001	KMB/ AMB	p= 0,368
DMB/ GMB	p= 0,003		
MBEN/ KMB	p< 0,001		
MBEN/ DMB	p= 0,004		
KMB/GMB	p= 0,023		

3.4 Tumorausdehnung

Die Tumorausdehnung wird mithilfe der Klassifikation nach Chang bestimmt. [siehe Tabelle 2 und 3]

Im Stadium T1 (Tumordurchmesser < 3cm, begrenzt auf den Kleinhirnwurm, das Dach des 4. Ventrikels oder eine Kleinhirnhemisphäre) findet sich das großzellige MB zu 43%. Die übrigen Varianten treten selten in diesem Stadium auf.

Eine Größe entsprechend dem Stadium T2 (Tumordurchmesser \geq 3cm, dringt in eine Nachbarstruktur ein oder füllt den 4. Ventrikel teilweise aus) entwickeln am häufigsten das desmoplastische (52%) und anaplastische (42%) MB. Per Definition nach Chang muss der Tumor im Stadium 3a entweder in 2 Nachbarstrukturen eindringen oder den 4. Ventrikel vollständig ausfüllen mit Ausdehnung zum Aquädukt, Foramen Magendi oder

Foramen Luschkae und zur Ausbildung eines Hydrozephalus internus führen. Für Stadium T3b muss der 4. Ventrikel vollständig ausgefüllt sein und der Hirnstamm/ Boden des 4. Ventrikels infiltriert sein. Die Kriterien für Stadium T3 erfüllt das klassische MB zu 62%, dicht gefolgt von der anaplastisch-großzelligen (58%) und großzelligen (57%) Variante. Eine Tumordinfiltration entsprechend Stadium T4 (Ausdehnung jenseits des Aquäduktes bis ins Mittelhirn oder in den 3. Ventrikel oder Ausdehnung bis zum oberen Halsmark) erreicht hauptsächlich das extensiv-noduläre Medulloblastom (33%). Die übrigen Varianten sind in diesem Stadium seltener. [Tabelle 9]

Tabelle 9: T-Stadium

T-Stadium	KMB (n=356)	DMB (n=75)	AMB (n=12)	A/G-MB (n=19)	GMB (n=7)	MBEN (n=15)
T1	3%	5%	8%	11%	43%	7%
T2	18%	52%	42%	26%	0%	27%
T3a	57%	31%	42%	58%	57%	33%
T3b	5%	1%	0%	0%	0%	0%
T4	13%	11%	8%	5%	0%	33%
keine Angabe	4%	0%	0%	0%	0%	0%

3.5 T1- und T2-Signalintensität und Signalhomogenität

Die T1- und T2-Sequenzen werden hinsichtlich ihrer Homogenität und Signalintensität beurteilt.

In den T2-Sequenzen stellen sich fast alle Varianten überwiegend hyper- oder isointens zur Kleinhirnrinde dar. Lediglich das MBEN zeigt in 60% eine hypointense Signalintensität. Im Vergleich zum klassischen (16%) und desmoplastischen (24%) Typ findet sich

auch bei der großzelligen (43%), anaplastischen (33%) und anaplastisch-großzelligen (32%) Variante eine größere Anzahl hypointenser Tumore. Sowohl bei den klassischen als auch bei den desmoplastischen MBs, gibt es Tumore, die sich nicht eindeutig einer Signalintensität zuordnen lassen (klassisch 3%, desmoplastisch 1%).

Der Tumor stellt sich bei allen Varianten in der Mehrzahl inhomogen oder überwiegend inhomogen dar. Eine Ausnahme bildet das anaplastische MB. In 42% der Fälle wirkt es überwiegend homogen. Mit deutlichem Abstand folgt die desmoplastische Variante (6% überwiegend oder vollständig homogen). [Tabelle 10 und 11]

Tabelle 10: T2-Signalintensität

T2-Wichtung	KMB (n=356)	DMB (n=75)	AMB (n=12)	A/G-MB (n=19)	GMB (n=7)	MBEN (n=15)
hyperintens	51%	35%	25%	26%	29%	20%
isointens	27%	36%	42%	37%	29%	20%
hypointens	16%	24%	33%	32%	43%	60%
gemischt	3%	1%	0%	0%	0%	0%
keine Angabe	3%	4%	0%	5%	0%	0%

Tabelle 11: T2-Homogenität

T2-Homogenität	KMB (n=356)	DMB (n=75)	AMB (n=12)	A/G-MB (n=19)	GMB (n=7)	MBEN (n=15)
überwiegend homogen/ homogen	3%	6%	42%	0%	0%	0%
überwiegend inhomogen / inhomogen	93%	91%	58%	95%	100%	100%
keine Angabe	4%	4%	0%	5%	0%	0%

Im T1 Bild erscheinen Medulloblastome in der Mehrzahl hypointens. Auffällig sind die 84% hyperintensen anaplastisch-großzelligen-MBs. Bei der Tumorstruktur überwiegt auch in der T1-Wichtung der inhomogene Charakter. Lediglich die anaplastische Variante weist ein fast ausgeglichenes Verhältnis von homogen (42%) und inhomogen (58%) anmutender Tumorstruktur auf. [Tabelle 12 und 13]

Tabelle 12: T1-Signalintensität

T1-Wichtung	KMB (n=356)	DMB (n=75)	AMB (n=12)	A/G-MB (n=19)	GMB (n=7)	MBEN (n=15)
hyperintens	1%	1%	0%	84%	0%	0%
isointens	4%	8%	8%	0%	14%	13%
hypointens	84%	79%	92%	0%	86%	80%
gemischt	2%	0%	0%	0%	0%	0%
keine Angabe	9%	12%	0%	16%	0%	7%

Tabelle 13: T1-Homogenität

T1-Homogenität	KMB (n=356)	DMB (n=75)	AMB (n=12)	A/G-MB (n=19)	GMB (n=7)	MBEN (n=15)
überwiegend homogen/ homogen	17%	23%	41%	26%	28%	13%
überwiegend inhomogen / inhomogen	74%	66%	58%	58%	71%	80%
keine Angabe	9%	12%	0%	16%	0%	7%

3.6 Stärke und Volumen des Enhancements

Nach Gabe von Kontrastmittel (KM) wird die Intensität des Enhancement subjektiv in die Kategorien "keine", "leichte", "mittlere und kräftige" KM-Aufnahme eingeteilt. Daneben wird die Homogenität der KM-Verteilung beurteilt. Der KM-anreichernde Volumenanteil des Tumors wird prozentual in 25%-Schritten erfasst.

24% der klassischen MBs weisen ein leichtes Enhancement auf, 68% hingegen nehmen das Kontrastmittel mittelstark bis kräftig auf. In 3% aller KMBs findet sich kein Enhancement. Mehr als die Hälfte des Tumorumfanges wird in 61% mit Kontrastmittel angereichert. Dieses stellt sich in 84% der Fälle komplett oder überwiegend inhomogen dar. Bei den desmoplastischen MBs nehmen 19% leicht KM auf, 77% jedoch mittel bis kräftig stark. In 84% wird mehr als die Hälfte des gesamten Tumors mit KM angereichert. Ebenfalls in 84% wirken die Tumore überwiegend inhomogen.

Besonders kräftig nimmt die extensiv-noduläre Variante KM auf (87%). Alle MBEN reichern mehr als die Hälfte ihres Volumens mit Kontrastmittel an. In 93% der Fälle wirkt der Tumor inhomogen.

Die anaplastische, großzellige und anaplastisch-großzellige Variante nimmt das KM in der Regel jeweils mittel stark bis kräftig auf (anaplastisch: 100%, anaplastisch-großzellig 89%, großzellig 86%). Lediglich die anaplastisch-großzellige Variante weist in 5% (1 Patient) ein leichtes Enhancement auf. Alle drei Varianten stellen sich überwiegend inhomogen dar (anaplastisch-großzellig 95%, anaplastisch 75%, großzellig 71%). Anaplastische MBs reichern in 92% in mehr als der Hälfte ihres Volumens KM an, geringere Werte finden sich bei der anaplastischen und großzelligen Variante. [Tabelle 14]

Tabelle 14: Kontrastmittelaufnahme

Enhancement	KMB (n=356)	DMB (n=75)	AMB (n=12)	A/G-MB (n=19)	GMB (n=7)	MBEN (n=15)
kein	3%	0%	0%	0%	0%	7%
leicht	24%	19%	0%	5%	0%	7%
mittel/kräftig	68%	77%	100%	89%	86%	87%
keine Angabe	5%	4%	0%	5%	14%	0%
Homogenität						
homogen	4%	11%	25%	0%	14%	7%
inhomogen	84%	84%	75%	95%	71%	93%
keine Angabe	13%	5%	0%	5%	14%	0%
Anreichernder Anteil						
0-50 %	32%	12%	8%	22%	0%	0%
50-100 %	61%	84%	92%	79%	86%	100%
keine Angabe	7%	4%	0%	0%	14%	0%

3.7 Meningeose

Als wichtiger Prognosefaktor muss die Meningeose sowohl spinal als auch kraniell beurteilt werden. Diese wird, ebenso wie die Tumorgröße und –lage nach der Klassifikation nach Chang [54] eingeteilt. Kann eine meningeale Metastasierung wegen der Bildqualität oder wegen fraglicher Befunde nicht sicher beurteilt werden, so wird im ersten Fall „unbestimmt“ und im zweiten Fall „fraglich“ in den Befundbögen dokumentiert. Die vollständige Beurteilung einer Meningeose ist nur möglich, wenn sowohl kraniale als auch spinale Bilder vorliegen. Die im Folgenden genannten Zahlen sind somit von der Vollständigkeit und Beurteilbarkeit der Staging-MRTs abhängig.

Eine ausschließlich kranial dokumentierte Meningeose (M2) findet sich in 20% der MBEN, bei den desmoplastischen MBs in 16%, gefolgt von den klassischen und anaplastischen MBs mit jeweils 8%. Ausnahmen bilden die großzellige und anaplastisch-großzellige Variante, bei denen keine kraniale Meningeose zu entdecken ist.

M3, eine ausschließlich spinale Meningeose, tritt gehäuft bei der anaplastischen Variante (17%) auf. In wenigen Fällen bei klassischen (5%), desmoplastischen (5%) und anaplastisch-großzelligen (5%) MBs. In dieses Stadium wird kein Patient mit extensiv-nodulärer- oder großzelliger Variante eingeteilt.

Eine spinale und kraniale Meningeose (M2+3) findet sich in 71% der großzelligen und 32% der anaplastisch-großzelligen MBs, bei den übrigen Varianten liegt dieses Stadium seltener vor (klassisches MB: 14%, anaplastisches MB und desmoplastisches MB 8%, MBEN 7%). Ein typisches Beispiel für ein GMB mit spinaler und kranialer Meningeose zeigt Abbildung 2.

Am seltensten zeigt sich beim extensiv-nodulären MB eine Meningeose, 73% befinden sich im bildmäßigen Stadium M0. Es folgt die anaplastische Variante mit 67%. Ähnliche Werte finden sich bei klassischen (66%), anaplastisch-großzelligen (58%) und desmoplastischen (65%) MBs. Die Ausnahme bildet das GMB. Nur in 14% ist kein Anhalt für eine Disseminierung zu entdecken. Über einen mikroskopischen Nachweis von Tumorzellen im Liquor - entsprechend einem Stadium M1 - liegen keine Daten vor.

[Tabelle 15]

Tabelle 15: M-Stadium

M-Stadium	KMB (n=356)	DMB (n=75)	AMB (n=12)	A/G-MB (n=19)	GMB (n=7)	MBEN (n=15)
unbestimmt/fraglich	8%	4%	0%	5%	14%	0%
M 2	8%	16%	8%	0%	0%	20%
M 3	5%	5%	17%	5%	0%	0%
M 2+3	14%	8%	8%	32%	71%	7%
M0/ keine Meningeose	66%	65%	67%	58%	14%	73%
keine Angabe	1%	1%	0%	0%	0%	0%

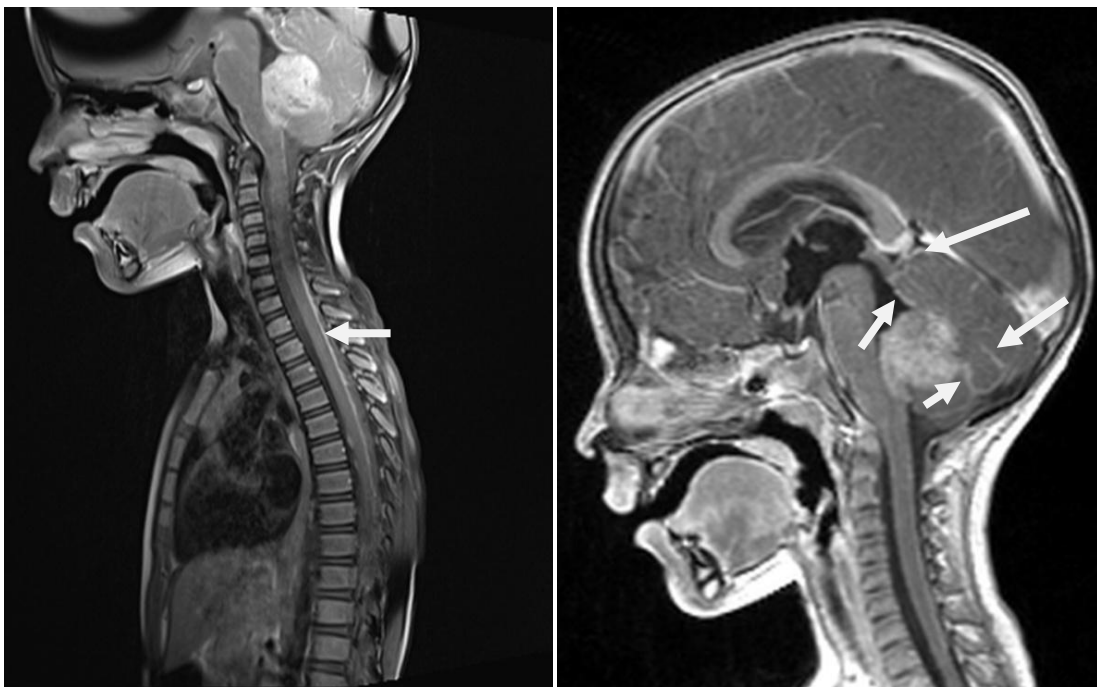


Abbildung 2: (jeweils T1+KM sag) großzelliges MB im Bereich Kleinhirnwurm und IV.Ventrikel. Kräftiges, inhomogenes Enhancement. Kranielle und spinale Metastasierung (Pfeile)

3.8 Peritumorales Ödem

Die Breite des Ödemsauums wird in mm gemessen.

Bei den MBEN entwickelt sich mit 80% am häufigsten ein peritumorales Ödem. Auch desmoplastische (63%), anaplastisch-großzellige (58%) und großzellige (57%) Varianten bilden in mehr als der Hälfte der Fälle einen Ödemsaum aus. Seltener ist ein Ödem bei der klassischen (34%) oder anaplastischen (42%) Variante anzutreffen. Die Breite des Ödemsauums liegt bei Werten zwischen 5 und 10 mm im Median. [Tabelle 16]

Tabelle 16: Peritumorales Ödem

Ödem	KMB (n=356)	DMB (n=75)	AMB (n=12)	A/G-MB (n=19)	GMB (n=7)	MBEN (n=15)
kein Ödem	61%	36%	58%	42%	43%	20%
Ödem	34%	63%	42%	58%	57%	80%
keine Angabe	5%	1%	0%	0%	0%	0%
Median Breite	5 mm	10 mm	5 mm	5 mm	9 mm	10 mm

3.9 Randbegrenzung des Tumors

Sind mehr als 90% der Tumorgrenze scharf abgrenzbar, so wird der Tumor als „scharf“ begrenzt beschrieben. Bei 50-90% scharfen Randanteils gilt die Begrenzung als „mäßig scharf“. Liegt dieser Anteil unter 50%, wird der Tumor als „unscharf“ begrenzt bezeichnet.

Eine scharfe Begrenzung findet sich bei 25% der anaplastischen und 20% der extensiv-nodulären MBs, in geringerer Anzahl bei GMBs und A/G-MBs (14% beziehungsweise 11%). Die klassische und desmoplastische Variante stellt sich lediglich in 8% beziehungsweise 1% als scharf begrenzt dar.

Tumore mit unscharfem Randsaum treten in 71% der GMB auf, bei den übrigen MB ist diese Eigenschaft in etwa der Hälfte der Fälle nachweisbar (desmoplastisch 59%, klassisch, extensiv-nodulär und anaplastisch-großzellig jeweils 53%, anaplastisch: 50%,).

[Tabelle 17]

Tabelle 17: Tumorbegrenzung

Begrenzung	KMB (n=356)	DMB (n=75)	AMB (n=12)	A/G-MB (n=19)	GMB (n=7)	MBEN (n=15)
scharf	8%	1%	25%	11%	14%	20%
mäßig scharf	35%	37%	25%	37%	14%	27%
unscharf	53%	59%	50%	53%	71%	53%
keine Angabe	4%	3%	0%	0%	0%	0%

3.10 Hydrozephalus

Ein leichter Hydrozephalus ist an leicht erweiterten Liquorräumen zu erkennen. Kennzeichen eines mittel-schweren Hydrozephalus sind die periventrikulären Liquordruckkämpchen. Bildet sich ein schwerer Hydrozephalus aus, so finden sich zusätzlich verstrichene Sulci, am besten zu beurteilen in Vertexnähe.

Zur besseren Übersichtlichkeit wird das Ausmaß eines Hydrozephalus in die beiden Gruppen „kein/ leichter Hydrozephalus“ und „mittel schwerer/ schwerer“ Hydrozephalus“ eingeteilt.

Die anaplastischen MBs weisen mit einem Anteil von 58% am häufigsten keinen oder einen leichten Hydrozephalus auf. Alle anderen Varianten entwickeln häufiger einen mittel-schweren bis schweren Hydrozephalus, wobei sich das anaplastisch-großzellige MB mit 74% von den übrigen Varianten abhebt. [Tabelle 18]

Tabelle 18: Hydrozephalus

Hydrozephalus	KMB (n=356)	DMB (n=75)	AMB (n=12)	A/G-MB (n=19)	GMB (n=7)	MBEN (n=15)
kein/ leicht	34%	39%	58%	22%	43%	33%
mittel/ schwer	62%	59%	33%	74%	57%	60%
keine Angabe	4%	2%	8%	5%	0%	7%

3.11 Tumorzysten

Der Inhalt der Zysten wird mit dem Liquor verglichen und dementsprechend als „heller als Liquor“ oder „wie Liquor“ eingestuft.

In 47% der extensiv-nodulären und 42% der anaplastischen MBs finden sich keine Zysten. In der überwiegenden Mehrzahl weisen alle Gruppen Zysten auf. Am häufigsten sind Zysten bei den anaplastisch-großzelligen (74%) und den großzelligen (71%) MBs anzutreffen, gefolgt von der desmoplastischen (68%) und klassischen (63%) Variante. Hierbei überwiegen bei allen MBs Zysten, deren Inhalt „heller als Liquor“ ist. Dies wird durch einen höheren Eiweißgehalt in den Zysten hervorgerufen. Wesentlich seltener erscheint der Inhalt dem Liquor gleich. [Tabelle 19]

Tabelle 19: Tumorzysten

Zysten	KMB (n=356)	DMB (n=75)	AMB (n=12)	A/G-MB (n=19)	GMB (n=7)	MBEN (n=15)
keine	32%	28%	42%	26%	29%	47%
wie Liquor	18%	11%	0%	11%	0%	7%
heller als Liquor	45%	57%	58%	63%	71%	47%
keine Angabe	5%	4%	0%	0%	0%	0%

3.12 Computertomographie

78 CT-Aufnahmen werden hinsichtlich der Dichtewerte und des Vorhandenseins von Kalk beurteilt. Ein CT liegt somit nur bei wenigen Kindern vor, infolgedessen fehlen bei der Mehrzahl der Patienten diesbezügliche Angaben. Bei keiner Variante lässt sich ein hypodenser Tumor nachweisen, hyperdense Dichtewerte dominieren bei allen Varianten. [Tabelle 20]. Am häufigsten findet sich grober Kalk bei den anaplastischen (17%) und großzelligen (14%) MBs. Feiner Kalk ist selten bei der klassischen (2%) und desmoplastischen (1%) Variante. [Tabelle 21]

Tabelle 20: Dichtewerte CT

Dichte	KMB (n=356)	DMB (n=75)	AMB (n=12)	A/G-MB (n=19)	GMB (n=7)	MBEN (n=15)
hyperdens	14%	13%	25%	11%	14%	13%
isodens	2%	0%	0%	0%	0%	7%
hypodens	0%	0%	0%	0%	0%	0%
keine Angabe	83%	87%	75%	89%	86%	80%

Tabelle 21: Kalk im CT-Bild

Kalk	KMB (n=356)	DMB (n=75)	AMB (n=12)	A/G-MB (n=19)	GMB (n=7)	MBEN (n=15)
nein	9%	13%	8%	11%	0%	13%
grob	4%	0%	17%	0%	14%	0%
fein	2%	1%	0%	0%	0%	0%
keine Angabe	85%	85%	75%	89%	86%	87%

3.13 Besondere Merkmale einzelner Varianten

Bei der Auswertung im Rahmen der Dissertationsarbeit werden 20 klassische und 20 desmoplastische Medulloblastome auf bestimmte bildmorphologische Kriterien hin untersucht, die sich erst aus der Durchsicht der kleineren MB-Gruppen ergeben haben. Bei den übrigen Varianten werden aufgrund der niedrigen Fallzahl alle Bilder begutachtet. Evaluiert werden im folgenden ein als Milchglasaspekt bezeichneter Befund, der eine unterschiedlich ausgeprägte Homogenität im T2-Bild beschreibt, sowie ein tubuläres, an Dünndarmschlingen erinnerndes KM-Enhancement. Bei der Durchsicht ist zusätzlich ein noduläres Enhancement der desmoplastischen MB aufgefallen. Des Weiteren wird das sogenannte "Honigwabenmuster", ein retikuläres Enhancement des Tumors gesucht. Ziel ist es, herauszufinden ob die genannten Merkmale jeweils bevorzugt bei einer Variante zu finden und somit als charakteristisch zu werten sind.

Extensiv-noduläres Medulloblastom:

Bei den extensiv-nodulären MBs lässt sich eine Struktur erkennen, die bei keiner anderen Variante auftritt. In 73% der Fälle fällt in der Bildgebung ein tubuläres Enhancement auf, das bei Giangiaspero [30] im Sinn eines traubenähnlichen Musters beschrieben wird. Ein charakteristisches Beispiel dieses gut erkennbaren und typischen Musters ist in Abbildung 3 dargestellt. In einem Fall (7%) ist ein retikuläres Enhancement auszumachen, das mit dem Begriff „honey-comb“- oder „Honigwabenmuster“ beschrieben wird. Ein Milchglasaspekt im gesamten Tumor fällt bei einem MBEN (7%) auf.



Abbildung 3: (T1+KM sag.) MBEN als großer, unscharf begrenzter Tumor, der den IV.Ventrikel verschließt und zu einem schweren Hydrozephalus führt. Stadium T4 nach Chang. Deutlich erkennbares tubuläres Enhancement (Pfeil).

Desmoplastisches Medulloblastom:

Ein knotiges Enhancement zeigt sich in 35% der desmoplastischen MBs, deutlich erkennbar in Abbildung 4. In 3 Fällen (15%) ist ein Milchglasaspekt in Teilbereichen des Tumors zu entdecken. Ein Honigwabemuster fällt nicht auf.

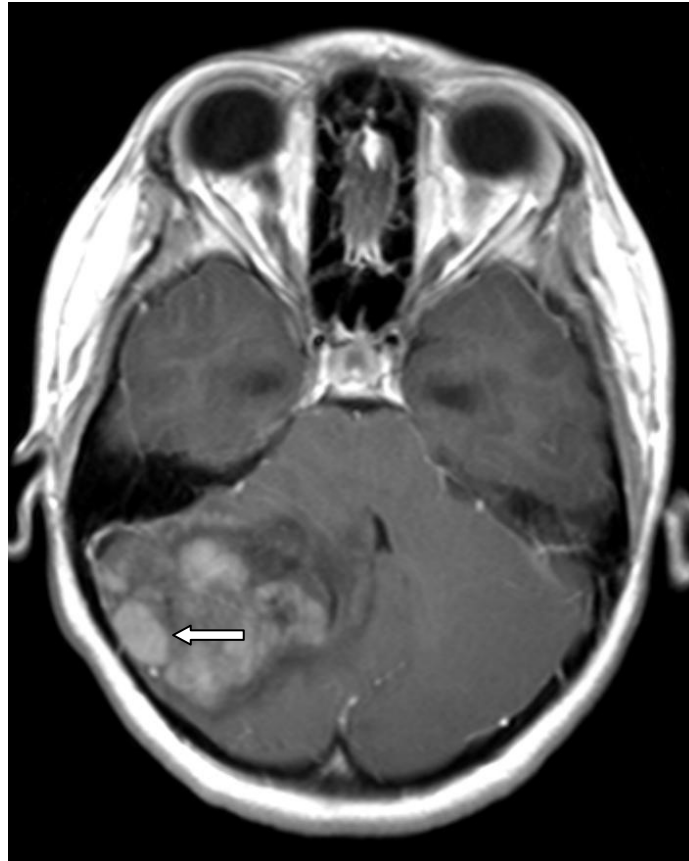


Abbildung 4: (T1+KM axial) Desmoplastisches MB mit typischer Lokalisation in den Kleinhirnhemisphären und nodulärem Enhancement (Pfeil). Unscharf begrenzt mit peritumoralem Ödem. Keine kraniale Meningeose.

Anaplastisches Medulloblastom:

Bei dieser Variante ist ein Honigwabemuster in 25% der Fälle zu erkennen, bei keiner anderen Variante ist es häufiger anzutreffen (siehe Abbildung 5). Ein Milchglasaspekt im gesamten Tumor ist in einem Fall (8%) zu sehen.

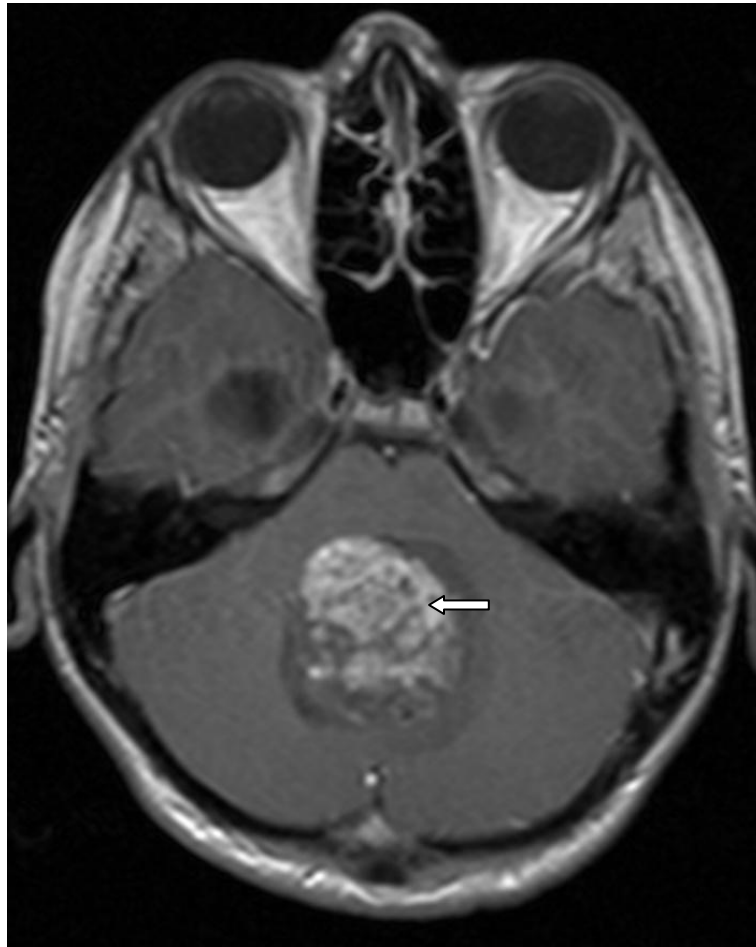


Abbildung 5: (T1+KM axial) unscharf begrenztes AMB mit Lage in Kleinhirnwurm und IV. Ventrikel. Charakteristisches Honigwabemuster des Enhancements (Pfeil).

Klassisches Medulloblastom:

Bei den klassischen MBs können weder ein knotiges Enhancement noch tubuläre Strukturen nachgewiesen werden. In einem Fall (5%) lässt sich ein Honigwabemuster erkennen.

Der Milchglasaspekt im gesamten Tumor findet sich in 10% der Fälle. Ein, in Teilen des Tumors vorhandener, Milchglasaspekt lässt sich in 25% feststellen. Ein typisches KMB zeigt Abbildung 6.

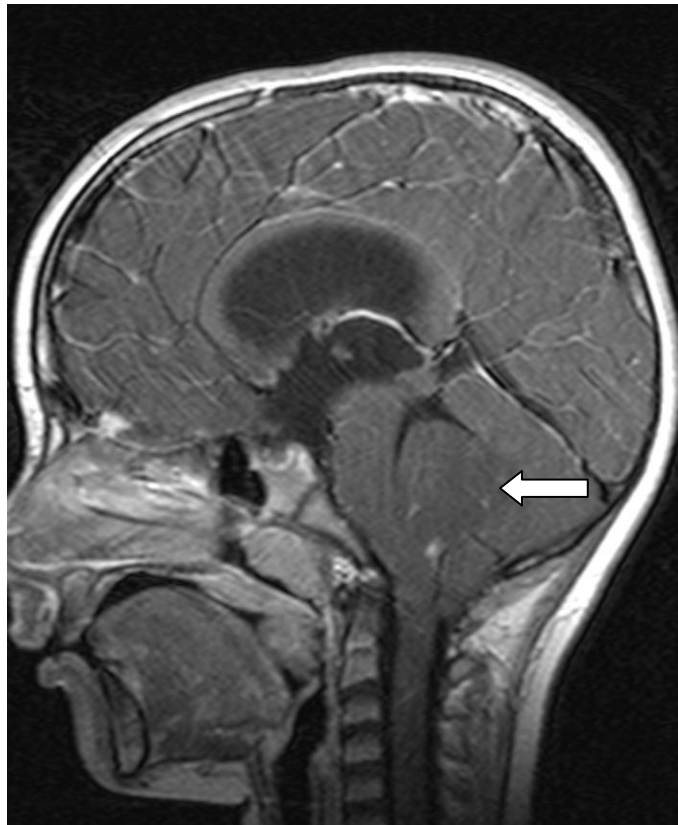


Abbildung 6: (T1+KM sag.) Typisches, wenig Kontrastmittel aufnehmendes, klassisches Medulloblastom mit Lage in Wurm und IV. Ventrikel, konsekutiver Ausbildung eines mittel schweren Hydrozephalus. Keine Zysten, Stadium T3a

Großzelliges und anaplastisch-großzelliges Medulloblastom:

Weder der großzelligen noch der anaplastisch-großzelligen Variante lässt sich ein besonderes bildmorphologisches Merkmal zuordnen.

Einen Überblick über die einzelnen Merkmale bieten Abbildung 7 sowie Tabelle 22.

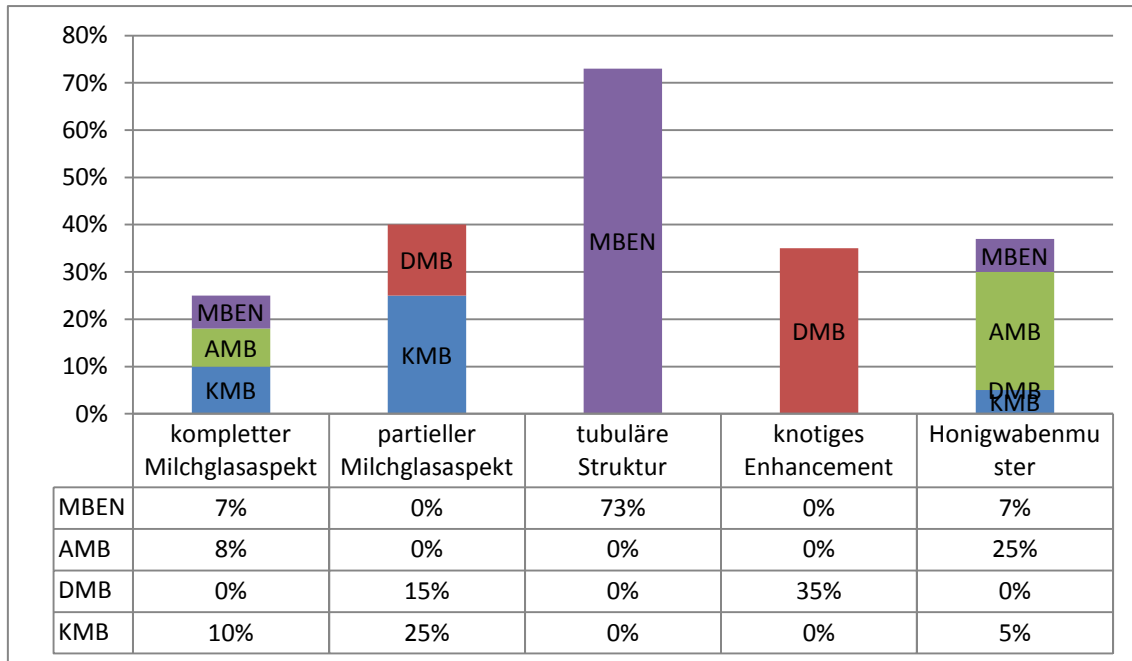


Abbildung 7: Besondere Merkmale einzelner Varianten in Prozent

Tabelle 22: Besondere Merkmale einzelner Varianten in absoluten Zahlen

Besondere Merkmale	KMB (n=20)	DMB (n=20)	AMB (n=12)	A/G-MB (n=19)	GMB (n=7)	MBEN (n=15)
Milchglasaspekt partiell	5	3	0	0	0	0
Milchglasaspekt vollständig	2	0	1	0	0	1
tubuläre Strukturen	0	0	0	0	0	11
knotiges Enhancement	0	7	0	0	0	0
Honigwabemuster	1	0	3	0	0	1

4 Diskussion

Seit der vierten Auflage der WHO-Klassifikation von 2007 [4] gibt es mit dem anaplastischen MB eine neue Variante, die prognostisch als ausgesprochen ungünstig gilt. Demgegenüber steht das extensiv-noduläre MB, dem eine deutlich bessere Prognose zugeschrieben wird.

Aufgrund des kurzen Zeitintervalls seit der Publikation der neuen histologischen Variante gibt es nur sehr wenige Untersuchungen, die sich mit den morphologischen Charakteristika einzelner histologischer Varianten beschäftigen. Größere Studien, die sich mit der Bildmorphologie des MB beschäftigen, sind vor dem Jahr 2000 veröffentlicht worden [29, 47]. Diese haben nur die damals aktuelle histologische Klassifikation berücksichtigt. Neuere Arbeiten beinhalten lediglich Fallbeispiele oder geringe Patientenzahlen [30, 32, 38, 44, 51]. Publikationen existieren zum sogenannten „tubulären Muster“ bei MBEN [30, 32, 33, 39, 51]. Neu in der Diskussion ist das „Honigwabenmuster“ der anaplastischen Variante [52, 53].

Ich hatte die Möglichkeit anhand einer relativ großen Patientenzahl bei denen eine neuropathologische Reklassifizierung nach der letzten WHO-Klassifikation von 2007 durchgeführt worden ist, morphologische Besonderheiten der einzelnen Subentitäten zu evaluieren.

4.1 Demographische und bildmorphologische Charakteristika

4.1.1 Demographische Daten

Häufigkeit:

Die Häufigkeitsverteilung der histologischen Varianten wird in verschiedenen Studien unterschiedlich angegeben. Mit 74% dominiert die klassische Variante in unserer Zusammenstellung. In der Literatur stellt das klassische MB ebenfalls die häufigste Variante mit Werten über 70% [14]. Histologische Kriterien eines DMB erfüllen in unserer

Zusammenstellung 16% der Fälle. Die Zahlen zur desmoplastischen Variante schwanken altersabhängig und je nach Selektion der Patienten zwischen 8% [6] und 57% [55]. Unterschiedliche Angaben gibt es auch zur Häufigkeit der anaplastisch-großzelligen Variante. Die 4% unserer Patienten stimmen mit der Zusammenstellung von von-Hoff et al. [10] und Brown et al. [11] überein. Bei Min et al. [6] und McManamy et al. [55] wird ein deutlich höherer Anteil berichtet (22% beziehungsweise 17%).

Die anaplastische Variante kommt in knapp 3% und die großzellige in 1% vor. Die neueste WHO-Klassifikation nennt einen Bereich von 2-4% für das großzellige MB [4]. In der Arbeit von Frühwald-Pallamer et al. [39] finden sich mit 7,8% häufiger anaplastische Medulloblastome. Die unterschiedlichen Werte bei anaplastischer, großzelliger und A/G-Variante erklären sich durch die jeweilige Selektion der Patientenkollektive.

MBEN kommen in der Arbeit von Frühwald-Pallamer et al. [39] mit einer Häufigkeit von 14% vor. Da es sich um eine seltene Variante handelt, deren Auftreten altersabhängig ist, sind die 3% MBEN aufgrund der hohen Gesamtpatientenzahl unseres Kollektivs als repräsentativ einzuschätzen.

Geschlecht:

Das männliche Geschlecht überwiegt entsprechend der Literatur [4, 43] bezüglich der Verteilung bei allen Varianten mit einem Verhältnis von 2:1. Lediglich bei den desmoplastischen und anaplastisch-großzelligen Varianten verschiebt sich das Verhältnis zu 3:1 = m:w. Die bei Frühwald-Pallamar et al. [39] gefundene, ungewöhnliche weibliche Dominanz bei DMB hat sich in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt.

Alter:

Die Unterschiede in der Altersverteilung zwischen den Varianten entsprechen den Mitteilungen aus der Literatur.

Verschiedene Autoren weisen auf das sehr junge Alter von Patienten mit MBEN hin [30, 33]. Dies wird in unserer Arbeit bestätigt, in der kein Kind bei Diagnosestellung älter als 3 Jahre ist. Mit einem Median von 6-7 Jahren liegen die übrigen Varianten leicht unter dem, in der Literatur angegebenen Median von 9 Jahren [43]. Lediglich die medianen

Alterswerte von AMB und A/G-MB (jeweils 6 Jahre im Median) werden so auch bei von-Hoff et al. [10] und McManamy et al. [55] berichtet.

Von den übrigen Varianten weicht das großzellige MB mit einem Median von 4 Jahren nochmals ab. In der Literatur finden sich zu dieser Variante keine Werte.

Die auffällige Altersdifferenz zwischen MBEN und den übrigen Varianten bestätigt sich als statistisch signifikant. [Tabelle 4 und 5]

4.1.2 Bildmorphologische Charakteristika

Lokalisation:

Die bevorzugte Lokalisation in Kleinhirnwurm und viertem Ventrikel bei allen Varianten stimmt mit den Angaben in der Literatur überein [4, 38, 43]. Die Rate von 28% der desmoplastischen MBs mit Lokalisation in den Kleinhirnhemisphären ist geringfügig mehr als bei Kindern zu erwarten wäre [28, 29, 39]. Bei Erwachsenen ist diese Lokalisation häufig und typisch [39, 56]. Sie scheint auch bei Kindern ein deutlicher Hinweis auf ein desmoplastisches MB zu sein. Ein kleiner Prozentsatz der MBEN, der klassischen und der anaplastischen MBs liegt ebenfalls in den Kleinhirnhemisphären. Eine Neigung der MBEN zu einer Lokalisation in den Kleinhirnhemisphären, wie bei Frühwald-Pallamer et al. [39] beschrieben, ist mit unseren Daten nicht zu belegen.

Tumorgröße:

Bei den Volumina sind deutliche Unterschiede festzustellen. Das MBEN ist im Vergleich zu den übrigen Varianten signifikant größer, die großzelligen MBs dagegen signifikant kleiner [siehe Tabelle 7 und 8]. Eine mögliche Erklärung der größeren Tumorumfänge der MBEN bei Diagnosestellung liegt im sehr jungen Alter der Patienten. Bei noch offenen Schädelnähten besteht die Möglichkeit, dass Raumforderungen länger kompensiert und erst später klinisch auffällig werden.

Aus der Tatsache, dass die gutartigste Variante die größten Volumina zeigt und die bösartigste die kleinsten kann man Rückschlüsse ziehen: Möglicherweise disseminieren

bösartigere Tumore früher. Die hierdurch bedingten Symptome können zur Diagnose führen, bevor der eigentliche Primärtumor symptomatisch wird.

Tumorausdehnung:

Die T-Stadien korrelieren naturgemäß mit den Tumorumfängen. Am häufigsten sind die Stadien T2 und T3 zu finden.

Das T-Stadium spielt keine Rolle in der Risikostratifizierung. Die Größe des Tumors hat keinen direkten Einfluss auf die Prognose, wichtiger ist die Größe des postoperativen Resttumors [50]. Im Stadium T1 findet man am häufigsten die großzellige Variante (43%). Die übrigen Varianten sind selten in diesem Stadium anzutreffen. Hierzu passt, dass das GMB die kleinsten Volumina aufweist. In das Stadium T2 werden gehäuft desmoplastische (52%) und anaplastische (42%) MBs eingeteilt. Wohingegen im T3-Stadium die klassische (62%), anaplastisch-großzellige (58%) und großzellige (57%) Variante dominieren. Ein Stadium T4 findet sich bevorzugt bei MBEN (33%), die die größten MBs stellen.

T1- und T2-Signalintensität und Signalhomogenität:

Im T2-Bild stellt sich besonders das klassische MB hyperintens dar, wohingegen sich das MBEN in 60% auffällig hypointens zeigt. Diese T2-Konstellation wird auch in der Arbeit von Giangaspero et al. [30] beschrieben. Die übrigen Varianten sind überwiegend hyper- oder isointens, in geringem Umfang finden sich hypointense Tumore. Das T2-Bild scheint insgesamt bei allen Varianten variabel. In der Literatur finden sich unterschiedliche Angaben. In einigen Quellen findet sich eine überwiegend hyper- bis isointense Darstellung [38-40]. Meyers et al. [47] und Chawla et al. [49] weisen kein einheitliches Bild in der T2-Wichtung nach.

Der Tumor stellt sich bei allen Varianten im T2-Bild größtenteils inhomogen dar. GMB und MBEN sind zu 100% inhomogen. Lediglich die anaplastischen Tumore sind in 42% homogen. Die inhomogene Darstellung wird auch in der Literatur beschrieben und scheint mit Zysten und Kalzifizierungen verbunden zu sein [38, 47].

In der T1-Wichtung zeigt sich ein Übergewicht hypointenser Tumore bei allen Varianten. Zudem ist der Tumor überwiegend oder komplett inhomogen. Auch dies entspricht den Literaturangaben [37, 38, 47].

Stärke und Volumen des Enhancement:

Kontrastmittel nehmen, der Literatur entsprechend [38, 40], alle Varianten in mehr als 2/3 der Fälle mittelstark bis kräftig auf. Selten fehlt beim MBEN (7%) und der klassischen Variante (3%) das Enhancement völlig. Häufiger als die übrigen MBs reichert die klassische Variante das KM nur leicht an (24%). Ein solche geringe oder fehlende KM-Aufnahme wird in der Literatur als atypisch angesehen [29, 38, 42].

Keine großen Unterschiede gibt es in der Art der Anreicherung. Das Tumor-Enhancement wirkt bei fast allen Varianten inhomogen. In verschiedene Studien [40, 47] wird eine inhomogene KM-Aufnahme der meisten Medulloblastome beschrieben. Typisch für alle Varianten scheint zu sein, dass mehr als die Hälfte des Tumorumfanges mit Kontrastmittel angereichert wird. Beim MBEN trifft dies in allen Fällen zu. Diese Werte übertreffen die in früheren Arbeiten von Warmuth-Metz et al. [40] (41%) und Meyers et al. [47] (46%) genannten Zahlen zum Teil um das Doppelte (MBEN 100%, ABM 92%; GMB 86%, DMB 84%).

Meningeose:

In der Literatur werden bei Erstdiagnose in 20-40% der Fälle Metastasen berichtet [38, 57]. Ähnliche Prozentzahlen finden sich bei unseren Patienten. Das M-Stadium ist eines der wichtigsten Kriterien für die Prognose [58, 59]. Besonders interessant ist die Verteilung der Metastasierung bei den AMB, GMB und A/G-MBs. Die großzellige Variante neigt am häufigsten zu einer raschen spinalen und kraniellen Metastasierung. Bei Erstdiagnose haben bereits 71% das Stadium M2 und M3 Stadium erreicht, nur in 14% findet sich keine Disseminierung.

Beim AMB liegt in 8% das Stadium M 2+3 vor, in 17% ist der Tumor rein spinal und in 8% rein kranial metastasiert. In 67% finden sich keine Hinweise auf Metastasen. Ein Wert, der nur noch vom MBEN (73% M0) übertroffen wird, dem eine sehr gute Progno-

se zugeschrieben wird. Ähnliches berichten von-Hoff et al. [10]. Die Autoren weisen darauf hin, dass nicht alle anaplastischen MBs eine ungünstige Prognose haben. Eine starke Metastasierungstendenz weist auch unsere Mischgruppe von anaplastisch-großzelligen MBs auf, 32% haben bei Erstdiagnose sowohl kraniale als auch spinale Metastasen. Möglich wäre, dass die Mischung zweier Subentitäten, nämlich der anaplastischen und der zur frühen Metastasierung neigenden großzelligen Variante zu den hohen Werten führt.

Tumorbegrenzung und Ödem:

Das MB wird als relativ gut begrenzter Tumor beschrieben, bei dem sich gelegentlich ein Ödem ausbildet [30, 38, 46]. Bei allen Varianten ist das MB in mehr als 3/4 der Fälle mäßig scharf bis unscharf begrenzt. Ein scharf begrenzter Randsaum findet sich in geringer Zahl bei AMB und MBEN. Auffällig viele MBEN (80%) sind von einem perifokalen Ödem umgeben. Mit 34% am seltensten entwickelt die klassische Variante ein peritumorales Ödem.

Hydrozephalus:

Die Lage beeinflusst den Liquorfluss stärker als die Größe des Tumors. Zu Häufigkeit und Schwere eines Hydrozephalus gibt es wenige Angaben in der Literatur. Bei Bühring et al. [38] weisen alle Patienten einen mittelschweren bis schweren Hydrozephalus auf, der nicht mit der Tumorgöße korreliert. Trotz des größeren Tumolvolumens entwickelt das MBEN nicht häufiger als die anderen Varianten einen schweren Hydrozephalus. Dahingegen findet sich beim A/G-MB mit 74% häufiger ein mittlerer bis schwerer Hydrozephalus als bei den übrigen Varianten. Da auch eine Meningeose zu einer Liquorzirkulationsstörung führen kann, könnte diese als mögliche Ursache in Betracht kommen. Beim AMB tritt am häufigsten kein oder ein leichter Hydrozephalus auf.

Zysten:

In der Literatur werden Zysten als typisch für das MB angegeben, besonders wenn sie klein und zahlreich sind [28, 40]. Die Größe ist in unserer Arbeit nicht erfasst. In der

Literatur schwanken die Angaben zur Häufigkeit zwischen 35% und 75% [38, 40, 47]. Bei unseren Patienten finden sich bei allen Varianten in mehr als der Hälfte Zysten, am seltensten beim MBEN. Insgesamt lässt sich keiner Variante eine auffällige Häufung zuschreiben.

Nur 7% der MBEN in unserem Patientenkollektiv haben einen liquorgleichen Zysteninhalt. Diese Beobachtung steht im Gegensatz zur Publikation von Giangaspero et al. [30]. Dort weisen alle Zysten einen liquorähnlichen Inhalt auf.

Insgesamt überwiegen Zysten mit einem helleren, an Eiweiß reicheren, Inhalt im Vergleich zum Liquor bei allen MBs. Anhand der Häufigkeit von Zysten ist keine Unterscheidung der verschiedenen Varianten möglich.

CT:

In den wenigen vorhanden CT-Untersuchungen (insgesamt liegen nur 78 CT-Aufnahmen vor) wird auf das Vorhandensein von Kalk und die Dichte des Tumors geachtet. Aufgrund der geringen Anzahl lässt sich jedoch keine zuverlässig zu verallgemeinernde Aussage treffen. Von mehr als 75% aller Patienten liegt kein CT vor. Außerdem ist der prozentuale Anteil an CTs bei den verschiedenen Varianten unterschiedlich. Bei der anaplastischen (17%) und der großzelligen (14%) Variante liegt nur grober Kalk vor, in 6% zeigt sich beim klassischen Medulloblastom Kalk. In der Literatur wird das Vorkommen von Kalk als atypisch angesehen [29, 44, 47].

Fast alle MBs sind im nativen CT in ihren soliden Anteilen hyperdens. In wenigen Fällen von MBEN und KMB findet sich ein isodenser Tumor. Die Ergebnisse stimmen mit der Literatur überein [29, 40]. Die hohen Dichtewerte sind Ausdruck der Zelldichte und ein wichtiges Unterscheidungskriterium zu den in ähnlicher Lokalisation vorkommenden pilozytischen Astrozytomen [58, 60].

4.2 Merkmale einzelner Varianten

4.2.1 Extensiv-noduläres Medulloblastom

Unsere, auch in der neuroradiologischen Literatur größte, Sammlung von Patienten mit MBEN stimmt mit anderen Veröffentlichungen überein. Jedoch handelt es sich bei diesen Veröffentlichungen um Fallberichte mit geringen Patientenzahlen [32, 33, 39, 51]. Die ausführlichste und größte Studie zum MBEN stammt mit 11 Fällen von Giangaspero et al. [30] aus dem Jahre 1999. In 8 von 10 Fällen, in denen ein MRT vorliegt, beschreiben die Autoren ein traubenähnliches, tubuläres Muster, das dem von uns als tubulär bezeichnetem Muster entspricht. Aufgrund des histopathologischen Bildes könnte man die tubuläre Struktur des MBEN als Ausdruck eines besonders ausgeprägten nodulären Aufbaus deuten. Ähnlich hohe Zahlen von MBEN mit tubulärem Aspekt (73%) stellen auch in der vorliegenden Arbeit einen charakteristischen Befund dar. Er wird in weiteren Arbeiten zum MBEN erwähnt [30, 33, 39, 51].

Eine klare Altersverteilung dieser Variante ist bei Giangaspero et al. [30] genannt: Alle Patienten sind jünger als 3 Jahre. Diese eindruckliche Alterspräferenz zeigt sich auch in einem Review anderer Studien, die Giangaspero et al. [30] durchführen. Auch die von uns beurteilten Kinder mit MBEN sind bei Erkrankung alle jünger als 3 Jahre.

Des Weiteren weist die Arbeit von Giangaspero et al. [30] eine deutlich bessere Prognose dieser Variante nach, alle Patienten sind mit einem medianen Follow-up von 66 Monaten noch am Leben. In keinem Fall werden dort bei Erstdiagnose Metastasen nachgewiesen, in einem Fall entwickelt sich im Verlauf eine spinale Metastasierung, wodurch sich die geringe Metastasierungstendenz bestätigt. Bei Erstdiagnose lassen sich bei unseren Patienten in 73% keine Metastasen nachweisen. Jedoch werden in 20% kraniale, in einem Fall (7%) kraniale und spinale Metastasen entdeckt. Zur Überlebenszeit der Patienten liegen uns jedoch keine Daten vor.

In den T2-Bildern sind unsere MBEN, ungewöhnlich für ein MB, in 60% hypointens. Giangaspero et al. [30] bestätigen diese Auffälligkeit.

An weiteren Besonderheiten findet sich bei 80% unserer MBEN ein perifokales Ödem von, im Media, 10 mm Breite. 80% der 15 Patienten weisen einen unscharf bis mäßig scharf begrenzten Tumor auf.

Bei Giangaspero et al. [30] fallen bei vier Patienten große Zysten auf, deren Inhalt wie Liquor aussieht. Zwar weisen auch wir in 54% Zysten nach, im Gegensatz zu den Ergebnissen von Giangaspero et al. [30] sind diese jedoch in 47% der Fälle heller als Liquor und nur in 7% liquorgleich.

Zur Literatur passt ebenfalls die überwiegende Lokalisation unserer MBEN im Kleinhirnwurm. Es gibt jedoch keinen Hinweis auf eine bevorzugte Lage in den Kleinhirnhemisphären [30, 39]. Die in unserer Arbeit beschriebenen MBEN nehmen zu 87% kräftig Kontrastmittel auf, das sich zu 93% inhomogen oder überwiegend inhomogen verteilt. Zudem reichern alle MBEN mehr als die Hälfte ihres Tumolvolumens mit KM an. Hierzu fehlen vergleichbare Daten in der Literatur.

Auf den CT Bildern bei Giangaspero et al. [30] wirkt der Tumor iso- bis hyperdens, ohne Kalk und mit leichtem Ödem. Ein CT liegt bei unseren Kindern nur in 3 Fällen vor. Zweimal zeigt sich ein hyperdenser Tumor ohne Kalk. Auch der dritte Tumor zeigt keine Verkalkungen und ist isodens.

An weiteren besonderen Bildmerkmalen finden sich jeweils einmal (7%) ein Milchglasaspekt und ein Honigwabenmuster.

4.2.2 Desmoplastisches Medulloblastom

In der Literatur wird bei dieser Variante besonders die Lokalisation in den Kleinhirnhemisphären mit Häufigkeiten bis zu 70% hervorgehoben [45, 48, 56]. Diese Berichte beziehen sich aber hauptsächlich Erwachsene. Bei Kindern liegt die Häufigkeit nach Literatur bei 10-20% [28, 29]. In unserer Arbeit liegen 28% der desmoplastischen MBs in den Hemisphären, wohingegen die restlichen 72% im Kleinhirnwurm und/ oder vierten Ventrikel lokalisiert sind. In Anbetracht der Tatsache, dass wir keine Erwachsenen unter unseren Patienten haben, liegt der Wert leicht über dem erwarteten Durchschnitt.

Das mediane Durchschnittsalter lag mit 7 Jahren im gleichen Bereich wie das der klassischen Variante. Dies gilt auch für das maximale Alter. Es weicht stark von dem bei Katsetos et al. [45] genannten Median von 18 Jahren ab, der aber nur über 24 Patienten berichtet und sicher eine andere Patientenselektion hat.

Nach Literatur wird dieser Variante ein gehäuftes Auftreten bei Patienten unter 3 oder über 20 Jahren bescheinigt [14, 25, 55]. In unserem Kollektiv sind weniger als ein Viertel der Kinder drei Jahre oder jünger, kein einziges Kind älter als 19 Jahre.

Ein knotiges Enhancement zeigt sich in 35% der Fälle und nur bei dieser Variante. Dieses bildmorphologische Merkmal beschreiben auch Frühwald-Pallamer et al. [39] in ihrer Arbeit. Bei 3 von 20 (15%) unserer nachuntersuchten Patienten findet sich ein Milchglasaspekt in Teilen des Tumors.

4.2.3 Das anaplastische Medulloblastom

Zu dieser, erst seit 2007 geführten Variante, finden sich noch keine Veröffentlichungen neuroradiologischer Aspekte. Auf dem Kongress der "International Society of Pediatric Neurooncology" (ISPNO) 2010 in Wien wurden zwei Abstracts zu diesem Thema publiziert. Yeom et al. [53] stellen zwei charakteristische MRT-Merkmale dar, die mit Anaplasie und, daraus folgend, einem aggressiven Tumorverhalten korrelieren: das sogenannte „Honigwabenmuster“ der KM-Aufnahme, sowie ein heterogenes Erscheinungsmuster im T2-Bild. Allerdings fehlen Angaben zur Anzahl der Patienten mit anaplastischer Variante. Zudem werden Anaplasien zwar mit hoher Sensitivität, aber niedriger Spezifität entdeckt. Wir können das Honigwabenmuster mit 25% am häufigsten bei anaplastischen Medulloblastomen nachweisen, jedoch findet es sich auch in je einem Fall bei KMB und MBEN. Zudem dominiert im T2-Bild bei unseren Patienten kein inhomogenes Erscheinungsbild. Im Vergleich zu den übrigen Varianten wirkt das AMB sogar homogener (siehe Tabelle 11).

Lignelli et al. [52] vergleichen 8 anaplastische mit 17 nicht-anaplastischen MBs. Eine periphere Lage in den Kleinhirnhemisphären, sowie eine multifokale, massige Morphologie scheinen für die anaplastische Variante zu sprechen. Größe, Signalintensität und

Enhancement hingegen weisen keine signifikanten Unterschiede zu anderen Varianten auf. Wir haben nur einen Kleinhirnhemisphären-Tumor unter den AMB. Die übrigen 11 der 12 Fälle sind im Kleinhirnwurm und viertem Ventrikel lokalisiert.

In unserer Auswertung finden sich in 67% der Fälle keine Hinweise auf eine Metastasierung bei Erstdiagnose. Bei der schlechten Prognose, die dieser Variante zugeschrieben wird [6, 11], wäre dies ungewöhnlich. Das anaplastische MB scheint in seiner Prognose variabler zu sein als die großzellige Variante [6, 10]. Dies trifft laut von-Hoff et al. [10] besonders zu, wenn sich keine klinischen Risikofaktoren wie Metastasen oder junges Alter finden. Ein AMB wies einen kompletten Milchglasaspekt auf.

4.2.4 Großzelliges Medulloblastom

Spezielle bildmorphologische Besonderheiten des Tumors finden sich weder bei der großzelligen noch der anaplastisch-großzelligen Variante.

Die in der Literatur [4, 11, 35] aufgeführte starke Metastasierungstendenz bestätigt sich auch bei unserem Kollektiv. GMB haben bei Erstdiagnose bereits in 71% spinale und kraniale Metastasen. Ein isoliertes M2 oder M3 Stadium findet sich in keinem Fall. Nur in 14% der Fälle sind die Patienten metastasenfrei. Bei den restlichen Patienten ist der Meningeosestatus aufgrund ungenügender Staginguntersuchungen nicht bestimmbar.

5 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es herauszufinden, ob sich einzelne histologische Varianten des MB anhand der Bildmorphologie erkennen lassen. Das Patientenkollektiv bietet wegen seiner großen Patientenzahlen und der Art der Datensammlung in Rahmen einer nicht selektierenden Therapiestudie die Möglichkeit, diese Fragestellung repräsentativ zu untersuchen. An besonders charakteristischen Befunden zeigen sich die folgenden Ergebnisse:

Der tubuläre oder traubenförmige Aspekt stellt sich als dringender Hinweis auf ein MBEN heraus, da dieses Muster bei keiner anderen Variante auftritt. Sehr häufig, insbesondere im Vergleich zu den anderen Varianten, findet sich bei MBEN ein peritumorales Ödem und eine hypointense T2-Darstellung. Hinzu kommen große Tumervolumina und eine Einstufung als T4-Tumor nach Chang. Weiterhin sind Metastasen selten, ein Faktor, der zur günstigen Prognose dieser Variante passt. Charakteristisch ist das signifikant jüngere Alter der Patienten.

Das desmoplastische Medulloblastom weist ebenfalls bildmorphologische Besonderheiten auf.

Zum einen zeigt sich ein knotiges Enhancement als Korrelation zur histologischen Nodularität in 35% der 20 nachbeurteilten Patienten. Obwohl die Lokalisation in den Hemisphären eher bei adulten desmoplastischen MB vorkommt, scheint diese Lage auch bei Kindern typisch für diese Variante zu sein. Finden sich zudem keine Anzeichen einer Disseminierung und ein peritumorales Ödem, kann die Kombination dieser Merkmale für ein desmoplastisches MB sprechen.

Für die anaplastische Variante wird seit kurzem ein angeblich typisches „Honigwabemuster“ des Enhancements diskutiert, das mit einer schlechteren Prognose verknüpft sein soll. Die Prognose unserer Patienten haben wir nicht untersucht. Das „Honigwabemuster“ kann lediglich in 25 % der anaplastischen MBs nachgewiesen werden. Trotz dieser Häufung haben wir das "Honigwabemuster" in Einzelfällen auch bei anderen

Varianten gefunden. Auffällig ist bei der anaplastischen Variante häufig das Fehlen eines Hydrozephalus.

Unerwartet finden sich in 67% keine Metastasen, obwohl dieser neuen Variante je nach Studie eine schlechte Prognose zugeschrieben wird.

Die großzellige und die anaplastisch-großzellige Variante weisen keine ausgeprägten morphologischen Besonderheiten auf. Weder finden sich ein Milchglasaspekt, Honigwabenmuster oder tubuläres Enhancement. Eine bereits nachweisbare Metastasierung bei noch sehr kleinem Primärtumor kann ein Hinweis auf die großzellige Variante sein. Die Mischvariante ist nach der aktuellen WHO-Klassifikation nicht mehr relevant.

Die häufigste Variante, das klassische MB, entspricht den Angaben in der Literatur über die typischen Morphologie des MB aus der Zeit, zu der die Subklassifizierung nach der aktuellen WHO-Klassifikation noch nicht existierte. Typischerweise ist das klassische MB ein Mittelinientumor, der vom Kleinhirnwurm in den vierten Ventrikel wächst. Eine geringe KM-Aufnahme kann ein Hinweis auf ein klassisches MB sein.

Ein partieller oder den gesamten Tumor betreffender Milchglasaspekt findet sich bei 35%. Da er auch bei anderen MBs vorkommt, eignet er sich nicht zur zuverlässigen Differenzierung zwischen den einzelnen Varianten.

6 Anhang

6.1 Abkürzungsverzeichnis

ABB	Abbildung
AMB	anaplastisches Medulloblastom
A/G-MB	anaplastisch-großzelliges Medulloblastom
CT	Computer-Tomogramm
DMB	desmoplastisches Medulloblastom
GMB	großzelliges Medulloblastom
KHH	Kleinhirnhemisphären
KM	Kontrastmittel
KMB	klassisches Medulloblastom
MB	Medulloblastom
MBEN	extensiv-noduläres Medulloblastom
MRT	Magnetresonanztomographie
PNET	primitiv neuroektodermaler Tumor
WHO	World Health Organization

6.2 Literaturverzeichnis

1. Rorke, L.B., *The cerebellar medulloblastoma and its relationship to primitive neuroectodermal tumors*. J Neuropathol Exp Neurol, 1983. **42**(1): p. 1-15.
2. Kleihues P, C.W., eds., *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System* 2000, Lyon: IARC Press.
3. Kleihues, P., et al., *The WHO classification of tumors of the nervous system*. J Neuropathol Exp Neurol, 2002. **61**(3): p. 215-25; discussion 226-9.
4. Louis DN, O.H., Wiestler OD, Cavenee WK eds., *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System*, ed. L. IARC Press 2007.

5. Kühl, J., *Hirntumorprotokoll der Arbeitsgruppe für Hirntumoren HIT 2000. 2000. Aktualisierte Version- Stand 1. Januar 2008.*
6. Min, H.S., et al., *Medulloblastoma: histopathologic and molecular markers of anaplasia and biologic behavior.* Acta Neuropathol, 2006. **112**(1): p. 13-20.
7. Louis, D.N., et al., *The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system.* Acta Neuropathol, 2007. **114**(2): p. 97-109.
8. Rousseau, A., K. Mokhtari, and C. Duyckaerts, *The 2007 WHO classification of tumors of the central nervous system - what has changed?* Curr Opin Neurol, 2008. **21**(6): p. 720-7.
9. Giangaspero, F., et al., *Stratification of medulloblastoma on the basis of histopathological grading.* Acta Neuropathol, 2006. **112**(1): p. 5-12.
10. Hoff von, K., Hartmann, Wolfgang, *Large Cell /Anaplastic Medulloblastoma: Outcome According to Myc Status, Histopathological, and Clinical Risk Factors.* Pediatr Blood Cancer, 2010. **54**: p. 369-376.
11. Brown, H.G., et al., *"Large cell/anaplastic" medulloblastomas: a Pediatric Oncology Group Study.* J Neuropathol Exp Neurol, 2000. **59**(10): p. 857-65.
12. Leonard, J.R., et al., *Large cell/anaplastic medulloblastomas and medullomyoblastomas: clinicopathological and genetic features.* J Neurosurg, 2001. **95**(1): p. 82-8.
13. Gajjar, A., et al., *Clinical, histopathologic, and molecular markers of prognosis: toward a new disease risk stratification system for medulloblastoma.* J Clin Oncol, 2004. **22**(6): p. 984-93.
14. Ellison, D.W., *Childhood medulloblastoma: novel approaches to the classification of a heterogeneous disease.* Acta Neuropathol, 2010. **120**(3): p. 305-16.
15. Frange, P., et al., *From childhood to adulthood: long-term outcome of medulloblastoma patients. The Institut Curie experience (1980-2000).* J Neurooncol, 2009. **95**(2): p. 271-9.
16. Mulhern, R.K., et al., *Late neurocognitive sequelae in survivors of brain tumours in childhood.* Lancet Oncol, 2004. **5**(7): p. 399-408.
17. Packer, R.J. and G. Vezina, *Management of and prognosis with medulloblastoma: therapy at a crossroads.* Arch Neurol, 2008. **65**(11): p. 1419-24.
18. Gajjar, A., et al., *Medulloblastoma in very young children: outcome of definitive craniospinal irradiation following incomplete response to chemotherapy.* J Clin Oncol, 1994. **12**(6): p. 1212-6.
19. Kun, L.E., R.K. Mulhern, and J.J. Crisco, *Quality of life in children treated for brain tumors. Intellectual, emotional, and academic function.* J Neurosurg, 1983. **58**(1): p. 1-6.
20. McManamy, C.S., et al., *Morphophenotypic variation predicts clinical behavior in childhood non-desmoplastic medulloblastomas.* J Neuropathol Exp Neurol, 2003. **62**(6): p. 627-32.
21. Giangaspero, F., et al., *"Desmoplastic" versus "classic" medulloblastoma: comparison of DNA content, histopathology and differentiation.* Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol, 1991. **418**(3): p. 207-14.

22. Smucker, P.S. and J.L. Smith, *Multifocal desmoplastic medulloblastoma in an african-american child with nevoid basal cell carcinoma (gorlin) syndrome. Case report.* J Neurosurg, 2006. **105**(4 Suppl): p. 315-20.
23. Chatty, E.M. and K.M. Earle, *Medulloblastoma. A report of 201 cases with emphasis on the relationship of histologic variants to survival.* Cancer, 1971. **28**(4): p. 977-83.
24. Carrie, C., et al., *Medulloblastoma in adults: survival and prognostic factors.* Radiother Oncol, 1993. **29**(3): p. 301-7.
25. Rutkowski, S., et al., *Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy and deferred radiotherapy.* Neuro Oncol, 2009. **11**(2): p. 201-10.
26. Rutkowski, S., et al., *Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone.* N Engl J Med, 2005. **352**(10): p. 978-86.
27. Muller, W., et al., *Medulloblastoma: survey of factors possibly influencing the prognosis.* Acta Neurochir (Wien), 1982. **64**(3-4): p. 215-24.
28. Tortori-Donati, P., et al., *Medulloblastoma in children: CT and MRI findings.* Neuroradiology, 1996. **38**(4): p. 352-9.
29. Nelson, M., C. Diebler, and W.S. Forbes, *Paediatric medulloblastoma: atypical CT features at presentation in the SIOP II trial.* Neuroradiology, 1991. **33**(2): p. 140-2.
30. Giangaspero, F., et al., *Medulloblastoma with extensive nodularity: a variant with favorable prognosis.* J Neurosurg, 1999. **91**(6): p. 971-7.
31. Packer, R.J., *Childhood medulloblastoma: progress and future challenges.* Brain Dev, 1999. **21**(2): p. 75-81.
32. Hellbusch, L.C., et al., *Medulloblastoma with extensive nodularity: a report of two cases.* Pediatr Neurosurg, 2008. **44**(5): p. 430-2.
33. Suresh, T.N., et al., *Medulloblastoma with extensive nodularity: a variant occurring in the very young-clinicopathological and immunohistochemical study of four cases.* Childs Nerv Syst, 2004. **20**(1): p. 55-60.
34. Eberhart, C.G. and P.C. Burger, *Anaplasia and grading in medulloblastomas.* Brain Pathol, 2003. **13**(3): p. 376-85.
35. Giangaspero, F., et al., *Large-cell medulloblastomas. A distinct variant with highly aggressive behavior.* Am J Surg Pathol, 1992. **16**(7): p. 687-93.
36. Eberhart, C.G., et al., *Histopathologic grading of medulloblastomas: a Pediatric Oncology Group study.* Cancer, 2002. **94**(2): p. 552-60.
37. Koeller, K.K. and E.J. Rushing, *From the archives of the AFIP: medulloblastoma: a comprehensive review with radiologic-pathologic correlation.* Radiographics, 2003. **23**(6): p. 1613-37.
38. Buhning, U., et al., *MRI features of primary, secondary and metastatic medulloblastoma.* Eur Radiol, 2002. **12**(6): p. 1342-8.
39. Fruehwald-Pallamar, J., et al., *Magnetic resonance imaging spectrum of medulloblastoma.* Neuroradiology, 2011. **53**(6): p. 387-96.
40. Warmuth-Metz, M. and J. Kuhl, *[Neuroradiological differential diagnosis in medulloblastomas and ependymomas: results of the HIT'91-study].* Klin Padiatr, 2002. **214**(4): p. 162-6.

41. Park, T.S., et al., *Medulloblastoma: clinical presentation and management. Experience at the hospital for sick children, toronto, 1950-1980.* J Neurosurg, 1983. **58**(4): p. 543-52.
42. Packer, R.J., et al., *Medulloblastoma: clinical and biologic aspects.* Neuro Oncol, 1999. **1**(3): p. 232-50.
43. Roberts, R.O., et al., *Medulloblastoma: a population-based study of 532 cases.* J Neuropathol Exp Neurol, 1991. **50**(2): p. 134-44.
44. Eran, A., et al., *Medulloblastoma: atypical CT and MRI findings in children.* Pediatr Radiol, 2010. **40**(7): p. 1254-62.
45. Katsetos, C.D., et al., *Cerebellar desmoplastic medulloblastomas. A further immunohistochemical characterization of the reticulin-free pale islands.* Arch Pathol Lab Med, 1989. **113**(9): p. 1019-29.
46. Tomlinson, F.H., et al., *Medulloblastoma: I. Clinical, diagnostic, and therapeutic overview.* J Child Neurol, 1992. **7**(2): p. 142-55.
47. Meyers, S.P., S.S. Kemp, and R.W. Tarr, *MR imaging features of medulloblastomas.* AJR Am J Roentgenol, 1992. **158**(4): p. 859-65.
48. Bourgouin, P.M., et al., *CT and MR imaging findings in adults with cerebellar medulloblastoma: comparison with findings in children.* AJR Am J Roentgenol, 1992. **159**(3): p. 609-12.
49. Chawla, A., et al., *Paediatric PNET: pre-surgical MRI features.* Clin Radiol, 2007. **62**(1): p. 43-52.
50. Lannering, B., et al., *Hyperfractionated versus conventional radiotherapy followed by chemotherapy in standard-risk medulloblastoma: results from the randomized multicenter HIT-SIOP PNET 4 trial.* J Clin Oncol, 2012. **30**(26): p. 3187-93.
51. Agrawal, D., et al., *Gyriform differentiation in medulloblastoma - a radiological predictor of histology.* Pediatr Neurosurg, 2007. **43**(2): p. 142-5.
52. Lignelli, A., *MRI Characteristics of anaplastic versus non-anaplastic medulloblastomas in children.* Neuro-Oncology, 2010. **12**(6): p. ii58.
53. Yeom, K., *Prognostic features of childhood medulloblastoma by magnetic resonance imaging.* Neuro- Oncology, 2010. **12**(6): p. ii7.
54. Chang, C.H., E.M. Housepian, and C. Herbert, Jr., *An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastomas.* Radiology, 1969. **93**(6): p. 1351-9.
55. McManamy, C.S., et al., *Nodule formation and desmoplasia in medulloblastomas-defining the nodular/desmoplastic variant and its biological behavior.* Brain Pathol, 2007. **17**(2): p. 151-64.
56. Koci, T.M., et al., *Adult cerebellar medulloblastoma: imaging features with emphasis on MR findings.* AJNR Am J Neuroradiol, 1993. **14**(4): p. 929-39.
57. O'Dorisio, M.S., G. Khanna, and D. Bushnell, *Combining anatomic and molecularly targeted imaging in the diagnosis and surveillance of embryonal tumors of the nervous and endocrine systems in children.* Cancer Metastasis Rev, 2008. **27**(4): p. 665-77.

58. Poretti, A., A. Meoded, and T.A. Huisman, *Neuroimaging of pediatric posterior fossa tumors including review of the literature*. J Magn Reson Imaging, 2012. **35**(1): p. 32-47.
59. Koral, K., et al., *Imaging characteristics of atypical teratoid-rhabdoid tumor in children compared with medulloblastoma*. AJR Am J Roentgenol, 2008. **190**(3): p. 809-14.
60. Barkovich AJ, K.J., Kun LE, Paker R, Zimmerman RA, Freeman CR, Wara WM, Albright L, Allen JC, Hoffman HJ, *Brain stem gliomas: a classification system based on magnetic resonance imaging*. Pediatr Neurosurg 16: 73–83, 1991.

6.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:Häufigkeitsverteilung der einzelnen Varianten	16
Abbildung 2: GMB	28
Abbildung 3: MBEN	34
Abbildung 4: DMB.....	35
Abbildung 5: AMB	36
Abbildung 6: KMB.....	37
Abbildung 7: Besondere Merkmale einzelner Varianten.....	38

6.4 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Untersuchungskriterien.....	14
Tabelle 2: Klassifikation des Tumorstadiums nach Chang [54].....	14
Tabelle 3: Klassifizierung der Metastasierung nach Chang [54]	15
Tabelle 4: Altersverteilung	17
Tabelle 5: statistische Auswertung Altersunterschied	18
Tabelle 6: Lokalisation	19
Tabelle 7: Tumolvolumen.....	20
Tabelle 8: statistische Auswertung Volumendifferenz.....	21
Tabelle 9: T-Stadium	22
Tabelle 10: T2- Signalintensität	23
Tabelle 11: T2-Homogenität.....	23
Tabelle 12: T1- Signalintensität	24
Tabelle 13: T1- Homogenität.....	24

Tabelle 14: Kontrastmittelaufnahme.....	26
Tabelle 15: M-Stadium	28
Tabelle 16: Peritumorales Ödem.....	29
Tabelle 17: Tumorbegrenzung	30
Tabelle 18: Hydrozephalus.....	31
Tabelle 19: Tumorzysten.....	31
Tabelle 20: Dichtewerte CT	32
Tabelle 21: Kalk im CT-Bild	32
Tabelle 22: Besondere Merkmale einzelner Varianten in absoluten Zahlen	38

Danksagung

Ich danke allen, die zur Erstellung dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Warmuth-Metz für die Überlassung der Arbeit und die stetige Unterstützung während der Ausarbeitung. Insbesondere schätze ich, dass Frau Prof. Warmuth-Metz immer erreichbar war und Fragen jeglicher Art schnell, geduldig und hilfreich beantwortet wurden.

Zudem danke ich meinem Mann Andreas, der über die Jahre geduldig den schrittweisen Fortgang der Arbeit ertrug und mich in die Feinheiten der Arbeit mit Excel einwies.

Besonderer Dank gilt meinem Bruder Christoph, der meinen Computer am Leben erhält und immer Tipps und Tricks in Word bereithält.

Meinen Eltern für die jahrelange Unterstützung und Motivation im Studium.

