

Aus der Kinderklinik und Poliklinik
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Christian P. Speer

Zytologie von Hirntumoren in der Pädiatrie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Manuela Hein, geb. Pitzer
aus Würzburg

Würzburg, November 2008

Referent: Prof. Dr. med. Hermann Girschick

Koreferent: Prof. Dr. med. Wolfgang Roggendorf

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 01.04.2009

Die Promovendin ist Ärztin.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Hirntumore bei Kindern.....	1
1.1.1 Symptome	1
1.1.2 Lokalisation.....	1
1.1.3 Häufigkeit des Auftretens und Altersverteilung	2
1.1.4 Histologische Entitäten	3
1.1.5 Prognose.....	3
1.1.6 Unterschiede zu Erwachsenen	5
1.1.7 Prinzipielle Fragen zur Pathogenese	5
1.1.8 Staging, Liquorzytologie.....	6
1.2 Hirntumorstudie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)	7
1.2.1 Geschichte und Zielsetzung	7
1.2.2 Empfehlung zur Herstellung von Zytospinpräparaten im Rahmen der HIT-Studie 2000	10
1.3 Darstellung einzelner Hirntumore	11
1.3.1 Medulloblastom	11
1.3.2 Medullomyoblastom	17
1.3.3 Supratentorielle primitive neuroektodermale Tumore (PNET)	19
1.3.4 Pineoblastom.....	22
1.3.5 Ependymom	24
1.3.6 Anaplastisches Ependymom	26
1.4 Rolle des Tumorsuppressorgens TP 53	28
1.5 WHO-Klassifikation neuroepithelialer ZNS-Tumoren	29

2. Material und Methoden 30

2.1	Herstellung der Liquorpräparate.....	30
2.2	Kriterien der mikroskopischen Untersuchung der Präparate.....	30
2.3	Patientenbezogene Daten.....	31
2.4	Dokumentation der Ergebnisse.....	31
2.4.1	Bildliche Darstellung der Schritte zur Erstellung des präparatebezogenen Teiles der Datenbank.....	33
2.4.2	Bildliche Darstellung der Schritte zur Erstellung des patientenbezogenen Teiles der Datenbank.....	34
2.4.3	Auszug aus der Datenbank: Präparatebezogene Darstellung, Tumorzell-positiv.....	35
2.4.4	Auszug aus der Datenbank: Patientenbezogene Darstellung, Tumorzell-positiv	36
2.5	Statistische Methoden.....	37

3. Ergebnisse 38

3.1	Analyse der epidemiologischen Daten	38
3.1.1	Häufigkeitsverteilung der einzelnen Tumorentitäten insgesamt	38
3.1.2	Häufigkeitsverteilung der einzelnen Tumorentitäten bezüglich zytologisch gesicherter Meningeose und Zeitverlauf der Zytopositivität.....	40
3.1.3	Häufigkeit des Auftretens von initial radiologisch gesicherten soliden Metastasen im Vergleich der verschiedenen Entitäten	47
3.1.4	Häufigkeit des radiologischen und zytologischen Menigeosenachweises und Vergleich der Detektionsraten der verschiedenen Verfahren	47
3.1.5	Sensitivität radiologisch gesicherter Meningeose und / oder solider Metastasen im Vergleich zur Zytologie.....	48
3.1.6	Vergleich der verschiedenen Tumorentitäten hinsichtlich der Lokalisation initial radiologisch gesicherter solider Metastasen.....	52
3.1.7	Vergleich der verschiedenen Tumorentitäten hinsichtlich der Lokalisation einer initial radiologisch gesicherten Meningeose.....	56

3.1.8	Darstellung des Resektionsausmaßes im Vergleich	60
3.1.9	Analyse der Rezidivhäufigkeit	68
3.1.10	Häufigkeit von Todesfällen	76
3.1.11	Häufigkeitsverteilung der oben besprochenen Punkte im Mädchen- Jungen-Vergleich.....	86
3.2	Analyse der Morphologie der metastasierenden Zellen.....	93
3.2.1	Analyse der Plasma-Kern-Relation.....	94
3.2.2	Mikroskopischer Nachweis von Mitosen im Vergleich der verschiedenen Entitäten	94
3.2.3	Mikroskopischer Nachweis von Tumorzellverbänden	95
3.2.4	Analyse der Kernanzahl der Tumorzellen	96
3.2.5	Analyse der Nukleolenanzahl der Tumorzellkerne.....	96
3.2.6	Vergleich des Kernatypiegrades der metastasierenden Zellen.....	97
3.2.7	Vergleich des Erhaltungszustandes der malignen Zellen im mikroskopischen Präparat.....	98
3.2.8	Analyse des prozentualen Anteils zytolytischer mononukleärer Zellen im mikroskopischen Präparat.....	99
3.2.9	Analyse der Häufigkeit des Tumorzellnachweises in Abhängigkeit vom Prozentsatz zytolytischer Zellen im Präparat.....	103
4.	Diskussion.....	105
4.1	Abhängigkeit der Prognose von der Tumorentität.....	105
4.2	Korrelation zwischen der Prognose des Patienten und dem Nachweis einer Meningeose bzw. Metastasierung.....	105
4.3	Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Tumorresektion und der Rezidivhäufigkeit bzw. dem Eintreten eines Todesfalles.....	107
4.4	Korrelation zwischen Morphologie der metastasierenden Zellen und Tumorentität bzw. Prognose.....	107
4.5	Auswirkung der Geschlechtszugehörigkeit der Patienten auf die Prognose	113
4.6	Einsatz bildgebender Verfahren	114

4.7	Vergleich der ermittelten Ergebnisse mit den Darstellungen verschiedener Hirntumore der Weltgesundheitsorganisation [26,30,32,33]	115
4.7.1	Medulloblastom	115
4.7.2	Supratentorielle primitive neuroektodermale Tumore (PNET)	117
4.7.3	Pineoblastom.....	118
4.7.4	Ependymom	119
5. Zusammenfassung		121
6. Literaturverzeichnis		124
7. Bilderanhang.....		127
7.1	Erläuterungen zu den Bildern	127
7.1.1	Zytologische Varianten von Medulloblastomen.....	127
7.1.2	Zytologische Varianten von Ependymomen Grad III.....	127
7.1.3	Zytologische Varianten von Pineoblastomen	127
7.1.4	Zytologische Varianten von PNETs	128
7.1.5	Beispiele verschiedener Plasma-Kern-Relationen.....	128
7.1.6	Darstellung einiger Mitosen.	129
7.1.7	Darstellung verschiedener Verbände	129
7.1.8	Beispiele für Tumorzellen mit unterschiedlicher Kernanzahl pro maligner Zelle.....	129
7.1.9	Beispiele für unterschiedliche Nukleolenanzahl pro Tumorzellkern	129
7.1.10	Darstellung unterschiedlicher Kernatypiegrade.....	129
7.1.11	Immunhistologische Färbungen.....	130
7.1.12	Darstellung verschiedener Erhaltungszustände der Tumorzellen.....	130
7.1.13	Beispiele für Präparate mit zytolytischen mononukleären Zellen.....	131

1 Einleitung

1.1 Hirntumore bei Kindern

1.1.1 Symptome

Kinder, die an einem kongenitalen Hirntumor erkrankt sind, präsentieren sich in 14% der Fälle mit Erbrechen. Bei 62% der Patienten wird ein Hydrozephalus diagnostiziert [1], der unter Umständen als Makrozephalus äußerlich sichtbar werden kann. Tumorblutungen treten bei kongenitalen Hirntumoren mit einer Prävalenz von 18% vermutlich aufgrund des schnellen Wachstums [2] und des relativ größeren Volumens dieser Tumoren [1] weitaus häufiger auf. Kinder unter drei Jahren weisen in über 50% der Fälle Erbrechen als einziges Symptom auf. 45% der Kinder über drei Jahren berichten über Kopfschmerzen. Bei 6% der Kinder mit einem Hirntumor treten nur zerebrale Anfälle auf, was die Diagnose in der Regel am längsten hinauszögert. Vor Diagnosestellung wechselt meist das Anfallsmuster oder die Patienten klagen zusätzlich über Kopfschmerzen [3]. Weiterhin können Verhaltensänderungen des Patienten, Auffälligkeiten in Bezug auf die motorische Entwicklung des Kindes, Appetitverlust oder anormale Augenbewegungen auf einen intrakraniell lokalisierten Tumor hinweisen. Fokale Symptome wie Aphasie und Hemiparese spiegeln die intrakranielle Lokalisation des Tumors wieder. Generalisierte Symptome sind durch den erhöhten intrakraniellen Druck bedingt und reichen von Kopfschmerzen bis hin zu Übelkeit, Erbrechen und Lähmung von Hirnnerven. Typischerweise treten die Kopfschmerzen meist morgens nach dem Aufwachen auf und verschwinden nach ein paar Stunden auch ohne Behandlung [5].

1.1.2 Lokalisation

Obwohl das Kleinhirn nur etwa halb so viele Zellen wie das gesamte Gehirn enthält und nur ein Achtel des Hirngewichtes aufweist, sind bei Kindern unter vier Jahren Hirntumore meist infratentoriell, d.h. zerebellär lokalisiert. Dies wird dadurch erklärt, dass ab der Fetalzeit bis hin zum Alter von einem oder zwei Jahren die Entwicklung des Kleinhirns viel rascher voranschreitet als die des restlichen Gehirns

[3]. So sind die Astrozytome des Kindesalters zu über 50% infratentoriell lokalisiert, bei Erwachsenen hingegen supratentoriell [6]. Die meisten infratentoriell lokalisierten Tumoren finden sich im Kleinhirn, die supratentoriell lokalisierten Tumore hingegen in den Großhirnhemisphären [7].

Bei Kindern unter einem Jahr weisen die diagnostizierten Hirntumore in Bezug auf ihre Lokalisation jedoch große Ähnlichkeiten mit dem bei Erwachsenen beobachtetem Verteilungsmuster auf [4]. So sind zwei Drittel der kongenitalen Hirntumore im Gegensatz zu Tumoren, die bei älteren Kindern auftreten, supratentoriell lokalisiert [2].

Insgesamt werden in der Altersgruppe von 0 bis 16.9 Jahren am häufigsten Tumoren in der hinteren Schädelgrube gefunden (42%), gefolgt von im Mittelhirn (25%), in den Großhirnhemisphären (24%) und im Hirnstamm (9%) lokalisierten Tumoren. Tumoren der hinteren Schädelgrube werden relativ häufig in der Altersgruppe 1 - 4 Jahre diagnostiziert. Bei Kindern zwischen 5 und 9 Jahren treten gehäuft Gliome des Hirnstammes auf und bei Kindern über 10 Jahren überwiegen supratentoriell lokalisierte Tumore [3]. Abhängig von der Lokalisation der Tumore gibt es wiederum präferentielle histologische Entitäten.

1.1.3 Häufigkeit des Auftretens und Altersverteilung

Hirntumore sind die häufigsten soliden Tumore bei Kindern [3] und machen zwischen 11 und 46% aller Neoplasien des Säuglings- und Kindesalters aus [8]. Zwischen 4,2 und 9,3% der Hirntumore, die bei Kindern im Alter zwischen 1 und 16 Jahren auftreten, werden innerhalb des ersten Lebensjahres diagnostiziert, und 20% innerhalb der ersten drei Lebensjahre [9]. In dieser Altersgruppe ist der Anteil maligner Tumoren relativ gesehen höher als bei älteren Kindern. Die Tumoren sind oft vergleichsweise groß mit aggressivem Wachstumsverhalten und häufiger primärer Metastasierung innerhalb des ZNS [10].

Hirntumore, die sich in der Neonatalperiode (bis zwei Monate nach der Geburt) entwickeln oder diagnostiziert werden, sind selten und machen nur etwa 0,5 – 1,9% aller Tumore des Kindesalters bzw. 2,6% aller Todesfälle innerhalb der ersten 28 Lebenstage aus. Der zweithäufigste Tumor in dieser Altersgruppe ist nach Teratomen das Medulloblastom. Die Prognose ist insgesamt schlecht [2].

Die Feststellung einer kongenitalen Entwicklung eines Tumors kann allerdings große Schwierigkeiten bereiten. Bestimmte Tumorarten wie z.B. Medulloblastome sind für ihren konnatalen Ursprung bekannt, führen jedoch bei niedrigem Tumorstadium unmittelbar bei Geburt seltener zu einer Symptomatik. Daher geht man davon aus, dass einige Tumore zwar kongenitalen Ursprungs sein können, sich aber erst viel später klinisch manifestieren [11].

1.1.4 Histologische Entitäten

Tumore glialen Ursprungs machen zwischen 40 und 60% aller primären ZNS-Tumoren des Kindesalters aus [12]. Zu den primitiv neuroektodermalen Tumoren zählen Medulloblastome mit etwa 20% und supratentorielle PNETs mit etwa 2,5-6% [13]. Auf die unterschiedlichen Histologien wird im Einzelnen später eingegangen.

In Abhängigkeit von der histologischen Entität weisen die Tumoren jeweils ein unterschiedlich aggressives Wachstumsverhalten auf und sind auch unterschiedlich responsibel was die Therapie anbelangt, so dass die Prognose eng mit der Histologie korreliert.

1.1.5 Prognose

Hirntumore, die bereits im Kindesalter diagnostiziert werden, sind aus unterschiedlichen Gründen schwieriger zu therapieren als Hirntumore, die erst im Erwachsenenalter auftreten. So ist zum einen eine im onkologischen Sinn radikale Operation, das heißt eine Entfernung des Tumors im Gesunden, in der Regel aufgrund der drohenden neurologischen und neuropsychologischen Residualschäden oder sogar einer vitalen Gefährdung des Patienten meist nicht möglich [10]. Darüber hinaus ist das unreife, noch nicht vollständig myelinisierte Hirngewebe des Kindes, das sich durch eine große Empfindlichkeit gegenüber vaskulärer Minderversorgung auszeichnet, durch vaskuläre Läsionen während Operationen besonders gefährdet. Da nur eine schwache architektonische Stütze vorhanden ist, können die aufgrund der tumorbedingten Liquorabflussstörung vergrößerten lateralen Ventrikel nach Dekompression kollabieren und eine intraventrikuläre Blutung begünstigen [7]. Dennoch konnte in den letzten

Jahren die operative Mortalität bei Kindern unter einem Jahr durch bessere präoperative anatomische Festlegung des Tumorausmaßes, neue Operationstechniken, Fortschritte im Bereich der pädiatrischen Neuroanästhesie und durch die Möglichkeit intensivmedizinischer Versorgung im Anschluss an die Operation drastisch gesenkt werden [14].

Aufgrund von intraoperativ verbliebenem Resttumor und der Möglichkeit der Metastasierung eines Hirntumors entlang der Liquorwege ist jedoch die alleinige Resektion nicht kurativ. Die Heilungschancen konnten erst nach Einführung der postoperativen Chemotherapie und Bestrahlung gebessert werden. Entwicklungsphysiologische Untersuchungen konnten allerdings zeigen, dass die Hirnentwicklung des Kindes erst um das siebte bis achte Lebensjahr abgeschlossen und damit die Hirnfunktion gegenüber konventionellen Bestrahlungsdosen relativ unempfindlich ist [10]. Demnach führt eine Bestrahlung in den ersten Lebensjahren zu einer Störung der Hirnentwicklung mit den Folgen einer möglichen Intelligenzminderung. Die Wirksamkeit der zytostatischen Chemotherapie wird durch die biologische Heterogenität der Hirntumoren und das Vorhandensein einer Blut-Hirn-Schranke gemindert. Elektronenmikroskopisch konnte jedoch gezeigt werden, dass in malignen Hirntumoren die Blut-Tumor-Schranke zumindest teilweise nicht intakt ist, wodurch erst die Möglichkeit der Wirkung der Zytostatika gegeben wird [10]. Postoperative Chemotherapie kann in Kombination mit operativer Resektion und fraktionierter Bestrahlung in der Mehrzahl der Fälle bei sehr jungen Kindern die Überlebensraten bei nur minimaler Neurotoxizität verbessern [9]. Ziel der Gesamttherapie kindlicher Hirntumoren ist von daher nicht die Heilung des Kindes um jeden Preis, vielmehr steht der Versuch eine möglichst gute Lebensqualität zu erreichen und zu erhalten im Vordergrund [10].

Die wichtigsten die Prognose beeinflussenden Faktoren sind die Tumorhistologie, sowie das Alter und der Allgemeinzustand des Patienten. Diese Faktoren nehmen mehr Einfluss auf den Verlauf der Krankheit als spezifische Therapien [5]. So haben PNETs bei einem Alter des Patienten von unter drei Jahren und dem Vorliegen von entweder spinalen Metastasen oder Metastasierung des Tumors in den Liquor ein erhöhtes Rezidivrisiko und eine insgesamt schlechtere Prognose [15]. Die mittleren Überlebenszeiten sind stark von der jeweiligen Tumorart abhängig und

liegen für anaplastische Astrozytome etwa bei drei Jahren, für niedrig maligne Astrozytome bei etwa fünf Jahren und für Oligodendrogliome bei 16 Jahren [5].

1.1.6 Unterschiede zu Erwachsenen

Hirntumore bei Kindern und bei Erwachsenen unterscheiden sich sowohl in Bezug auf histologische Merkmale als auch in Bezug auf ihr klinisches Verhalten. Während PNETs und Astrozytome gehäuft bei Kindern auftreten, finden sich bei Erwachsenen eher Astrozytome, Meningeome und Adenome der Zirbeldrüse oder Hirnmetastasen von primär außerhalb des ZNS liegenden Tumoren. Auch der Vergleich der Chromosomensätze von Tumorzellen aus pädiatrischen bzw. adulten Hirntumoren kann zusätzliche signifikante Unterschiede aufzeigen [6]. Bei Glioblastomen des Erwachsenenalters ist zum Beispiel die genetische Amplifikation des Epidermal-Growth-Factor-Rezeptors (EGFR) ein häufig anzutreffendes Merkmal, wird jedoch bei Glioblastomen des Kindesalters nur selten gefunden [16]. Auch konnte in Studien gezeigt werden, dass bei hochgradig malignen Gliomen die Prognose umso günstiger wird, je jünger der Patient zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist [16]. Dies legt die Vermutung nahe, dass maligne Gliome des Kindesalters sich biologisch von ähnlichen Läsionen älterer Patienten unterscheiden [16]. Niedriggradige Gliome des Kindesalters entwickeln sich nur selten spontan zu hoch malignen Gliomen, während bei Erwachsenen sekundär maligne Gliome, die sich aus niedriggradigen Gliomen entwickelt haben, durchaus häufiger zu finden sind [16]. Wesentliche Unterschiede in Bezug auf die Lokalisation sind oben angeführt.

1.1.7 Prinzipielle Fragen zur Pathogenese

Man nimmt an, dass sich Hirntumore aus Rudimenten nicht ausdifferenzierten fetalen Gewebes entwickeln. Genetische Faktoren scheinen für das Entstehen von Hirntumoren eine größere Bedeutung zu haben als Umweltfaktoren. Es werden auch Infektionen oder die Exposition gegenüber Karzinogenen in utero oder in frühen Lebensabschnitten vor allem bei früh auftretenden Tumoren wie PNET/MB als ursächlich mit angeschuldigt [3]. Ionisierende Strahlung gilt als Hauptrisikofaktor für

das Entstehen glialer und meningealer Neoplasien. Eine Bestrahlung des Schädels mit ionisierenden Strahlen kann selbst bei niedrigen Intensitäten die Inzidenz von Meningeomen um den Faktor 10 und die Inzidenz von glialen Tumoren um den Faktor 3-7 erhöhen, wobei die Latenzzeit zwischen 10 und 20 Jahren ab dem Zeitpunkt der Exposition liegen kann [5].

1.1.8 Staging, Liquorzytologie

Bei Tumoren wie Medulloblastomen und Ependymomen der hinteren Schädelgrube die oft in den Liquor streuen, wird für das Tumorstaging sowohl ein MRT angefertigt, als auch die Zytologie des Liquors bestimmt. Bei Nachweis eines malignen Tumors werden bildgebende Untersuchungen noch unter Chemotherapie durchgeführt, um das Ansprechen auf die Therapie zu bestimmen [17]. Werden Tumorzellen im Liquor intraoperativ aufgefunden, so wird die Untersuchung sieben bis zehn Tage später in der Regel wiederholt um den Befund zu bestätigen. Auf diese Weise kann die Streuung der Tumorzellen in der zerebrospinalen Flüssigkeit als Prognoseparameter bei Kindern mit PNETs verwendet werden [18]. Der Nachweis von Tumorzellen im Liquor gilt generell als ungünstiger prognostischer Faktor [19].

1.2 Hirntumorstudie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

1.2.1 Geschichte und Zielsetzung

Da aus oben genannten Schwierigkeiten bei der Therapie maligner Hirntumoren des Kindesalters die Heilungschancen im Vergleich zu den Heilungsraten anderer maligner Tumore außerhalb des ZNS nicht befriedigend waren, wurde nach der Möglichkeit der Resektion und Bestrahlung bereits in den 60er und frühen 70er Jahren eine zytostatische Chemotherapie als dritte Therapiemodalität versucht. In den darauf folgenden Jahren wurden weitere 29 Phase-II-Studien an 739 Patienten mit malignen Hirntumoren durchgeführt, wobei 36% auf die verschiedensten Zytostatika und Zytostatikakombinationen „ansprachen“. Insbesondere in spezialisierten Einzelinstitutionen, in denen alle oder ein großer Teil der Kinder zusätzlich zur Bestrahlung mit Chemotherapie behandelt wurden, wurden bei Kindern mit Medulloblastom fünf Jahre rückfallfreie Überlebensraten zwischen 60 und 80% erreicht. Daher wurde ausgehend von der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) 1987 eine Arbeitsgruppe für Hirntumoren mit dem Ziel der Förderung interdisziplinärer Zusammenarbeit in Bezug auf Diagnostik und Therapie von Hirntumoren des Kindesalters gegründet. Ziel dieser Arbeitsgruppe ist unter anderem die Durchführung von Therapiestudien zur Verbesserung der Heilungschancen von Kindern mit malignen Hirntumoren [10].

Die erste große interdisziplinäre Chemotherapiestudie dieser Art war HIT-’91 für Kinder im Alter von 3-18 Jahren. Zwei Drittel der behandelten Kinder wurden in weniger als einem Drittel der registrierten Kliniken behandelt. Dadurch entstand eine begrenzte Zahl von Zentren, die über große Erfahrungen bei der Behandlung von Kindern mit Hirntumoren verfügen [10]. Ziel dieser Studie war es, einen prospektiv randomisierten Vergleich zwischen einer postoperativen Chemotherapie vor der Bestrahlung (=experimenteller Studienarm) und einer Erhaltungskemotherapie nach der postoperativen Bestrahlung aufzustellen. Parameter für den Erfolg der verschiedenen Therapiearme war das progressionsfreie Überleben der Patienten [20].

Ab April 1992 wurde dann die Therapiestudie HIT-SKK'92 für Kinder unter drei Jahren entsprechend dem HIT-SKK-Protokoll durchgeführt, bei der alle betroffenen Kinder nach der primären Operation eine Chemotherapie erhielten. Wurde nach drei Zyklen eine komplette Remission erreicht, war die Therapie beendet, konnte jedoch keine komplette Remission erzielt werden, wurden die Kinder entsprechend ihrem Alter verschiedenen Therapiearmen zugeführt. Danach erhielten Kinder unter 18 Monaten eine weitere Chemotherapie, Kinder über 18 Monaten hingegen eine Radiotherapie [21].

Die nun kürzlich aufgelegte Studie HIT-2000 ist eine multizentrische Therapie-Optimierungsstudie, welche basierend auf den Ergebnissen der vorangegangenen Studien (HIT'91, HIT-SKK'87 und '92) Kindern und jungen Erwachsenen bis zum vollendeten 21. Lebensjahr, die an einem intrakraniell lokalisierten neuroektodermalen Tumor (PNET/Medulloblastom) oder einem Ependymom erkrankt sind, eine nach dem derzeitigen Stand der Erkenntnisse bestmögliche und risikoadaptierte Therapie bieten soll. Neu bei dieser Studie ist im Unterschied zu den vorausgegangenen Studien, dass die Therapie jeweils dem Rezidiv- und Spätfolgenrisiko der Patienten angepasst werden soll. So wurde hier bewusst auf die Zusammenfassung der Patienten zu wenigen großen Therapiegruppen verzichtet, sondern unter Berücksichtigung der Histologie des Tumors (Medulloblastom, supratentorieller PNET, Ependymom WHO Grad II und Grad III), des Alters des Patienten bei Diagnosestellung (größer oder kleiner als 4 Jahre) und des Metastasierungsstadiums (M0 vs. M1-4) 12 eindeutig definierte Patientengruppen mit oft nur wenigen Fällen pro Jahr geschaffen. Durch exakt definierte Risikogruppenzuordnung durch zentrale Referenzzentren und dadurch risikoadaptierte Therapie, Intensivierung der Chemotherapie und/oder der Bestrahlung im Vergleich zu den vorherigen Studien, aber auch durch Qualitätskontrolle der Operation, Chemotherapie und Bestrahlung soll eine möglichst hohe Wahrscheinlichkeit des progressions- bzw. ereignisfreien Überlebens der Patienten erreicht werden. Darüber hinaus sollen Auftreten und Schwere von Spätfolgen gemindert und die Lebensqualität der geheilten Patienten durch eventuellen Verzicht auf eine Bestrahlung, Reduktion der kraniospinalen Bestrahlungsdosis, Hyperfraktionierung der konventionellen Dosis oder Beschränkung auf lokale Tumorbestrahlung verbessert werden [22].

Zur Stratifizierung und Evaluation des Therapieerfolges bei Patienten, die entsprechend dem HIT-2000 Protokoll behandelt werden, werden folgende Studienparameter herangezogen:

1. Tumorgewebsprobe für Histologie
2. MRT oder CT für die Feststellung des initialen Metastasierungsstadiums, des postoperativen Resttumorbefundes, des Response und des Remissionsstatus sowie therapiebedingter Veränderungen am ZNS
3. Zytozentrifugenpräparate zur Liquoruntersuchung auf Metastasierung, des Response und des Remissionsstatus (Empfehlung zur Herstellung s.u.)
4. Blutbild, Leber- und Nierenfunktionswerte, Audiogramm und Visusprüfung
5. Neuropsychologische und neuroendokrinologische Tests

Die im Rahmen dieser Studie angefertigten Liquorpräparate werden nun zu einer prospektiven Auswertung der Zytologie der Tumorzellen, zur morphologischen Feinanalyse der metastasierenden Zellen sowie zur Datenbankerstellung herangezogen. Des weiteren werden ebenso im Rahmen dieser Studie gewonnene epidemiologische Daten ausgewertet und zum Vergleich der verschiedenen Tumorentitäten hinsichtlich Häufigkeit, Lokalisation, Rezidivhäufigkeit usw. verwendet.

1.2.2 Empfehlung zur Herstellung von Zytospinpräparaten im Rahmen der HIT-Studie 2000

1. Objektträger mit Namen des Patienten und Abnahmedatum des Liquors beschriften
2. Auf den Objektträger 2 Papierfilterstreifen geben (mit der glatten Papierseite auf die Glasfläche des Objektträgers)
3. Austrittsöffnung auf der Rückseite des Objektträgers markieren
4. Küvette auf Papierstreifen aufsetzen (Küvettenöffnung auf Papieröffnung)
5. Küvette in den Clip einklemmen und in die Zentrifuge einsetzen
6. 1 (-2) Tropfen Serum-Albumin (z.B. Fa. Dade Behring, Spez.-Albumin 22% cat-no. 050111) in die vorbereitete Küvette geben und anschließend 0,5ml Liquor dazu geben, nachdem zuvor die Zellen durch vorsichtiges Schwenken des Liquorröhrchens aufgeschwemmt wurden (Liquor mit sehr hoher Zellzahl von über 200 Zellen/ μ l wird mit NaCl 0,9% verdünnt)
7. Liquor 5 min bei 700U/min zentrifugieren
8. Liquor gut antrocknen lassen und erst dann Färben (panoptische Färbung nach Pappenheim)
9. Auszählung wie beim Differentialblutbild (unter 100 Zellen/ μ l werden alle Zellen gezählt) sowie Durchsicht des gesamten Präparates nach Tumorzellen und Tumorzellverbänden
10. Mindestens 2 (wünschenswert sind 5) ungefärbte und luftgetrocknete Präparate an das Referenzlabor schicken für die (immun-)zytochemischen Färbungen!

1.3 Darstellung einzelner Hirntumore

1.3.1 Medulloblastom

Etwa die Hälfte aller Hirntumore des Kindesalters entstehen in der hinteren Schädelgrube. 30-40% davon machen Medulloblastome aus [18]. Medulloblastome (WHO Grad IV) sind maligne, invasiv wachsende embryonale Tumoren des Kleinhirns mit hauptsächlich neuronaler Differenzierung, die überwiegend im Kindesalter auftreten. Über 75% der Medulloblastome des Kindesalters entstehen im Vermis und wachsen in den vierten Ventrikel ein. Die Häufigkeit der Miteinbeziehung der Kleinhirnhemisphären steigt mit zunehmendem Alter der Patienten an. Jährlich erkranken schätzungsweise 0,5 von 100000 Kindern unter 15 Jahren neu, wobei der Häufigkeitsspitzen bei 7 Jahren liegt und 65% der erkrankten Kinder männlich sind. Bei einem Drittel der Patienten sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits Metastasen entlang der Liquorwege vorhanden. Bei 2-6% der Patienten kommt es im Verlauf der Krankheit zu einer extraneuralen Metastasierung, was einer um den Faktor 12 erhöhten Wahrscheinlichkeit gegenüber anderen Gliomen entspricht. Extraneurale Metastasen treten im Allgemeinen gehäuft im Zusammenhang mit einer Operation auf und nur in 6% aller hirneigenen Tumoren spontan. Auch die durch die Operation verlängerte Überlebenszeit spielt hier eine wichtige Rolle [23]. Extrakranielle Metastasen können auf hämatogenem Weg oder über den ventrikuloperitonealen Shunt entstehen. Lymphogene Metastasierung ist höchst unwahrscheinlich, da es im Hirngewebe keine Lymphabflusswege gibt. Fernmetastasen wurden in regionalen Lymphknoten, Knochenmark und Lunge gefunden [24].

Ein erhöhtes Rezidivrisiko besteht bei Patienten mit Nachweis von Metastasen, verbliebenem großen Resttumor nach der Operation und bei Patienten im Alter von unter drei Jahren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, da hier nur niedrigere Strahlendosen zur Anwendung kommen können und diese Kinder mit höherer Prävalenz schon metastasierte Hirntumore bei Diagnose aufweisen [17]. Dennoch kann bei Kleinkindern die Prognose überraschend gut ausfallen, wenn eine totale Tumoresektion erreicht werden kann. Diese Kinder werden chemotherapeutisch behandelt, um die Bildung systemischer Metastasen zu verhindern oder Tumorrezidive

zu verzögern. So kann die Bestrahlung aufgeschoben bzw. sogar komplett vermieden oder zumindest die notwendige Strahlendosis reduziert werden. Das Lokalrezidivrisiko ist invers korreliert mit der Bestrahlung der hinteren Schädelgrube [25]. Klinisch auffällig bei den Patienten ist die Rumpfataxie sowie eine intrakranielle Drucksteigerung infolge der Verlegung der Liquorabflusswege, Lethargie, Kopfschmerzen und morgendliches Erbrechen [26].

Es gibt drei verschiedene Hypothesen zur Histogenese:

1. Die Tumorzellen entwickeln sich aus der äußeren Körnerzellschicht des Kleinhirns, die sich während der Embryogenese durch Migration undifferenzierter Zellen vom Dach des vierten Ventrikels an die Oberfläche der Kleinhirnrinde bildet. Aus diesen Zellen entwickeln sich später auch die Nervenzellen der inneren Körnerschicht.

Diese Hypothese wird dadurch gestützt, dass bei vielen sporadischen Medulloblastomen eine Mutation des sogenannten hedgehog-Rezeptors nachweisbar ist, und hedgehog Proteine eine Kontrollfunktion bei der Proliferation der Vorläuferzellen der äußeren Körnerschicht innehaben. Darüber hinaus wird bei vielen Medulloblastomen eine neuronale Differenzierung gefunden, was dieser Hypothese zufolge zu vermuten wäre. Allerdings gibt es keinen Hinweis darauf, dass sich Zellen der äußeren Körnerschicht zu Gliazellen differenzieren können [26].

2. Diese Hypothese besagt, dass infratentorielle (Medulloblastome) und supratentorielle PNETs aus einer gemeinsamen Vorläuferzelle hervorgehen (PNET-Konzept). Medulloblastome würden danach aus subependymalen Matrixzellen entstehen, die überall im embryonalen ZNS und von daher auch im vierten Ventrikel vorkommen. Aus diesen Zellen entwickeln sich sowohl Nerven- als auch Gliazellen, was der unterschiedlichen Differenzierung der Medulloblastome gerecht wird. Gegen diese Hypothese spricht allerdings, dass supra- und infratentorielle PNETs ein anderes Muster genetischer Veränderungen aufweisen [26].

3. Medulloblastome können sich aus verschiedenen Ursprungszellen entwickeln. Klassische Medulloblastome entstehen demnach aus Zellen der ventrikulären Matrix bzw. dem Velum medullare, desmoplastische Medulloblastome aus Zellen der äußeren Körnerschicht. Diese Hypothese beruht auf der unterschiedlichen Immunreaktivität auf Calbindin-D28k (Matrix-assoziiert) und β -Tubulin Klasse III (Matrix- und äußere Körnerschicht-assoziiert) [26].

Histopathologie

Histopathologisch kann zwischen dem klassischen Medulloblastom, dem desmoplastischen Medulloblastom, großzelligen Medulloblastomen und Medulloblastomen mit ausgeprägter Nodularität und fortgeschrittener neuronaler Differenzierung, die zu differenzierteren Ganglienzelltumoren heranreifen können, unterschieden werden.

Das klassische Medulloblastom besteht aus dicht gepackten Zellen mit runden bis ovalen, stark hyperchromatischen Zellkernen. Auch Zellen mit weniger kondensiertem Chromatin sind oft vorhanden und bilden gelegentlich die Hauptzellpopulation. Neuroblastische Rosetten, die in weniger als 40 % der Fälle vorkommen, sind oft mit nukleärem Polymorphismus und hohen Mitoseraten verbunden. Apoptose tritt häufig auf.

Das desmoplastische Medulloblastom weist charakteristischerweise noduläre, retikulinfreie Zonen auf, die von dicht gepackten, stark proliferativen Zellen umgeben sind, die das dichte interzelluläre Retikulinfaserwerk synthetisieren.

Die Tumorzellen des großzelligen Medulloblastoms haben große, runde oder pleomorphe Zellkerne mit prominenten Nukleolen und eine kleinere Kern-Plasma-Relation als die Zellen des klassischen Medulloblastoms. Häufig findet man umschriebene nekrotische Stellen und sowohl eine hohe Mitose- als auch eine hohe Apoptoserate [26].

Immunhistologie

Charakteristisch für Medulloblastomzellen ist die Expression von Synaptophysin, wobei sich in immunzytochemischen Färbungen vor allem neuroblastische Rosetten anfärben lassen. Darüber hinaus reagieren Medulloblastome

auch auf Vimentin, Nestin, NSE und in kleinerem Ausmaß auch GFAP positiv. Auch die Expression von Rhodopsin und retinalem S-Antigen ist ein typisches Kennzeichen von Medulloblastomen [26].

Genetik

Es gibt Hinweise darauf, dass ein genetischer Zusammenhang zwischen Medulloblastomen und anderen intra- und extrakraniellen malignen Neubildungen besteht. So sind Medulloblastome bei Patienten mit Wilms-Tumor, renalem Rhabdoid-Tumor, nävoidem Basalzellkarzinom, Turcot-Syndrom und Keimbahnmutationen des Tumorprotein-53-Gens (TP53) diagnostiziert worden. Auch vermutet man, dass Medulloblastompatienten ein erhöhtes Risiko haben, an anderen Tumoren des Kindesalters (v.a. Leukämien und Lymphome) zu erkranken [26]. Geschwister von Medulloblastompatienten haben ein um den Faktor 30 erhöhtes relatives Risiko an einem Tumor des ZNS zu erkranken, was in Zusammenhang mit einem seltenen, rezessiv vererbten Genprodukt stehen könnte. Dieses müsste entweder mit unterschiedlicher Penetranz zur Ausprägung kommen oder über verschiedene pathogenetische Signalwege zu einem Medulloblastom führen. Ähnliches gilt für supratentorielle PNETs [27]. Bei Medulloblastomen sind häufig karyotypische Anomalitäten nachweisbar, wobei sowohl numerische als auch strukturelle Anomalitäten vorkommen [18]. Medulloblastome können sowohl diploid als auch hyperdiploid oder aneuploid sein, wobei die diploide Form gehäuft bei sehr jungen Patienten oder der desmoplastischen Variante zu finden ist. Medulloblastome mit diploidem Chromosomensatz tendieren eher zu Metastasenbildung als aneuploide [28].

Isochromosom 17q

In ca. 50% der Fälle ist ein Isochromosom 17q nachweisbar. Die Bruchstelle liegt meist im proximalen Teil des kurzen Arms (17p11.2), so dass eine dizentrische Struktur entsteht. In wenigen Fällen wurde auch ein teilweiser oder kompletter Verlust von 17p aufgrund von Deletion, unbalancierter Translokation oder Monosomie 17 gefunden [27]. TP53 ist in einer Deletionsregion von Chromosom 17p lokalisiert. Mutationen dieses Tumorsuppressorgens in Medulloblastomen werden nur sehr selten

nachgewiesen, was die Vermutung nahe legt, dass zusätzliche Tumorsuppressorgene oder Onkogene an der Entstehung dieser Tumore beteiligt sein sollten [6].

Chromosom 1

Hier sind u.a. unbalancierte Translokationen, Deletionen oder Duplikationen häufige Ursache für eine Trisomie 1q ohne 1p-Verlust. Eine Deletion 1q31-32 ist oft auch beim Mammakarzinom nachweisbar [26].

Andere Chromosomen

Als andere nicht-zufällige chromosomale Veränderungen wurden in jeweils 41% der Fälle eine Monosomie 10q und 11 beschrieben, in 44% eine Trisomie 7. Insgesamt war häufiger eine Zu- als eine Abnahme des genetischen Materials aufgetreten [26].

Transkriptionsfaktoren

Zur PAX- Genfamilie gehören 9 Transkriptionsfaktoren, die alle an der Entwicklung des Nervensystems beteiligt sind. Eine PAX6-Protein-Expression wurde mit immunhistochemischen Methoden in 57% der Medulloblastome nachgewiesen. Durch in situ Hybridisierung konnte PAX5- und PAX6-mRNA-Expression in 70 bzw. 78% der Fälle gezeigt werden. Die Gene wurden vor allem in besonders undifferenzierten Tumorzellen exprimiert. Da PAX5 im gesunden neonatalen Kleinhirn nicht exprimiert, bei Medulloblastomen aber hochreguliert ist, vermutet man eine Beteiligung an der Pathogenese [26].

Prognostische Faktoren

Es gibt Hinweise darauf, dass die Histologie dieser Tumoren einen Einfluss auf die Prognose und den Verlauf hat. So haben Medulloblastome mit nur dem geringsten Hinweis auf eine Differenzierung der Tumorzellen ein erhöhtes Rezidivrisiko im Vergleich zu undifferenzierten Medulloblastomen [29]. Aneuploidie ist ein günstiger prognostischer Faktor. So haben Patienten mit einem hyperdiploiden Chromosomensatz der Tumorzellen eine signifikant höhere Überlebensrate als Patienten mit diploidem Chromosomensatz [12].

Desmoplastische Medulloblastome scheinen trotz widersprüchlicher Studienergebnisse eine bessere Prognose als klassische Medulloblastome zu haben. Ursächlich für diese Erkenntnisse könnte auch eine erhöhte Therapieempfindlichkeit von tendenziell stärker entdifferenzierten Tumoren sein. Medulloblastome mit ausgeprägter Nodularität zeigten ebenfalls einen günstigen Verlauf, obwohl viele der Patienten aufgrund der Zuordnung zur Niedrig-Risikogruppe nur mit Chemotherapie behandelt wurden. Das großzellige Medulloblastom ist ein aggressiv wachsender Tumor mit häufiger Liquordissemination, Ausbildung extraneuraler Metastasen und einer signifikant kürzeren Lebenserwartung. Medulloblastome mit einer hohen Proliferationsrate (Labelling Index (LI) > 20%) nehmen oft einen schlechteren Verlauf, hohe Apoptoseraten hingegen sind unabhängig von der Zuordnung der Patienten zur Hoch- bzw. Niedrigrisikogruppe mit einer relativ guten Prognose verbunden. Auch die GFAP-Expression scheint mit einer schlechteren Prognose verbunden zu sein [26]. Kinder deren Medulloblastome retinales S-Antigen exprimieren, haben ein etwa um den Faktor 4 erhöhtes Rezidivrisiko. Dennoch ist die 10-Jahresüberlebensrate bei Tumoren mit Expression von retinalem S-Antigen oder Rhodopsin insgesamt günstiger [29]. In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass Loss of Heterozygosity (LOH) des kurzen Arms von Chromosom 17 in den Tumorzellen zu einem schlechteren Ansprechen der Patienten auf die Therapie und von daher zu einer verminderten Lebenserwartung dieser Patienten führt. In anderen Studien konnte dieser Zusammenhang jedoch nicht belegt werden. Eine weitere Studie zeigt einen Zusammenhang zwischen Therapieresistenz und der Amplifikation des MYC-Gens. Viele Medulloblastome mit LOH 17p bilden Metastasen aus, die Prognose ist jedoch nur dann schlechter, wenn auch eine MYC-Amplifikation vorhanden ist [26].

1.3.2 Medullomyoblastom

Das Medullomyoblastom ist ein seltener embryonaler Tumor des Kleinhirns, der sowohl aus einer primitiven neuroektodermalen Komponente als auch aus quergestreifter Muskulatur besteht. Die ähnliche Histogenese und Altersverteilung lassen vermuten, dass Medullomyoblastome eine Spielart der Medulloblastome sind. Betroffen sind bis auf wenige Ausnahmen Kinder mit einem mittleren Alter von 7,4 Jahren, Jungen sind in etwa vier mal häufiger betroffen als Mädchen. In den meisten Fällen sind Medullomyoblastome im Vermis lokalisiert, wobei einige dieser Tumore in den vierten Ventrikel, die Kleinhirnhemisphären und den Hirnstamm einwachsen. Histologisch entspricht es einem WHO Grad IV [26].

Histopathologie

Mikroskopisch ähnelt das Medullomyoblastom weitgehend einem Medulloblastom, mit dem Unterschied, dass Medullomyoblastome fokale myogene Differenzierung aufweisen. Die quergestreiften Muskelfasern liegen entweder eng benachbart mit primitiven neuroektodermalen Zellen, gebündelt oder um Blutgefäße herum gruppiert vor [26].

Histogenese

Die undifferenzierten neuroektodermalen Zellen dieses Tumors können sich sowohl in neuronale und / oder gliale als auch myoblastische Richtung weiterdifferenzieren, was dafür spricht, dass die myogene Komponente des Tumors auf einen neuroektodermalen Ursprung zurückzuführen ist [26].

Immunhistologie

Die kleinzellige Komponente des Medullomyoblastoms exprimiert neuronale und gliale Antigene (NSE, GFAP), was auf den neuroektodermalen Ursprung dieses Tumorteils hinweist. Auch wird oft über eine fortgeschrittene neuronale Differenzierung berichtet. Zellen, die sich nicht myoblastisch differenzieren, reagieren Desmin positiv [26].

Prognostische Faktoren

Klinisch verhält sich das Medullomyoblastom sehr ähnlich wie das Medulloblastom. Alle an einem Medullomyoblastom erkrankten Patienten erhalten eine postoperative Bestrahlung. Die postoperative Überlebenszeit überschreitet nur selten ein Jahr [26].

1.3.3 Supratentorielle primitive neuroektodermale Tumore (PNET)

Ein PNET besteht aus un- bzw. schlecht differenzierten neuroepithelialen Zellen, die Merkmale verschiedener Zelllinien (Neurone, Astrozyten, Ependymzellen, Muskelzellen, Melanozyten) aufweisen können. Histologisch entsprechen PNETs dem WHO Grad IV [26].

Supratentorielle PNETs, die die Tumorgruppen Ependymblastome, Pineoblastome und zentrale Neuroblastome umfassen, können in unterschiedlichen Hirnregionen ihren Ursprung nehmen, lassen sich aber morphologisch nicht von infratentoriellen PNETs (Medulloblastomen) unterscheiden. Supratentorielle PNETs treten häufiger bei Säuglingen auf, und streuen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung oft bereits in die Leptomeningen [29]. Die Inzidenz von Fernmetastasen bei Diagnosestellung ist gering, doch findet man diese oft im Endstadium oder beim Auftreten eines Rezidivs. Dieser Sachverhalt rechtfertigt die Bestrahlung der gesamten Neuraxis und wiederholte Liquoruntersuchungen bzw. das Anfertigen eines MRT in der Nachsorgephase [13]. Die Diagnose wird meist im Alter von vier Wochen bis zehn Jahren gestellt, wobei Jungs in etwa doppelt so häufig betroffen sind wie Mädchen. Das klinische Bild der Patienten wird durch die Lokalisation des Tumors geprägt. Liegt dieser im Bereich des Großhirns, dann weisen die Patienten oft als erstes zerebrale Krampfanfälle, Bewusstseinstörungen oder motorische Schwierigkeiten auf. Supraselläre Tumoren führen oft zu visuellen oder endokrinologischen Problemen [30]. Darüber hinaus sind neuroektodermale Tumore oft mit anderen Malformationen assoziiert [8].

Histopathologie

Lichtmikroskopisch weisen PNETs gewisse Ähnlichkeiten zu Medulloblastomen auf. Wie schon gesagt, setzen sie sich aus nicht bzw. schlecht differenzierten neuroepithelialen Zellen zusammen. Diese haben meist einen kleinen, runden, stark basophilen, chromatinreichen Zellkern mit sehr wenig umgebendem Zytoplasma. In einigen Tumoren finden sich jedoch auch Zellen mit pleomorphen Zellkernen und einem höheren Zytoplasmaanteil. Nekrotische Einzelzellen durch Karyorrhesis oder Apoptose sind üblicherweise anzutreffen, auch findet man gelegentlich nekrotische Areale innerhalb des Tumors. Selten kommen melaninhaltige Zellen vor. PNETs

können verschiedene desmoplastische Komponenten aufweisen. Meist bestehen diese aus kollagenhaltigen Fasern, manchmal aber auch aus glatter oder quergestreifter Muskulatur. Die mitotische Aktivität ist generell relativ hoch, kann aber an unterschiedlichen Stellen innerhalb des Tumors stark schwanken (0-85%) [30]. Die Mehrzahl supratentorieller PNETs, die Areale differenzierter Zellen aufweisen, sind dennoch zum Großteil undifferenziert [31]. Supratentorielle PNETs infiltrieren auf ungewöhnliche Art und Weise angrenzendes Hirngewebe, indem sie runde oder irreguläre Anteile gesunden Hirngewebes mit palisadenförmig angeordneten Tumorzellen umwachsen [15].

Immunhistologie

Die Antigenexpression ist für jeden Tumor einzigartig, so dass es kaum möglich ist, für einen Tumor oder eine Gruppe von Tumoren ein Expressionsmuster vorherzusagen [30]. Viele Tumorzellen exprimieren GFAP, S100, Vimentin und NSE, nicht jedoch Synaptophysin, Keratin und Desmin [15].

Genetik

Bisher gibt es noch sehr wenige zytogenetische Studien über supratentorielle PNETs, es zeichnet sich jedoch ab, dass an der Entstehung eines supratentoriellen PNET andere genetische Faktoren beteiligt sind, als an der Entstehung eines Medulloblastoms [30]. Die Karyotypen der Tumorzellen weisen eine Vielfalt an numerischen und strukturellen Veränderungen auf. Isochromosom 17q spielt hier jedoch im Unterschied zu infratentoriellen PNETs keine Rolle [6].

Prognostische Faktoren

Kinder mit einem supratentoriellen PNET haben eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von nur 18%, die mittlere Überlebenszeit liegt bei 23 Monaten [31]. Kinder, die zum Zeitpunkt der Diagnose jünger als zwei Jahre sind, haben generell eine schlechtere Prognose als ältere Kinder [30]. Supratentorielle PNETs scheinen im Allgemeinen aggressiver zu sein als infratentorielle PNETs und sprechen auch auf Therapie schlechter an [15]. Im Unterschied zu Medulloblastomen spielt die Differenzierung der Tumorzellen hier keine Rolle für die Überlebensraten [31]. Auch

für supratentorielle PNETs gilt, dass die Expression von GFAP ein wichtiger prognostisch ungünstiger Faktor ist, der unabhängig von Tumorlokalisierung, Metastasenstatus und Therapiewahl (Bestrahlung versus Chemotherapie) ist [29].

1.3.4 Pineoblastom

Das Pineoblastom ist ein hochmaligner, primitiver embryonaler Tumor der Glandula pinealis, der bevorzugt im Kindesalter bzw. in den ersten zwei Lebensdekaden auftritt. Das Pineoblastom wird zu der PNET-Gruppe gezählt, soll aber aufgrund der besonderen Lokalisation hier gesondert besprochen werden.

Histologisch entspricht es WHO Grad IV. Die klinische Manifestation ist wie bei anderen pinealen Tumoren. Die Patienten präsentieren sich mit erhöhtem intrakraniellm Druck, Funktionsstörungen des Hirnstamms und des Kleinhirns sowie neuroophthalmologischer und endokriner Dysfunktion. Die Zeitspanne zwischen der Manifestation der ersten Symptome bis zur Operation liegt oft unter einem Monat und dokumentiert eine rasche Wachstumstendenz, die mittlere postoperative Überlebenszeit beträgt zwischen 24 und 30 Monaten [32].

Histopathologie

Pineoblastome bestehen aus dicht gepackten, unregelmäßig angeordneten kleinen Zellen mit runden bis irregulär geformten, hyperchromatischen Zellkernen und kaum Zytoplasma. Gelegentlich findet man einzelne Nukleolen. Die mitotische Aktivität ist sehr unterschiedlich. Nekrosen sind oft vorhanden [32].

Histogenese

Diese Tumore weisen ähnliche morphologische und immunhistologische Merkmale wie frühe Zellen der Glandula pinealis und der Retina auf. Auch wurde in Pineoblastomen Retinoid-bindendes-Protein sowie dessen mRNA gefunden. Ebenso treten Pineoblastome gehäuft bei Patienten, die an einem bilateralen, familiären Retinoblastom erkrankt sind, auf (trilaterales Retinoblastomsyndrom). Familiäre adenomatöse Polyposis scheint ebenso mit Pineoblastomen in Verbindung gebracht werden zu können [32].

Immunhistologie

Pineoblastome reagieren sowohl Synaptophysin als auch NSE positiv, gelegentlich exprimieren sie auch GFAP und Desmin [32].

Genetik

Oft liegt eine Deletion des langen Arms von Chromosom 11 zugrunde, sowie eine verstärkte Expression (keine Amplifikation) eines Protoonkogens der MYC-Familie. Mutationen von TP53 wurden nicht gefunden [32].

Prognostische Faktoren

Pineoblastome sind potentiell aggressive Tumoren, da sie sich sowohl entlang der Liquorabflusswege ausbreiten als auch extrakraniale Metastasen ausbilden können. Das Ausmaß der Tumorerkrankung korreliert direkt mit dem Überleben der Patienten. Die geschätzten 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten belaufen sich auf 88%, 78% bzw. 58%. Patienten, die an einem trilateralen Retinoblastomsyndrom leiden, haben eine sehr schlechte Prognose mit einer Lebenserwartung von unter einem Jahr ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung.

Die häufigste Todesursache ist die Metastasierung des Pineoblastoms innerhalb des ZNS und der Wirbelsäule [32].

1.3.5 Ependymom

Das Ependymom ist ein langsam wachsender Tumor vor allem des Kindes- und jungen Erwachsenenalters, der von den Wänden der Ventrikel oder auch des Spinalkanals seinen Ursprung nimmt und aus neoplastischen ependymalen Zellen besteht.

Histologisch entsprechen Ependymome WHO Grad II [33]. Meist sind sie in der hinteren Schädelgrube und im Wirbelkanal, gefolgt von den Seitenventrikeln und dem dritten Ventrikel lokalisiert. Bei Erwachsenen kommen infratentorielle und spinale Ependymome etwa gleich häufig vor, bei Kindern finden sich jedoch gehäuft infratentorielle Ependymome. Ependymome machen 6-12% aller Hirntumore im Kindesalter aus und 30% aller Hirntumore bei Kindern unter drei Jahren. Die klinische Manifestation ist abhängig von der Lokalisation des Tumors. Bei infratentoriellem Sitz präsentieren sich die Patienten mit den Zeichen des erhöhten intrakraniellen Druckes wie Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen. Tumore der hinteren Schädelgrube können des weiteren zu zerebellärer Ataxie, Sehstörungen und Parese führen. Supratentorielle Tumore verursachen fokale neuronale Ausfälle und spinale Ependymome gehen mit motorischen sowie sensorischen Defiziten einher [33].

Histopathologie

Charakteristisch für Ependymome sind perivaskuläre Pseudorosetten und ependymale Rosetten. Auch fibrilläre Elemente sind oft vorhanden. Mitosefiguren sind selten oder fehlen völlig. Der Tumor ist mäßig zellreich mit monomorphen Zellkernen. Regressive Veränderungen beinhalten unter anderem Hämorrhagien und Kalzifizierungen [33].

Immunhistologie

Pseudorosetten sind meist GFAP positiv; ansonsten fallen auch Färbungen mit S100, Vimentin und Nestin positiv aus. Ependymome exprimieren jedoch keine neuronalen Antigene wie Synaptophysin [33].

Genetik

Die meisten genetischen Veränderungen die im Zusammenhang mit Ependymomen entdeckt wurden, betreffen das Chromosom 22 (30% der Ependymome), wobei sowohl Monosomie 22 als auch Deletionen oder Translokationen von 22q überwiegen. Darüber hinaus wurden auch Veränderungen die Chromosomen 9, 10, 13, und 17 betreffend gefunden. Spinale Ependymome werden oft bei Patienten mit Neurofibromatose Typ 2 diagnostiziert, was auf eine Rolle des NF2 - Tumorsuppressorgens bei der Pathogenese dieser Tumore hinweist [33].

Prognostische Faktoren

Generell ist die Prognose bei Kindern signifikant schlechter als bei Erwachsenen, was zu einem gewissen Grad mit der Tatsache in Zusammenhang zu bringen ist, das Ependymome bei Kindern häufiger in der hinteren Schädelgrube lokalisiert sind. Auch treten bei Kindern häufiger Ependymome mit einer schweren histopathologischen Anaplasie auf. Die Wahrscheinlichkeit eines Progressions-freien Überlebens über einen Zeitraum von fünf Jahren liegt bei Kindern bei 50%.

Supratentorielle Ependymome haben insgesamt bessere Überlebensraten als Ependymome der hinteren Schädelgrube, und spinale Ependymome wiederum sind prognostisch günstiger als zerebrale. Eine Streuung entlang der Liquorwege und inkomplette Tumorsektion sind schlechte prognostische Faktoren [33].

1.3.6 Anaplastisches Ependymom

Das anaplastische Ependymom, die bösartigste Variante der Ependymome, ist ein maligner, schnell wachsender Tumor. Histologisch entspricht es WHO Grad III. Ependymome können prinzipiell in allen Altersgruppen auftreten, wobei infratentorielle Ependymome im mittleren Alter von 6,4 Jahren (2 Monate bis 16 Jahre) diagnostiziert werden. Tumore im Bereich der Wirbelsäule haben in Bezug auf die Diagnose einen Altersgipfel bei 30 bis 40 Jahren. Supratentorielle Ependymome betreffen Kinder und Erwachsene gleichermaßen. Anaplastische Ependymome kommen weitaus häufiger intrakraniell (hier v.a. in der hinteren Schädelgrube) als im Bereich des Rückenmarks vor [34].

Histopathologie

Anaplastische Ependymome sind sehr zellreiche Tumoren mit einer hohen mitotischen Aktivität, mikrovaskulärer Proliferation und pseudopalisadenförmigen Nekrosen. Ein histologisches Charakteristikum sind perivaskuläre Rosetten, ependymale Rosetten sind selten und fehlen meist [34].

Immunhistologie

Das anaplastische Ependymom zeigt die gleichen Charakteristika wie das Ependymom vom WHO Grad II.

Genetik

Genetische Veränderungen, die spezifisch für anaplastische Ependymome sind, sind bisher weitgehend unbekannt. Eventuell sind ein Tumorsuppressorgen auf Chromosom 22 oder LOH 10q daran beteiligt [34]

Prognostische Faktoren

Eine Korrelation zwischen dem Überleben des Patienten und den klassischen histopathologischen Zeichen für Malignität konnte bislang nicht gezeigt werden. Jedoch scheinen bei Kindern ein Alter von unter drei Jahren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, anaplastische histopathologische Merkmale, inkomplette Tumorsektion und Metastasen entlang der Liquorwege auf eine schlechtere Prognose hinzudeuten [34].

1.4 Rolle des Tumorsuppressorgens TP53

Primäre maligne Gliome mit WHO Grad IV zum Zeitpunkt der Diagnosestellung weisen oft eine Mutation des EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)-Gens auf, das für eine Tyrosinkinase kodiert, die an der Zellreplikation beteiligt ist. Im Gegensatz dazu findet man in sekundären malignen Gliomen, die sich aus niedrig gradigen Läsionen entwickeln und vor allem junge Erwachsene betreffen, oft Mutationen des Tumorsuppressorgens TP53, aber nur selten EGFR-Amplifikationen. Niedrig gradige Gliome des Kindesalters gehen nur selten spontan in maligne Gliome über. Dementsprechend liegen malignen Gliomen bei Kindern und sekundären malignen Gliomen bei Erwachsenen unterschiedliche molekulare Defekte zugrunde. Bei Kindern wurde gefunden, dass die Häufigkeit der Überexpression des durch TP53 kodierten Proteins p53 mit steigendem Tumorgrad signifikant zunimmt, was vermuten lässt, dass die Dysregulation von p53-regulierten Signalwegen einen wichtigen Schritt in der malignen Progression dieser Tumoren darstellt. Auch kommen TP53-Mutationen bei Kindern über drei Jahren signifikant häufiger vor als bei jüngeren Kindern. Zwischen dem p53-Expressionslevel und dem Gesamtüberleben der Patienten gibt es eine starke inverse Verbindung. So liegt die durchschnittliche progressionsfreie Überlebensrate für die folgenden fünf Jahre bei Patienten mit normaler p53-Expressionsrate und ohne nachweisbare TP53-Mutation bei $46 \pm 8\%$, bei Patienten mit p53-Überexpression und TP53-Mutation hingegen nur bei $8 \pm 7\%$. Demnach kann die Prognose bei Kindern mit malignen Gliomen durch molekulare Veränderungen beeinflusst werden. Der Grund hierfür liegt unter anderem darin, dass p53-abhängige Signalwege an zytotoxischen Effekten der konventionellen Chemo- und Radiotherapie beteiligt sind [16].

1.5 WHO Klassifikation neuroepithelialer ZNS-Tumoren

WHO-Grad I:	Medulloepitheliom pilozytisches Astrozytom
WHO-Grad II:	Ependymom (papillär, epithelial, klarzellig...) fibrilläres Astrozytom Oligodendrogliom Neuroblastom
WHO-Grad III:	Ependymoblastom anaplastisches Ependymom anaplastisches Astrozytom,
WHO-Grad IV:	PNET Medulloblastom Medullomyoblastom Pineoblastom Glioblastoma multiforme

2 Material und Methoden

2.1 Herstellung der Liquorpräparate

Die Liquorpräparate wurden entsprechend der „Empfehlung zur Herstellung von Zytospinpräparaten im Rahmen der HIT-Studie 2000“ angefertigt und zur morphologischen Feinanalyse der metastasierenden Zellen herangezogen.

2.2 Kriterien der mikroskopischen Untersuchung der Präparate

Die Tumorzellen wurden zum einen hinsichtlich ihrer Plasma-Kern-Relation, Zellkern- und Nukleolenanzahl, dem Vorhandensein von Mitosen und Tumorzellverbänden, sowie zum anderen in Bezug auf den Grad ihrer Kernatypie und den Erhaltungszustand der malignen Zellen untersucht. Der Grad der Kernatypie wurde Zahlen von eins bis drei zugeordnet, wobei eine eins einer noch relativ gut differenzierten Tumorzelle entspricht, eine drei hingegen einer im höchsten Maße atypischen und undifferenzierten Zelle. Für den Erhaltungszustand der metastasierenden Zellen wurde ein Bewertungsmaßstab von eins bis sechs angesetzt. Eine eins entspricht einer sehr gut erhaltenen Tumorzelle, eine sechs einer nur noch sehr schlecht erhaltenen, gerade noch als Tumorzelle identifizierbaren Zelle.

In tumorzell-positiven Präparaten wurden jeweils mindestens zehn Tumorzellen bezüglich der verschiedenen oben genannten Parameter untersucht. Waren in einem Zytospinpräparat weniger als zehn Tumorzellen enthalten, wurden alle vorhandenen malignen Zellen in die zytologische Analyse miteinbezogen. Aus diesen (auf jede einzelne Tumorzelle bezogenen) Ergebnissen wurde für jeden der untersuchten Parameter jeweils ein Mittelwert pro Liquorpräparat berechnet.

Darüber hinaus wurde der Prozentsatz zytolytischer mononukleärer Zellen an der Gesamtanzahl mononukleärer Zellen im jeweiligen Präparat ermittelt.

Um die Aussagekraft der Ergebnisse zu erhöhen, wurde diese Analyse von zwei Untersuchern unabhängig voneinander durchgeführt. Aus den Ergebnissen von Untersucher eins bzw. zwei wurde für die verschiedenen Parameter erneut ein Mittelwert berechnet. Letzterer wurde der nachfolgenden Dokumentation und Auswertung der Ergebnisse zugrundegelegt.

2.3 Patientenbezogene Daten

Patientenbezogene Daten, wie zum Beispiel Geschlecht und Alter der Patienten, Vorhandensein von soliden Metastasen beziehungsweise radiologisch gesicherter Meningeose, Resektionsausmaß, das Auftreten von Rezidiven und Todesfällen sowie die Gesamtanzahl der gefertigten Liquorpräparate und die jeweiligen Punktionsdaten wurden ebenfalls im Rahmen der HIT-Studie aufgenommen und dokumentiert und konnten hier in die weitere Auswertung der Ergebnisse miteinbezogen werden.

2.4 Dokumentation der Ergebnisse

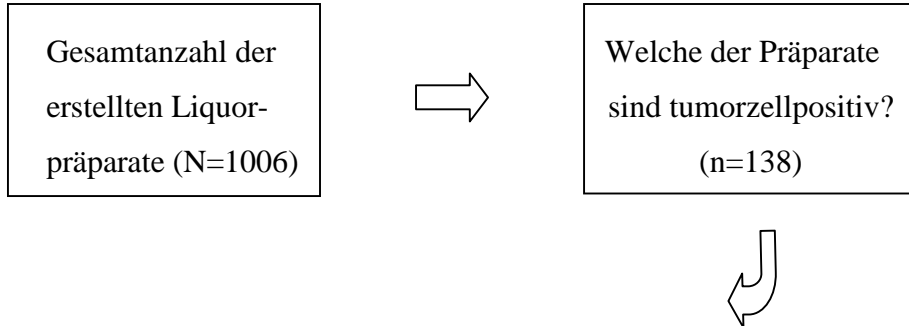
Sowohl die Ergebnisse der mikroskopischen Feinanalyse der metastasierenden Zellen der verschiedenen Tumorentitäten als auch die oben erwähnten patientenbezogenen Daten dienten der Datenbankerstellung und wurden mit Hilfe einer Tabellenkalkulation festgehalten und geordnet. In diesem Zusammenhang wurden insgesamt vier verschiedene Tabellen angelegt. Die umfangreichste dieser vier Tabellen enthält eine komplette Zusammenstellung der verfügbaren Patientendaten sowie aller 1006 im Zeitraum von Januar 2001 bis Dezember 2004 im Rahmen der HIT-Studie angefertigten Liquorpräparate. Diese sind zum Großteil im Hinblick auf Tumorzellnachweis zytologisch unauffällig, in 138 Präparaten wurden hingegen mikroskopisch Tumorzellen gesichert. Die zweite dieser Tabellen ist eine patientenbezogene Auflistung der ermittelten Daten und Werte. Darin gibt es nun also im Gegensatz zur ersten Tabelle, in der jedem einzelnen Präparat eine Zeile der Tabelle gewidmet war, nur noch eine Zeile pro Patient, welche die gemittelten Werte der ersten Tabelle enthält. Damit ergeben sich hier insgesamt 333 Zeilen/Datensätze.

Die dritte Tabelle wiederum ist nur noch eine Zusammenstellung der 138 Präparate/Datensätze, in denen metastasierende Tumorzellen nachweisbar waren und ist somit wie die erste Tabelle ebenfalls präparatebezogen.

Die vierte und letzte Tabelle wiederum basiert auf dem selben Prinzip wie die zweite und ist damit eine patientenbezogene Darstellung der in Tabelle drei gesammelten Werte. Hier sind insgesamt nur noch 77 Datensätze vorhanden, in denen die Patienten aufgelistet sind, deren Tumore in den Liquor metastasiert haben,

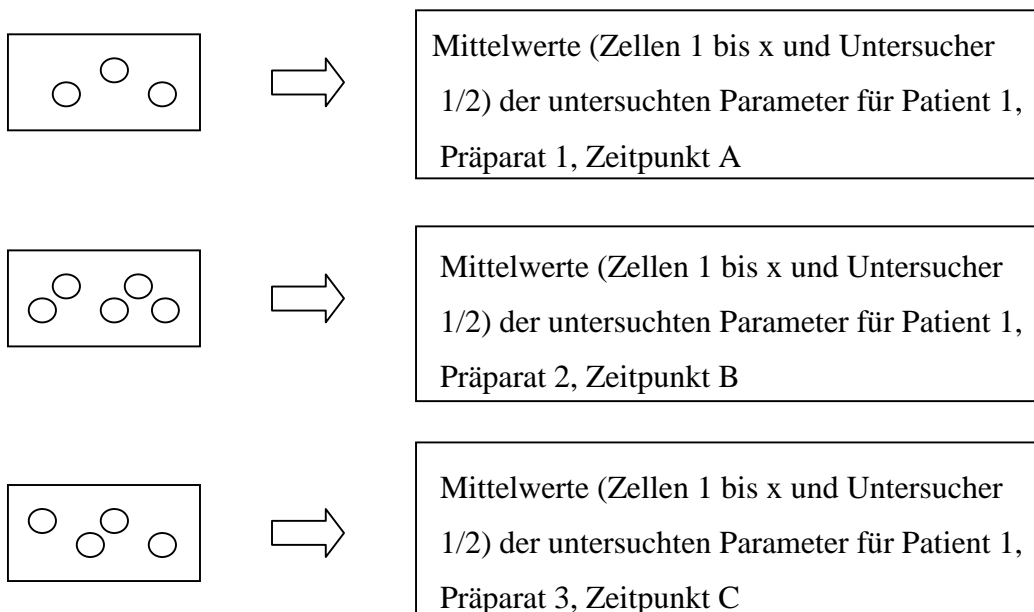
unabhängig davon, ob diese Metastasierung in einem oder gar in mehreren Präparaten festgestellt werden konnte. Somit wurde die Grundlage für die Auswertung der Ergebnisse geschaffen, die zum einen patientenbezogen und zum anderen bezogen auf die metastasierende Tumorentität erfolgte.

2.4.1 Bildliche Darstellung der Schritte zur Erstellung des präparatebezogenen Teiles der Datenbank

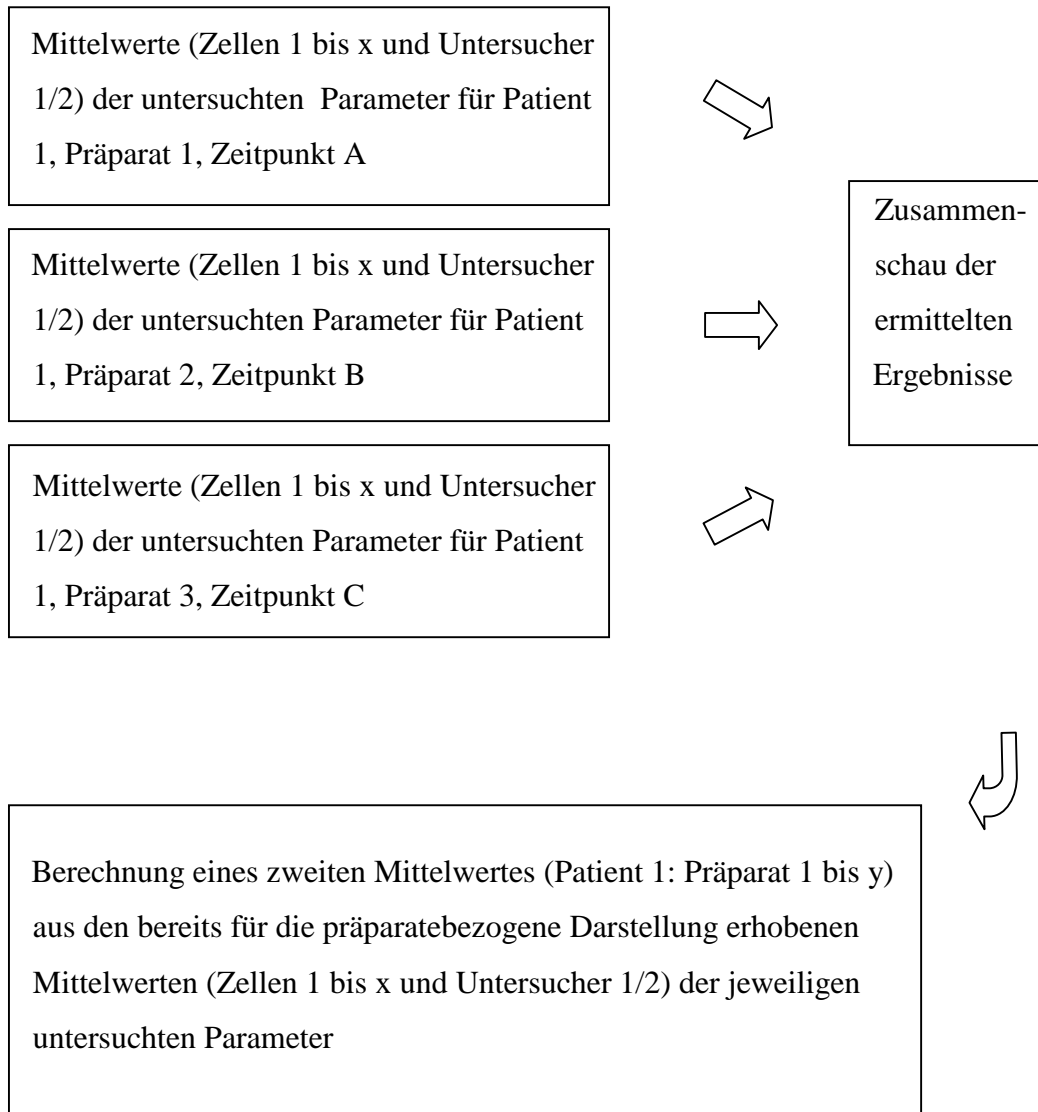


Analyse der Präparate in Bezug auf:

- * Plasma-Kern-Relation der Tumorzellen
- * Vorhandensein von Mitosen oder Verbänden
- * Kernanzahl der Tumorzellen
- * Nukleolenanzahl der Tumorzellkerne
- * Grad der Kernatypie
- * Erhaltungszustand der Tumorzellen
- * Prozentanteil zytolytischer mononukleärer Zellen



2.4.2 Bildliche Darstellung der Schritte zur Erstellung des patientenbezogenen Teiles der Datenbank



2.4.3 Auszug aus der Datenbank: Präparatebezogene Darstellung, Tumorzell-positiv

PATNR	Entität	PKR	Mitosen	Verbände	Kernanzahl	Nkl.zahl	Kernatypie	Erhaltung	% zytolyt
1198	MB	1,05	0	1	1,0	1,0	2,0	3	5
1096	PB	1,00	0	0	1,0	1,0	2,0	1	1
1423	MB	1,10	0	1	1,0	1,3	2,0	4	26
1134	MB	1,35	0	0	1,0	2,0	2,0	3	16
1113	MB	1,05	0	1	1,0	0,5	2,0	2	0
1113	MB	1,10	0	1	1,0	1,0	3,0	4	0
1215	MB	1,08	0	1	1,0	2,0	2,0	2	9
1359	MB	1,10	0	1	1,0	1,5	2,0	2	15
1264	MB	1,00	0	0	1,0	0,5	2,0	2	32
1112	MB	1,00	0	1	1,0	0,0	2,0	2	0
1336	MB	1,20	0	1	1,0	0,8	2,0	2	17
1336	MB	1,05	0	1	1,0	0,9	2,0	5	0
1336	MB	1,15	0	0	1,5	1,0	2,5	2	6
1306	MB	1,25	0	1	1,0	1,0	2,0	5	0
1306	MB	1,15	0	1	1,1	0,5	2,0	4	51
1267	MB	1,28	0	0	1,0	1,0	3,0	2	50
1476	MB	1,20	0	1	1,0	3,7	2,0	4	4
1330	MB	1,20	0	0	1,0	1,0	3,0	1	6
1330	MB	1,10	0	0	2,0	1,0	2,0	1	5
1462	MB	1,08	0	1	1,0	1,0	2,5	3	20
1462	MB	1,65	0	0	1,0	2,15	2,0	4	11
1295	MB	1,05	0	1	1,0	0,5	2,0	2	20
1295	MB	1,10	0	1	1,0	1,0	2,0	4	18
1295	MB	1,08	0	1	1,0	1,5	2,0	1	3
1255	PB	1,05	0	1	1,0	1,3	2,0	1	2
1255	PB	1,05	0	1	1,5	1,0	2,0	5	28
1110	MB	1,18	0	1	1,0	0,0	2,0	4	6
1110	MB	1,05	0	0	1,0	1,0	2,0	1	35
1286	MB	1,30	0	1	1,1	1,0	2,0	1	55
1286	MB	1,10	0	1	2,0	2,0	2,0	3	25
1286	MB	1,20	0	1	1,5	1,5	2,3	1	7
1286	MB	1,38	0	1	1,0	1,9	2,0	1	10
1356	PB	1,05	0	1	1,0	0,5	2,0	1	1
1320	MB	1,05	0	1	1,0	2,0	2,0	2	68
1436	MB	1,08	0	1	1,0	0,0	3,0	4	6
1124	MB	1,25	0	1	1,0	1,0	2,5	3	11
1124	MB	1,20	0	1	1,5	1,0	2,0	1	60
1124	MB	1,18	0	1	1,0	1,3	2,0	2	15
1183	PNET	2,10	0	1	1,1	1,0	2,5	4	28
1183	PNET	1,95	0	1	1,4	1,0	2,5	5	9
1385	MB	1,08	0	1	1,0	0,4	3,0	2	17
1304	MB	1,00	0	0	1,0	0,0	2,0	1	36
1304	MB	1,00	0	0	1,0	0,0	2,0	1	1
1441	MB	1,08	0	1	1,0	2,0	2,0	4	1
1372	MB	1,20	0	1	1,0	0,5	2,0	1	2

2.4.4 Auszug aus der Datenbank: Patientenbezogene Darstellung, Tumorzell-positiv

PATNR	Entität	PKR	Mitosen	Verbände	Kernanzahl	Nkl.zahl	Kernatypie	Erhaltung	% zytolyt
1198	MB	1,05	0	1	1,0	1,0	2,0	3	5
1096	PB	1,00	0	0	1,0	1,0	2,0	1	1
1423	MB	1,10	0	1	1,0	1,3	2,0	4	26
1134	MB	1,35	0	0	1,0	2,0	2,0	3	16
1113	MB	1,08	0	1	1,0	0,8	2,5	3	0
1215	MB	1,08	0	1	1,0	2,0	2,0	2	9
1359	MB	1,10	0	1	1,0	1,5	2,0	2	15
1264	MB	1,00	0	0	1,0	0,5	2,0	2	32
1112	MB	1,00	0	1	1,0	0,0	2,0	2	0
1336	MB	1,13	0	1	1,2	0,9	1,2	3	12
1306	MB	1,20	0	1	1,1	0,8	2,0	5	26
1267	MB	1,28	0	0	1,0	1,0	3,0	2	50
1476	MB	1,20	0	1	1,0	3,7	2,0	4	4
1330	MB	1,15	0	0	1,5	1,0	2,5	1	6
1462	MB	1,37	0	1	1,0	1,58	2,3	4	16
1295	MB	1,08	0	1	1,0	1,0	2,0	2	14
1255	PB	1,05	0	1	1,3	1,2	2,0	3	15
1110	MB	1,12	0	1	1,0	0,5	2,0	3	21
1286	MB	1,24	0	1	1,4	1,6	2,1	2	10
1356	PB	1,05	0	1	1,0	0,5	2,0	1	1
1320	MB	1,05	0	1	1,0	2,0	2,0	2	68
1436	MB	1,08	0	1	1,0	0,0	3,0	4	6
1124	MB	1,29	0	1	1,1	1,3	2,2	2	9
1183	PNET	2,03	0	1	1,3	1,0	2,5	5	19
1385	MB	1,08	0	1	1,0	0,4	3,0	2	17
1304	MB	1,00	0	0	1,0	0,0	2,0	1	17
1441	MB	1,08	0	1	1,0	2,0	2,0	4	1
1372	MB	1,20	0	1	1,0	0,5	2,0	1	2

Abkürzungen:

PATNR	Patientennummer
MB	Medulloblastom
PNET	Primitiver neuroektodermaler Tumor
PB	Pineoblastom
PKR	mittlere Plasma-Kern-Relation der malignen Zellen
Mitosen/Verbände	Vorhandensein(1) / Fehlen(2) von Mitosen / Tumorzellverbänden
Nkl.zahl	Nukleolenanzahl pro Zellkern
Kernatypie	Grad der Kernatypie der malignen Zellen
Erhaltung	mittlerer Erhaltungszustand der malignen Zellen
% zytolyt.	Prozentanteil zytolytischer mononukleärer Zellen im Präparat

2.5 Statistische Methoden

Für die statistische Auswertung kamen zum einen der vergleichende „Chi square Test“ (X^2 -Test) sowie der „Mann-Whitney Rank Sum Test“ und zum anderen beschreibend die Berechnung von Mittelwert und Standardabweichung zur Anwendung. Ersterer diente dazu, die verschiedenen Tumorentitäten sowohl in Bezug auf die jeweiligen Häufigkeiten des Auftretens, der Metastasierung und der Meningeose als auch hinsichtlich der Rezidivhäufigkeit und dem Auftreten von Todesfällen miteinander zu vergleichen. Des Weiteren wurde er auch zu einem Vergleich der Mädchen-Jungen-Verteilung in Bezug auf die oben angesprochenen Punkte herangezogen. Darüber hinaus wurden zytologische und radiologische Methoden mit Hilfe des „Chi square Testes“ bezüglich ihrer Sensitivität zum Nachweis einer Meningeose untersucht. Signifikanzwerte von $p \leq 0,05$ wurden als signifikant erachtet.

Mittelwert und Standardabweichung wurden jeweils für die Plasma-Kern-Relation, Kern- und Nukleolenanzahl, Grad der Kernatypie und Erhaltungszustand der Tumorzellen sowie in Bezug auf die Prozentzahl zytolytischer Zellen in den untersuchten Präparaten der verschiedenen Entitäten berechnet. Darüber hinaus wurde für die weitergehende statistische Auswertung dieser untersuchten Parameter der „Mann-Whitney Rank Sum Test“ verwendet. Auch hier wurden Signifikanzwerte von $p \leq 0,05$ als signifikant erachtet.

3 Ergebnisse

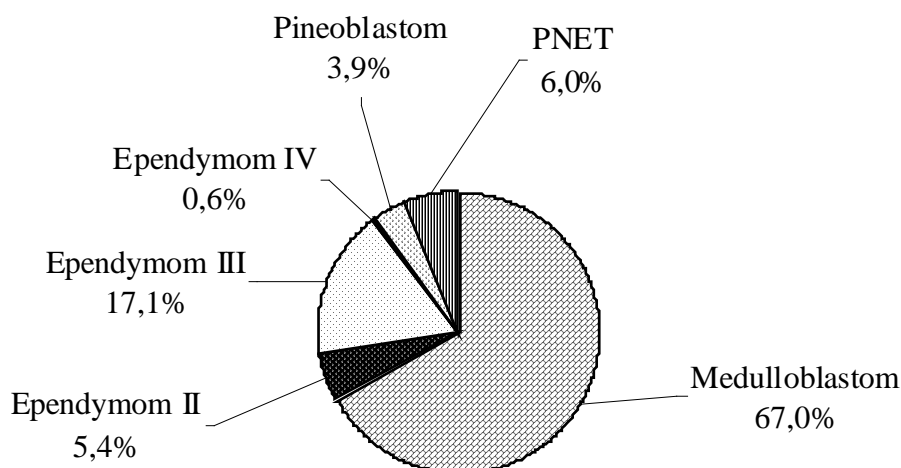
3.1 Analyse der epidemiologischen Daten

Die im Rahmen der HIT-Studie im Zeitraum von Januar 2001 bis Dezember 2004 erfassten patientenbezogenen Daten wurden mit Hilfe der Tabellenkalkulation geordnet. Die auf diesen Daten basierenden vier Tabellen sind die Grundlage der folgenden Darstellungen und Analysen.

3.1.1 Häufigkeitsverteilung der einzelnen Tumorentitäten insgesamt

Insgesamt wurden von Anfang 2001 bis Ende 2004 333 Kinder in die HIT-Studie eingeschlossen. Davon waren 223 (67%) an einem Medulloblastom, 57 an einem Ependymom Grad III (17,1%) und 20 an einem PNET (6%) erkrankt. Danach folgten 18 Patienten mit Ependymom Grad II (5,4%) und 13 Patienten mit einem Pineoblastom (3,9%). Weitere 2 Patienten waren an einem Ependymom Grad IV erkrankt (0,6%), welches zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vom WHO Grad III noch unterschieden wurde, derzeit jedoch mit WHO Grad III zusammengefasst wird.

Figur 1: Häufigkeitsverteilung der einzelnen Tumorentitäten in der Datenbank



Betrachtet man diese Häufigkeitsverteilung, so zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede. Generell traten Medulloblastome bei diesem Patientenkollektiv signifikant häufiger auf als die anderen Tumorentitäten (jeweils $p < 8,17 \cdot 10^{-39}$; X²-Test). Ependymome Grad III waren insgesamt die zweithäufigste Tumorgruppe und auch signifikant häufiger diagnostiziert worden als die anderen Tumorentitäten (jeweils $p < 7,34 \cdot 10^{-6}$; X²-Test) mit Ausnahme des Medulloblastoms. Ependymome Grad IV waren im Vergleich mit allen anderen untersuchten Tumorentitäten signifikant seltener vertreten (jeweils $p < 0,002$; X²-Test). Hinsichtlich des Vergleichs der Häufigkeit von Ependymomen Grad II, Pineoblastomen und PNETs ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Von diesen 333 Patienten sind während dieser vier Jahre 1006 Liquorpräparate angefertigt worden. Werden diese nun nach den Häufigkeiten der verschiedenen Entitäten aufgeschlüsselt, ergibt sich folgende Verteilung: Medulloblastome waren mit 75,9% vertreten, Ependymome Grad II mit 3,7%, Ependymome Grad III mit 11,5% und Ependymome Grad IV mit 0,2%. Pineoblastome machten 3,4% aus und PNETs 5,3%.

Damit ergeben sich in Bezug auf die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Tumorentitäten sowohl in der präparatebezogenen als auch in der patientenbezogenen Darstellung ähnliche Ergebnisse, die auch im statistischen Vergleich erwartungsgemäß nahezu vergleichbar ausfielen. Es wurden signifikant mehr Liquorpräparate von Medulloblastompatienten angefertigt als von anderen Tumorgruppen ($p < 1,9 \cdot 10^{-186}$; X²-Test), Ependymome Grad III waren unter den Präparaten signifikant häufiger vertreten als Ependymome Grad II oder IV, Pineoblastome und PNETs ($p < 4,1 \cdot 10^{-7}$; X²-Test). Ependymome Grad IV waren auch hier wieder die am seltensten angetroffene Entität ($p < 7,4 \cdot 10^{-8}$; X²-Test). Im Gegensatz zur patientenbezogenen Darstellung waren in der präparatebezogenen Darstellung PNETs allerdings signifikant häufiger vertreten als Pineoblastome ($p < 0,04$; X²-Test), was auf eine prolongierte Erfassung von tumorzellpositiven Liquorpräparaten hinweist.

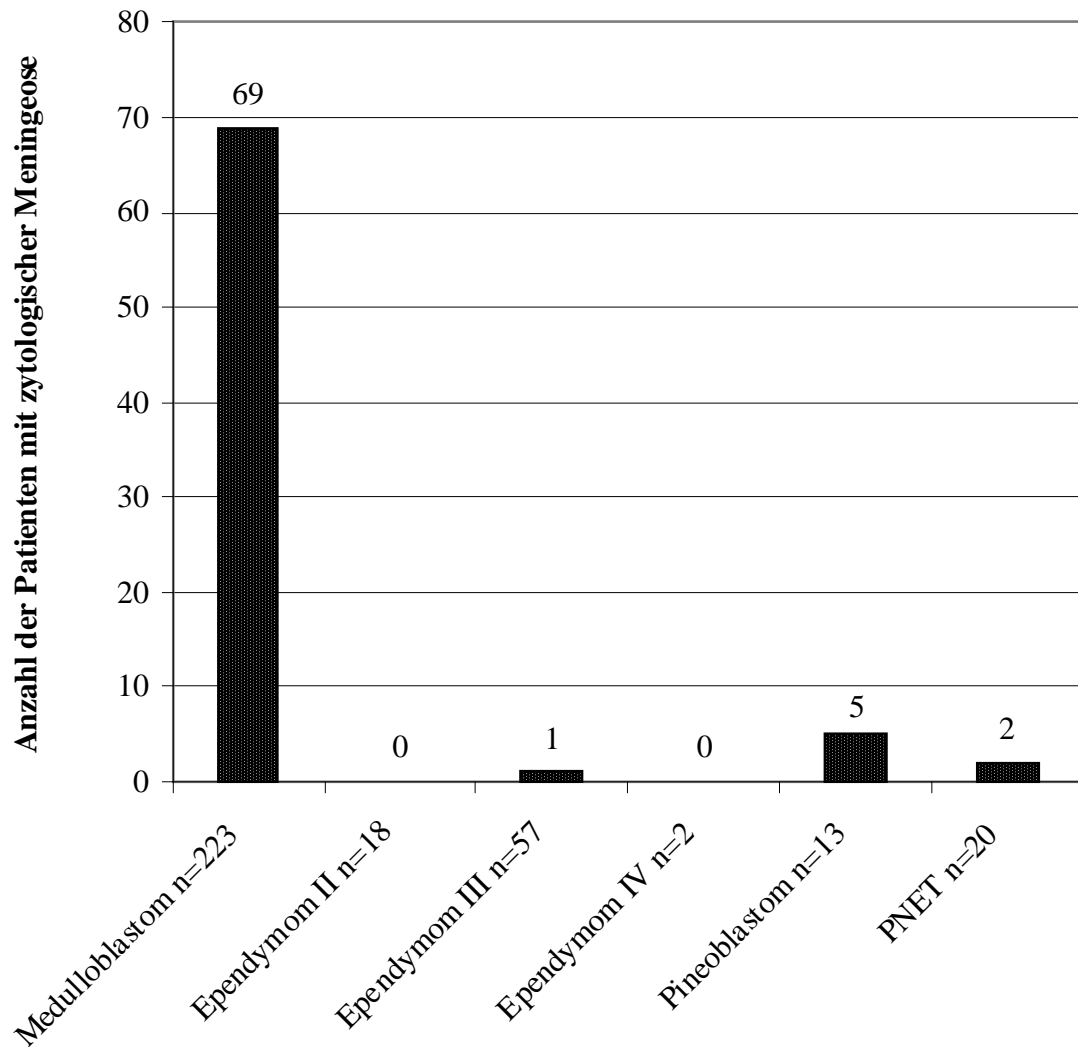
3.1.2 Häufigkeitsverteilung der einzelnen Tumorentitäten bezüglich zytologisch gesicherter Meningeose und Zeitverlauf der Zytopositivität

Bezogen auf die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Tumorentitäten zeigt sich, dass bei 5 der insgesamt 13 Pineoblastompatienten (38,5%) initial (präoperativ oder bis maximal 14 Tage postoperativ) oder im Verlauf der Erkrankung mikroskopisch maligne Zellen nachgewiesen werden konnten. Bei 69 der 223 (30,9%) an einem Medulloblastom erkrankten Kindern wurde in mindestens einem der von diesen Patienten angefertigten Liquorpräparaten zytologisch eine Meningeose festgestellt. Bei den an einem PNET erkrankten Kindern war dies nur bei 2 von 20 (10%) Patienten der Fall, bei Patienten die an einem Ependymom Grad III erkrankt waren, konnten nur in einem von 57 Fällen (1,8%) mikroskopisch Tumorzellen im Liquor nachgewiesen werden. Sowohl bei Ependymomen Grad II als auch bei Ependymomen Grad IV wurden keine metastasierenden Zellen in den Liquorpräparaten gefunden.

In Bezug auf die Signifikanzwerte dieser Verteilung zeigt sich, dass sowohl bei Medulloblastomen als auch bei Pineoblastomen weit häufiger maligne Zellen im Liquor beobachtet wurden als bei Ependymomen Grad III ($p < 5,6 \cdot 10^{-6}$ bzw. $p < 2 \cdot 10^{-5}$; X^2 -Test) und Ependymomen Grad II ($p = 0,005$ bzw. $p = 0,004$; X^2 -Test). Darüber hinaus wurde bei Medulloblastompatienten signifikant häufiger zytologisch eine Meningeose diagnostiziert als bei PNET-Patienten ($p < 0,049$; X^2 -Test).

Figur 2a: Häufigkeitsverteilung der initial oder im Verlauf der Erkrankung gesicherten zytologischen Meningeose im Vergleich der verschiedenen Entitäten

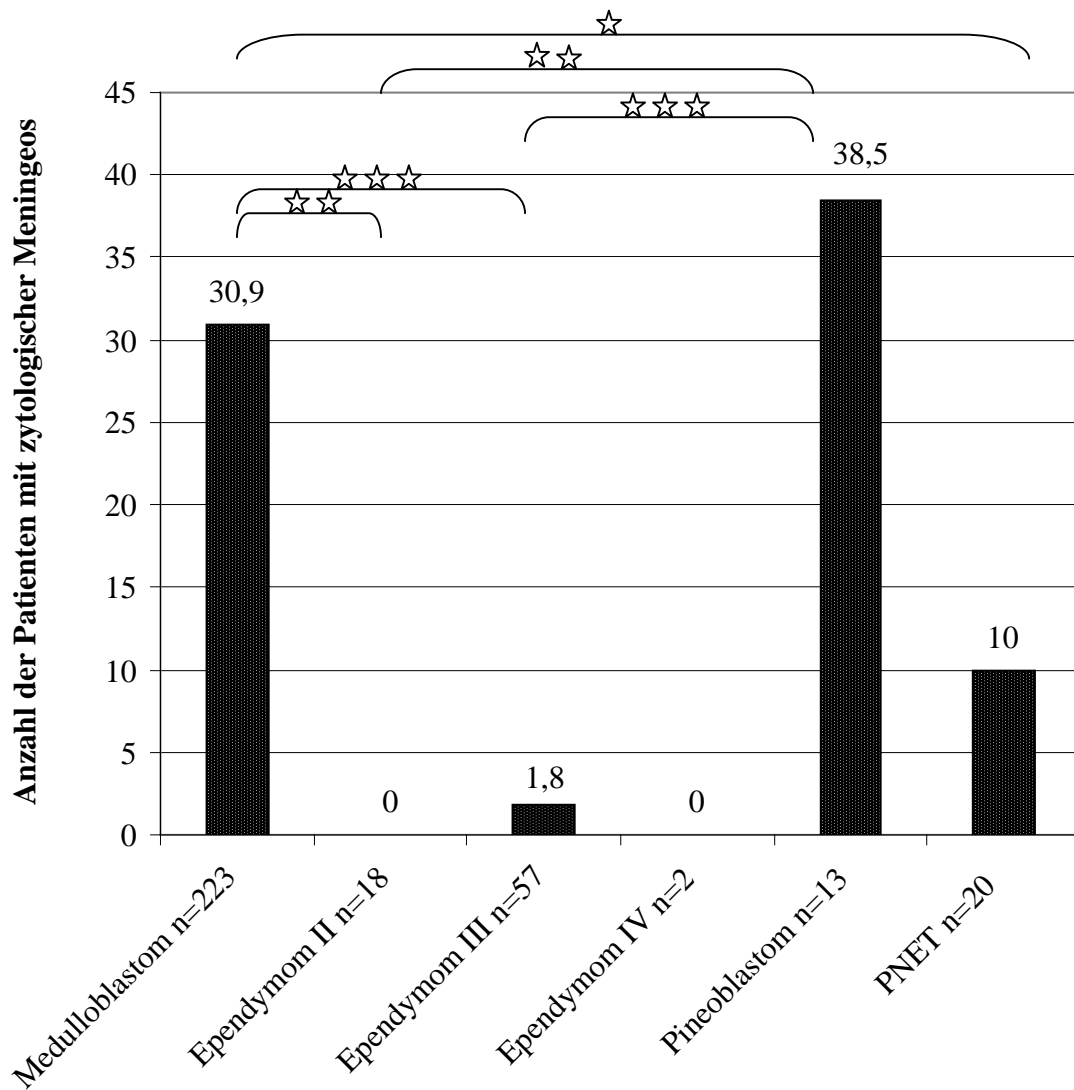
(absolute Häufigkeiten)



Tumorentität (Gesamtanzahl der Patienten N=333)

Figur 2b: Häufigkeitsverteilung der initial oder im Verlauf der Erkrankung gesicherten zytologischen Meningeose im Vergleich der verschiedenen Entitäten (relative Häufigkeiten)

☆ ≈ p≤0,05 ☆☆ ≈ p≤0,01 ☆☆☆ ≈ p≤0,001 (X²-Test)



Tumorentität (Gesamtanzahl der Patienten N=333)

Betrachtet man über alle Entitäten hinweg die Gesamtzahl der Patienten, bei denen zytologisch eine Meningeose festgestellt wurde (77 von 333 Fällen), so erhält man bezüglich der Häufigkeit des mikroskopischen Tumorzellnachweises im Liquor innerhalb der einzelnen Entitäten folgende Verteilung: Von diesen 77 Patienten waren 69 an einem Medulloblastom (89,6%), 5 an einem Pineoblastom (6,5%), 2 an einem PNET (2,6%) und einer an einem Ependymom Grad III (1,3%) erkrankt.

Hinsichtlich der Signifikanzwerte dieser Verteilung ergibt sich, dass Medulloblastome weitaus häufiger in der Datenbank mit Liquormetastasen geführt werden als alle anderen in diesem Zusammenhang untersuchten hirneigenen Tumore ($p < 5,6 \cdot 10^{-25}$; χ^2 -Test). Weiterhin weisen Pineoblastome signifikant häufiger Tumorzell-positive Liquorpräparate auf als Ependymome Grad II bzw. Grad IV (jeweils $p = 0,02$; χ^2 -Test).

Bezieht man jedes einzelne der 138 Präparate mit ein, in dem metastasierende Zellen nachgewiesen wurden, wendet sich also der präparatebezogenen Darstellung zu, kommt man wieder zu einem ähnlichen Ergebnis. Medulloblastome stellen mit 88,4% die größte Gruppe (122 von 138 Präparaten), danach folgen PNETs mit 5,8% (8 von 138 Präparaten), Pineoblastome mit 5,1% (7 von 138 Präparaten) und als kleinste Gruppe Ependymome Grad III mit 0,7% (1 von 138 Präparaten). Auch hier lassen sich in Bezug auf die Häufigkeitsverteilung hinsichtlich der Signifikanz einige Unterschiede aufzeigen. In der Datenbank der Meningeose positiven Liquorpräparate sind signifikant mehr Präparate von Medulloblastompatienten verzeichnet als Präparate von an anderen Tumorentitäten erkrankten Patienten (jeweils $p < 5,3 \cdot 10^{-43}$; χ^2 -Test). Auch PNETs und Pineoblastome sind unter den Meningeose positiven Liquorpräparaten signifikant häufiger vertreten als Ependymome (jeweils $p < 0,03$; χ^2 -Test).

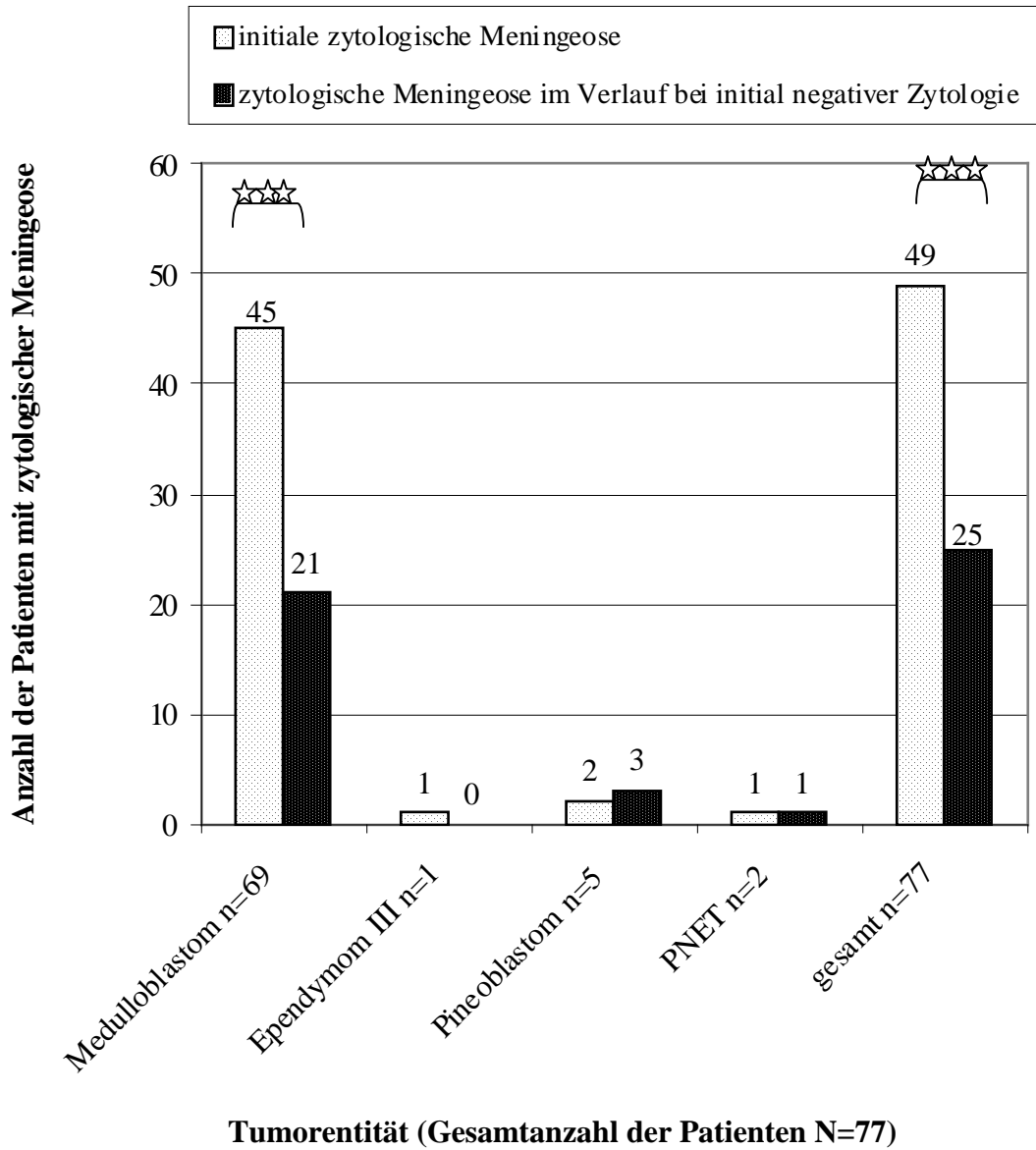
In Bezug auf den Zeitpunkt der Diagnose der zytologisch gesicherten Meningeose zeigt sich, dass bei 49 (63,6%) der insgesamt 77 zytologisch positiven Patienten die Meningeose initial nachgewiesen wurde. Weitere 25 (32,5%) Patienten wurden initial als zytologisch negativ eingestuft, in Zytospinpräparaten, die zu einem späteren Zeitpunkt im Verlauf der Erkrankung angefertigt wurden, wurden jedoch maligne Zellen nachgewiesen. Bei drei (3,9%) der 77 prinzipiell zytologisch positiven Patienten liegen keine Angaben zum initialen zytologischen Status vor. Beim Vergleich der einzelnen Tumorentitäten bezüglich dieser Fragestellung, ergibt sich folgende

Verteilung: Bei Medulloblastompatienten wurde in 45 (65,2%) der 69 Fälle initial eine zytologische Meningeose nachgewiesen, 21 (30,4%) Patienten wurden erst im weiteren Verlauf der Erkrankung als zytologisch Meningeose positiv eingestuft und bei drei (4,3%) prinzipiell zytologisch positiven Medulloblastompatienten ist der initiale zytologische Status unklar. Das an einem Ependyom Grad III erkrankte Kind wurde initial als zytologisch Meningeose positiv eingestuft. Bei zwei (40%) der insgesamt fünf zytologisch positiven Pineoblastompatienten wurde die zytologische Meningeose initial gesichert. Drei Pineoblastompatienten (60%) waren initial zytologisch Meningeose negativ, im weiteren Verlauf der Erkrankung wurde jedoch auch hier eine zytologische Meningeose nachgewiesen. Bei einem der beiden an einem PNET erkrankten Kindern wurde initial zytologisch eine Meningeose nachgewiesen, der zweite PNET-Patient wurde erst im weiteren Verlauf zytologisch positiv.

In der Gesamtschau aller Tumorentitäten wurde eine zytologische Meningeose, bezogen auf die Gesamtanzahl der nachgewiesenen zytologischen Meningeosen, statistisch signifikant häufiger initial als im Verlauf der Erkrankung diagnostiziert ($p=0,0001$; X^2 -Test). Gleiches gilt für Medulloblastome ($p=1,86 \cdot 10^{-6}$; X^2 -Test). Für alle anderen untersuchten Tumorentitäten ergibt sich in Bezug auf diese Fragestellung kein statistisch signifikanter Unterschied (jeweils $p>0,16$; X^2 -Test).

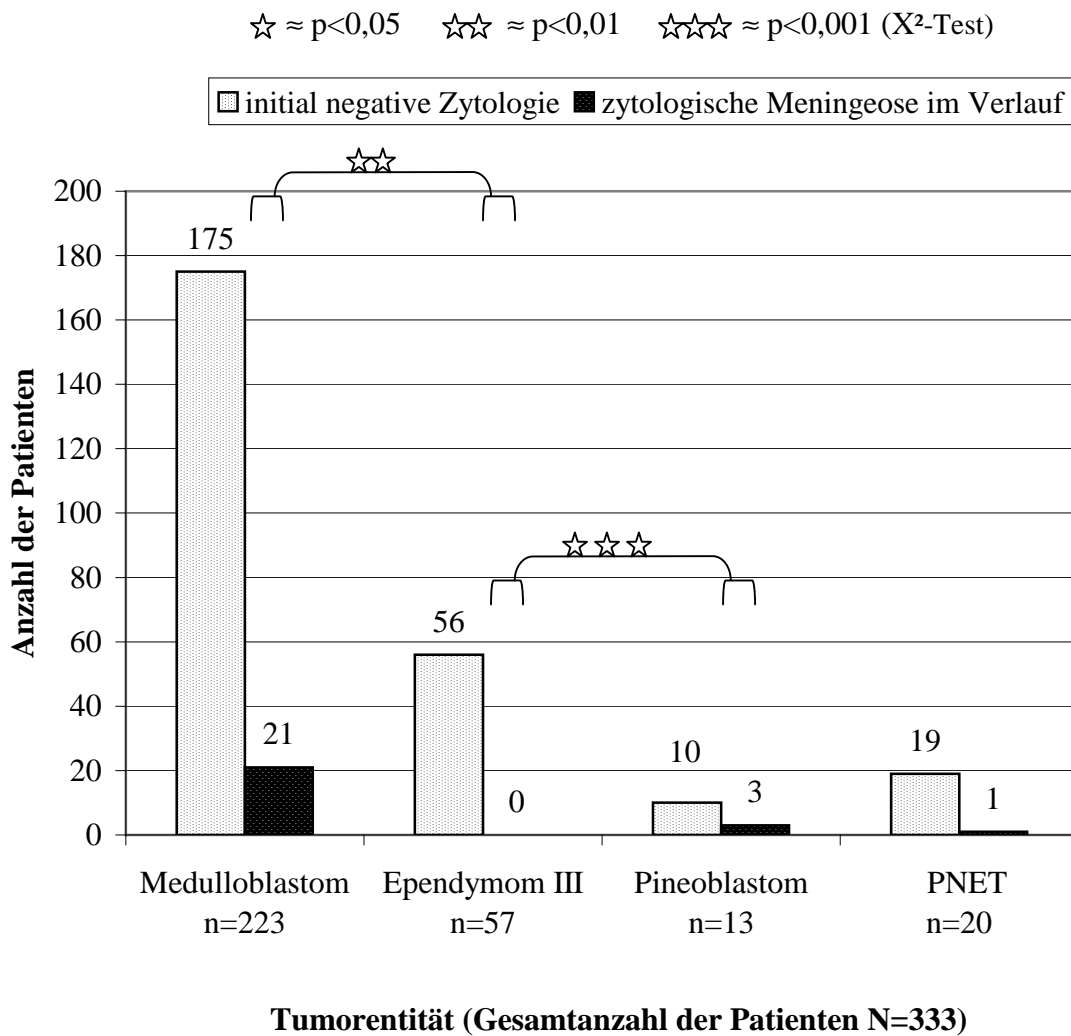
Figur 2c: Zeitpunkt der Diagnose einer zytologischen Meningeose im Vergleich der verschiedenen Entitäten (absolute Häufigkeiten)

☆ ≈ p≤0,05 ☆☆ ≈ p≤0,01 ☆☆☆ ≈ p≤0,001 (X²-Test)



Weiterhin zeigt sich hinsichtlich des Zeitverlaufs der Zytopositivität, dass initial zytologisch Meningeose negative Medullo- bzw. Pineoblastompatienten signifikant häufiger im Verlauf der Erkrankung eine zytologische Meningeose ausbildeten, als an einem Ependymom Grad III erkrankte Kinder ($p < 0,007$ bzw. $p < 2,73 \cdot 10^{-5}$; X²-Test).

**Figur 2d: Zeitverlauf der Zytopositivität im Vergleich der verschiedenen Entitäten
(absolute Häufigkeiten)**



3.1.3 Häufigkeit des Auftretens von initial radiologisch gesicherten soliden Metastasen im Vergleich der verschiedenen Entitäten

Von insgesamt 333 Patienten konnte initial bei 62 das Vorliegen einer oder mehrerer **solider Metastasen** mittels Bildgebung nachgewiesen werden. Darunter waren 57 metastasierte Medulloblastome, 3 metastasierte Pineoblastome sowie je ein Ependymom Grad III und ein PNET. Schlüsselt man diese Daten auf, so kommt man zu dem Ergebnis, das 25,6% der untersuchten Medulloblastome, 23,1% der Pineoblastome, 5% der PNETs und 1,8% der Ependymome Grad III Metastasen ausbildeten. Hinsichtlich der Signifikanzwerte findet man, dass Medulloblastome signifikant häufiger solide Metastasen ausbildeten als Ependymome Grad II und III sowie PNETs ($p=0,014$ bzw. $p<7,6*10^{-5}$ bzw. $p<0,04$; X²-Test). Pineoblastome metastasierten signifikant häufiger als Ependymome Grad III ($p<0,003$; X²-Test).

Betrachtet man die Gesamtheit der Patienten, bei denen zytologisch-mikroskopisch eine Meningeose gesichert werden konnte, so zeigt sich, dass 34,8% der Medulloblastompatienten mit malignen Zellen im Liquor zusätzlich zu diesem Befund radiologisch definierte solide Metastasen aufwiesen (24 der 69 Meningeose-positiven Kinder). Bei allen anderen Entitäten mit positivem Meningeosenachweis waren keine soliden Metastasen vorhanden.

3.1.4 Häufigkeit des radiologischen und zytologischen Meningeosenachweises und Vergleich der Detektionsraten der verschiedenen Verfahren

Da die Angaben über die mit radiologischen Verfahren nachgewiesenen Meningeosen alle von den initialen Untersuchungen der Patienten stammen und somit den initialen radiologischen Meningeosestatus widerspiegeln, wurden in die Analyse dieser Fragestellung dementsprechend auch nur die initial zytologisch Meningeose positiv diagnostizierten Patienten einbezogen.

Eine **Meningeose** konnte radiologisch, das heißt mit Hilfe bildgebender Verfahren, bei 40 der 333 an einem primären Hirntumor erkrankten Patienten festgestellt werden. Davon waren 38 Kinder an einem Medulloblastom und jeweils ein Kind an einem Pineoblastom sowie einem PNET erkrankt. Bezieht man diese Zahlen

auf die oben genannten Häufigkeiten der einzelnen Tumorentitäten, so kommt man zu dem Ergebnis, dass bei 17% der Medulloblastome, bei 7,7% der Pineoblastome und bei 5% der PNETs mit bildgebenden Verfahren eine laminäre bzw. noduläre Metastasierung des Tumors in die Meningen erkannt und somit **radiologisch** eine Meningeose diagnostiziert werden konnte.

Durch zytologische Verfahren, das heißt durch **mikroskopisch-zytologische** Analyse der angefertigten Liquorpräparate, fiel bei 49 Patienten initial eine Meningeose auf. Auf die bereits oben besprochenen Häufigkeiten der einzelnen Tumorentitäten bezogen, konnten nun 15,4% der Pineoblastompatienten, 20,2% der Medulloblastompatienten, 5% der PNET-Patienten und 1,8% der an einem Ependymom Grad III erkrankten Patienten initial zytologisch als Meningeose-positiv eingestuft werden.

Hinsichtlich der Detektionsraten und damit auch der Sensitivität der verschiedenen Verfahren scheint in diesem Zusammenhang also der zytologische Meningeosenachweis etwas sensitiver zu sein. Dieser Unterschied zwischen radiologischen und zytologischen Detektionsverfahren erwies sich weder bezogen auf die Gesamthäufigkeit des Meningeosenachweises noch in Bezug auf die einzelnen Tumorentitäten als statistisch signifikant (jeweils $p > 0,31$; χ^2 -Test).

3.1.5 Sensitivität radiologisch gesicherter Meningeose und / oder solider Metastasen im Vergleich zur Zytologie

Auch in die Analyse dieser Fragestellung wurden nur die initial zytologisch Meningeose positiv diagnostizierten Patienten einbezogen, da die Angaben über die mit radiologischen Verfahren nachgewiesenen Meningeosen bzw. soliden Metastasen den initialen radiologischen Meningeosestatus widerspiegeln.

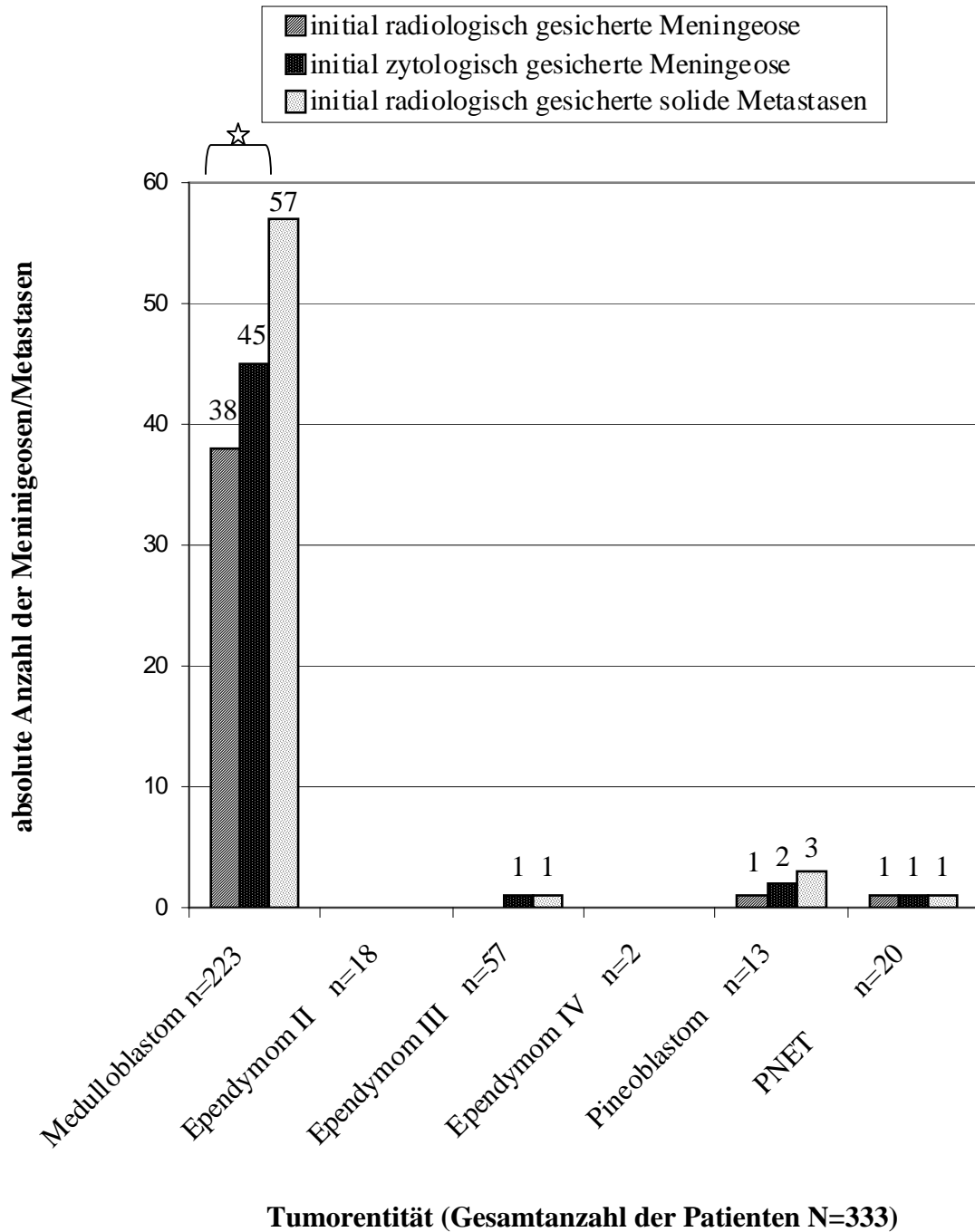
Vergleicht man die Sensitivität radiologischer Verfahren zur Detektion initialer Tumorabsiedlungen allgemein (**Meningeose und / oder solide Metastasen**) mit der Sensitivität mikroskopisch-zytologischer Verfahren zum initialen Meningeosenachweis, so zeigt sich, dass mit Hilfe der Radiologie bei 69 der 333 Patienten Tumorabsiedlungen nachgewiesen werden konnten, mit Hilfe der Liquorzytologie bei 49 Patienten. In Bezug auf die einzelnen Tumorentitäten ergibt sich folgende

Verteilung: Mittels radiologischer Verfahren wurden bei 63 Medulloblastompatienten, vier Pineoblastompatienten und je einem Ependymom Grad III- bzw. PNET-Patienten Tumorabsiedlungen nachgewiesen.

Die mit bildgebenden Verfahren erzielten höheren Detektionsraten im Vergleich zur Zytologie erweisen sich in der Gesamtschau aller Tumorentitäten als statistisch signifikant ($p=0,042$; X^2 -Test). Der statistische Vergleich der Detektionsraten von Radiologie und Zytologie bezüglich der einzelnen Tumorentitäten ergibt keinen signifikanten Unterschied. Für Medulloblastome zeigt sich lediglich eine Tendenz zugunsten höherer Detektionsraten radiologischer Verfahren ($p=0,058$; X^2 -Test).

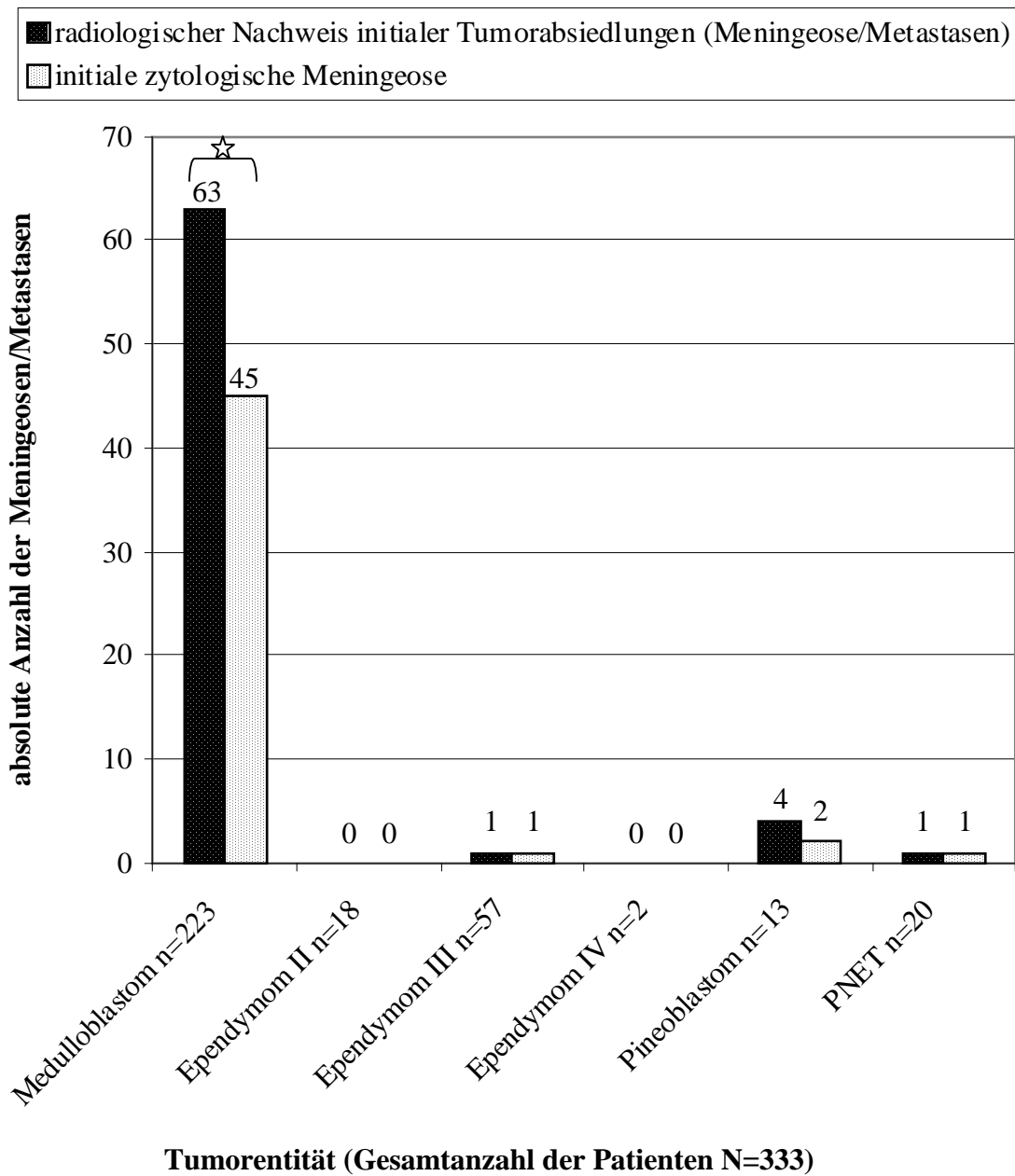
Figur 3a: Häufigkeitsverteilung initial radiologisch bzw. zytologisch gesicherter Meningeose und solider Metastasen im Vergleich der Entitäten

☆ ≈ p≤0,05 ☆☆ ≈ p≤0,01 ☆☆☆ ≈ p≤0,001 (X²-Test)



Figur 3b: Häufigkeitsverteilung initial radiologisch bzw. zytologisch nachgewiesener Tumorabsiedlungen im Vergleich der Entitäten

☆ ≈ p≤0,05 ☆☆ ≈ p≤0,01 ☆☆☆ ≈ p≤0,001 (X²-Test)



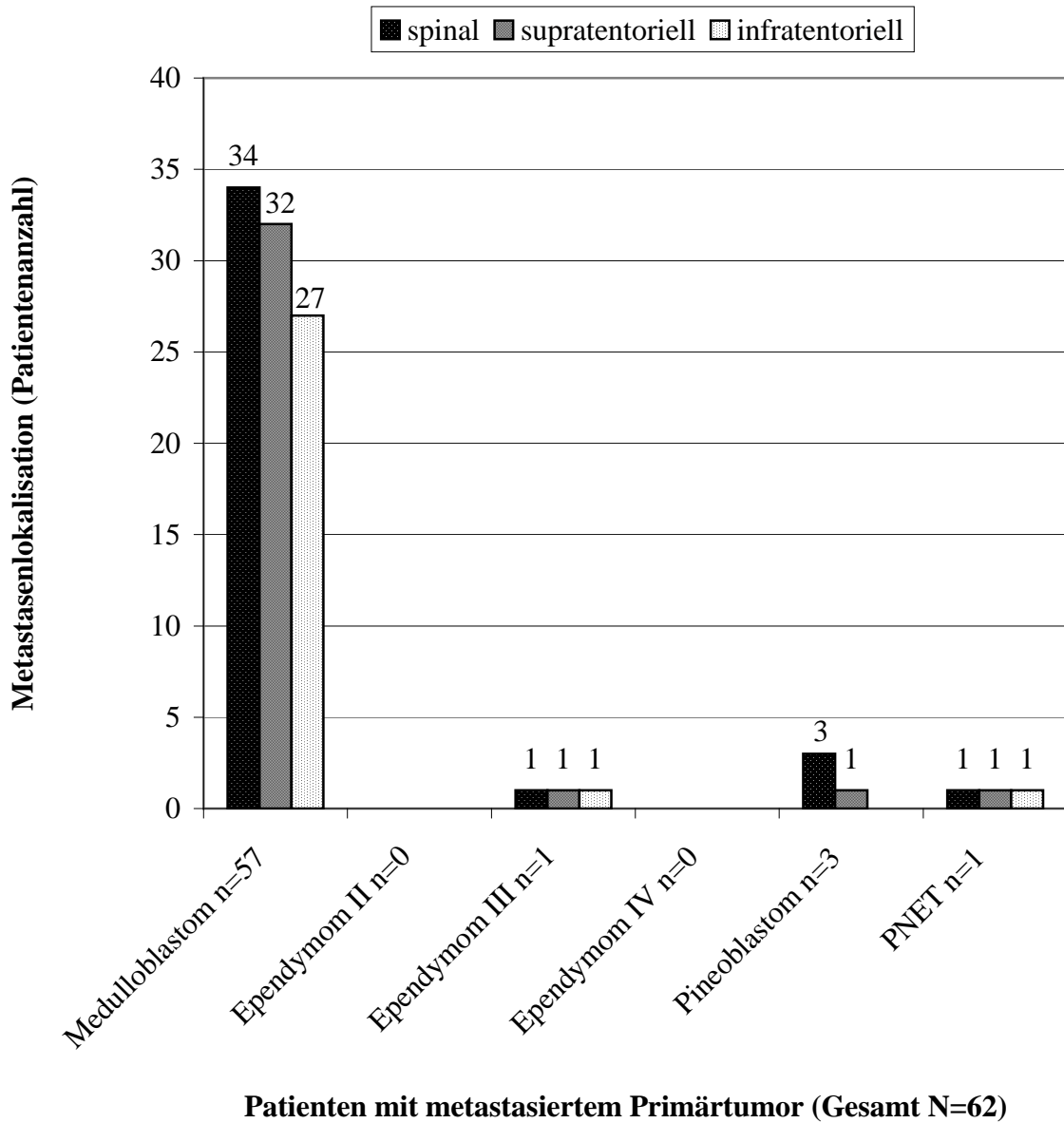
3.1.6 Vergleich der verschiedenen Tumorentitäten hinsichtlich der Lokalisation initial radiologisch gesicherter solider Metastasen

Wie bereits oben beschrieben wurden bei 57 der 223 Medulloblastompatienten initial **solide Metastasen** gefunden, wobei etwa die Hälfte dieser Patienten mehrere Metastasen an unterschiedlichen Lokalisationen aufwies. So wurden bei 59,6% der an einem primär metastasierten Medulloblastom erkrankten Kinder spinal lokalisierte Metastasen, bei 56,1% supratentoriell und bei 47,4% infratentoriell lokalisierte Metastasen gesehen. Bezogen auf die Gesamtanzahl der gesicherten Metastasen ergibt sich folgendes Verteilungsmuster: 36,6% der Medulloblastommetastasen waren spinal lokalisiert, 34,4% supratentoriell und 29% infratentoriell.

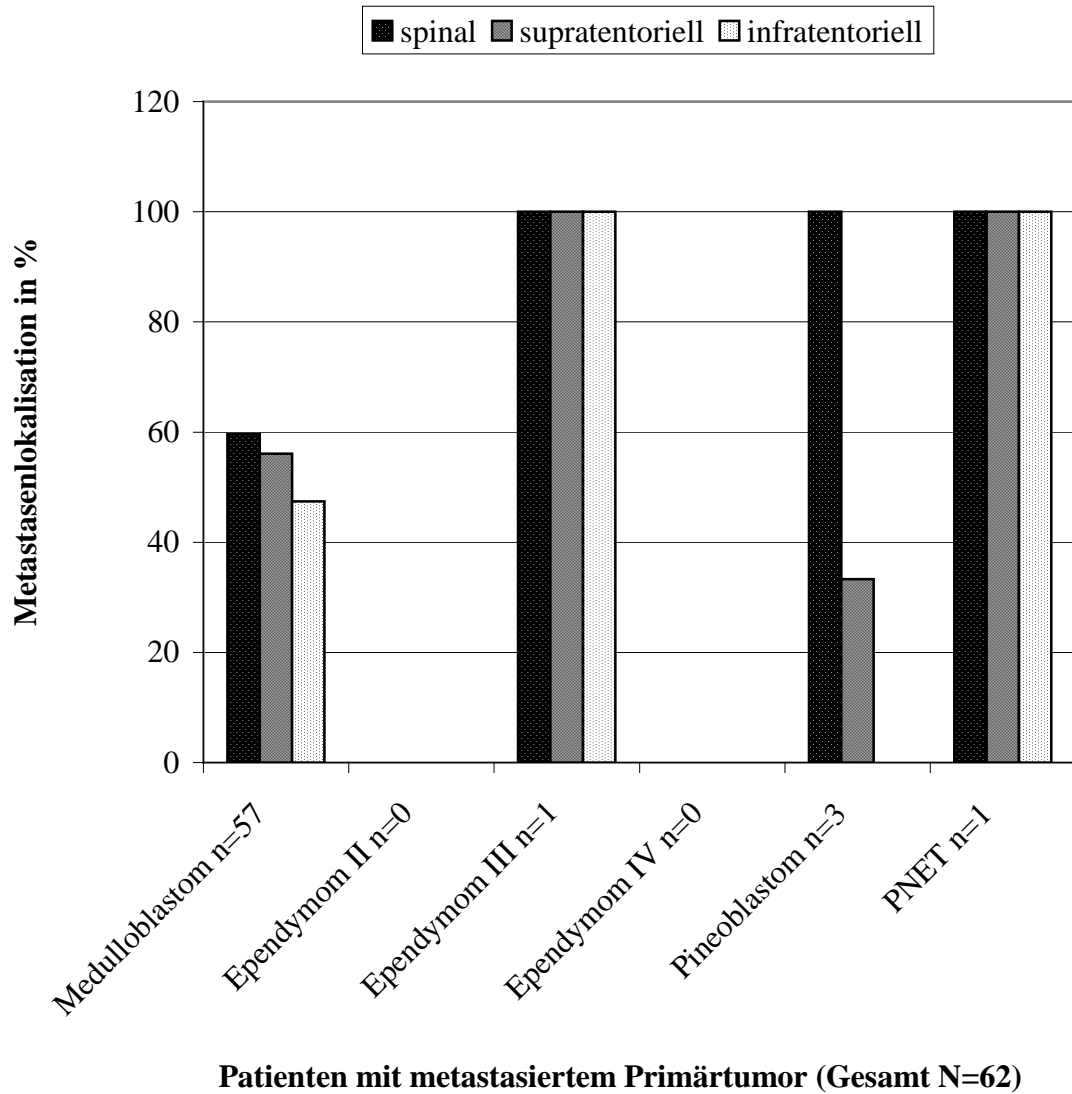
Die beiden Kinder, die an einem metastasierten Ependyom Grad III bzw. einem PNET erkrankt waren, hatten jeweils sowohl supra- als auch infratentorielle und spinal lokalisierte Metastasen des Primärtumors.

Bei den drei Kindern mit metastasierten Pineoblastomen wurden in allen drei Fällen spinale Tumorabsiedlungen gesehen, sowie bei einem der Patienten eine supratentorielle Metastase.

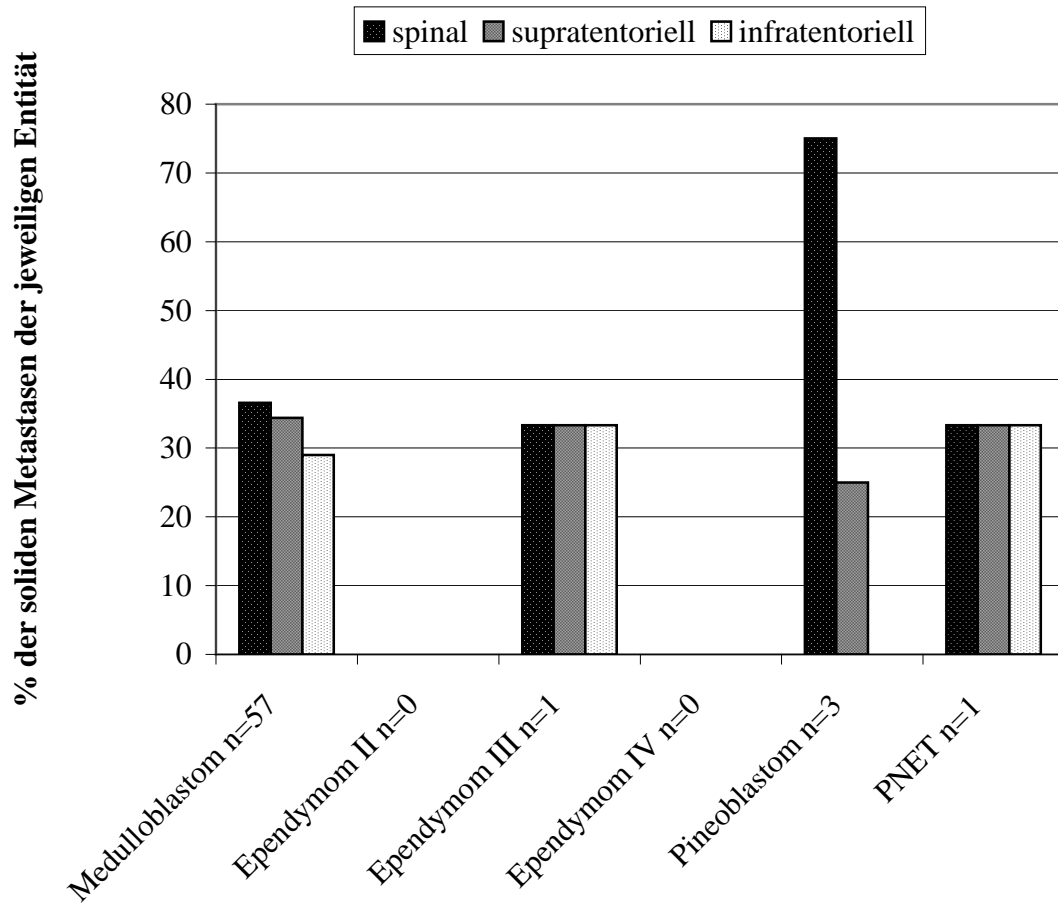
Figur 4a: Vergleich der verschiedenen Tumorentitäten hinsichtlich der Lokalisation initial radiologisch gesicherter solider Metastasen bezogen auf die Gesamtanzahl der Patienten mit metastasierten Primärtumoren (absolute Häufigkeiten)



Figur 4b: Vergleich der verschiedenen Tumorentitäten hinsichtlich der Lokalisation initial radiologisch gesicherter solider Metastasen bezogen auf die Gesamtanzahl der Patienten mit metastasierten Primärtumoren (relative Häufigkeiten)



Figur 4c: Vergleich der verschiedenen Tumorentitäten hinsichtlich der Lokalisation initial radiologisch gesicherter solider Metastasen bezogen auf die Gesamtzahl initial radiologisch diagnostizierter Metastasen der verschiedenen Tumorentitäten (relative Häufigkeiten)



Patienten mit metastasiertem Primärtumor (Gesamt N=62)

Hinsichtlich der Signifikanzwerte zeigt sich, dass die Lokalisation von Metastasen statistisch betrachtet unabhängig von der Tumorentität ist. Es konnte für keine der untersuchten Tumorentitäten eine bevorzugte Lokalisation für Tumorabsiedlungen nachgewiesen werden.

3.1.7 Vergleich der verschiedenen Tumorentitäten hinsichtlich der Lokalisation einer initial radiologisch gesicherten Meningeose

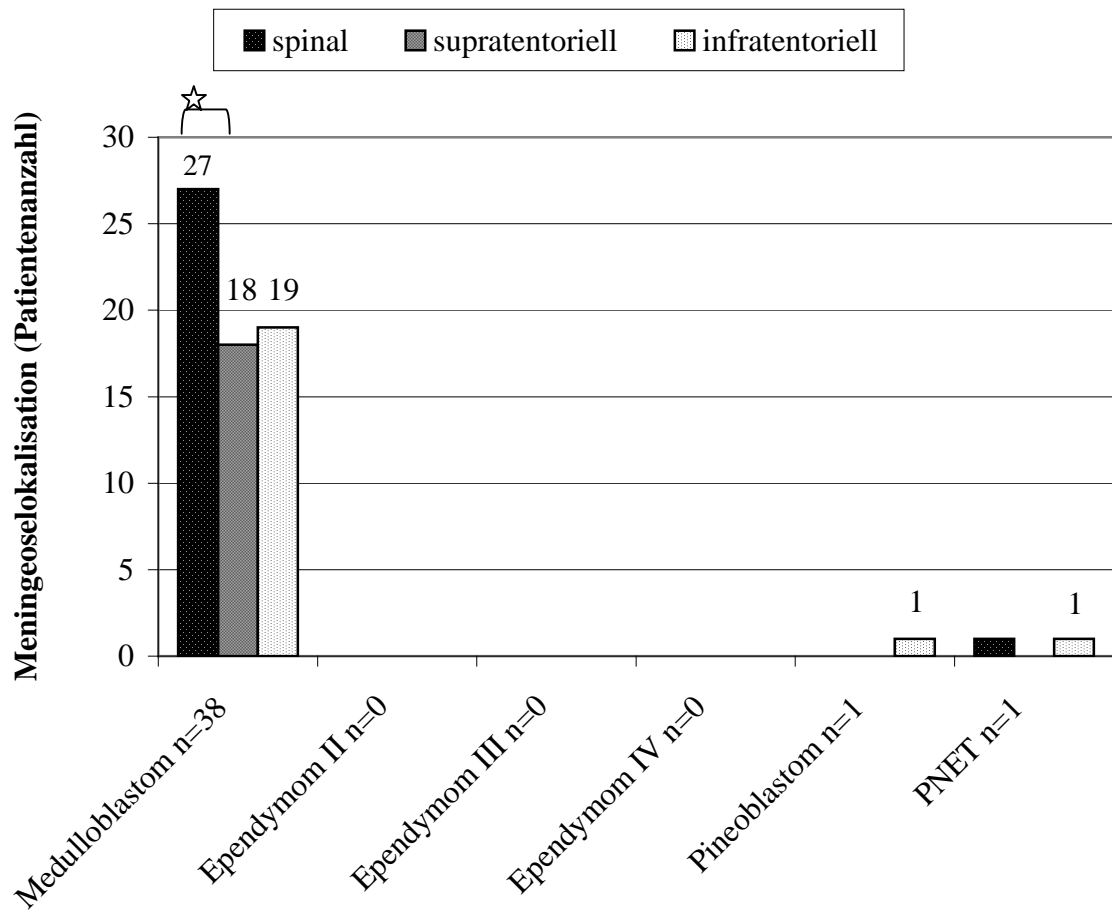
Von insgesamt 38 Medulloblastompatienten mit initial radiologisch gesicherter **Meningeose** wiesen 18 (47,4% der Kinder) diese supratentoriell auf, 19 (50% der Kinder) infratentoriell und 27 (71,1% der Kinder) spinal. Auch hier wurde in etwa der Hälfte der Fälle die Meningeose radiologisch an mehreren Stellen lokalisiert. Bezogen auf die Gesamthäufigkeit des radiologischen Meningeosenachweises an den verschiedenen untersuchten Lokalisationen zeigt sich, dass Meningeosen bei Medulloblastompatienten in 42,2% der Fälle spinal gesichert wurden, in 29,7% der Fälle infratentoriell und in 28,1% supratentoriell.

Bei den beiden Kindern, die an einem Pineoblastom bzw. einem PNET erkrankt waren, wurde die Meningeose jeweils infratentoriell gesichert, beim PNET zusätzlich auch noch spinal.

Aus diesen Daten folgt, dass Medulloblastompatienten eine Meningeose signifikant häufiger spinal als supratentoriell ausbilden ($p < 0,04$; χ^2 -Test). Vergleicht man die Häufigkeiten des Auftretens einer infratentoriellen mit einer spinalen Meningeose, so erhält man hinsichtlich der Zahlenwerte ein ähnliches Ergebnis. Dieses erweist sich allerdings, vermutlich aufgrund der insgesamt kleinen Zahlen, nicht als statistisch signifikant ($p = 0,06$; χ^2 -Test). So zeichnet sich in diesem Fall nur eine Tendenz ab.

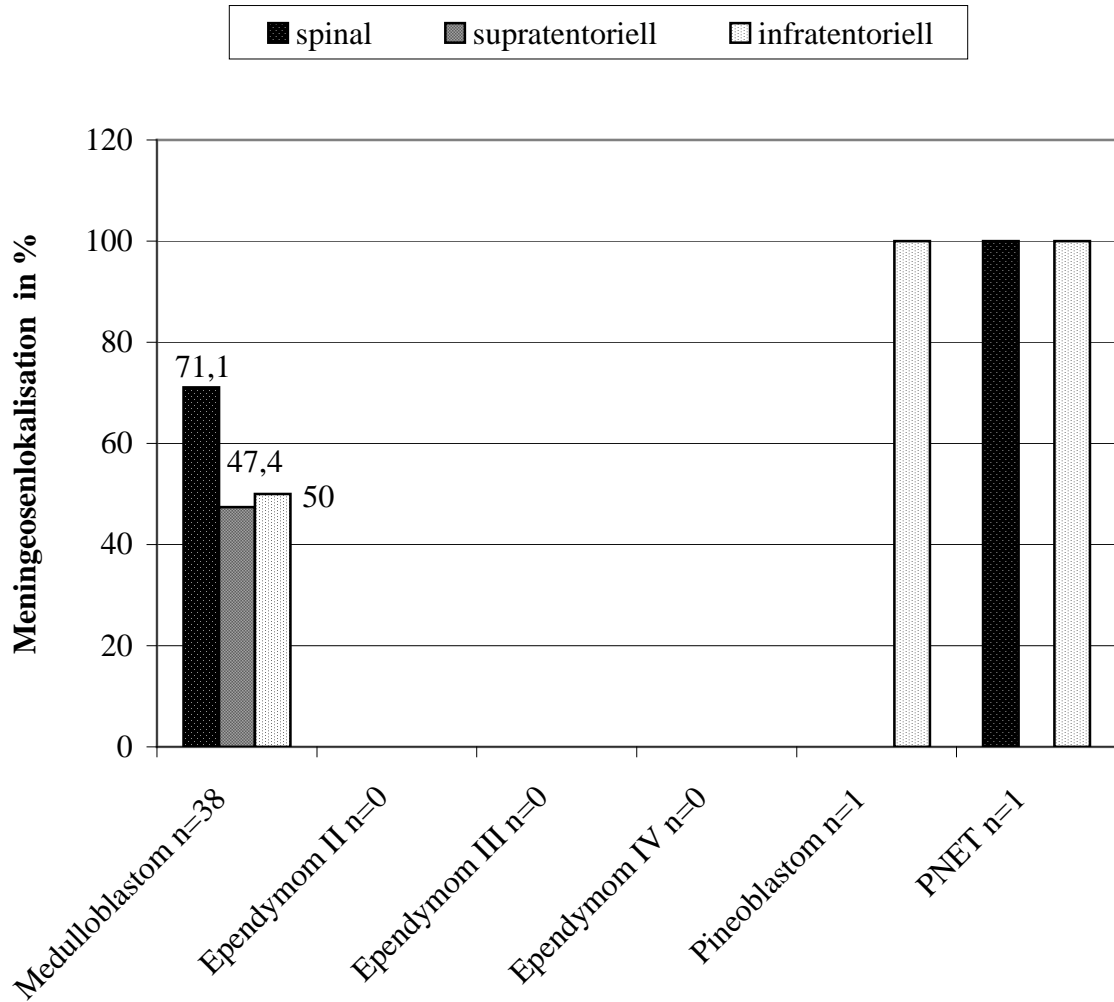
Figur 5a: Vergleich der verschiedenen Tumorentitäten hinsichtlich der Lokalisation initial radiologisch gesicherter Meningeose bezogen auf die Gesamtanzahl der Patienten mit radiologisch gesicherter Meningeose (absolute Häufigkeiten)

☆ ≈ p≤0,05 ☆☆ ≈ p≤0,01 ☆☆☆ ≈ p≤0,001 (X²-Test)



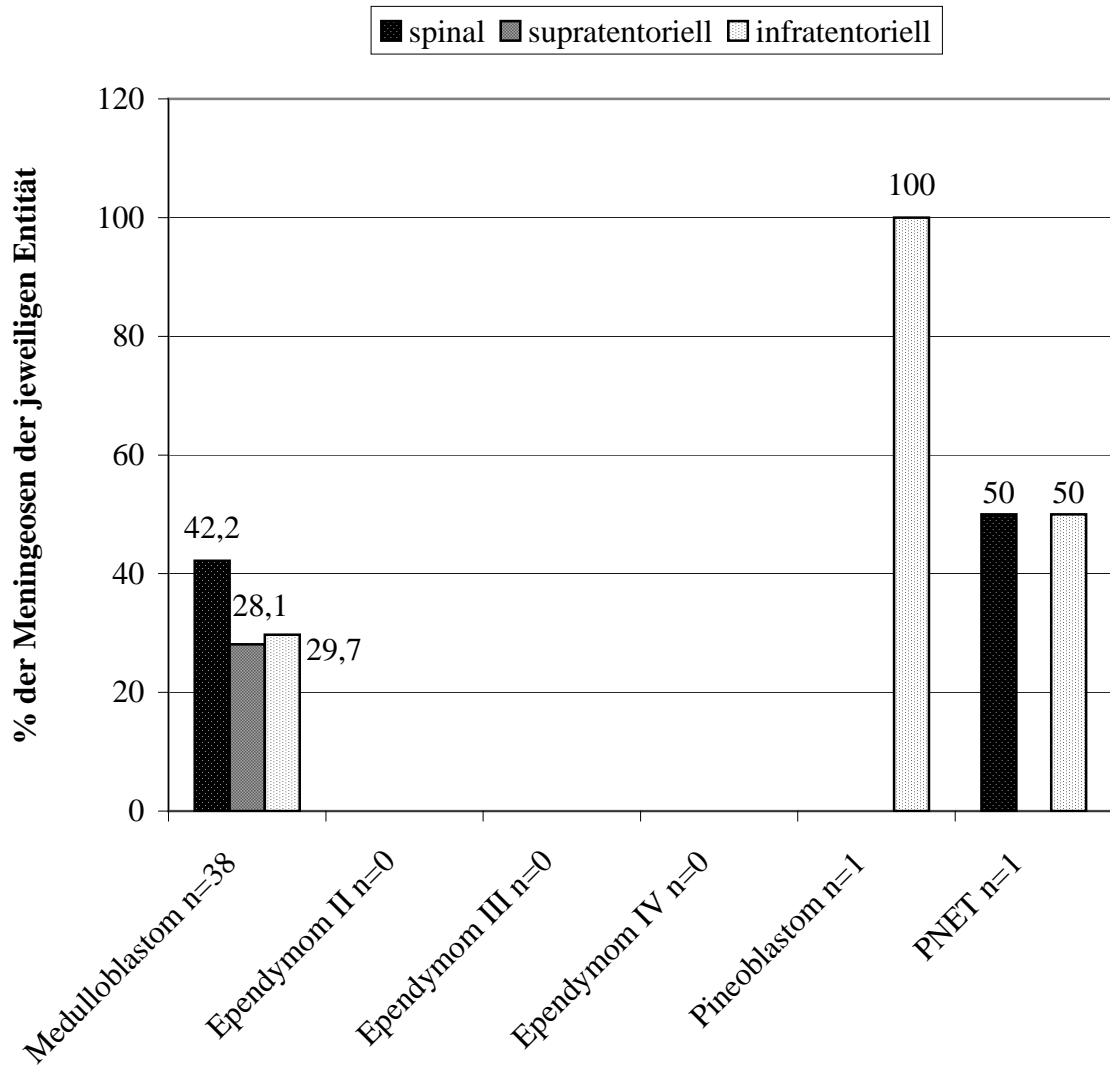
Patienten mit radiologisch gesicherter Meningeose (Gesamt N=40)

Figur 5b: Vergleich der verschiedenen Tumorentitäten hinsichtlich der Lokalisation initial radiologisch gesicherter Meningeose bezogen auf die Gesamtanzahl der Patienten mit radiologisch gesicherter Meningeose (relative Häufigkeiten)



Patienten mit radiologisch gesicherter Meningeose (Gesamt N=40)

Figur 5c: Vergleich der verschiedenen Tumorentitäten hinsichtlich der Lokalisation initial radiologisch gesicherter Meningeose bezogen auf die Gesamtanzahl radiologisch gesicherter Meningeosen (relative Häufigkeiten)



Patienten mit radiologisch gesicherter Meningeose (Gesamt N=40)

3.1.8 Darstellung des Resektionsausmaßes im Vergleich

Im Rahmen der Therapie wurden verschiedene Arten der Resektion angewandt. Diese reichen von der offenen bzw. stereotaktischen Biopsie über die partielle Resektion mit Entfernung von weniger oder mehr als 50% des Tumorgewebes bis hin zur subtotalen oder gar totalen OP-mikroskopischen Resektion.

Betrachtet man die Resektionsergebnisse bei Patienten mit Medulloblastomen (bei einem der 223 Medulloblastompatienten konnte die Resektionsart nachträglich nicht mehr nachvollzogen werden), so zeigt sich, dass 143 (64,4%) der 222 Raumforderungen einer OP-mikroskopischen Totalresektion unterzogen werden konnten. Weitere 51 Hirntumore (23%) wurden subtotal entfernt, bei 18 (8,1%) konnte über 50% des Tumorgewebes reseziert werden und bei fünf (2,3%) Patienten konnte nur ein Anteil von weniger als 50% der Raumforderung entfernt werden. Bei fünf (2,3%) Kindern wurde der Tumor lediglich biopsiert.

Bei Ependymomen Grad II konnten 13 (72,2%) von 18 vollständig und vier (22,2%) subtotal reseziert werden. Bei einem (5,6%) weiteren Patienten konnte ein Teil von weniger als 50% des Tumors entfernt werden.

Ependymome Grad III konnten bei 36 (63,2%) der 57 Patienten total, bei weiteren 16 (28,1%) Patienten subtotal reseziert werden. Bei zwei (3,5%) dieser Raumforderungen wurde ein Teil von weniger als 50% entfernt, bei einem (1,8%) Patienten konnte das Resektionsausmaß auf über 50% ausgedehnt werden. Zwei (3,5%) weitere dieser Tumoren wurden nur biopsiert.

Von den beiden zu der damaligen Zeit der Diagnosestellung als Ependymome Grad IV eingeschätzten Entitäten - eine Reklassifikation von Ependymomen Grad IV nach neuerer WHO-Klassifikation (Grad III) erfolgte in der vorliegenden Arbeit nicht - konnte bei einem (50%) über 50% der Tumormasse reseziert werden und bei einem (50%) gelang eine totale Resektion.

Pineoblastome scheinen hinsichtlich des operativen Therapieerfolges und des erreichbaren Resektionsausmaßes insgesamt etwas schlechter abzuschneiden. Hier konnte nur bei zwei (15,4%) von 13 Patienten eine totale Resektion durchgeführt werden, bei weiteren drei (23,1%) Patienten konnte die Raumforderung subtotal entfernt werden. Bei zwei (15,4%) Patienten konnte über 50% des Tumorgewebes entfernt

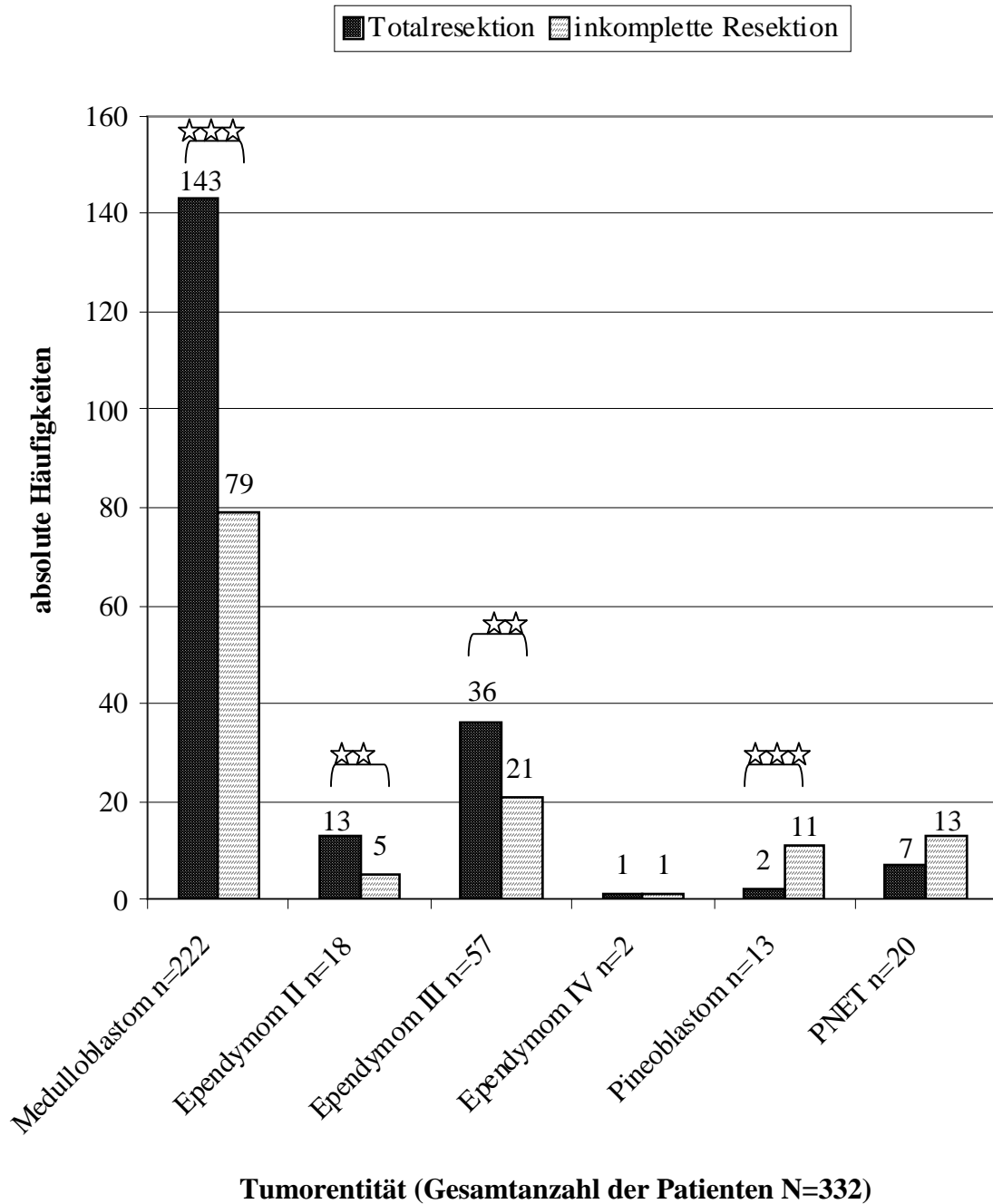
werden, bei einem (7,7%) Patienten belief sich der resezierte Anteil auf weniger als 50%. Fünf (38,5%) Pineoblastome wurden nur biopsiert.

Von 20 PNETs konnten sieben (35%) total und acht (40%) subtotal reseziert werden. Bei zwei (10%) dieser Tumoren konnten über 50% der Raumforderung entfernt werden, bei einem (5%) PNET wurde ein Teil von weniger als 50% des Tumors reseziert. Bei zwei (10%) dieser Tumoren wurde lediglich eine Biopsie entnommen.

Hinsichtlich der Signifikanzwerte ergibt sich, dass bei Medulloblastomen sowie Ependymomen Grad II bzw. III weitaus häufiger eine operative Totalresektion der Raumforderung erreicht werden konnte, als dass postoperativ ein Resttumor verblieb ($p < 1,24 \cdot 10^{-9}$ bzw. $p < 0,007$ bzw. $p < 0,005$; X²-Test). Bei Pineoblastomen konnte signifikant seltener eine Totalresektion als eine unvollständige Tumorentfernung durchgeführt werden ($p = 0,0004$; X²-Test). Für PNETs ergab sich bezüglich dieser Fragestellung lediglich eine Tendenz in Richtung eines häufiger vorhandenen postoperativen Resttumors ($p < 0,058$; X²-Test), für Ependymome Grad IV konnte kein signifikanter Unterschied aufgezeigt werden ($p = 1$; X²-Test).

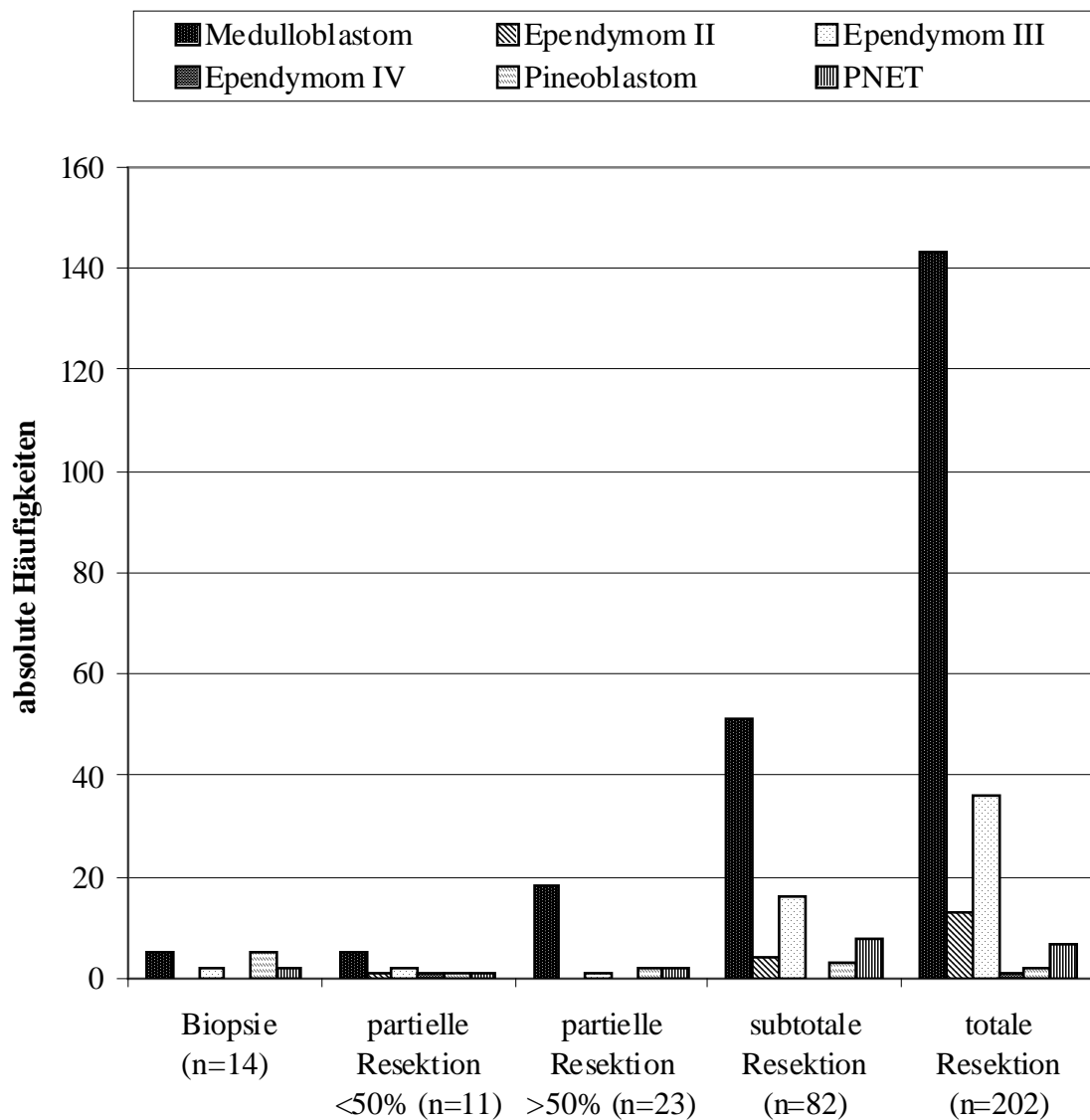
Figur 6a: Vergleich der verschiedenen Entitäten hinsichtlich OP-mikroskopischer
 Totalresektion bzw. postoperativem Resttumor

☆ ≈ p≤0,05 ☆☆ ≈ p≤0,01 ☆☆☆ ≈ p≤0,001 (X²-Test)



Der Vergleich der verschiedenen Tumorentitäten untereinander zeigte, dass sowohl bei Medulloblastomen als auch bei Ependymomen Grad II und III signifikant häufiger eine totale Resektion möglich war als bei Pineoblastomen und PNETs (jeweils $p < 0,03$; χ^2 -Test).

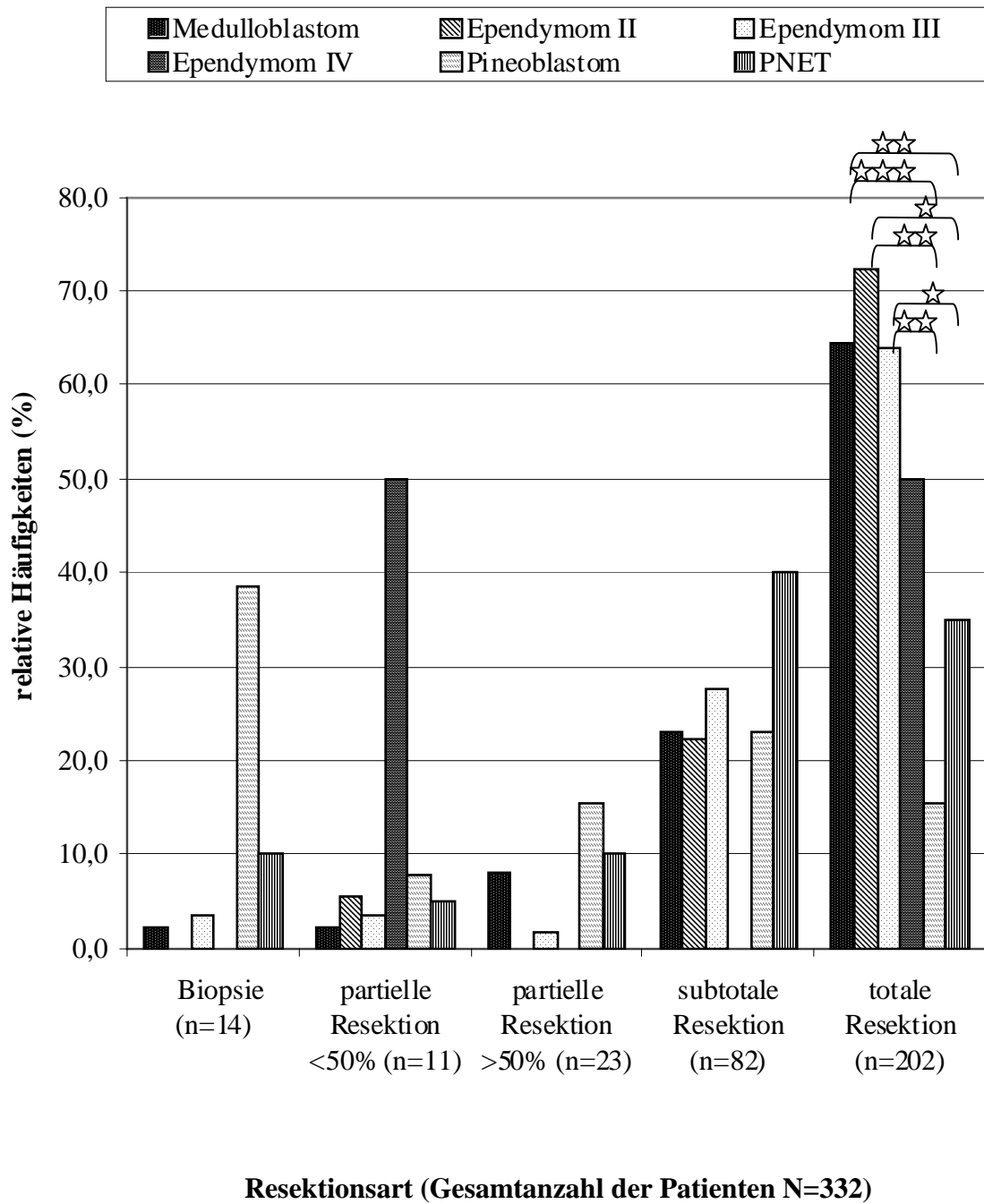
Figur 6b: Resektionsanteil in Bezug auf die verschiedenen Entitäten
(absolute Häufigkeiten)



Resektionsart (Gesamtanzahl der Patienten N=332)

Figur 6c: Resektionsanteil in Bezug auf die verschiedenen Entitäten
(relative Häufigkeiten)

☆ ≈ p≤0,05 ☆☆ ≈ p≤0,01 ☆☆☆ ≈ p≤0,001 (X²-Test)



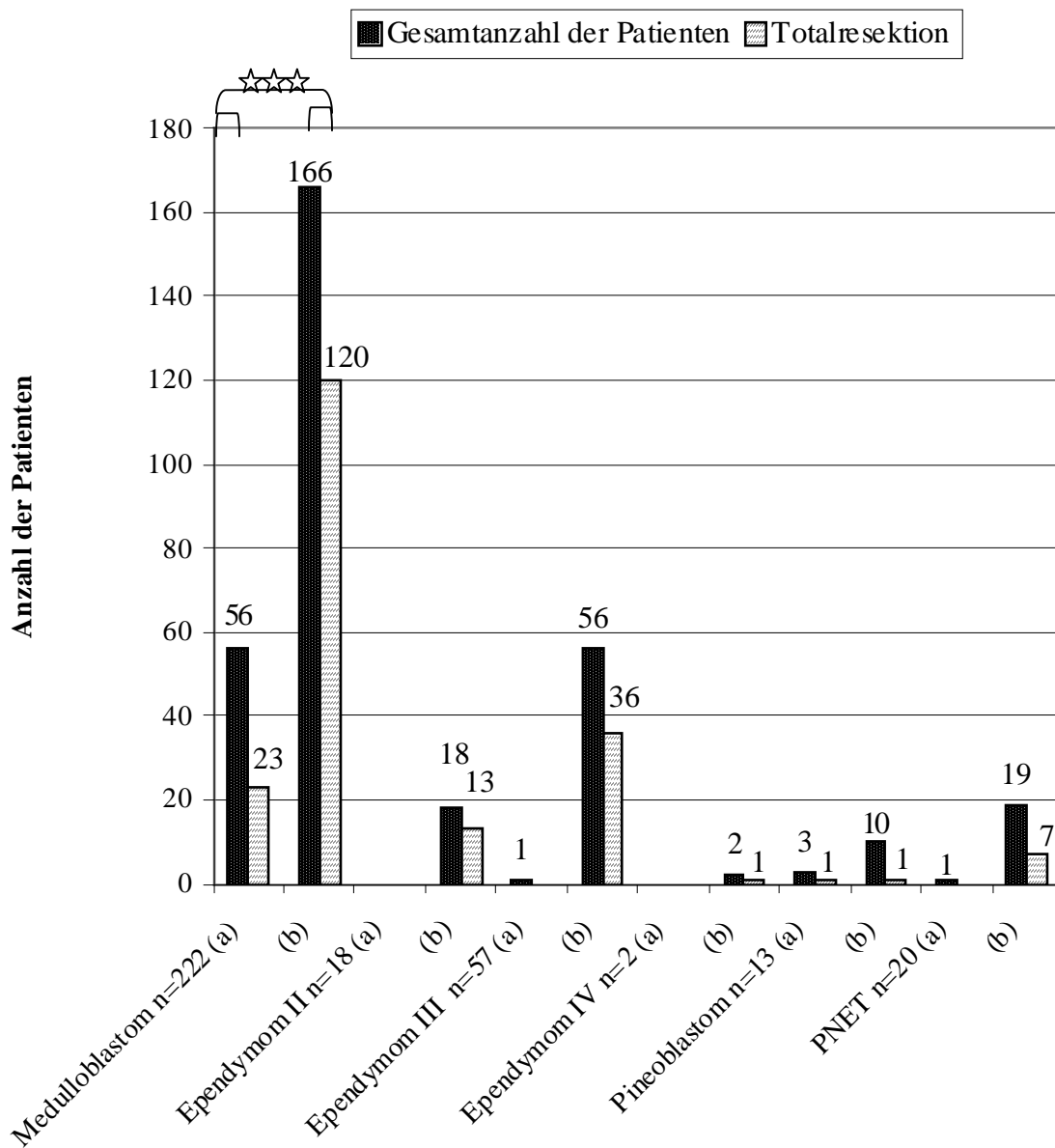
Zieht man Vergleiche in Bezug auf das Resektionsausmaß metastasierter bzw. nicht metastasierter Tumoren der verschiedenen Entitäten so zeigt sich, dass Medulloblastompatienten (es konnten nur 222 Medulloblastompatienten hinsichtlich dieser Fragestellung in die Auswertung einbezogen werden, da bei einem Kind die Resektionsart nicht bekannt war), deren Tumoren noch keine radiologisch sichtbaren soliden Metastasen abgesetzt hatten, signifikant häufiger einer totalen Resektion der Raumforderung unterzogen werden konnten als Patienten mit Tumorfamilie ($p < 2,5 \cdot 10^{-5}$; χ^2 -Test). Bei den anderen Entitäten sowie beim Vergleich des Resektionsausmaßes bei Patienten mit bzw. ohne initial zytologisch gesicherter Meningeose ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Figur 7a: Häufigkeit der OP-mikroskopischen Totalresektion in Abhängigkeit vom initialen radiologischen Nachweis **solider Metastasen** im Vergleich der verschiedenen Entitäten (absolute Häufigkeiten)

(a) Patienten mit initialem Nachweis solider Metastasen

(b) Patienten ohne initialem Nachweis solider Metastasen

☆ ≈ p≤0,05 ☆ ≈ p≤0,01 ☆☆☆ ≈ p≤0,001 (X²-Test)



Tumorentität (Gesamtanzahl der Patienten N=332)

Figur 7b: Häufigkeit der OP-mikroskopischen Totalresektion in Abhängigkeit von initial zytologisch gesicherter Meningeose im Vergleich der verschiedenen Entitäten

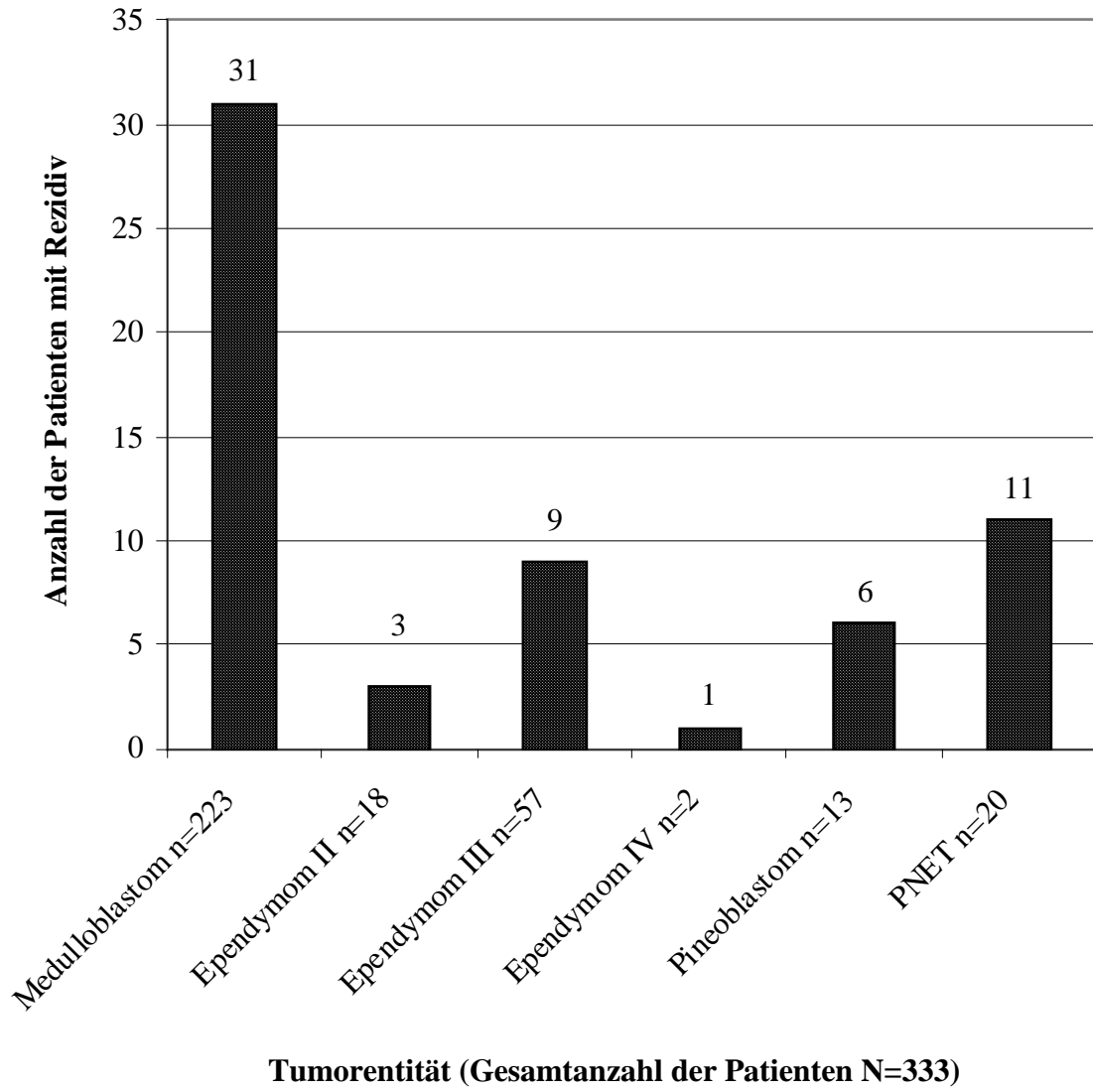
	Meningeose positiv (1)	Totalresektion (2)	Meningeose negativ (3)	Totalresektion (4)	X ² -Test
Medulloblastom n=222	45	25	177	118	p=0,164
Ependymom II n=18	0	0	18	13	-
Ependymom III N=57	1	1	56	35	p=0,441
Ependymom IV n=2	0	0	2	1	-
Pineoblastom n=13	2	0	11	2	p=0,512
PNET n=20	1	0	19	7	p=0,452

- Erläuterungen :
- (1) zytologisch initial gesichert
 - (2) bei Patienten mit initial zytologisch gesicherter Meningeose
 - (3) initial zytologisch kein Anhalt für Meningeose
 - (4) bei initial zytologisch Meningeose negativen Patienten

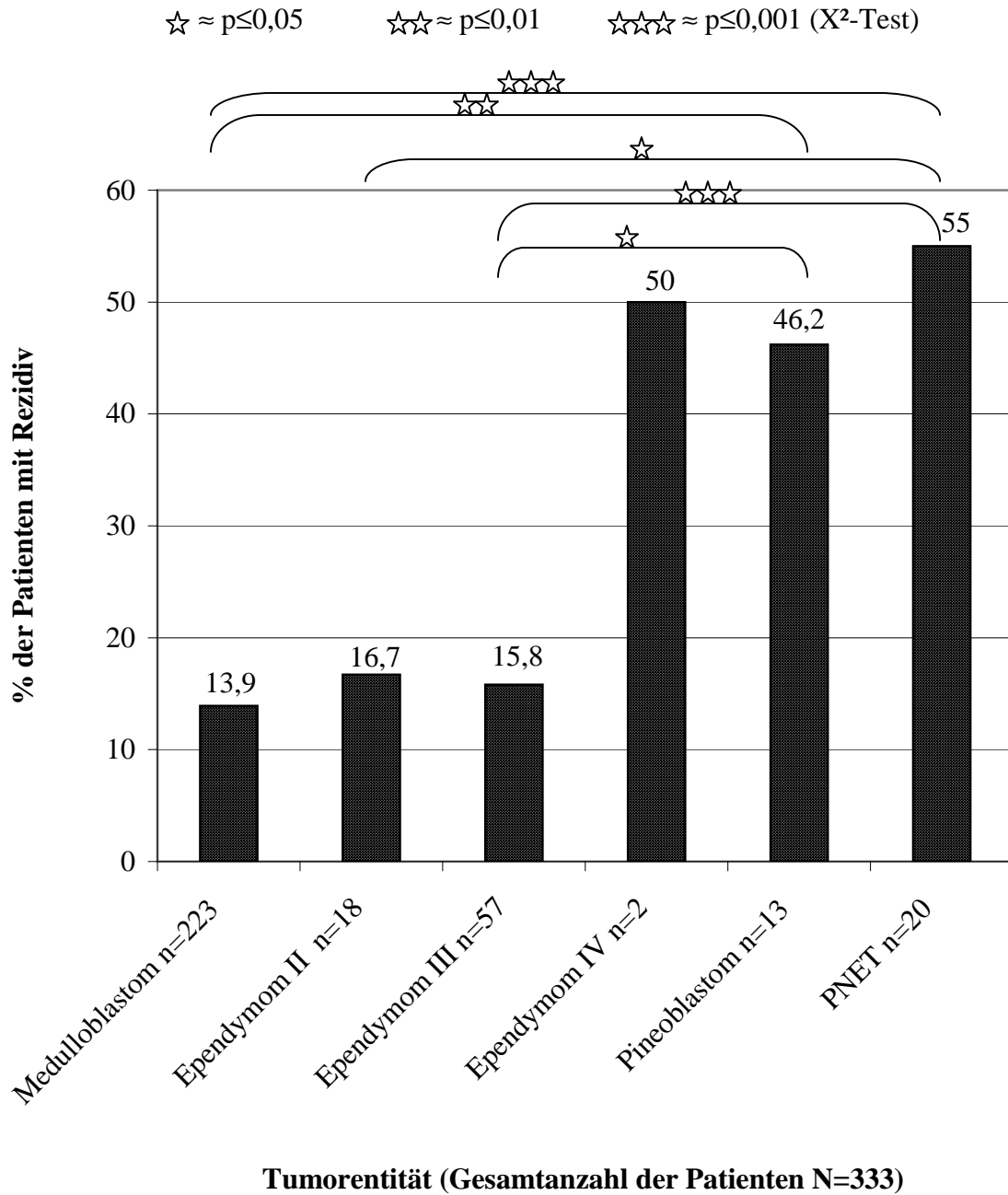
3.1.9 Analyse der Rezidivhäufigkeit

Der Vergleich der Rezidivhäufigkeit der verschiedenen Entitäten zeigt, dass 31 (13,9%) der 223 Medulloblastompatienten klinisch ein Tumorrezidiv ausbildeten, drei (16,7%) der 18 an einem Ependyomom Grad II sowie neun (15,8%) der 57 an einem Ependyomom Grad III erkrankten Patienten. Bei Ependyomomen Grad IV, welche nach neuerer WHO-Klassifikation mit Ependyomomen Grad III zusammengefasst werden, erlitt eines der beiden betroffenen Kinder ein Rezidiv (50%). Pineoblastome rezidierten in 46,2% und PNETs in 55%. Hinsichtlich der Signifikanzwerte ergibt sich, dass sowohl Pineoblastome als auch PNETs signifikant häufiger Rezidive ausbilden als Medulloblastome sowie Ependyomome Grad III ($p < 0,016$; X^2 -Test). Des weiteren rezidierten PNETs signifikant häufiger als Ependyomome Grad II ($p = 0,014$; X^2 -Test).

Figur 8a: Klinische Rezidivhäufigkeit im Vergleich der verschiedenen Entitäten
(absolute Häufigkeiten)



Figur 8b: Klinische Rezidivhäufigkeit im Vergleich der verschiedenen Entitäten
(relative Häufigkeiten)

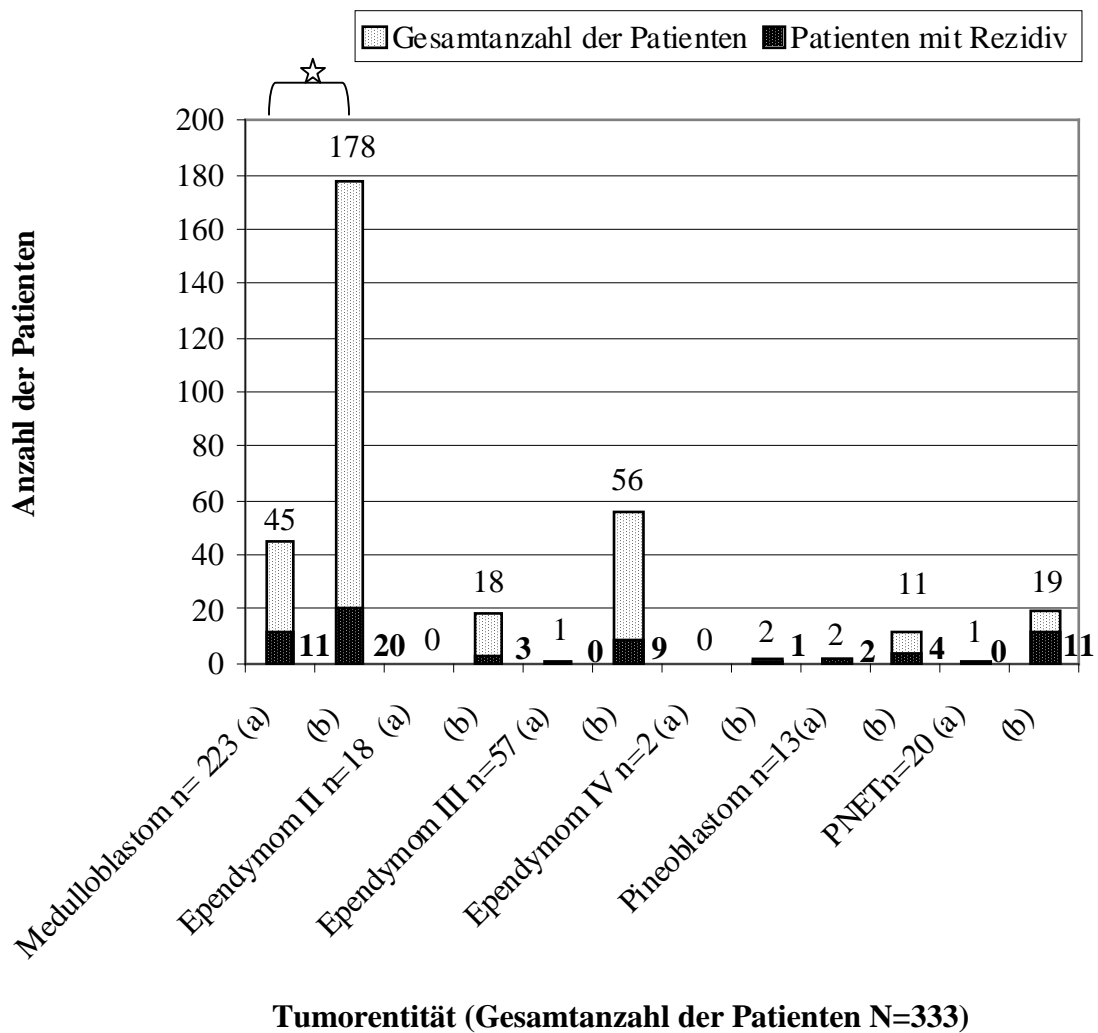


Stellt man einen Vergleich der Rezidivhäufigkeit bei Patienten mit bzw. ohne initial zytologisch gesicherter Meningeose auf, so ergibt sich ein signifikant häufigeres Auftreten von Rezidiven bei Medulloblastompatienten mit positivem initialem Meningeosenachweis ($p=0,022$; X^2 -Test). Für die anderen untersuchten Tumorentitäten ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (jeweils $p>0,096$; X^2 -Test). Dies könnte zum Teil darauf zurückzuführen sein, dass in diesen Fällen mit relativ kleinen Zahlen gearbeitet wird.

Figur 9a: Rezidivhäufigkeit in Abhängigkeit vom initialen zytologischen Meningeosenachweis im Vergleich der verschiedenen Entitäten (absolute Häufigkeiten)

☆ $\approx p \leq 0,05$ ☆☆ $\approx p \leq 0,01$ ☆☆☆ $\approx p \leq 0,001$ (X^2 -Test)

(a) \approx zytologische Meningeose positiv (b) \approx zytologische Meningeose negativ



In Bezug auf die Rezidivhäufigkeit bei Patienten mit bzw. ohne radiologisch gesicherter Meningeose ergibt sich für keine der untersuchten Tumorentitäten ein signifikant häufigeres Auftreten von Rezidiven bei initial positivem radiologischem Meningeosenachweis (jeweils $p > 0,26$; χ^2 -Test). Auch hier wurde jedoch mit relativ kleinen Zahlen gearbeitet, was die statistische Auswertung erschwert.

Figur 9b: Rezidivhäufigkeit in Abhängigkeit vom initialen radiologischen Meningeosenachweis im Vergleich der verschiedenen Entitäten (absolute Häufigkeiten)

	Meningeose positiv (1)	Rezidiv (2)	Meningeose negativ (3)	Rezidiv (4)	χ^2 -Test
Medulloblastom n=223	38	6	185	25	p=0,71
Ependymom II n=18	0	0	18	3	-
Ependymom III n=57	0	0	57	9	-
Ependymom IV n=2	0	0	2	1	-
Pineoblastom n=13	1	1	12	5	p=0,26
PNET n=20	1	0	19	11	p=0,26

Erläuterungen:

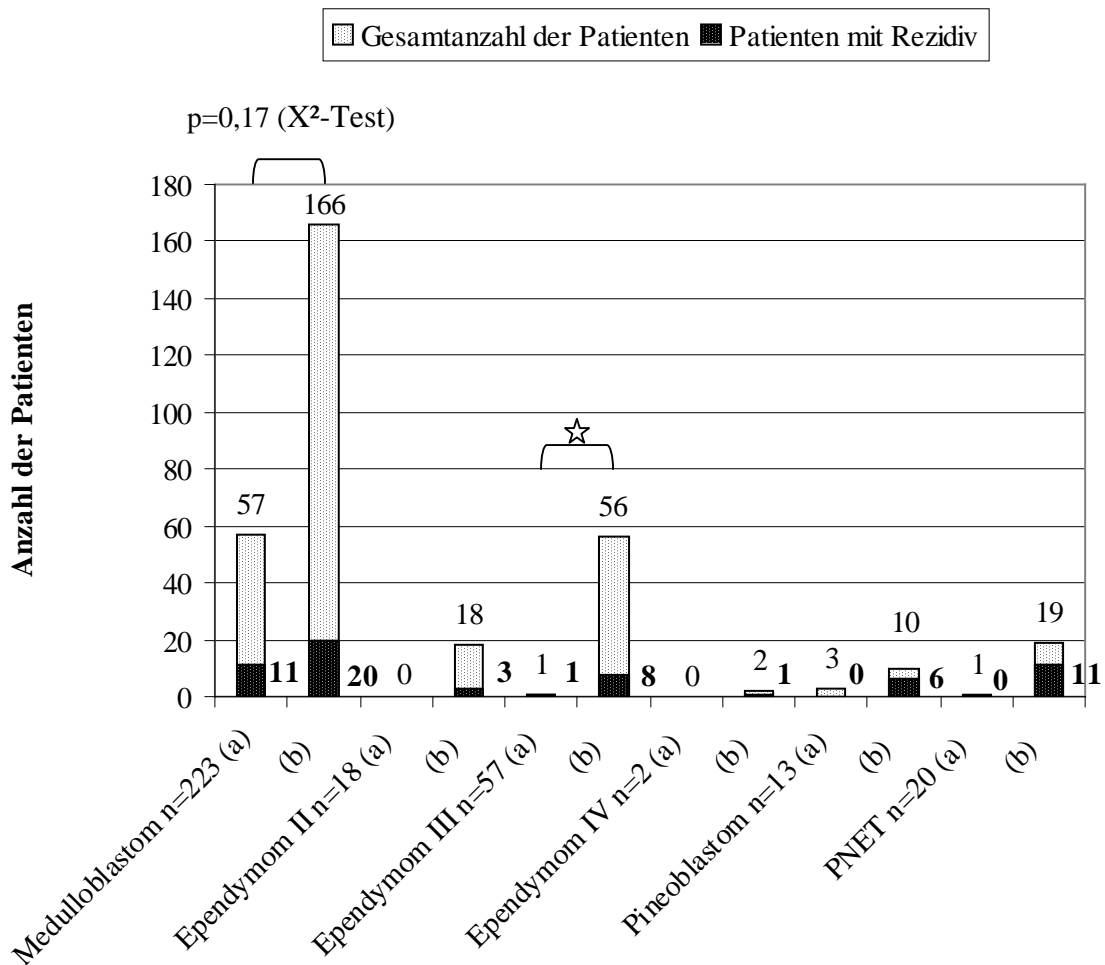
- (1) initial radiologisch gesichert
- (2) bei Patienten mit initial radiologisch gesicherter Meningeose
- (3) initial radiologisch kein Anhalt für Meningeose
- (4) bei initial radiologisch Meningeose negativen Patienten

Hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens eines Rezidives in Abhängigkeit vom durch die Bildgebung definierten initialen Metastasenstatus der unterschiedlichen Entitäten zeigt sich, dass Ependymome Grad III bei Patienten mit initialen soliden Metastasen signifikant häufiger rezidivieren als bei Patienten ohne Nachweis einer Metastasierung ($p < 0,02$; X^2 -Test). Bei den anderen Tumorentitäten ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Dies könnte jedoch auch hier auf die relativ kleinen Zahlenwerte zurückzuführen sein.

Figur 9c: Rezidivhäufigkeit in Abhängigkeit vom initialen radiologischen Metastasenachweis im Vergleich der verschiedenen Entitäten (absolute Häufigkeiten)

☆ $\approx p \leq 0,05$ ☆☆ $\approx p \leq 0,01$ ☆☆☆ $\approx p \leq 0,001$ (X^2 -Test)

(a) \approx solide Metastasen (b) \approx keine soliden Metastasen



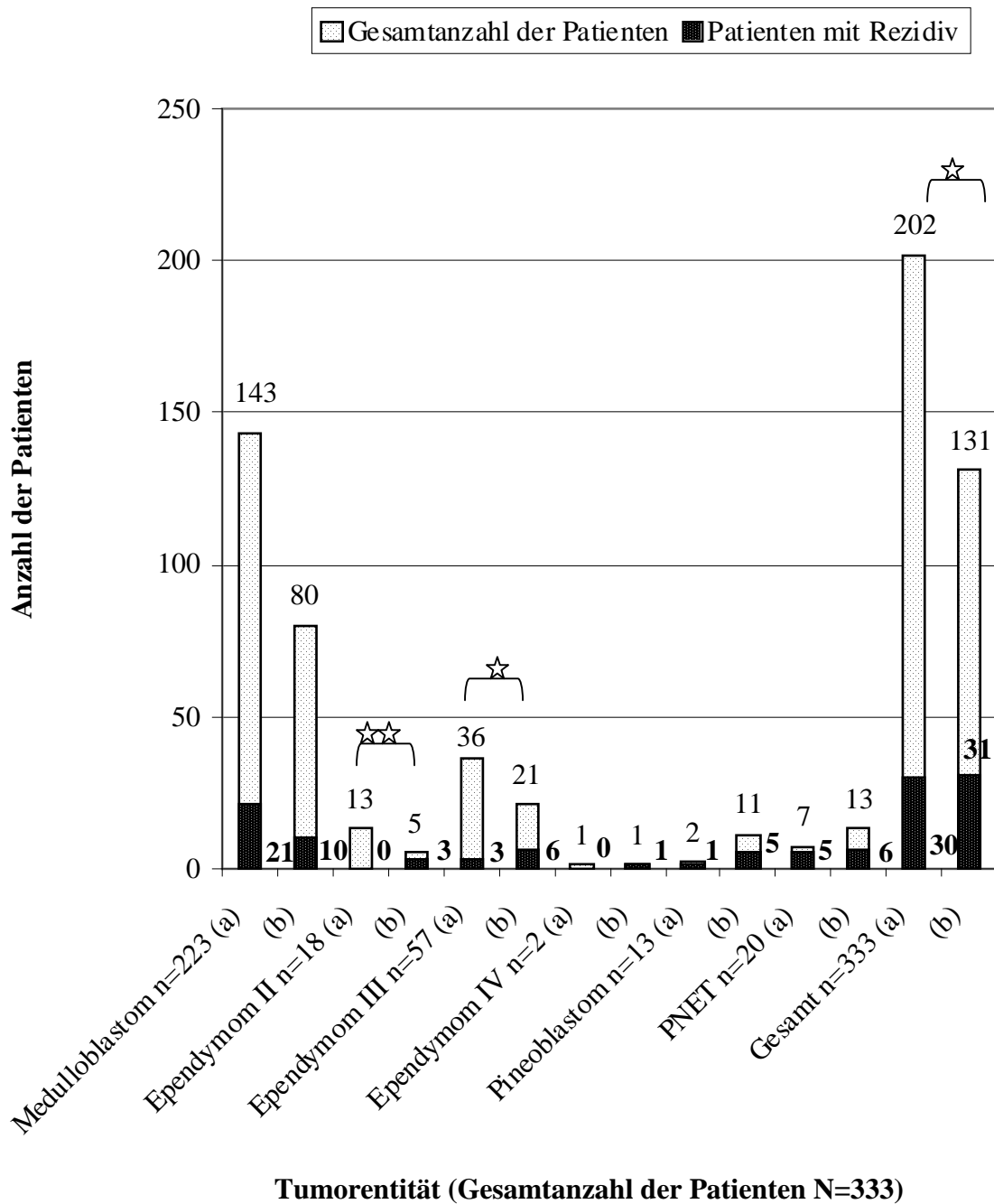
Tumorentität (Gesamtanzahl der Patienten N=333)

Der Vergleich der Rezidivhäufigkeit (progrediente Erkrankung) in Abhängigkeit vom Ausmaß der initialen Tumorsektion zeigt in der Gesamtschau der verschiedenen Entitäten bei Patienten, deren Tumor OP-mikroskopisch total entfernt werden konnte, eine Tendenz zugunsten einer geringeren Rezidivhäufigkeit im Unterschied zu Patienten mit postoperativem Resttumor ($p < 0,043$; χ^2 -Test). Bezogen auf die einzelnen Tumorentitäten konnten diese Fragestellung betreffend bei Ependymomen Grad II und III signifikante Unterschiede aufgezeigt werden ($p = 0,002$ bzw. $p = 0,043$; χ^2 -Test).

Figur 9d: Rezidivhäufigkeit (progrediente Erkrankung) in Abhängigkeit vom initialen Resektionsausmaß des Tumors im Vergleich der verschiedenen Entitäten
(absolute Häufigkeiten)

☆ ≈ p≤0,05 ☆☆ ≈ p≤0,01 ☆☆☆ ≈ p≤0,001 (X²-Test)

(a) ≈ OP-mikroskopische Totalresektion (b) ≈ subtotale Resektion des Tumors

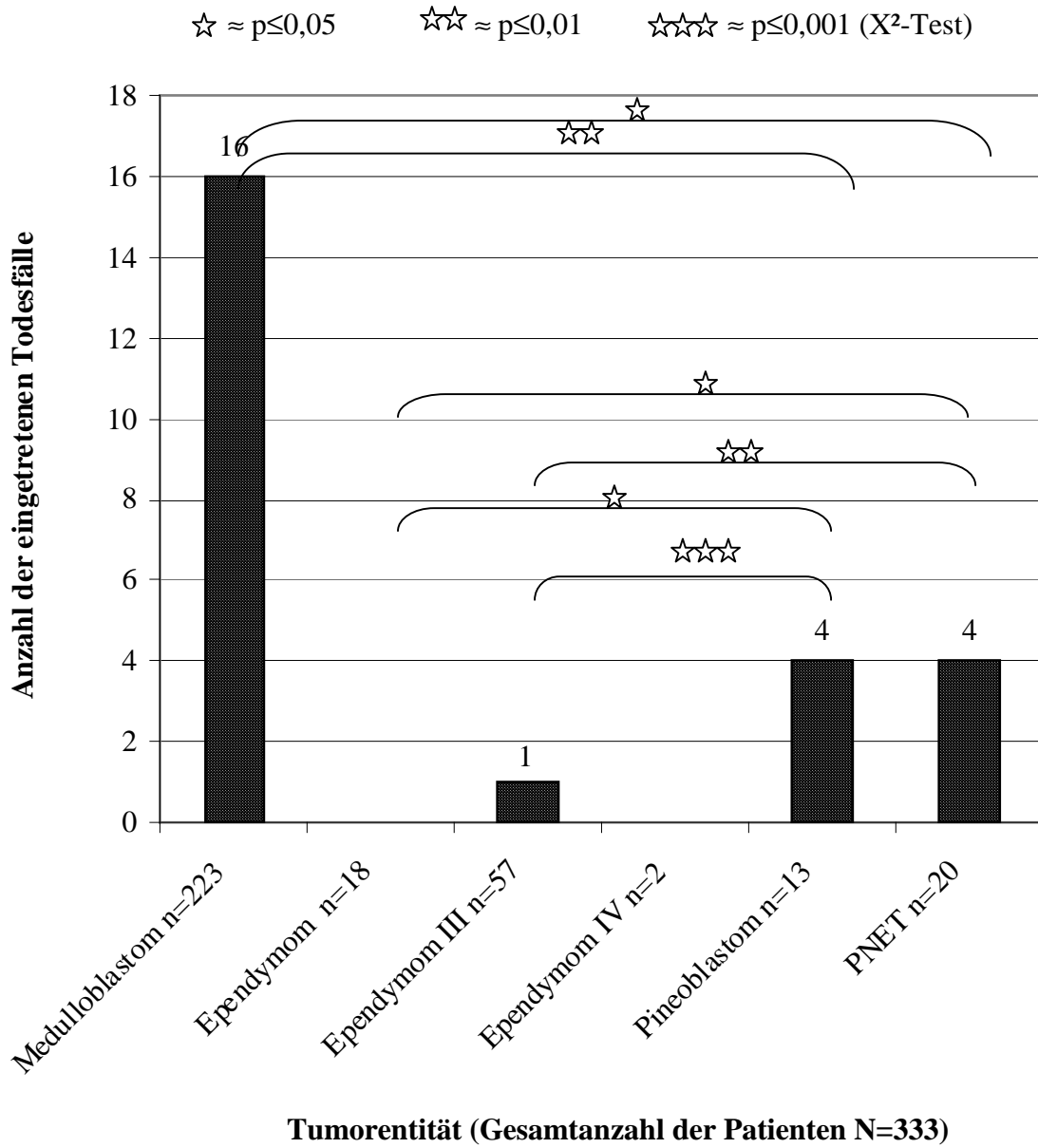


3.1.10 Häufigkeit von Todesfällen

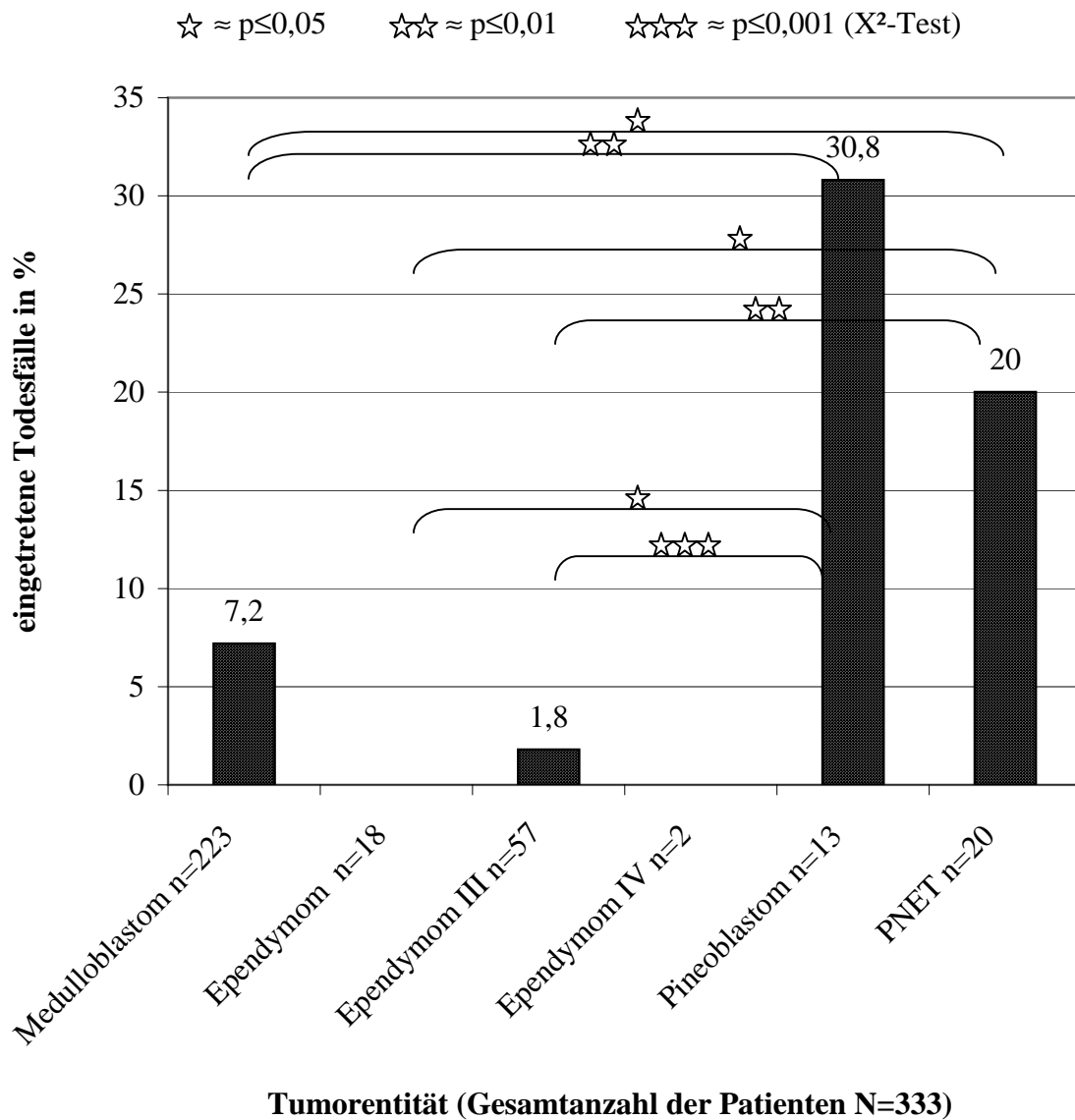
Hier sollen die verschiedenen Tumorentitäten in Bezug auf die im dieser Arbeit zugrunde liegenden Untersuchungszeitraum von vier Jahren eingetretenen Todesfälle untersucht werden. Es zeigt sich, dass 16 (7,2%) der 223 Medulloblastompatienten und einer (1,8%) der 57 an einem Ependymom Grad III erkrankten Patienten in dieser Zeit verstorben sind. Weiterhin ist bei vier (30,8%) der 13 an einem Pineoblastom und vier (20%) der 20 an einem PNET erkrankten Kinder der Tod eingetreten. Die an einem Ependymom Grad II oder IV erkrankten Kinder waren am Ende des Untersuchungszeitraumes noch alle am Leben.

Betrachtet man die Signifikanzwerte, ergibt sich, dass sowohl Pineoblastome als auch PNETs signifikant häufiger zum Tod der Patienten führen als Medulloblastome sowie Ependymome Grad II und III (jeweils $p < 0,046$; X^2 -Test).

Figur 10a: Häufigkeit von Todesfällen im Vergleich der verschiedenen Entitäten im
Untersuchungszeitraum (absolute Häufigkeiten)



Figur 10b: Häufigkeit von Todesfällen im Vergleich der verschiedenen Entitäten im Untersuchungszeitraum (relative Häufigkeiten)



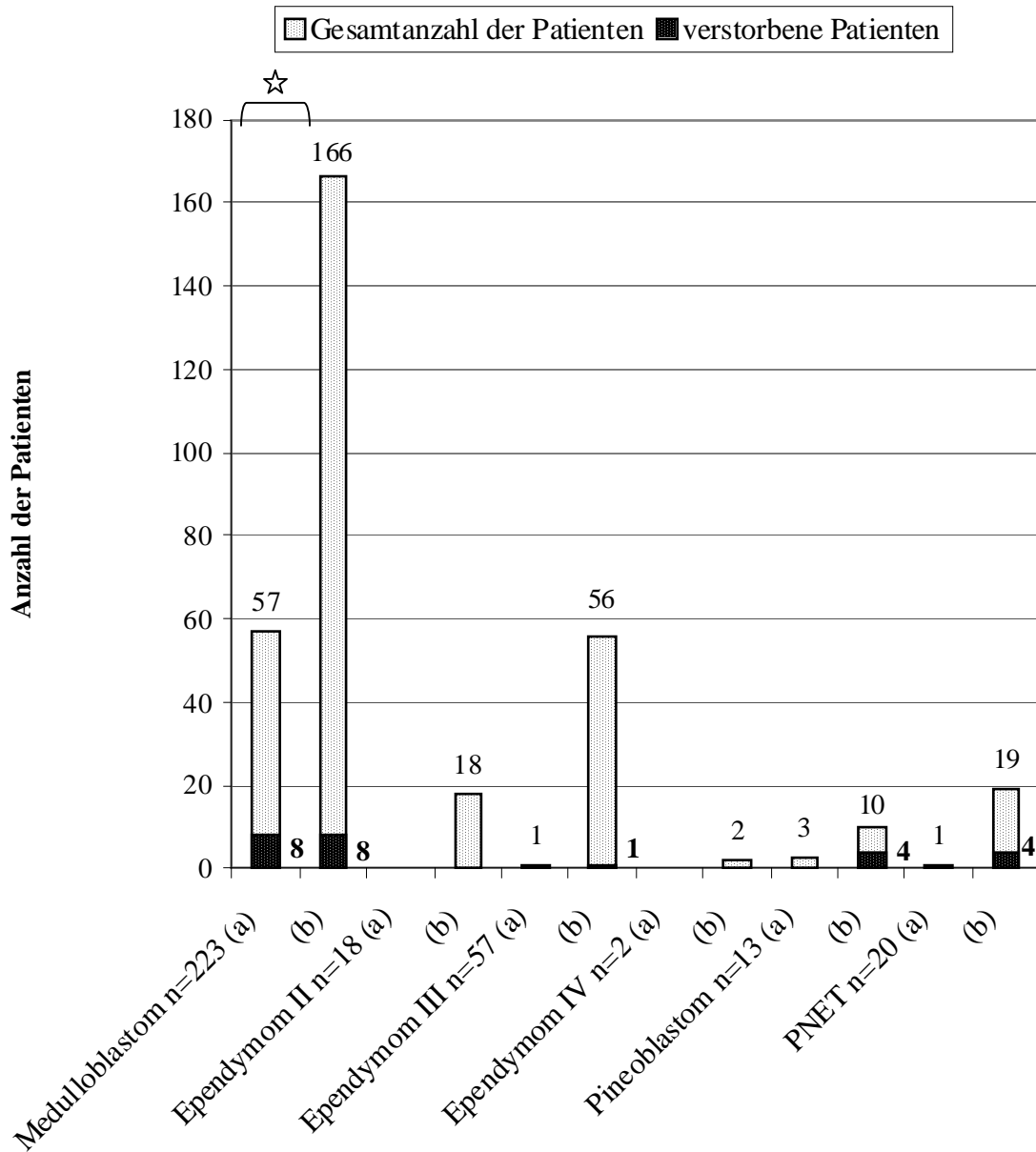
Vergleicht man die Anzahl der Todesfälle bei Patienten mit metastasierten bzw. nicht metastasierten Primärtumoren, so kommt man zu dem Ergebnis, dass Medulloblastompatienten, bei denen initial oder im Verlauf der Erkrankung solide Metastasen aufgetreten waren signifikant häufiger an diesem Tumor verstarben als Patienten bei denen keine Filiae bekannt waren (p=0,02; X²-Test). Für die anderen Tumorentitäten ergab sich in Bezug auf diese Fragestellung kein signifikanter Unterschied.

Figur 10c: Häufigkeit von Todesfällen in Abhängigkeit vom initialen radiologischen Metastasenstatus (absolute Häufigkeiten)

☆ ≈ p≤0,05 ☆☆ ≈ p≤0,01 ☆☆☆ ≈ p≤0,001 (X²-Test)

(a) ≈ Patienten mit initialem Nachweis solider Metastasen

(b) ≈ initial kein Nachweis solider Metastasen



Tumorentität (Gesamtanzahl der Patienten N=333)

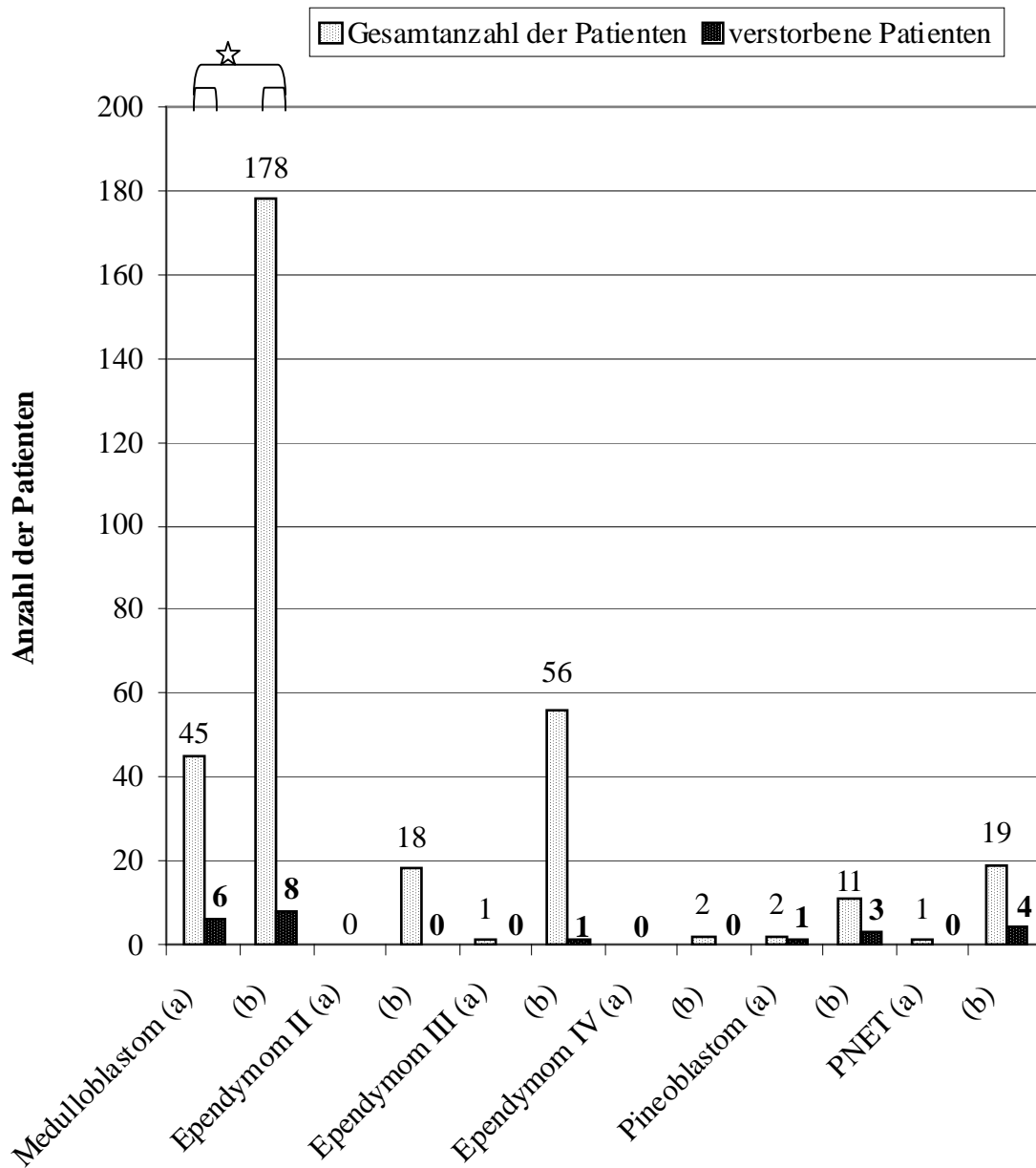
Für Medulloblastompatienten mit initial positivem zytologischem Meningeosenachweis ergab sich weiterhin ein statistisch signifikant häufigeres Eintreten von Todesfällen als bei initial zytologisch Meningeose negativen Patienten. Bezüglich dieser Fragestellung ergab sich für die anderen hier untersuchten Tumorentitäten kein statistisch signifikanter Unterschied. Auch der Vergleich der verschiedenen Entitäten in Bezug auf die eingetretenen Todesfälle bei positivem bzw. negativem zytologischen Meningeosenachweis initial oder im weiteren Verlauf der Erkrankung ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Figur 10d: Häufigkeit von Todesfällen in Abhängigkeit von initial zytologisch gesicherter Meningeose im Vergleich der verschiedenen Entitäten
(absolute Häufigkeiten)

☆ ≈ p≤0,05 ☆☆ ≈ p≤0,01 ☆☆☆ ≈ p≤0,001 (X²-Test)

(a) ≈ Patienten mit initialem Nachweis einer zytologischen Meningeose

(b) ≈ initial kein Nachweis einer zytologischen Meningeose



Tumorentität (Gesamtanzahl der Patienten N=333)

Figur 10e: Häufigkeit von Todesfällen in Abhängigkeit von zytologisch gesicherter Meningeose initial oder im Verlauf der Erkrankung im Vergleich der verschiedenen Entitäten (absolute Häufigkeiten)

	Meningeose positiv (1)	Anzahl Todesfälle (2)	Meningeose negativ (3)	Anzahl Todesfälle (4)	X ² -Test
Medulloblastom n=223	69	8	154	8	p=0,087
Ependymom II n=18	0	0	18	0	-
Ependymom III n=57	1	0	56	1	p=0,893
Ependymom IV n=2	0	0	2	0	-
Pineoblastom n=13	5	2	8	2	p=0,569
PNET N=20	2	0	18	4	p=0,456

Erläuterungen: (1) initial oder im Verlauf der Erkrankung zytologisch gesichert
 (2) bei initial oder im Verlauf zytologisch gesicherter Meningeose
 (3) zytologisch zu keinem Zeitpunkt Anhalt für Meningeose
 (4) bei initial sowie im Verlauf der Erkrankung zytologisch Meningeose negativen Patienten

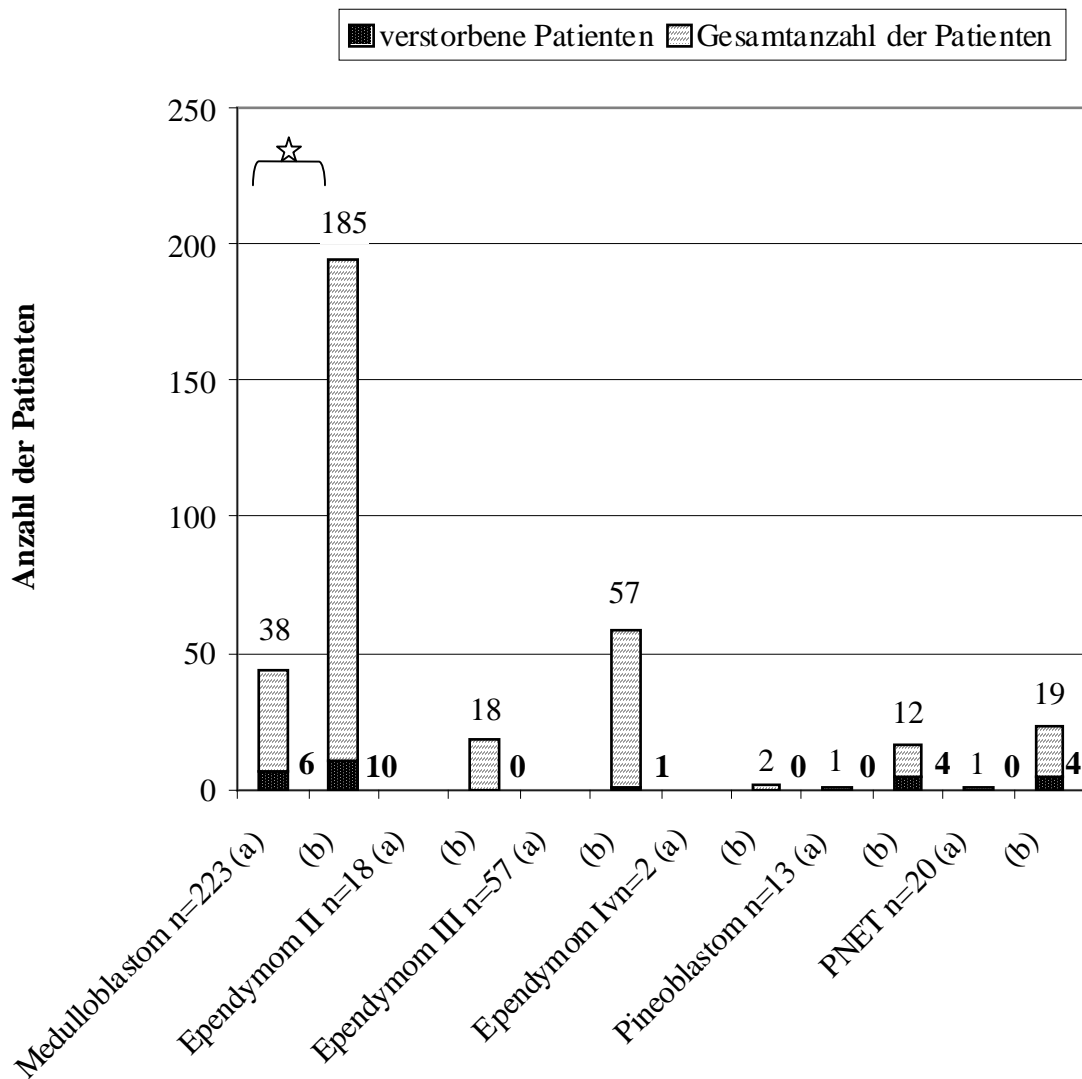
Stellt man einen Vergleich bezüglich der Häufigkeitsverteilung von Todesfällen in Abhängigkeit vom initialen radiologischen Nachweis einer Meningeose auf, so kommt man zu dem Ergebnis, dass Medulloblastompatienten, die initial radiologisch als Meningeose positiv eingestuft wurden, signifikant häufiger an diesem Tumor verstarben, als Patienten bei denen initial radiologisch keine Meningeose nachgewiesen wurde (p=0,02; X²-Test). Für die anderen Tumorentitäten ergab sich in Bezug auf diese Fragestellung kein statistisch signifikanter Unterschied.

Figur 10f: Häufigkeit von Todesfällen in Abhängigkeit vom initialen radiologischen Nachweis einer Meningeose im Vergleich der verschiedenen Entitäten (absolute Häufigkeiten)

☆ ≈ p≤0,05 ☆☆ ≈ p≤0,01 ☆☆☆ ≈ p≤0,001 (X²-Test)

(a) ≈ Patienten mit initialem radiologischem Meningeosenachweis

(b) ≈ initial radiologisch kein Nachweis einer Meningeose



Tumorentität (Gesamtanzahl der Patienten N=333)

Beim Vergleich der Häufigkeitsverteilung eingetretener Todesfälle bei vorheriger totaler OP-mikroskopischer bzw. unvollständiger Tumorresektion ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Figur 10g: Häufigkeit von Todesfällen in Abhängigkeit vom initialen Resektionsausmaß des Tumors im Vergleich der verschiedenen Entitäten (absolute Häufigkeiten)

	OP- mikroskop. Totalresektion	Anzahl Todesfälle (1)	subtotale Resektion des Tumors	Anzahl Todesfälle (2)	X ² -Test
Medulloblastom n=223	143	9	80	7	p=0,495
Ependymom II n=18	13	0	5	0	-
Ependymom III n=57	36	1	21	0	p<0,441
Ependymom IV n=2	1	0	1	0	-
Pineoblastom n=13	2	1	11	3	p<0,522
PNET n=20	7	2	13	2	p<0,482

Erläuterungen : (1) bei OP-mikroskopischer Totalresektion
 (2) bei subtotaler Tumorresektion

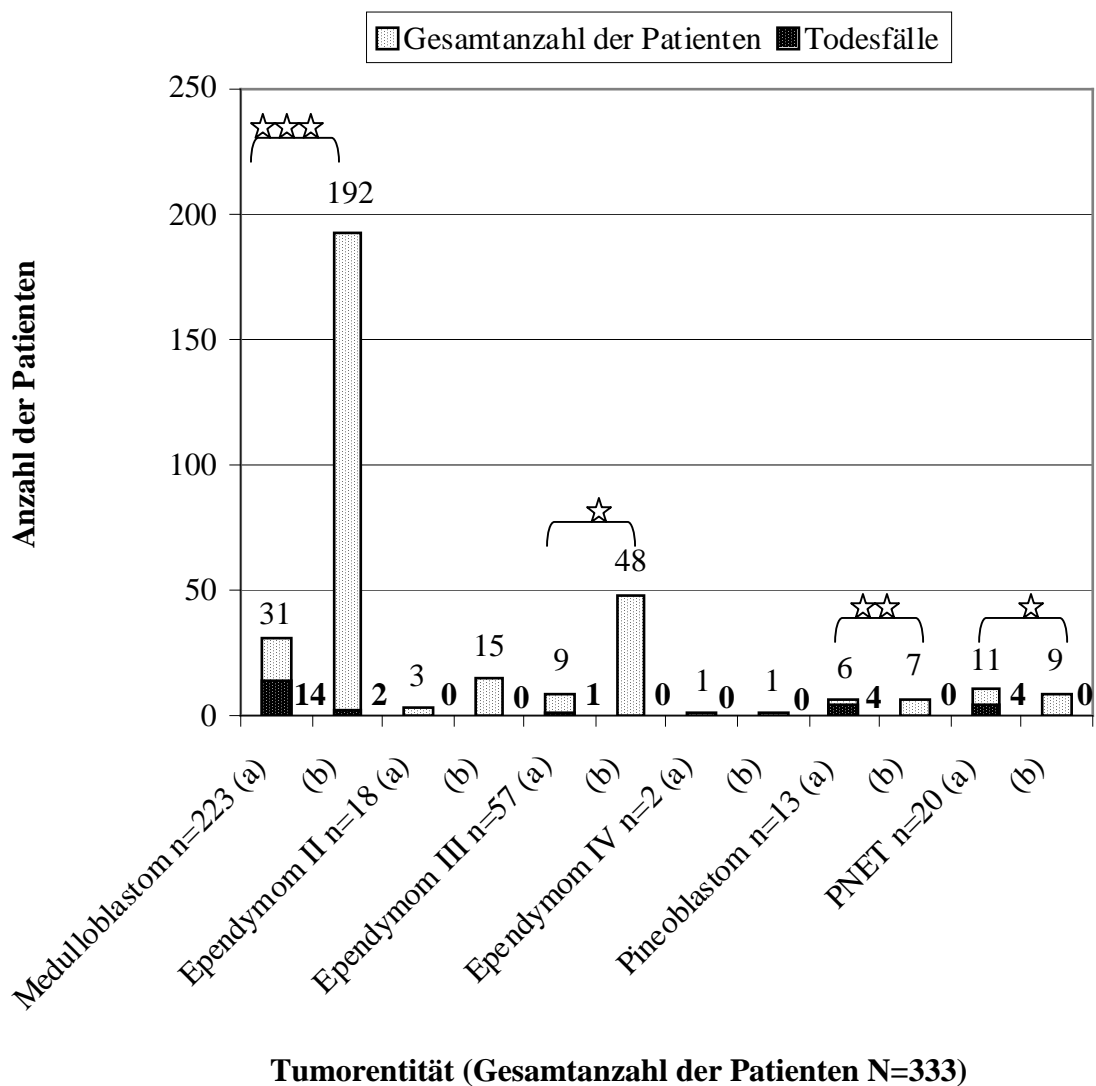
Beim Vergleich der Häufigkeit eingetretener Todesfälle bei Patienten mit bzw. ohne nachgewiesenem Tumorrezidiv (progressive Erkrankung) konnte für sämtliche Tumorentitäten, die innerhalb des dieser Untersuchung zugrundeliegenden Untersuchungszeitraumes zum Tod der erkrankten Kinder führten, aufgezeigt werden, dass Patienten mit nachgewiesenem Rezidiv signifikant häufiger an ihrem Tumor verstarben als Patienten der Vergleichsgruppe (jeweils $p < 0,05$; X^2 -Test).

Figur 10h: Häufigkeit von Todesfällen in Abhängigkeit vom Auftreten eines Rezidivs (progressive Erkrankung) im Vergleich der verschiedenen Entitäten

(absolute Häufigkeiten)

☆ $\approx p < 0,05$ ☆☆ $\approx p < 0,01$ ☆☆☆ $\approx p < 0,001$ (X^2 -Test)

(a) \approx Patienten mit Nachweis eines Rezidivs (b) \approx kein Rezidivnachweis



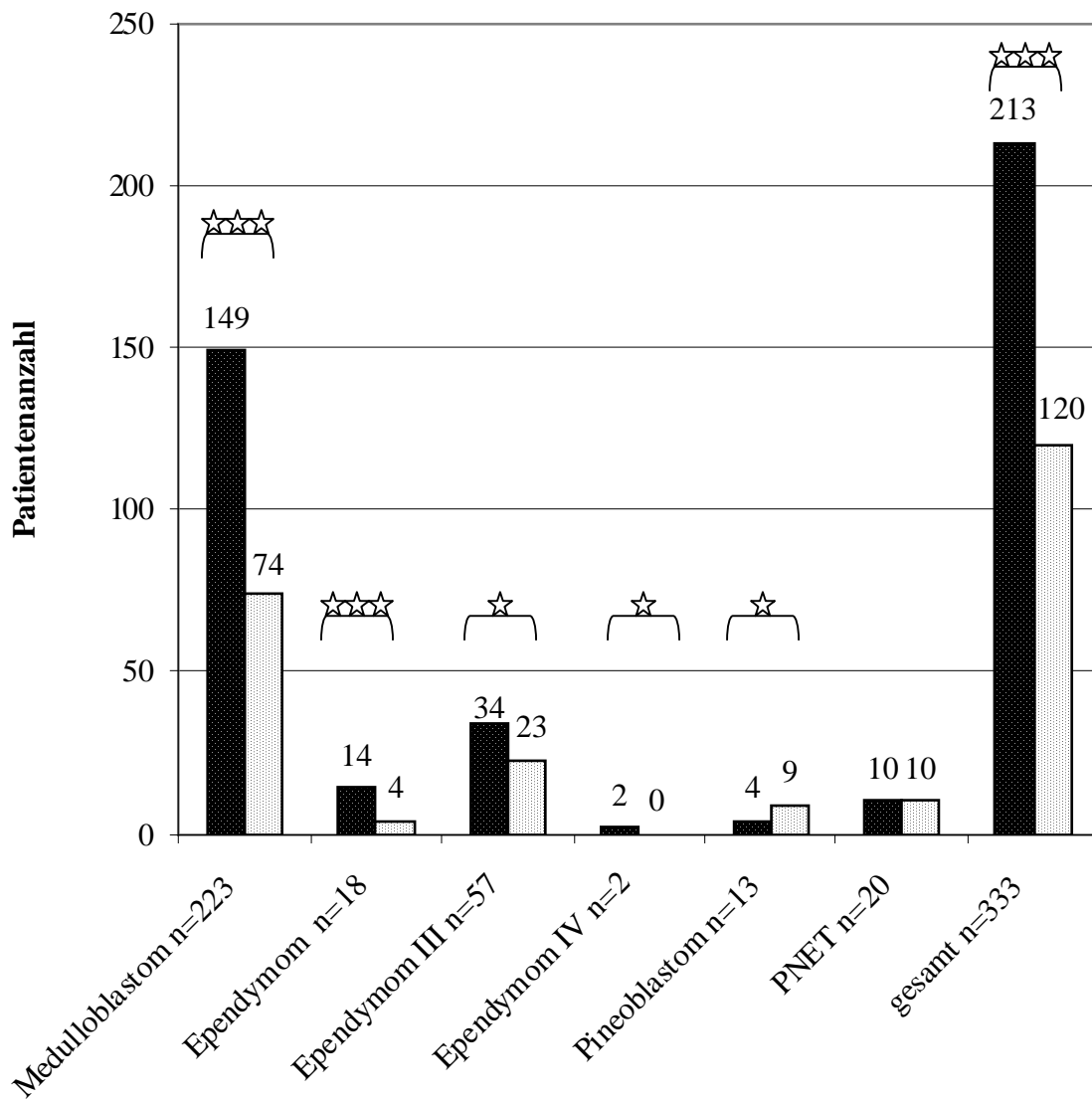
3.1.11 Häufigkeitsverteilung der oben besprochenen Punkte im Mädchen-Jungen-Vergleich

Betrachtet man sämtliche in dem zugrundegelegten Beobachtungszeitraum an der HIT-Studie 2000 teilnehmenden Patienten, so zeigt sich das über alle Tumorentitäten verteilt 64% der 333 Kinder männlich und 36% weiblich waren. Begibt man sich auf die Ebene der einzelnen Tumorentitäten, so erhält man folgendes Ergebnis: Unter den Medulloblastompatienten waren 66,8% der Kinder männlich und 33,2% weiblich. Ähnlich verhält sich diese Geschlechterverteilung in Bezug auf die an einem Ependymom Grad III erkrankten Kinder. Hier liegt das Verhältnis von Jungen zu Mädchen bei 59,6% im Vergleich zu 40,4%. Bei Ependymomen Grad II waren 77,8% der Patienten Jungen und 22,2% Mädchen. Des weiteren waren beide an einem Ependymom Grad IV erkrankten Patienten männlich. Dieser Überschuss an männlichen Patienten erweist sich sowohl in der Gesamtschau aller an der HIT-Studie 2000 beteiligten Kinder als auch bei den einzelnen oben besprochenen Tumorentitäten als statistisch signifikant (jeweils $p < 0,046$; X^2 -Test). Im Gegensatz dazu findet man bei den Pineoblastomen ein klares Überwiegen der weiblichen Patienten. Hier waren 69,2% der erkrankten Kinder Mädchen und 30,8% Jungen. Auch dieser Unterschied erweist sich als statistisch signifikant ($p < 0,05$; X^2 -Test). Von einem PNET wiederum waren ebenso viele Mädchen wie Jungen betroffen.

Figur 11a: Geschlechterverteilung im Vergleich der verschiedenen Entitäten
(absolute Häufigkeiten)

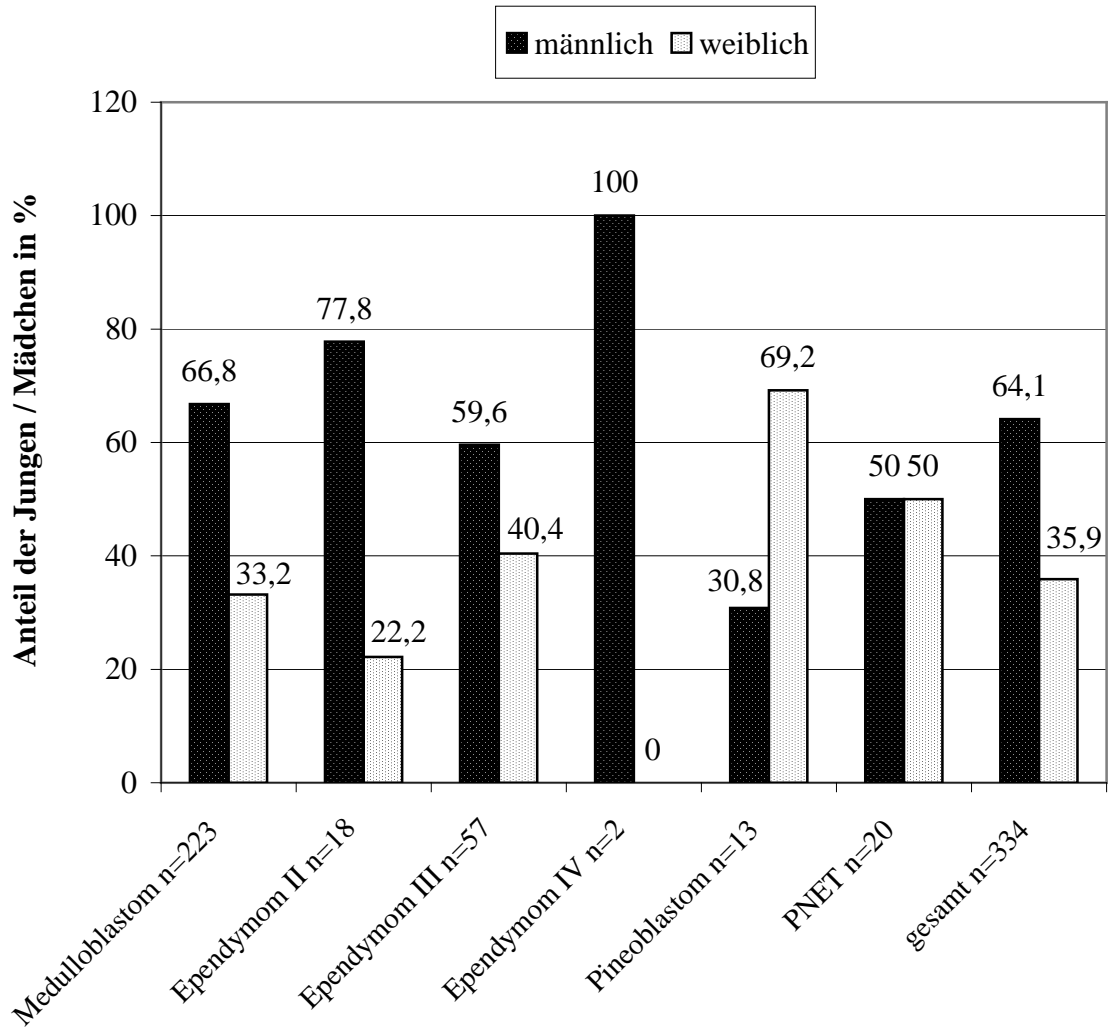
☆ ≈ p≤0,05 ☆☆ ≈ p≤0,01 ☆☆☆ ≈ p≤0,001 (X²-Test)

■ männlich □ weiblich



Tumorentität (Gesamtanzahl der Patienten N=333)

Figur 11b: Geschlechterverteilung im Vergleich der verschiedenen Entitäten
(relative Häufigkeiten)



Tumorentität (Gesamtanzahl der Patienten N=333)

Betrachtet man nur die Häufigkeit der **radiologisch gesicherten Meningeose** unter diesem geschlechtsspezifischen Aspekt, so zeigt sich, dass bei den an einem Medulloblastom erkrankten Kindern das Jungen-Mädchen-Verhältnis bezüglich des Auftretens einer Meningeose 2,8:1 beträgt. Dieser Unterschied mit deutlicher Bevorzugung des männlichen Geschlechts in Bezug auf die Ausbildung einer Meningeose bei Medulloblastompatienten erweist sich jedoch aufgrund des zugrundeliegenden Geschlechterverhältnisses bei den einzelnen Tumorentitäten (das

Jungen-Mädchen-Verhältnis beträgt hier 2:1) nicht als statistisch signifikant ($p=0,32$; χ^2 -Test). Die beiden Kinder die an einem Pineoblastom bzw. einem PNET erkrankt waren und eine Meningeose ausbildeten waren beide männlich. Hinsichtlich der Signifikanzwerte ergeben sich auch hier keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Figur 12a: Häufigkeit der initial radiologisch gesicherten Meningeose im Geschlechtervergleich (absolute Häufigkeiten)

	Anzahl der Jungen	Meningeose (1)	Anzahl der Mädchen	Meningeose (2)	χ^2 -Test
Medulloblastom n=223	149	28	74	10	$p=0,32$
Ependymom II n=18	14	0	4	0	-
Ependymom III n=57	34	0	23	0	-
Ependymom IV n=2	2	0	0	0	-
Pineoblastom n=13	4	1	9	0	$p=0,19$
PNET N=20	10	1	10	0	$p=0,30$

- Erläuterungen: (1) initial radiologisch gesicherte Meningeose bei männlichen Patienten
 (2) initial radiologisch gesicherte Meningeose bei weiblichen Patienten

Betrachtet man die Häufigkeit der **initial zytologisch gesicherten Meningeose** unter diesem geschlechtsspezifischen Aspekt, so zeigt sich weder für einzelne Tumorentitäten noch in der Gesamtschau der Entitäten ein statistisch signifikanter Unterschied (jeweils $p > 0,299$; χ^2 -Test).

Figur 12b: Häufigkeit der initial zytologisch gesicherten Meningeose im Geschlechtervergleich (absolute Häufigkeiten)

	Anzahl der Jungen	Meningeose (1)	Anzahl der Mädchen	Meningeose (2)	X ² -Test
Medulloblastom n=223	149	33	74	12	p=0,299
Ependymom II n=18	14	0	4	0	-
Ependymom III n=57	34	1	23	0	p=0,41
Ependymom IV n=2	2	0	0	0	-
Pineoblastom n=13	4	0	9	2	p=0,305
PNET n=20	10	0	10	1	p=0,305

- Erläuterungen: (1) initial zytologisch gesicherte Meningeose bei männlichen Patienten
 (2) initial zytologisch gesicherte Meningeose bei weiblichen Patienten

Bezüglich der Häufigkeit der **initial oder im Verlauf der Erkrankung zytologisch gesicherten Meningeosen** im Vergleich der beiden Geschlechter konnte bei den an einem Medulloblastom erkrankten Kindern ein statistisch signifikant häufigeres Auftreten einer Meningeose bei männlichen Patienten aufgezeigt werden ($p=0,03$; X^2 -Test). Der Vergleich aller anderen untersuchten Tumorentitäten hinsichtlich der Häufigkeit einer initial oder im Krankheitsverlauf zytologisch gesicherten Meningeose im Geschlechtervergleich ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied (jeweils $p>0,1$; X^2 -Test).

Figur 12c: Häufigkeit der initial oder im Verlauf der Erkrankung zytologisch gesicherten Meningeose im Geschlechtervergleich (absolute Häufigkeiten)

	Anzahl der Jungen	Meningeose (1)	Anzahl der Mädchen	Meningeose (2)	X^2 -Test
Medulloblastom n=223	149	53	74	16	$p=0,03$
Ependymom II n=18	14	0	4	0	-
Ependymom III n=57	34	1	23	0	$p=0,41$
Ependymom IV n=2	2	0	0	0	-
Pineoblastom n=13	4	1	9	4	$p=0,51$
PNET n=20	10	0	10	2	$p=0,14$

- Erläuterungen: (1) initial oder im Verlauf aufgetretene zytologisch gesicherte Meningeose bei männlichen Patienten
(2) initial oder im Verlauf aufgetretene zytologisch gesicherte Meningeose bei weiblichen Patienten

Der geschlechtsbezogene Vergleich der Häufigkeit des Auftretens von initial radiologisch gesicherten **soliden Metastasen** bei den einzelnen Tumorentitäten zeigt bei keiner der untersuchten Tumorentitäten einen signifikanten Unterschied (jeweils $p > 0,3$; χ^2 -Test).

Figur 12d: Häufigkeitsverteilung von initial radiologisch gesicherten soliden Metastasen im Geschlechtervergleich (absolute Häufigkeiten)

	Anzahl der Jungen	Solide Metastasen (1)	Anzahl der Mädchen	Solide Metastasen (2)	χ^2 -Test
Medulloblastom n=223	149	39	74	18	p=0,77
Ependymom II n=18	14	0	4	0	-
Ependymom III n=57	34	1	23	0	p=0,41
Ependymom IV n=2	2	0	0	0	-
Pineoblastom n=13	4	1	9	2	p=0,91
PNET n=20	10	1	10	0	p=0,30

- Erläuterungen: (1) initial radiologisch gesicherte solide Metastasen bei männlichen Patienten
 (2) initial radiologisch gesicherte solide Metastasen bei weiblichen Patienten

3.2 Analyse der Morphologie der metastasierenden Zellen

Hier soll nun beschreibend auf die Morphologie der metastasierenden Zellen eingegangen werden. Dazu werden zwei der wie bereits oben beschriebenen vier Tabellen herangezogen: Die **präparatebezogene** Darstellung der Ergebnisse umfasst sämtliche Präparate aller beteiligten Patienten die im oben genannten Untersuchungszeitraum erstellt und in denen mikroskopisch zytologisch Tumorzellen nachgewiesen werden konnten. Die verschiedenen Parameter wie Plasma-Kern-Relation, Kern- bzw. Nukleolenanzahl sowie der Grad der Kernatypie und Erhaltungszustand der Tumorzellen wurden nun in diesen Präparaten an jeweils mindestens zehn bis fünfzehn malignen Zellen untersucht und daraus ein Mittelwert berechnet. Waren in den Präparaten nur einige wenige maligne Zellen enthalten, konnten entsprechend nur wenige Tumorzellen in die Auswertung mit einfließen. Die so ermittelten Endwerte der untersuchten Parameter die für die verschiedenen Tumorentitäten berechnet wurden, setzen sich somit aus sämtlichen Mittelwerten der jeweiligen Parameter aller während des dieser Arbeit zugrundeliegenden Untersuchungszeitraumes im Rahmen der Hirntumorstudie hergestellten Präparate zusammen.

Die **patientenbezogene** Darstellung dieser Ergebnisse ordnet jedem Patienten einen auf diesen speziellen Patienten bezogenen Mittelwert der verschiedenen in die Analyse aufgenommenen Parameter zu. Dazu wurde für jeden Patienten, ausgehend von den im Verlauf seiner Krankheit angefertigten Präparaten, aus den bereits in der präparatebezogenen Untersuchung ermittelten Mittelwerten (entstanden aus der Auswertung mehrerer maligner Zellen innerhalb eines einzigen Liquorpräparates) ein neuer Mittelwert berechnet, so dass in den so ermittelten Endwert pro diagnostiziertem Tumor nur noch ein Zwischenwert in die Auswertung einfließt.

Für den Vergleich der Mitosehäufigkeit sowie der Häufigkeit des Auffindens von Tumorzellverbänden wurde in die Auswertung nur einbezogen, ob in den verschiedenen Präparaten Mitosen oder Verbände gesehen wurden oder nicht. Die absolute oder relative Häufigkeit von Mitosen oder Verbänden innerhalb eines Präparates spielte für diese Untersuchung jedoch keine Rolle. In der patientenbezogenen Darstellung mussten in mindestens einem der von diesem Patienten angefertigten

Präparate Mitosen bzw. Verbände vorliegen, um den Patienten diesbezüglich als prinzipiell positiv einzustufen.

3.2.1 Analyse der Plasma-Kern-Relation

Betrachtet man die Plasma-Kern-Relation von Medulloblastomzellen so erhält man in der präparatebezogenen Darstellung einen Mittelwert von 1,17 (1,17 bedeutet, dass der isolierte Anteil des Plasmas am Durchmesser der Zelle etwa 1/5 betrug) und eine Standardabweichung von 0,16. Die patientenbezogene Darstellung liefert einen Mittelwert von 1,15 sowie eine Standardabweichung von 0,13 und kommt damit zu einem sehr ähnlichen Ergebnis. Bei Ependymomen Grad III waren insgesamt nur in einem einzigen Präparat Tumorzellen nachweisbar, von daher entfällt hier der Vergleich der beiden verschiedenen Darstellungen. Man erhält für die Plasma-Kern-Relation einen Wert von 1,25 und in Anbetracht der Tatsache, dass nur ein Präparat untersucht werden konnte, eine Standardabweichung von Null. Für Pineoblastomzellen wurde sowohl in der präparate- als auch in der patientenbezogenen Darstellung ein Mittelwert von 1,07 und eine Standardabweichung von 0,06 ermittelt. Vergleicht man die Plasma-Kern-Relation von PNETs so erhält man in der präparatebezogenen Darstellung einen Mittelwert von 1,38 sowie eine Standardabweichung von 0,42. Die patientenbezogene Darstellung liefert als Ergebnis einen Mittelwert von 1,6 und eine Standardabweichung von 0,61.

Statistisch ergeben sich weder in der präparate- noch in der patientenbezogenen Darstellung signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Tumorentitäten (jeweils $p > 0,058$; Mann-Whitney Rank Sum Test).

3.2.2 Mikroskopischer Nachweis von Mitosen im Vergleich der verschiedenen Entitäten

Mitosen konnten beim Vergleich sämtlicher Liquorpräparate mit zytologisch nachgewiesener Metastasierung nur in Präparaten von Medulloblastompatienten gesehen werden. In der präparatebezogenen Darstellung stellten sich hier in 4,9% der Präparate (6 von 122) zytologisch Mitosefiguren dar, in der patientenbezogenen

Darstellung erhöht sich dieser Anteil auf 7,3% der Patienten (5 von 69). Hinsichtlich der Signifikanzwerte ergibt sich jedoch weder in der präparate- noch in der patientenbezogenen Darstellung ein Unterschied im Anteil der Mitosen (jeweils $p > 0,5$; X^2 -Test).

3.2.3 Mikroskopischer Nachweis von Tumorzellverbänden

Im Unterschied zu Mitosen konnten Tumorzellverbände bei sämtlichen Tumorentitäten, für die zytologisch eine Metastasierung in den Liquorraum gesichert werden konnte, nachgewiesen werden. Bei Ependymomen Grad III wurden sowohl in der präparate- als auch in der patientenbezogenen Darstellung in „100%“ der Präparate/Fälle Verbände gesehen. Dieser hohe Prozentanteil relativiert sich allerdings aufgrund der Tatsache, dass wie bereits beim Vergleich der Plasma-Kern-Relation erwähnt, nur ein Präparat ausgewertet werden konnte. Bei PNETs wurden in der patientenbezogenen Darstellung ebenfalls in 100% der Fälle Verbände gesehen, dieser Prozentsatz verringerte sich in der präparatebezogenen Darstellung auf den immer noch sehr hohen Wert von 87,5% der Präparate. Auch bei Pineoblastomen wurden in der Mehrzahl der Fälle Tumorzellverbände in den Präparaten gefunden. Die Prozentanteile belaufen sich hierbei in der patientenbezogenen Darstellung auf 80% und in der präparatebezogenen Darstellung auf 71,4%. Die Untersuchung der Präparate von Medulloblastompatienten lieferte ein sehr ähnliches Ergebnis. Hier wurden in der patientenbezogenen Darstellung in 78,3% der Fälle Tumorzellverbände nachgewiesen, in der präparatebezogenen Darstellung belief sich dieser Anteil auf 72,1%.

Hinsichtlich der Signifikanzwerte ergibt sich auch hier, wie schon beim Vergleich der Mitosehäufigkeit bei den verschiedenen Tumorentitäten, weder in der präparate- noch in der patientenbezogenen Darstellung ein statistisch signifikanter Unterschied (jeweils $p > 0,34$; X^2 -Test).

3.2.4 Analyse der Kernanzahl der Tumorzellen

Betrachtet man die Kernanzahl pro Tumorzelle im Vergleich der verschiedenen Entitäten in der präparatebezogenen Darstellung, so kommt man zu dem Ergebnis, dass eine Medulloblastomzelle im Durchschnitt 1,04 Zellkerne und eine PNET-Zelle 1,06 Kerne hat. Bei einer Pineoblastomzelle zählt man durchschnittlich 1,14 und bei einer Tumorzelle eines Ependymom Grad III 1,5 Zellkerne. Bei Ependymomen ist also durchaus mit einer Mehrkernigkeit zu rechnen (etwa 50% der Zellen). Die Standardabweichung hinsichtlich der Kernanzahl pro Tumorzelle ergibt für Medulloblastome einen Wert von 0,18, für PNETs 0,14, für Pineoblastome 0,23 und für Ependymome Grad III einen Wert von Null.

Die patientenbezogene Darstellung liefert sowohl für Ependymome Grad III als auch für Pineoblastome in Bezug auf die Kernanzahl pro Tumorzelle gleiche Ergebnisse wie die präparatebezogene Darstellung. Für Medulloblastome ergibt sich hier eine durchschnittliche Kernanzahl von 1,03, was dem Ergebnis der präparatebezogenen Darstellung fast gleicht. Bei PNETs erhöht sich hier allerdings die durchschnittliche Kernanzahl auf 1,13. Für die Standardabweichung gilt bei Medulloblastomzellen hier ein Wert von 0,11, für Pineoblastomzellen sowie maligne Zellen eines Ependymom Grad III erhält man einen Wert von 0,2 und bei PNET-Zellen beträgt die Standardabweichung bezüglich dieses Parameters 0,18.

Statistisch ergeben sich bezüglich der Kernanzahl pro Tumorzelle im Vergleich der verschiedenen Entitäten weder in der präparatebezogenen noch in der patientenbezogenen Darstellung signifikante Unterschiede innerhalb der Entitäten (jeweils $p > 0,256$; Mann-Whitney Rank Sum Test).

3.2.5 Analyse der Nukleolenanzahl der Tumorzellkerne

Stellt man einen Vergleich hinsichtlich der Nukleolenanzahl pro Zellkern an, so kommt man in der präparatebezogenen Darstellung zu dem Ergebnis, dass die Zellkerne einer Medulloblastomzelle durchschnittlich 0,98 Nukleolen aufweisen (Standardabweichung 0,74), in Zellkernen einer Tumorzelle eines Ependymom Grad III findet man im Mittel 0,8 (Standardabweichung Null) und in Kernen einer PNET-Zelle

im Durchschnitt 0,74 Nukleolen (Standardabweichung 0,67). Für die Zellkerne eines Pineoblastoms zählt man durchschnittlich 0,68 Nukleolen (Standardabweichung 0,51). Diese Werte kleiner eins zeigen, dass eine morphologische Abgrenzung von Nukleolen in der konventionellen Pappenheim-Färbung schwierig ist und in einer Vielzahl von Tumorzellen keine Nukleolen definiert werden konnten. Insgesamt ist dieses Kriterium lichtmikroskopisch somit nur bedingt erfassbar.

Die patientenbezogene Darstellung liefert auch in diesem Fall für Medulloblastome und Ependymome Grad III die Nukleolenanzahl betreffend sehr ähnliche bzw. gleiche Ergebnisse wie die präparatebezogene Darstellung (Medulloblastome 0,97 bzw. Ependymome 0,8 Nukleolen pro Zellkern). Für die Standardabweichung ergibt sich hier für die mittlere Nukleolenanzahl ein Wert von 0,76 bei Medulloblastomen und wiederum ein Wert von Null für Ependymome Grad III. Für PNETs erhält man in dieser Darstellung eine durchschnittliche Nukleolenanzahl von 0,83 pro Zellkern (Standardabweichung 0,25). Für Pineoblastome beläuft sich dieser Wert hier auf 0,63 (Standardabweichung 0,46).

Statistisch besteht kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Nukleolenanzahl in Tumorzellen der verschiedenen Entitäten (jeweils $p > 0,381$; Mann-Whitney Rank Sum Test).

3.2.6 Vergleich des Kernatypiegrades der metastasierenden Zellen

Für den Vergleich des Ausmaßes der Kernatypie wurde eine Einteilung in drei Grade vorgenommen. Grad eins entspricht hierbei einer relativ kleinen Tumorzelle mit einer noch als normal einzustufenden Plasma-Kern-Relation, die insgesamt noch sehr differenziert wirkt. Ein Kernatypiegrad von zwei wurde einer insgesamt relativ großen Tumorzelle mit großem blastenähnlich wirkendem Zellkern zugeordnet. Der Kernatypiegrad drei schließlich beschreibt eine Tumorzelle mit großem, gelapptem oder gefurchtem Zellkern, die morphologisch keinerlei Ähnlichkeit mehr mit einer gut differenzierten, gesunden Körperzelle aufweist.

Sowohl in der präparate- als auch in der patientenbezogenen Darstellung weisen Medulloblastomzellen oben beschriebener Einteilung entsprechend einen durchschnittlichen Kernatypiegrad von 2,2 auf (Standardabweichung von 0,38 bzw.

0,36). Die Zellkerne eines Ependymom Grad III wurden in beiden Darstellungen mit einer Standardabweichung von Null dem Kernatypiegrad drei zugeordnet, und die Zellkerne der Pineoblastomzellen dem Kernatypiegrad zwei. Auch in diesem Fall war die Standardabweichung gleich Null. Hinsichtlich des Kernatypiegrades von PNET-Zellen differieren die präparate- bzw. patientenbezogene Darstellung etwas. In ersterer wurde für diese Tumorzellen ein Kernatypiegrad von 2,13 ermittelt, und letztere ergab einen durchschnittlichen Kernatypiegrad von 2,25. Die Standardabweichung belief sich in beiden Fällen auf 0,35.

Die Unterschiede bezüglich des Kernatypiegrades im Vergleich der verschiedenen Tumorentitäten erweisen sich nicht als statistisch signifikant (jeweils $p > 0,18$; Mann-Whitney Rank Sum Test).

3.2.7 Vergleich des Erhaltungszustandes der malignen Zellen im mikroskopischen Präparat

Um den Erhaltungszustand der Tumorzellen vergleichend beschreiben und auswerten zu können, wurde auch dieser in unterschiedliche Gradstufen von eins bis sechs eingeteilt, wobei Grad eins einer hervorragend erhaltenen malignen Zelle mit eindeutig abgrenzbarem Zellkern, klaren Zellgrenzen und einer intakten nukleären sowie zytoplasmatischen Struktur entspricht. Ein Erhaltungszustand Grad zwei wurde einer noch gut erhaltenen Tumorzelle zugeordnet, bei der mindestens einer eben dieser Aspekte qualitativ schlechter einzustufen war. Grad drei entspricht einer malignen Zelle mit bereits deutlichen Veränderungen der zellulären Struktur, bei Grad vier sind darüber hinaus auch schon die Zellgrenzen der malignen Zellen schwerer abgrenzbar. Bei einem Erhaltungszustand Grad fünf ist eine weitere Verschlechterung des strukturellen Aspekts der Tumorzelle vorhanden. Oft sind weder die Grenzen des Zellkerns noch die des äußeren Zytoplasmarrandes klar erkennbar. Grad sechs entspricht einer sehr schlecht erhaltenen Zelle, die zwar noch charakteristische Merkmale einer malignen Zelle zeigt, deren Kernstruktur jedoch völlig aufgelöst erscheint. Die morphologischen Grenzen dieser Zelle können nicht mehr bestimmt werden. Grundvoraussetzung für diese Einteilung des Erhaltungszustandes in verschiedene Gradstufen ist allerdings, dass die jeweilige Zelle noch eindeutig als Tumorzelle identifiziert werden kann.

So hatten Medulloblastomzellen in der präparatebezogenen Darstellung einen mittleren Erhaltungszustand von 2,3, die Standardabweichung beläuft sich in diesem Fall auf 1,16. Für Pineoblastomzellen wurde ein durchschnittlicher Erhaltungszustand von 2,7 ermittelt (Standardabweichung 1,8) und für PNET-Zellen ergab sich im Durchschnitt in Bezug auf den Erhaltungszustand ein Wert von 2,25 (Standardabweichung 1,49). Ependymome Grad III hatten bei einer Standardabweichung von Null einen durchschnittlichen Erhaltungszustand von drei.

In der patientenbezogenen Darstellung ergibt sich für Medulloblastome ein mittlerer Erhaltungszustand von 2,45, die Standardabweichung beläuft sich hier allerdings auf 1,06. Pineoblastomzellen wurde in der patientenbezogenen Darstellung ein durchschnittlicher Erhaltungszustand von 2,4 bei einer Standardabweichung von 1,34 zugeordnet. PNET-Zellen hatten im Unterschied zur präparatebezogenen Darstellung hier bei einer Standardabweichung von 2,12 einen mittleren Erhaltungszustand von 3,5. Für Ependymome Grad III sind die Ergebnisse der präparate- bzw. patientenbezogenen Darstellung identisch.

Statistisch zeigt sich beim Vergleich des Erhaltungszustandes der malignen Zellen der verschiedenen Tumorentitäten kein signifikanter Unterschied (jeweils $p > 0,381$; Mann-Whitney Rank Sum Test).

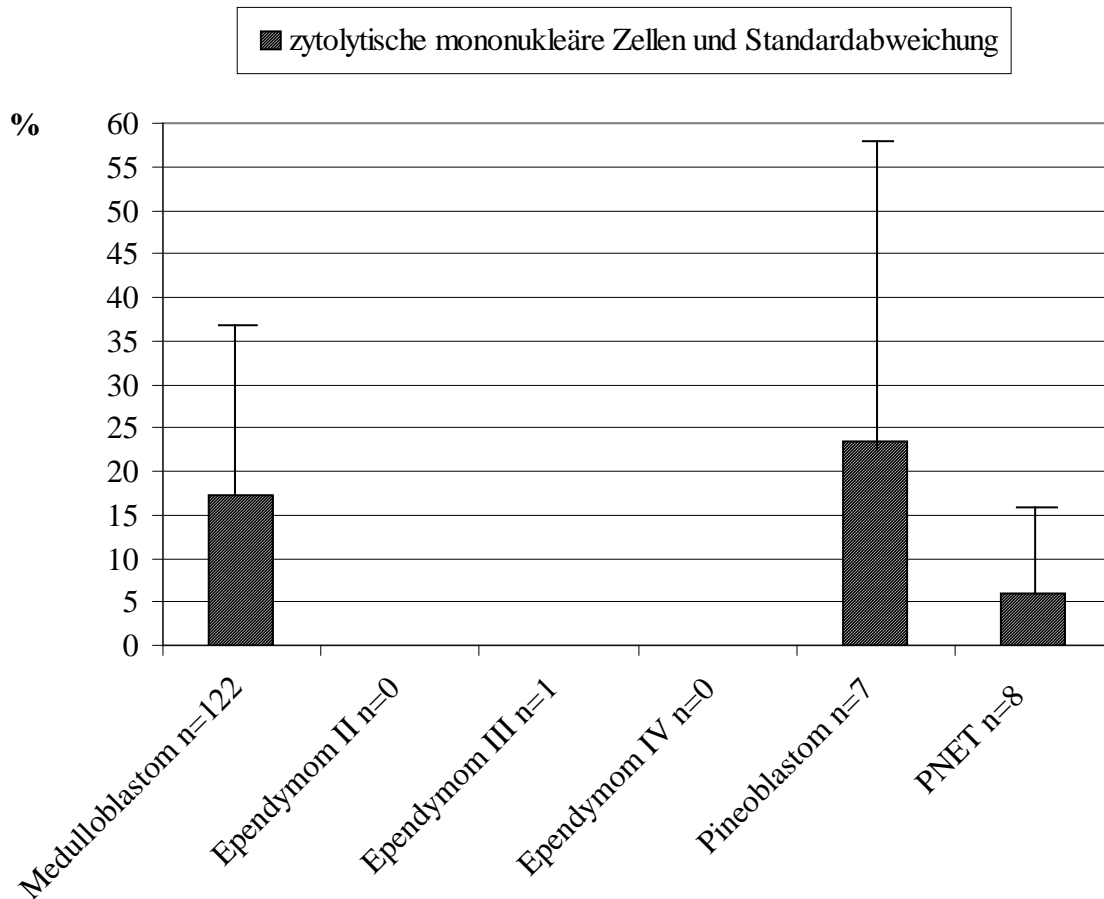
3.2.8 Analyse des prozentualen Anteils zytolytischer mononukleärer Zellen im mikroskopischen Präparat

Um den prozentualen Anteil zytolytischer mononukleärer Zellen an der Gesamtzahl mononukleärer Zellen eines Präparates zu bestimmen, wurden an verschiedenen Stellen des Präparates jeweils mindestens zehn bis zwanzig intakte bzw. zytolytische Zellen ausgezählt und aus der Zusammenschau dieser Zwischenwerte der endgültige Prozentwert berechnet. Waren insgesamt nur wenige mononukleäre Zellen im Präparat vorhanden, so wurden alle diese Zellen ausgezählt und für die Berechnung des Prozentwertes herangezogen. Diese Untersuchung erscheint von Bedeutung, da davon auszugehen ist dass mit steigendem Anteil zytolytischer mononukleärer Zellen auch der Anteil zytolytischer maligner Zellen zunimmt. Weist ein Präparat demnach einem hohen Prozentanteil zytolytischer mononukleärer Zellen auf, können mit einer

gewissen Wahrscheinlichkeit zum Teil auch vorhandene Tumorzellen nicht als solche erkannt werden. In den Liquor metastasierende Tumorzellen spielen jedoch für die Prognose des Patienten eine Rolle.

In der präparatebezogenen Darstellung ergibt sich somit für Medulloblastome ein prozentualer Anteil zytolytischer mononukleärer Zellen von 17,2% bei einer Standardabweichung von 19,9. Für Pineoblastome beläuft sich der Prozentteil zytolytischer Zellen gemessen an der Gesamtzahl mononukleärer Zellen auf 23,5% (Standardabweichung 34,5). Bei Präparaten, die von Patienten die an einem PNET erkrankt waren angefertigt wurden, lag der Anteil zytolytischer Zellen bei nur 6% (Standardabweichung 9,4). Stellt man einen direkten Vergleich in Bezug auf die relative Häufigkeit zytolytischer mononukleärer Zellen auf, so sieht man, dass in Präparaten mit metastasierenden Medulloblastomzellen signifikant häufiger zytolytische mononukleäre Zellen vorhanden waren als in Präparaten von Patienten, die an einem PNET erkrankt waren ($p < 0,045$; Mann-Whitney Rank Sum Test). Für alle anderen untersuchten Entitäten ergaben sich hier keine signifikanten Unterschiede.

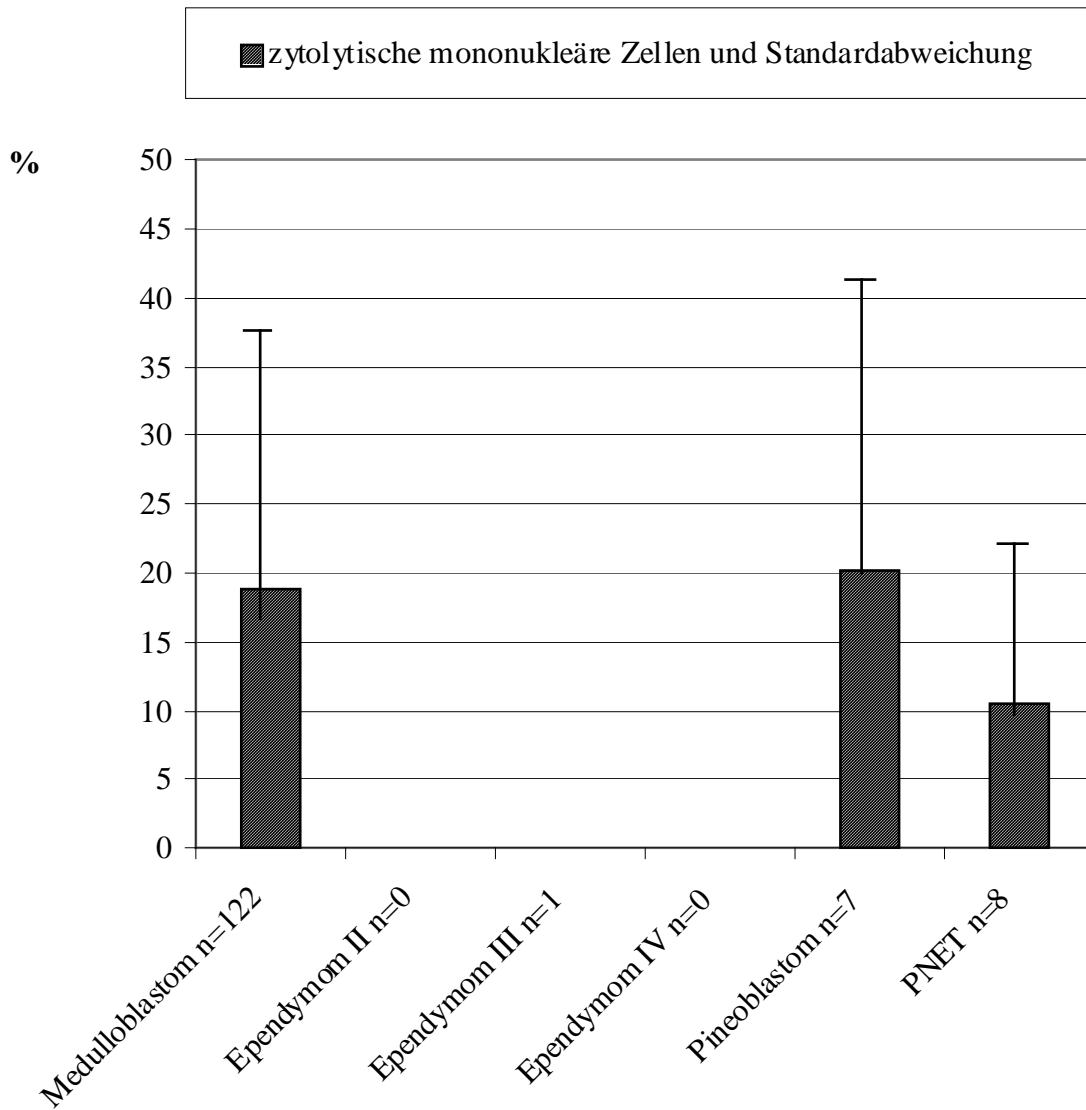
Figur 13a: Prozentualer Anteil zytolytischer mononukleärer Zellen im Liquorpräparat
(präparatebezogene Darstellung)



Präparate mit zytologisch gesicherter Meningeose (Gesamt N=138)

Die Auswertung der patientenbezogenen Darstellung ergibt für Medulloblastome einen prozentualen Anteil zytolytischer mononukleärer Zellen im mikroskopischen Präparat von 18,9% (Standardabweichung 19,2). Für Pineoblastome beläuft sich dieser Prozentteil hier auf 20,2% (Standardabweichung 21) und für PNETs auf 10,4% (Standardabweichung 12,1). Beim Vergleich der mikroskopischen Präparate von an einem Ependymom Grad III erkrankten Patienten ergibt sich sowohl in der präparateals auch in der patientenbezogenen Darstellung ein prozentualer Anteil zytolytischer Zellen von null Prozent (Standardabweichung 0). Für die patientenbezogene Darstellung ergeben sich beim statistischen Vergleich dieser Ergebnisse mit dem Mann-Whitney Rank Sum Test keine signifikanten Unterschiede (jeweils $p > 0,57$).

Figur 13b: Prozentualer Anteil zytolytischer mononukleärer Zellen im Liquorpräparat
(patientenbezogene Darstellung)



Präparate mit zytologisch gesicherter Meningeose (Gesamt N=138)

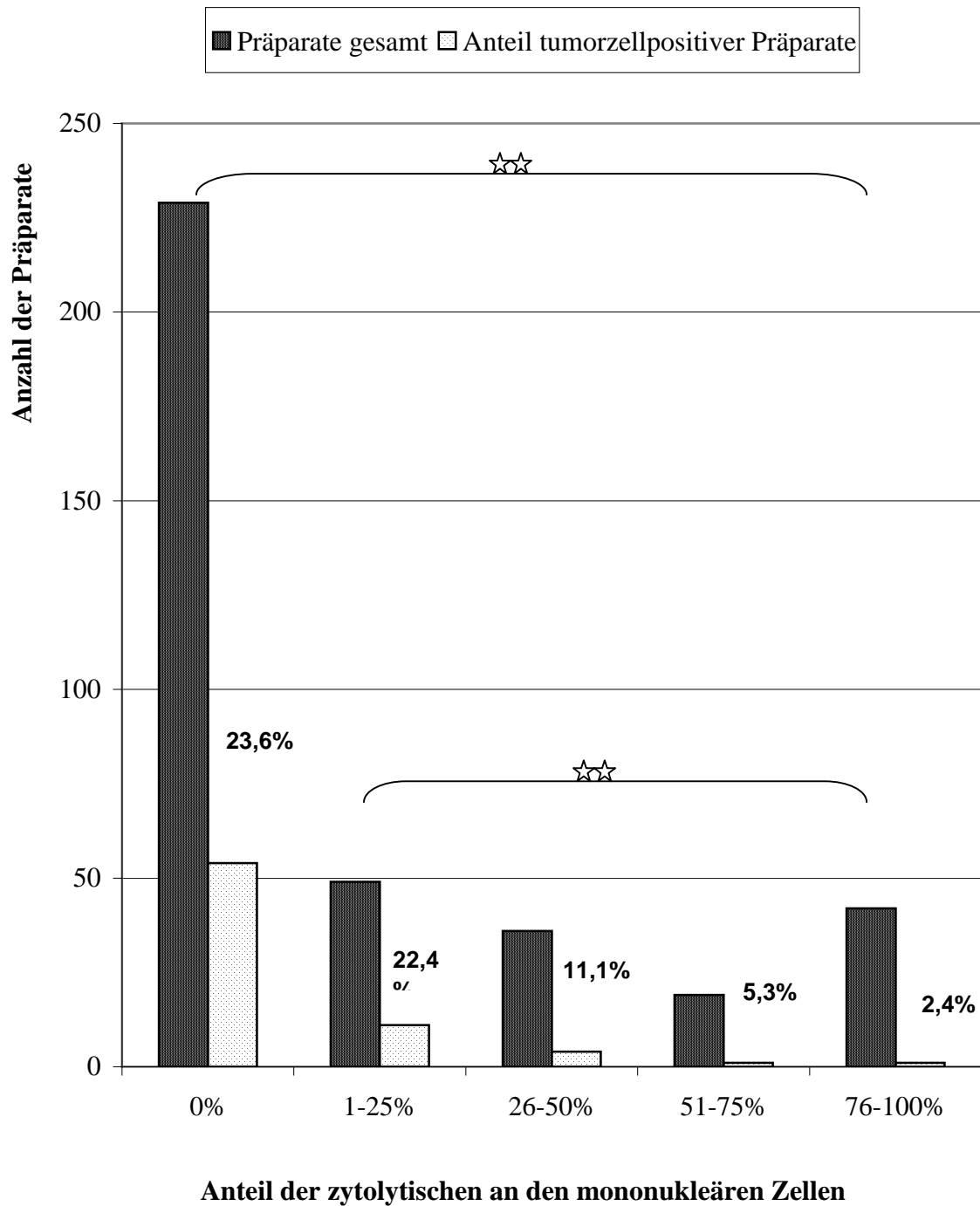
3.2.9 Analyse der Häufigkeit des Tumorzellnachweises in Abhängigkeit vom Prozentsatz zytolytischer Zellen im Präparat

Um diese Analyse durchzuführen, wurden aus allen 1006 Zytospinpräparaten, unabhängig davon ob darin Tumorzellen enthalten waren oder nicht, zufällig 375 Präparate ausgewählt. In diesen Präparaten wurde wie bereits oben beschrieben der prozentuale Anteil zytolytischer mononukleärer Zellen berechnet. Die Präparate wurden daraufhin anhand des Prozentsatzes zytolytischer Zellen in fünf Gruppen eingeteilt. Darüber hinaus wurde für jedes Präparat festgehalten, ob darin mikroskopisch maligne Zellen nachgewiesen werden konnten. In Gruppe eins wurden 229 Präparate zusammengefasst, in denen 0% zytolytische Zellen gefunden wurden. Davon waren 54 Tumorzell-positiv (23,6%). In Gruppe zwei waren insgesamt 49 Präparate, in denen jeweils zwischen 1 und 25% zytolytische Zellen gesehen wurden. In 11 Präparaten der Gruppe zwei wurden maligne Zellen gefunden (22,4%). Die Gruppe drei steht für Präparate, in denen zwischen 26 und 50% der mononukleären Zellen zytolytisch waren. Hier wurden in 4 der insgesamt 36 Präparate Tumorzellen gesehen (11,1%). In Gruppe vier (51-75% zytolytische mononukleäre Zellen im Liquorpräparat) war eins von 19 Präparaten Tumorzell-positiv (5,3%) und in Gruppe fünf (76-100% Zytolyse) eins von 42 Präparaten (2,4%).

Stellt man einen statistischen Vergleich auf, so zeigt sich, dass in Präparaten mit 0% bzw. 1-25% zytolytischen mononukleären Zellen signifikant häufiger Tumorzellen nachgewiesen werden konnten, als in Präparaten mit 100% Zytolyse ($p < 0,002$ bzw. $p < 0,005$; X^2 -Test) und somit der relative Anteil von tumorzellpositiven Präparaten invers mit dem Zytolysegrad korreliert. Der Vergleich der anderen Präparategruppen ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied (jeweils $p > 0,06$; X^2 -Test).

Figur 14: Relativer Tumorzellnachweis in Abhängigkeit von der Zytolyse im Präparat

☆ ≈ p ≤ 0,05 ☆☆ ≈ p ≤ 0,01 ☆☆☆ ≈ p ≤ 0,001 (X²-Test)



4 Diskussion

4.1 Abhängigkeit der Prognose von der Tumorentität

Bei dem dieser Studie zugrunde liegendem Patientengut konnte ein Zusammenhang zwischen Tumorentität und Rezidivhäufigkeit beobachtet werden. Es zeigte sich, dass Patienten, die an einem PNET erkrankt waren weitaus häufiger ein Rezidiv erlitten, als Patienten, bei denen als Primärtumor ein Medulloblastom oder ein Ependymom Grad II bzw. III diagnostiziert wurde. Auch Pineoblastome rezidierten signifikant häufiger als Medulloblastome sowie Ependymome Grad III. In Bezug auf die Häufigkeit des Eintretens eines Todesfalles zeigen sich ähnliche Ergebnisse im Beobachtungszeitraum. Hier konnte beobachtet werden, dass Patienten, die an einem Pineoblastom oder PNET erkrankt waren, weit häufiger aufgrund ihres Tumorleidens verstarben als Medulloblastom- oder Ependymom-Grad-II/III-Patienten.

Aus der Zusammenschau dieser Ergebnisse kann auf eine Korrelation zwischen Rezidivhäufigkeit und Häufigkeit des Auftretens von Todesfällen geschlossen werden. So zeigt sich, dass fast alle verstorbenen Patienten im Vorfeld bereits ein Rezidiv erlitten hatten. Diese Häufung von Todesfällen bei Patienten mit nachgewiesenem Rezidiv erwies sich für sämtliche Tumorentitäten, die im Verlauf des Untersuchungszeitraumes zu Todesfällen geführt hatten, als statistisch signifikant. Diese Ergebnisse stimmen sowohl mit der größeren Aggressivität der Krankheitsentität, als auch mit dem schlechteren Ansprechen auf Therapie überein, die in der Literatur der Entität PNET im Vergleich zu Medulloblastomen zugesprochen werden [15].

4.2 Korrelation zwischen der Prognose des Patienten und dem Nachweis einer Meningeose bzw. Metastasierung

Für **Medulloblastome** konnte ein Zusammenhang zwischen Rezidivhäufigkeit und initial positivem zytologischem Meningeosenachweis beobachtet werden. In Anbetracht der Tatsache, dass, wie bereits oben beschrieben, eine erhöhte Rezidivhäufigkeit mit einer schlechteren Prognose einhergeht, lässt sich über letztere auch indirekt durch den Nachweis einer initialen zytologischen Meningeose eine

Aussage treffen. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen initial und / oder im Verlauf der Erkrankung zytologisch positivem Meningeosenachweis und einer erhöhten Wahrscheinlichkeit eines Todesfalles konnte anhand der gesammelten Daten jedoch für keine der untersuchten Tumorentitäten gezeigt werden, was allerdings zum Teil auf die nur geringe Anzahl zur Verfügung stehender Präparate zurückgeführt werden könnte. Allerdings wurde für Medulloblastompatienten in der vorliegenden Arbeit ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen initial radiologisch positivem Meningeosenachweis und dem Eintreten eines Todesfalles nachgewiesen.

Bei der Untersuchung der **anderen Tumorentitäten** konnte kein Hinweis auf einen Zusammenhang der beiden Parameter Rezidivhäufigkeit und initialem zytologischem bzw. radiologischem Meningeosenachweis gefunden werden, was jedoch auch hier durch die geringe verwendete Präparateanzahl begründet sein kann. Da wie bereits mehrfach erwähnt, nur ein einziges Liquorpräparat mit Zellen eines metastasierenden Ependymoms zur Verfügung stand, war für diese Tumorentität eine statistische Auswertung dieses Aspekts hier nicht möglich. Dennoch wird in der Literatur von einer generellen Korrelation zwischen dem Auftreten einer Meningeose und einer ungünstigeren Prognose berichtet [19].

Des Weiteren konnten wir für Ependymome Grad III einen Zusammenhang zwischen dem Nachweis einer initialen Metastasierung und einer erhöhten Rezidivhäufigkeit beobachten. Im Unterschied dazu konnte bei Medulloblastompatienten mit initialen soliden Metastasen in der vorliegenden Arbeit zwar keine signifikant erhöhte Rezidivhäufigkeit, wohl aber eine erhöhte Wahrscheinlichkeit festgestellt werden, an diesem Tumor zu versterben. Da die Rezidivhäufigkeit wie bereits oben erwähnt bei allen untersuchten Tumorentitäten eng mit der Häufigkeit des Eintretens von Todesfällen korreliert, kann auch für initial metastasierte Medulloblastome eine erhöhte Rezidivhäufigkeit angenommen werden. In der Literatur ist für Medulloblastome ein Zusammenhang zwischen dem Nachweis von Metastasen und einem erhöhten Rezidivrisiko beschrieben [17].

4.3 Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Tumorresektion und der Rezidivhäufigkeit bzw. dem Eintreten eines Todesfalles

Die Zusammenschau oben genannter Ergebnisse hinsichtlich des jeweils möglichen Ausmaßes der Tumorresektion und des Vergleichs der Rezidivhäufigkeit der verschiedenen Entitäten legt die Vermutung einer Korrelation zwischen diesen beiden Parametern nahe. Bei Medulloblastomen sowie Ependymomen Grad II bzw. III konnte signifikant häufiger eine totale Tumorresektion angestrebt werden als bei Pineoblastomen oder PNETs. Im Gegenzug traten bei letzteren Tumorentitäten signifikant häufiger Rezidive oder eine Progression der Erkrankung auf. Da wie bereits oben angeführt die Rezidivhäufigkeit mit der Häufigkeit des Eintretens von Todesfällen korreliert, besteht darüber hinaus indirekt auch ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Tumorresektion und der mittleren Überlebenszeit und damit auch der Prognose der Patienten. Auch in der Literatur ist für Medulloblastome ein Zusammenhang zwischen zunehmender Größe des postoperativen Resttumors und einem erhöhten Rezidivrisiko [17], für Ependymome eine Korrelation zwischen inkompletter Tumorresektion und einer ungünstigeren Prognose beschrieben [33].

4.4 Korrelation zwischen Morphologie der metastasierenden Zellen und Tumorentität bzw. Prognose

Betrachtet man die Morphologie der metastasierenden Zellen, so zeigt sich, dass die Zellen der beiden Tumorentitäten, welche die höchste Anzahl an Todesfällen aufweisen, nämlich Pineoblastome und PNETs, über eine im Mittel sehr kleine bzw. eine relativ große Plasma- Kern-Relation verfügen. Allerdings schwanken die Werte der Plasma-Kern-Relation bei PNET-Zellen stark um diesen Mittelwert, so dass hier sowohl Zellen mit einer Plasma-Kern-Relation vorzufinden sind, die der von Pineoblastomzellen ähnelt, aber auch Zellen mit einer großen Plasma-Kern-Relation, die bei Zellen anderer Tumorentitäten nur selten gesehen wird. Sowohl bei metastasierenden Medulloblastom- als auch bei metastasierenden Ependymom Grad III-Zellen schwankt die Plasma-Kern-Relation um einen Mittelwert, der zwischen dem von Pineoblastom- und PNET-Zellen liegt. Diese beiden ersteren Tumorentitäten scheinen

wie bereits oben erwähnt mit einer besseren Prognose assoziiert zu sein. Rückschlüsse auf die Tumorentität lassen sich jedoch nur auf der Basis der Plasma-Kern-Relation der metastasierenden Zellen nicht ziehen. Auch bestand kein statistisch signifikanter Unterschied, es war (in der präparatebezogenen Darstellung) lediglich zwischen Medulloblastomen und Pineoblastomen eine Tendenz hin zu größeren Kernen bei Medulloblastomen zu verzeichnen.

Im Hinblick auf einen Zusammenhang zwischen der Häufigkeit mikroskopisch nachgewiesener Mitosen und der Prognose eines an einem Hirntumor erkrankten Patienten lässt sich mit Hilfe der im Rahmen dieser Studie gesammelten Präparate keine Aussage treffen, da in Bezug auf die Mitoseraten der einzelnen Tumorentitäten keine statistisch signifikanten Unterschiede herausgearbeitet werden konnten. Darüber hinaus wurden auch nur bei einem kleinen Prozentteil und nur bei einer einzigen Tumorentität, nämlich bei metastasierenden Zellen von Medulloblastomen, Mitosen im mikroskopischen Präparat gesehen. Diese - wenn auch statistisch nicht signifikant - scheinbar höhere Mitoserate bei Medulloblastomzellen korreliert allerdings gut mit der Tatsache, dass Medulloblastome sehr aggressive und schnell wachsende Tumore sind, aber auch mit der im Vergleich zu PNETs oder Pineoblastomen günstigeren Prognose, die durch ein besseres Ansprechen der Therapie auf sich teilende Zellen bedingt sein könnte. Der Medulloblastomen mit hoher Proliferationsrate zugeschriebene schlechtere Verlauf [26] konnte hier soweit nicht bestätigt werden, da kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Häufigkeit des Auftretens eines Rezidivs bzw. eines Todesfalles bei Patienten mit oder ohne Nachweis mitotischer Aktivität der metastasierenden Zellen festgestellt werden konnte.

Auch über die Häufigkeit von Tumorzellverbänden im mikroskopischen Präparat konnten keine Rückschlüsse auf die Tumorentität gezogen werden, da die Auswertung der Ergebnisse hinsichtlich des Auftretens von Verbänden keine statistisch signifikanten Unterschiede für die verschiedenen Entitäten ergab. In Bezug auf die Abhängigkeit der Prognose vom mikroskopischen Nachweis von Tumorzellverbänden konnte nur für Pineoblastome ein statistisch signifikantes Ergebnis beobachtet werden. Hier zeigt sich, dass die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Rezidivs beim Nachweis eben solcher Verbände im Liquorpräparat im Unterschied zu Patienten, in deren Liquorpräparaten keine Verbände gesehen wurden, signifikant ansteigt ($p < 0,026$;

X²-Test). Für alle anderen Tumorentitäten wurde kein Zusammenhang zwischen dem Nachweis von Tumorzellverbänden und der Prognose des Patienten gesehen.

Ebenso wenig können anhand der Kernanzahl pro Tumorzelle Rückschlüsse auf die Tumorentität oder die Prognose des Patienten gezogen werden, da für die Anzahl der Zellkerne wie bereits oben beschrieben bei sämtlichen untersuchten Tumorentitäten relativ ähnliche Ergebnisse ermittelt wurden. So lässt sich sagen, dass Medulloblastomzellen mit einem Wert von 1,0 die durchschnittlich kleinste Kernanzahl pro Tumorzelle aufweisen, folgen PNETs mit durchschnittlich 1,06 Zellkernen pro maligner Zelle und für Pineoblastome wurden im Mittel 1,14 Kerne pro Tumorzelle gezählt. In Anbetracht der Tatsache, dass nicht nur diese Werte sehr eng beieinander liegen, sondern sich in diesem Fall auch die Standardabweichungen ähnlich verhalten, kann anhand der durchschnittlich ermittelten Kernanzahl pro Tumorzelle keine Zuordnung der malignen Zellen zu einer bestimmten Tumorentität unternommen werden. Auch wurde hier kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden. Eine direkte Korrelation zwischen Kernanzahl pro Tumorzelle und Prognose kann somit nicht als gegeben betrachtet werden. Eine Ausnahme, die durchschnittliche Kernanzahl pro Tumorzelle betreffend, stellen Ependymome Grad III. Hier wurden im Mittel 1,5 Zellkerne pro maligner Zelle gezählt, dieses Ergebnis ist jedoch nicht aussagekräftig genug, um Rückschlüsse auf die Tumorentität oder die Prognose zu erlauben, da für die morphologische Feinanalyse dieser Tumorentität nur ein einziges Präparat zur Verfügung stand.

In Bezug auf die Nukleolenanzahl der Tumorzellkerne zeigt sich, dass die beiden Tumorentitäten mit der höchsten Anzahl an Todesfällen und damit der schlechtesten Prognose, nämlich Pineoblastome und PNETs, zumindest in der präparatebezogenen Darstellung durchschnittlich die geringste Anzahl an Nukleolen aufweisen. Da Nukleolen nur in Interphasezellkernen nachgewiesen werden können und die Orte im Zellkern sind, an denen neue Ribosomen gebildet werden, könnte eine hohe Nukleolenanzahl auch mit einer erhöhten Transkriptions- und Syntheseleistung der Tumorzellen assoziiert sein. Da bei Medulloblastomzellen die durchschnittlich größte Anzahl an Nukleolen pro Tumorzellkern gesehen wurde, würde dies den bereits oben besprochenen Ergebnissen bezüglich der im Vergleich zu anderen Tumorentitäten bei Medulloblastomen (wenn auch nicht statistisch signifikant) erhöhten Mitoserate

entsprechen. Die Tatsache, dass verschiedenste Therapieansätze wie bereits oben erwähnt an proliferierenden Zellen ansetzen, könnte somit auch in diesem Fall ursächlich für die schlechtere Prognose von Pineoblastomen und PNETs sein. Rückschlüsse auf die Tumorentität lassen sich allein mit Hilfe der Nukleolenanzahl - wie auch bei keinem anderen der bereits besprochenen morphologischen Parametern - jedoch nicht ziehen. Auch hier wurde kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden.

Beim Vergleich des Kernatypiegrades von Tumorzellen der verschiedenen Entitäten zeigt sich, dass sowohl der durchschnittliche Grad der Kernatypie als auch die Standardabweichung von Medulloblastomen und PNETs sehr ähnlich sind. Dieses Ergebnis korreliert gut mit der Tatsache, dass Medulloblastome und PNETs zwar von unterschiedlichen Lokalisationen innerhalb des ZNS ihren Ursprung nehmen, sich morphologisch jedoch nicht voneinander unterscheiden lassen [29]. Über die Zugehörigkeit eines Tumors zu einer bestimmten Tumorentität oder über die Prognose des Patienten lassen sich jedoch aufgrund der zum Teil nur geringen Präparatezahlen, der geringen Abweichung des durchschnittlichen Kernatypiegrades und der fehlenden statistischen Signifikanz der Ergebnisse nur mit Hilfe dieses morphologischen Merkmals keine Aussage treffen.

Ähnliches gilt für den Erhaltungszustand der Tumorzellen der unterschiedlichen Entitäten. Bei den untersuchten Präparaten waren Medulloblastomzellen durchschnittlich relativ gut erhalten (Bewertung 2,3) und wiesen mit Ausnahme der Zellen des Ependymom Grad III, bei dem wie schon mehrfach erwähnt nur ein einziges Präparat für die Auswertung herangezogen werden konnte, weshalb die Standardabweichung sich in diesem Fall auf Null beläuft, die kleinste Standardabweichung auf. Daraus lässt sich schließen, dass Medulloblastomzellen im Vergleich zu malignen Zellen anderer Tumorentitäten sowohl überdurchschnittlich stabil als auch unempfindlich gegenüber dem angewandten Verfahren zur Herstellung von Zytospinpräparaten sein müssen. PNET-Zellen waren im Mittel sogar noch etwas besser erhalten, der Erhaltungszustand der einzelnen Tumorzellen schwankte jedoch stärker als bei Medulloblastomzellen um den hier ermittelten durchschnittlichen Erhaltungszustand von 2,25. Die Standardabweichung ist in diesem Fall somit größer. Pineoblastomzellen wiederum sind noch etwas schlechter erhalten (Bewertung 2,71),

die Standardabweichung ist in diesem Fall allerdings sehr groß und die Ergebnisse schwanken stark um diesen Wert. Pineoblastomzellen könnte somit eine größere Empfindlichkeit in Bezug auf die angewandten Methoden zur Herstellung von Zytospinpräparaten und damit eine geringere Stabilität zugesprochen werden. Eine gut erhaltene maligne Tumorzelle ist demnach mit höherer Wahrscheinlichkeit einem Medulloblastom oder einem PNET zuzuordnen als einem Pineoblastom oder einem Ependymom Grad III, eine schlecht erhaltene Tumorzelle spricht wiederum eher für das Vorliegen eines Pineoblastoms oder eines Ependymom Grad III. Andererseits darf jedoch nicht außer Acht gelassen werden, dass, wie anhand der Standardabweichungen abzulesen ist, zu einem gewissen Prozentteil auch sehr gut erhaltene maligne Zellen eines Pineoblastoms gesehen werden aber zum Beispiel auch relativ schlecht erhaltene Medulloblastom- oder PNET-Zellen. Anhand dieser Ergebnisse in Bezug auf den durchschnittlichen Erhaltungszustand der malignen Zellen sowie der berechneten Schwankungsbreiten um diesen Mittelwert sieht man, dass allein aufgrund des Erhaltungszustandes einer Tumorzelle höchstens in Einzelfällen Hinweise auf die Tumorentität bzw. die Prognose des Patienten gezogen werden können. Ein statistisch signifikanter Unterschied ließ sich hier nicht finden.

Interessanterweise korreliert die Prognose rein denominativ indirekt mit dem Erhaltungszustand der Tumorzellen im Liquorpräparat. So sinkt mit zunehmender Stabilität der malignen Zellen die Rate an beobachteten Todesfällen und umgekehrt, obwohl man bei weniger stabilen und damit empfindlicheren Zellen ein eher besseres Ansprechen auf verschiedenste Therapiekonzepte und damit günstigere Überlebensraten vermuten würde.

Der Vergleich der Zytolysehäufigkeit im mikroskopischen Präparat führte zu dem Ergebnis, dass, unabhängig von der Tumorentität, in Liquorpräparaten mit einem hohen prozentualen Anteil zytolytischer mononukleärer Zellen signifikant seltener maligne Zellen nachgewiesen werden konnten, als in gut erhaltenen Präparaten. Zytospinpräparate, die von Pineoblastompatienten angefertigt wurden, wiesen bezogen auf die anderen untersuchten Tumorentitäten mit 23,5% die höchsten Raten an zytolytischen Zellen auf. Allerdings ist auch die Standardabweichung und damit die Schwankungsbreite um diesen Mittelwert weitaus größer als diejenige, die für Liquorpräparate anderer Tumorentitäten berechnet wurde. Zum einen ist davon

auszugehen, dass mit steigendem Anteil zytolytischer mononukleärer Zellen auch der Anteil zytolytischer - und damit eventuell im mikroskopischen Präparat übersehener - Tumorzellen zunimmt. Zum anderen korreliert der große prozentuale Anteil zytolytischer mononukleärer Zellen im Liquorpräparat gut mit dem bereits oben besprochenen (wenn auch nicht statistisch signifikant) schlechteren Erhaltungszustand von Pineoblastomzellen im Vergleich zu allen anderen in die morphologische Feinanalyse miteinbezogenen malignen Zellen der verschiedenen Entitäten. Die weiter oben aufgestellte Überlegung, dass Pineoblastomzellen empfindlicher gegenüber äußeren Einflüssen im Rahmen der Herstellung der Zytospinpräparate sein könnten, lässt sich hiermit bestätigen.

Der prozentuale Anteil zytolytischer mononukleärer Zellen im mikroskopischen Präparat von an einem Medulloblastom erkrankten Patienten liegt mit 17,17% niedriger. Interessanterweise zeigt dieses Ergebnis ebenfalls eine Korrelation zwischen dem prozentualen Anteil zytolytischer Zellen und dem im Vergleich zu Pineoblastomzellen besseren Erhaltungszustand von Medulloblastomzellen im Liquorpräparat. Auch dieser Sachverhalt kann die obige Vermutung, dass maligne Zellen eines Medulloblastoms relativ stabil gegenüber äußeren Einflüssen sein könnten, bestätigen.

In Liquorpräparaten von PNET-Patienten wiederum wurde ein, im Vergleich zu Präparaten anderer Tumorentitäten, nur sehr geringer prozentualer Anteil zytolytischer mononukleärer Zellen gesehen und lässt von daher auch nur einen geringen Teil zytolytischer und damit übersehener maligner Zellen vermuten. Auch in diesem Fall besteht eine Korrelation zum Erhaltungszustand der Tumorzellen. PNET-Zellen wiesen im Vergleich zu malignen Zellen aller anderen Entitäten den besten Erhaltungszustand auf.

In dem zur Verfügung stehendem Präparat, das von einem an einem Ependymom Grad III erkrankten Patienten angefertigt wurde, wurden keine zytolytischen mononukleären Zellen gesehen. Da nur ein einziges Präparat dieser Tumorentität ausgewertet werden konnte, ist dieses Ergebnis allerdings nicht repräsentativ.

Zusammenfassend zeichnet sich ab, dass bei den untersuchten Tumorentitäten – mit Ausnahme des Ependymom Grad III, welches nicht in eine repräsentative Auswertung miteinbezogen werden konnte – ein negativer Zusammenhang zwischen

dem Erhaltungszustand der Tumorzellen und dem prozentualen Anteil zytolytischer mononukleärer Zellen im Liquorpräparat besteht. Anhand des prozentualen Anteils zytolytischer mononukleärer Zellen im Liquorpräparat allein kann jedoch keine definitive Zuordnung zu einer Tumorentität erfolgen. Es scheint, dass Präparate, in denen ein hoher prozentualer Anteil zytolytischer Zellen gefunden wird, eher einem Pineoblastom oder einem Medulloblastom zuzuordnen sind, und Präparate, in denen nur relativ wenig zytolytische Zellen vorhanden sind, eher von einem an einem PNET oder einem Ependymom Grad III erkrankten Patienten stammen. Auch hier gibt es aber wieder viele Überschneidungen. Als statistisch signifikant erweist sich jedoch, dass in Liquorpräparaten von Medulloblastompatienten signifikant häufiger zytolytische mononukleäre Zellen gefunden wurden, als in Zytopinpräparaten von PNET-Patienten.

4.5 Auswirkung der Geschlechtszugehörigkeit der Patienten auf die Prognose

Die Geschlechtszugehörigkeit des erkrankten Kindes scheint in Bezug auf die Prognose in mehrfacher Hinsicht eine Rolle zu spielen. So sind zum einen signifikante Unterschiede der Jungen-Mädchen-Verteilung bei den an den verschiedenen Tumorentitäten erkrankten Kindern aufgefallen. Bei Medulloblastomen und Ependymomen Grad II - IV war hier ein klarer Überschuss an männlichen Patienten zu verzeichnen, bei Pineoblastomen waren überwiegend weibliche Patienten betroffen und bei PNETs gab es, die Geschlechtszugehörigkeit der erkrankten Kinder betreffend, keinen statistisch signifikanten Unterschied. Zum anderen wurden signifikante Unterschiede der Geschlechtszugehörigkeit der Patienten bei verschiedenen anderen untersuchten Parametern wie der Häufigkeit des initialen radiologischen oder zytologischen Meningeosenachweises oder des Auffindens solider Metastasen sowie der Anzahl der eingetretenen Todesfälle beobachtet. Obwohl diese Unterschiede sich einzeln und unabhängig von anderen Faktoren betrachtet als statistisch signifikant darstellen, darf hier jedoch nicht übersehen werden, dass diese zum Großteil durch unterschiedliche Ausgangsbedingungen, nämlich die unterschiedliche Geschlechterverteilung der an den verschiedenen Tumorentitäten erkrankten Kinder, bedingt sind. Zwar bleiben, auch wenn diese Ausgangsbedingungen rechnerisch angeglichen werden, um eine Vergleichbarkeit der jeweiligen untersuchten Parameter

zu gewährleisten, Unterschiede in Bezug auf die Geschlechterverteilung bestehen, diese erweisen sich dann jedoch nicht mehr als statistisch signifikant und können sowohl die durch das ursprüngliche Jungen-Mädchen-Verhältnis der an den jeweiligen Tumorentitäten erkrankten Kinder gesetzte Tendenz bestätigen oder aber in die gegenteilige Richtung umschlagen und das andere Geschlecht bevorzugen.

Aufgrund der eben dargestellten Sachverhalte lässt sich sagen, dass die Prognose des Patienten nicht durch seine Geschlechtszugehörigkeit beeinflusst wird. Männliche Patienten haben ein höheres Risiko, an einem Medulloblastom oder Ependyom zu erkranken, weibliche Patienten erkranken hingegen relativ häufiger an einem Pineoblastom. Sowohl Medulloblastome als auch Ependyome Grad II bzw. III sind mit einem weitaus geringerem Rezidiv- als auch Todesfallrisiko assoziiert als Pineoblastome. Darauf basierend könnte indirekt darauf geschlossen werden, dass an einem Hirntumor erkrankte Mädchen insgesamt eine schlechtere Prognose aufweisen. Da jedoch Pineoblastome weit seltener vorkommen als Medulloblastome, kann dieser Argumentationsansatz nicht aufrecht erhalten werden und auch der Vergleich der Geschlechterverteilung in Bezug auf eingetretene Todesfälle zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied.

4.6 Einsatz bildgebender Verfahren

Wie bereits oben beschrieben, wurde beim Vergleich der initialen Detektionsraten keine statistisch signifikante Überlegenheit der radiologischen bzw. zytologischen Verfahren festgestellt. Andererseits muss man einräumen, dass, nur in 15,6% aller radiologisch oder zytologisch Meningeose positiv diagnostizierten Fälle beide Verfahren einen positiven Befund ergaben. Das bedeutet, dass mit Hilfe bildgebender Verfahren bei 8,4% der Patienten (28 Kinder) initial eine Meningeose erkannt werden konnte, die allein mikroskopisch-zytologisch nicht sichtbar war. Bei diesen Patienten fanden sich trotz der in vielen Fällen mehrfach und zu verschiedenen Zeitpunkten der Erkrankung angefertigten Präparate keine metastasierenden Tumorzellen im Liquor. Die Zunahme der Patientenzahl, die durch die Kombination beider Verfahren im Vergleich zur alleinigen Anwendung zytologischer Nachweismethoden, als Meningeose positiv eingestuft werden konnte, erwies sich als

statistisch signifikant ($p=0,0056$; X^2 -Test). Unter diesem Aspekt wäre, um eine Meningeose mit relativ hoher Wahrscheinlichkeit ausschließen bzw. bestätigen zu können, die Anwendung beider Verfahren sinnvoll. Zur Diagnostik solider Metastasen sind bildgebende Verfahren ohnehin die Methode der Wahl.

Diese Ergebnisse können somit die in der Literatur beschriebenen Empfehlungen bestätigen, zur Durchführung des Tumorstagings und zur Festlegung des Therapieerfolges sowohl ein MRT als auch eine Liquorzytologie bei Tumoren, die häufig in den Liquor streuen, anzufertigen [17].

Die im Rahmen der HIT-2000-Studie festgelegten Studienparameter zur Stratifizierung und Evaluation der Therapie umfassen dementsprechend sowohl eine Bildgebung zur Feststellung des initialen Metastasierungsstadiums, des postoperativen Resttumorbefundes, des Response und Remissionsstatus sowie therapiebedingter Veränderungen am ZNS als auch die Anfertigung von Liquorpräparaten zur Untersuchung auf das Vorliegen einer Meningeose sowie des Response und des Remissionsstatus [22].

4.7 Vergleich der ermittelten Ergebnisse mit den Darstellungen verschiedener Hirntumore der Weltgesundheitsorganisation [26,30,32,33]

4.7.1 Medulloblastom

Nach Angaben der WHO sind 65% der an einem Medulloblastom erkrankten Kinder männlich. Der Datenlage der HIT-Studie 2000 entsprechend beläuft sich der Anteil männlicher Patienten auf 66,8% und ist somit dem oben genannten Wert sehr ähnlich. Auch die Medulloblastomen zugesprochene und sehr stark ausgeprägte Tendenz, über die zerebrospinale Flüssigkeit zu metastasieren, d.h. eine Meningeose auszubilden, konnte hier bestätigt werden, da unter allen analysierten Tumorentitäten Medulloblastome den bei weitem höchsten Prozentteil radiologisch gesicherter Meningeosen aufwiesen und auch bei der zytologischen Begutachtung bei einem großen Teil der im Rahmen der Studie angefertigten Liquorpräparate maligne Zellen gesehen wurden. Auch die Angaben der WHO bezüglich der Häufigkeit von Mitosen und apoptotischen Zellen im histologischen Präparat spiegeln die Ergebnisse wieder, die im

Rahmen dieser Arbeit bei der Analyse der zytologischen Präparate gewonnen wurden. So können der WHO zufolge bei einem Großteil der Medulloblastome bei der histologischen Untersuchung viele Mitosen gesehen werden und auch Apoptose ist relativ häufig anzutreffen. In der nun durchgeführten zytologischen Analyse wurde beim Vergleich der verschiedenen Tumorentitäten bei Medulloblastomen sowohl der höchste prozentuale Anteil mitotischer als auch zytolytischer maligner Zellen gesehen.

Die von der WHO als signifikant erachteten, die Prognose von Medulloblastompatienten beeinflussenden Faktoren sind zum einen ein Alter von jünger als drei Jahren sowie der Nachweis von Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, und zum anderen eine inkomplette chirurgische Tumoresektion. Diese Faktoren sind in der hier durchgeführten Analyse nur zum Teil berücksichtigt bzw. erneut untersucht worden. Es scheint sich jedoch auch hier der Einfluss des operativen Resektionsausmaßes auf die Prognose des Patienten zu bestätigen, wobei der prognostische Faktor "Resektionsausmaß" in dieser Untersuchung nicht unabhängig von anderen Faktoren gesehen werden kann. So konnte zwar bei einem großen Teil der Medulloblastompatienten eine totale Tumoresektion angestrebt und gleichzeitig ein Abnehmen der Rezidivraten im Vergleich zu anderen Tumorentitäten beobachtet werden, es kann jedoch nicht mit Sicherheit davon ausgegangen werden, dass diese beiden Parameter unabhängig von anderen äußeren Faktoren miteinander korrelieren. Ein großer Einfluss des Resektionsausmaßes auf die Prognose ist jedoch anzunehmen. Darüber hinaus ist, wie bereits oben beschrieben, ein Zusammenhang zwischen dem Nachweis einer initialen zytologischen Meningeose und dem Auftreten eines Rezidivs – und damit auch der Prognose – sowie eine deutliche Korrelation zwischen dem radiologischen Nachweis einer Meningeose bzw. Metastasierung und der Häufigkeit von Todesfällen festgestellt worden.

4.7.2 Supratentorielle primitive neuroektodermale Tumore (PNET)

Hinsichtlich der Geschlechterverteilung der an einem PNET erkrankten Kinder wird nach Angaben der WHO für diese Tumorentität mit 66% ein deutlicher Überschuss an männlichen Patienten dokumentiert. Dieses Ergebnis konnte anhand der unserer Analyse zugrunde liegenden Daten nicht bestätigt werden, da hier beide Geschlechter gleich häufig betroffen waren. Auch in Bezug auf die Morphologie der malignen Zellen stellen sich Unterschiede zu den von der WHO veröffentlichten Ergebnissen dar. Während die WHO PNET-Zellen anhand verschiedener histologischer Aufarbeitungen als Zellen mit kaum bzw. keinem den Zellkern umgebenden Zytoplasma beschreibt, wurde in der nun durchgeführten zytologischen Analyse der malignen Zellen eine im Vergleich zu anderen Tumorentitäten höhere Plasma-Kern-Relation gesehen. Mitosen werden Angaben der WHO zufolge im histologischen Präparat insgesamt relativ häufig gesehen, wobei man diesbezüglich allerdings von einer sehr großen Schwankungsbreite ausgehen muss. Die zytologische Analyse der im Rahmen der HIT-Studie 2000 angefertigten Liquorpräparate von PNET-Patienten konnte jedoch in keinem dieser Präparate den Nachweis sich teilender maligner Zellen und damit mitotischer Aktivität erbringen. Darüber hinaus ist laut WHO das Vorkommen von Nekrose, insbesondere von Einzelzellnekrosen, für PNETs üblich. In der nun durchgeführten zytologischen Analyse wurde aber sowohl ein geringer prozentualer Anteil zytolytischer mononukleärer Zellen als auch ein relativ guter Erhaltungszustand der PNET-Zellen im mikroskopischen Präparat gesehen.

Der einzige von der WHO genannte, die Prognose von PNET-Patienten beeinflussende Faktor, ist ein Alter des Kindes von unter zwei Jahren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Während dieser Prognoseparameter in der aktuell durchgeführten Untersuchung nicht berücksichtigt wurde, stellt sich nun jedoch auch das Resektionsausmaß bzw. der postoperative Resttumorbefund als prognoserelevanter Parameter dar.

4.7.3 Pineoblastom

Angaben der WHO bezüglich der Geschlechterverteilung von Pineoblastompatienten verweisen auf eine leichte Bevorzugung des männlichen Geschlechts der erkrankten Kinder. So sind etwa 60% der Patienten in der Altersgruppe von null bis 19 Jahren Jungen und nur etwa 40% Mädchen. Im Unterschied dazu waren unter den an der HIT-Studie 2000 teilnehmenden Pineoblastompatienten 69,2% der erkrankten Kinder Mädchen und nur 30,8% Jungen. Bei der morphologischen Betrachtung der Tumorzellen sind laut der WHO teilweise Nukleolen erkennbar und der Nachweis mitotischer Zellen im histologischen Präparat ist variabel. Hinsichtlich der Nukleolenanzahl pro Tumorzelle kann dies unseren Untersuchungen zufolge nur bestätigt werden, Mitosen konnten in den Zytospinpräparaten von Pineoblastompatienten jedoch keine gesehen werden. Auch der Nachweis von Nekrose im histologischen Präparat ist der WHO zufolge für diese Tumorentität üblich. In den untersuchten mikroskopischen Präparaten von Pineoblastompatienten wurde ein relativ hoher prozentualer Anteil zytolytischer mononukleärer Zellen und in Korrelation dazu ein im Mittel nur befriedigender Erhaltungszustand der malignen Zellen gesehen. Ein Rückschluss vom Erhaltungszustand auf eine erhöhte Nekroserate der Tumorzellen ist jedoch nicht möglich, da dieser auch herstellungsbedingt sein kann.

Als prognoserelevanter Faktor wird von der WHO die Größe des Tumors zum Zeitpunkt der Diagnosestellung genannt, und die häufigste Todesursache von Pineoblastompatienten scheint die Metastasierung des Malignoms in ZNS und Wirbelsäule zu sein. In der nun durchgeführten Analyse zeigt sich darüber hinaus, dass bei Pineoblastompatienten, im Vergleich zu Patienten, die an anderen Tumorentitäten erkrankt waren, signifikant seltener eine totale Tumorsektion durchgeführt werden konnte. Auch in diesem Zusammenhang wurde eine Erhöhung des Rezidivrisikos dokumentiert. Des weiteren wurde bei Pineoblastompatienten eine eindeutige Korrelation zwischen dem Nachweis von Tumorzellverbänden im Liquorpräparat und einem gesteigerten Rezidivrisiko gesehen.

4.7.4 Ependymom

Die von der WHO herausgegebenen Daten bezüglich der Geschlechterverteilung bei Ependymomen Grad II, nämlich ein ausgewogenes Verhältnis erkrankter Mädchen und erkrankter Jungen, konnten in der nun durchgeführten Analyse nicht bestätigt werden. Unter den an der HIT-Studie 2000 teilnehmenden Patienten waren 77,8% der an einem Ependymom Grad II erkrankten Kinder männlich und nur 22,2% weiblich. Auch für Ependymom Grad III- bzw. IV-Patienten (in der vorliegenden Arbeit wurde wie bereits erwähnt keine Reklassifikation von Ependymomen Grad IV nach neuerer WHO-Klassifikation vorgenommen) ergab sich eine deutliche Bevorzugung des männlichen Geschlechts. Angaben der WHO zufolge sind Mitosen bei Ependymomen Grad II im histologischen Präparat selten oder auch gar nicht nachweisbar, bei höhergradigen, anaplastischen Ependymomen ist jedoch eine hohe mitotische Aktivität vorhanden. Diese Aussagen können durch die hier durchgeführte Untersuchung weder bestätigt noch widerlegt werden, da wie bereits oben erwähnt für Ependymome Grad II bzw. Grad IV kein und für Ependymome Grad III nur ein einziges Liquorpräparat für die zytologische Analyse zur Verfügung stand. In diesem einen Zytospinpräparat eines Ependymom Grad III wurden trotz der Zugehörigkeit dieser Tumorentität zu höhergradigen Malignomen keine Mitosen gesehen.

In Bezug auf für Ependymompatienten prognoserelevante Faktoren wurden von der WHO ein Alter des Kindes von unter drei Jahren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, anaplastische Merkmale des Tumors, inkomplette Resektion, der Nachweis einer Meningeose sowie ein Einfluss der Lokalisation des Malignoms genannt. So sollen supratentoriell gelegene Ependymome mit einer besseren Prognose assoziiert sein als Ependymome der hinteren Schädelgrube, spinale Ependymome wiederum haben eine günstigere Prognose als zerebrale. Eine schlechtere Prognose anaplastischer Ependymome konnte in der nun durchgeführten Analyse nicht bestätigt werden, da sich beim Vergleich der Ependymome unterschiedlichen Malignitätsgrades (Ependymom Grad II-IV) hinsichtlich der Überlebensraten der erkrankten Kinder keine statistisch signifikanten Unterschiede ergaben. Darüber hinaus erbrachte auch der Vergleich der verschiedengradigen Ependymome in Bezug auf die Häufigkeit des Auftretens eines Rezidivs ein ähnliches Ergebnis; hier wurden ebenfalls keine statistisch

signifikanten Unterschiede gesehen. Das Auftreten einer initialen radiologischen oder zytologischen Meningeose konnte ebenso nicht als prognoserelevant bestätigt werden, wohl aber der Nachweis einer Metastasierung. So sind Ependymome Grad III mit Nachweis solider Metastasen unseren Untersuchungen zufolge mit einer erhöhten Rezidivwahrscheinlichkeit verbunden. Das von der WHO als prognoserelevant erachtete Resektionsausmaß des Tumors wurde auch hier als prädiktiver Faktor gesehen. So konnte, wie bereits oben beschrieben, sowohl bei Ependymomen Grad II als auch bei Ependymomen Grad III im Vergleich zu Pineoblastomen oder PNETs überdurchschnittlich oft eine totale Tumorsektion durchgeführt werden. Gleichzeitig wurde, wieder verglichen mit diesen beiden Tumorentitäten, für Ependymome Grad II bzw. III ein relativ niedriges Rezidivrisiko dokumentiert, was wiederum mit einer günstigeren Prognose korreliert.

5 Zusammenfassung

Mit Hilfe der im Rahmen der HIT-Studie 2000 gewonnenen Daten wurde eine Analyse möglicher, die Prognose der Tumorpatienten beeinflussender Faktoren bezüglich deren Signifikanz durchgeführt. Es zeigt sich, dass die Prognose der erkrankten Kinder eng mit der jeweiligen Tumorentität korreliert. So weisen Pineoblastom- und PNET-Patienten signifikant höhere Rezidiv- bzw. Mortalitätsraten auf als Medulloblastom- und Ependymompatienten. In Analogie dazu zeigte sich, dass bei Patienten, die an einem Pineoblastom oder einem PNET erkrankt waren, signifikant seltener eine Totalresektion des Tumors durchgeführt werden konnte. Ebenso wurde eine statistisch signifikante Korrelation zwischen einer totalen Resektion des Malignoms und einer Abnahme der Rezidivhäufigkeit sowohl in der Gesamtschau aller Tumorentitäten sowie speziell für Ependymome Grad II und III gefunden. Auch ein Zusammenhang zwischen einer Totalresektion des Tumors und der Mortalitätshäufigkeit über alle Tumorentitäten sowie speziell für Medulloblastome konnte aufgezeigt werden. Ein Zusammenhang zwischen initial positivem zytologischen Meningeosenachweis und Rezidivhäufigkeit bzw. zwischen dem Nachweis einer initialen radiologisch gesicherten Meningeose bzw. solider Metastasen und der Häufigkeit von Todesfällen konnte nur für Medulloblastome nachgewiesen werden. Bei Ependymom - Grad III - Patienten wurde eine signifikante Korrelation zwischen Metastasen- und Rezidivhäufigkeit des Malignoms gesehen. Des weiteren konnte für alle Tumorentitäten ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei nachgewiesenem Rezidiv aufgezeigt werden. Hinsichtlich der Geschlechterverteilung der erkrankten Kinder zeigen sich bei den jeweiligen Tumorentitäten signifikante Unterschiede. Eine signifikante Korrelation zwischen dem Geschlecht des Patienten und der Prognose konnte jedoch nicht aufgezeigt werden.

Bei der Untersuchung der angefertigten Präparate von Patienten verschiedener Tumorentitäten hinsichtlich morphologischer Merkmale der metastasierenden Zellen stellte sich eine nicht signifikante Tendenz in Richtung zunehmender Kerngröße bei Medulloblastomzellen dar. Mitosen wurden nur in Zytospinpräparaten von Medulloblastompatienten gesehen, dieses Ergebnis erwies sich im Vergleich zur Mitosehäufigkeit bei anderen Entitäten jedoch nicht als statistisch signifikant. Bezüglich

der Häufigkeit des Auftretens von Tumorzellverbänden im Liquorpräparat zeigte sich im Vergleich der verschiedenen Entitäten kein statistisch signifikanter Unterschied. Weder die Nukleolenanzahl pro Tumorzellkern noch die Kernanzahl, Kernatypiegrad oder Erhaltungszustand der malignen Zellen unterscheiden sich im Vergleich der einzelnen Entitäten statistisch signifikant. Bezüglich des Anteils zytolytischer mononukleärer Zellen zeigt sich in der präparatebezogenen Darstellung ein signifikant schlechteres Ergebnis bei Zytospinpräparaten von Medulloblastompatienten im Vergleich zu Zytospinpräparaten von PNET-Patienten. In der patientenbezogenen Darstellung der Ergebnisse konnte kein statistisch signifikanter Unterschied gesehen werden. Es wurde jedoch für alle Tumorentitäten in beiden Darstellungen ein negativer Zusammenhang zwischen dem prozentualen Anteil zytolytischer mononukleärer Zellen und dem Erhaltungszustand der Tumorzellen beobachtet. Darüber hinaus wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Anteil zytolytischer Zellen an den mononukleären Zellen und der Häufigkeit des Tumorzellnachweises gesehen.

Allein anhand der Morphologie der Tumorzellen im Liquorpräparat konnte jedoch keine Aussage bezüglich der Zugehörigkeit eines Tumors zu einer bestimmten Tumorentität getroffen werden. Ähnliches gilt für die Prognose. Hier konnte lediglich für Pineoblastome eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Auftreten von Verbänden im Liquorpräparat und einem erhöhten Rezidivrisiko der Patienten beobachtet werden. Des Weiteren scheint die Prognose der Tumorpatienten rein denominativ indirekt mit dem Erhaltungszustand der malignen Zellen im Präparat zu korrelieren. So wurde bei verbessertem Erhaltungszustand der Tumorzellen interessanterweise eine Abnahme der Mortalität verzeichnet.

Bezüglich des Einsatzes bildgebender Verfahren zeigte sich, dass zytologische und radiologische Detektionsmöglichkeiten einer Meningeose einander ergänzende Verfahren sind. Mit Hilfe zytologischer Methoden konnte, bezogen auf die Gesamthäufigkeit des initialen Meningeosenachweises, etwas häufiger eine Meningeose nachgewiesen werden als mit radiologischen Methoden. Dieser Unterschied erwies sich jedoch nicht als statistisch signifikant. Der Einsatz bildgebender Verfahren führte bei einem nicht zu vernachlässigenden Teil der Patienten zum Nachweis einer Meningeose, die nur mit Hilfe der Zytologie nicht erkennbar war. Diese Zunahme der Detektionsraten bei alleiniger Durchführung einer zytologischen Untersuchung im

Vergleich zur Kombination der beiden Verfahren erwies sich als statistisch signifikant. Der Vergleich radiologischer bzw. zytologischer Methoden bezüglich des Nachweises von Tumorabsiedlungen allgemein (radiologische / zytologische Meningeose und / oder solide Metastasen), ergab in der Gesamtschau der Entitäten statistisch signifikant höhere Detektionsraten der radiologischen Verfahren. Bei Medulloblastomen zeichnete sich hier lediglich eine Tendenz zugunsten höherer radiologischer Detektionsraten ab.

6 Literaturverzeichnis

1. Wakai, S., Toshimoto, A., Nagai, M. 1984. Congenital Brain Tumors. *Surg Neurol* 21: 597-609
2. Lee, D.-Y., Kim, Y.-M., Yoo, S.-J., Cho, B.-K., Chi, J.G., Kim, I.O., Wang, K.-C. 1999. *Child's Nerv Syst* 15: 197-201
3. Lannering, B., Marky, I., Nordborg, C. 1990. Brain Tumors in Childhood and Adolescence in West Sweden 1970-1984. *CANCER* 66: 604-609
4. Jooma, R., Hayward, R.D., Grant, D.N. 1984. Intracranial Neoplasms during the First Year of Life: Analysis of One Hundred Consecutive Cases. *Neurosurgery* 14: 31-41
5. Lisa M.DeAngelis, M.D. 2001. Brain Tumors. *N Engl J Med* 344: 114-123
6. Fujii, Y., Hongo, T., Hayashi, Y. 1994. Chromosome Analysis of Brain Tumors in Childhood. *Genes, Chromosomes & Cancer* 11: 205-215
7. Reed, U.C., Rosemberg, s., Gherpelli, J.L.D., Matushita, H., Machado de Almeida, G.G., Diament, A.J. 1993. Brain tumors in the First Two Years of Life: A Review of Forty Cases. *Pediatr Neurosurg* 19:180-185
8. Jellinger, K., Sunder-Plassmann, M. 1973. Connatal Intracranial Tumours. *Neuropädiatrie* 4 : 46-63
9. Horowitz, M.E., Mulhern, R.K., Kun, L.E., Kovnap, E., Sanford, R.A., Simmons, J., Hayes, A., Jenkins, J.J. 1988. Brain Tumors in the Very Young Child. *Cancer* 61: 428-434
10. Kühl, J. Interdisziplinäre Behandlung von Medulloblastom und PNET. *Klinische Onkologie '94/'95*: 16-23
11. Rickert, C.H., Probst-Cousin, S., Gullotta, F. 1997. Primary intracranial neoplasms of infancy and early childhood. *Child's Nerv Syst* 13: 507-513
12. Mathew, P., Look, T., Luo, X., Ashmun, R., Nash, R., Gajjar, A., Walter, A., Kun, L., Heidemann, R.L. 1996. DNA Index of Glial Tumors in Children: Correlation with Tumor Grade and Prognosis. *CANCER* 78: 881-886
13. Yang, H.J., Nam, D.H., Wang, K.-C., Kim, Y.M., Chi, J.G., Cho, B.-K. 1999. Supratentorial primitive neuroectodermal tumor in children: clinical features, treatment outcome and prognostic factors. *Child's Nerv Syst* 15: 377-383

14. Haddad, S.F., Menezes, A.H., Bell, W.E., Godersky, J.C., Afifi, A.K., Bale, J.F. 1991. Brain Tumors occurring before 1 Year of Age. *Neurosurgery* 29: 8-13
15. Girschick, H.J., Klein, R., Scheurlen, W.G., Kühl, J. 2001. Cytogenetic and Histopathologic Studies of Congenital Supratentorial Primitive Neuroectodermal Tumors: A Case Report. *Pathology Oncology Research* 7: 67-71
16. Pollack, I.F., Finkelstein, S., Woods, J., Burnham, J., Holmes, E., Hamilton, R.L., Yates, A.J., Boyett, J.M., Finlay, J.L., Sposto, R. 2002. Expression of p53 and Prognosis in Children with Malignant Gliomas. *N Engl J Med* 346: 420-427
17. Pollack, I.F. 1994. Current Concepts: Brain Tumors in Children. *The New England Journal of Medicine* 331:1500-1507
18. Packer, R.J., Finlay, J.L. 1988. Medulloblastoma: Presentation, Diagnosis and Management. *Oncology* 2: 35-49
19. Kellie, S.J., Kovnar, E.H., Kun, L.E., Horowitz, M.E., Heideman R.L., Douglass, E.C., Langston, J.W., Sanford, R.A., Jenkins, J.J., Fairclough, D.L., Ogle, L. 1992. Neuraxis Dissemination in Pediatric Brain Tumors. *CANCER* 69: 1061-1066
20. Hirntumorprotokoll der Arbeitsgruppe für Hirntumoren. HIT 1991
21. Hirntumorprotokoll der Arbeitsgruppe für Hirntumoren. HIT-SKK 1992
22. Hirntumorprotokoll der Arbeitsgruppe für Hirntumoren. HIT 2000: 10-16
23. Schröder, R., Lorenzen, J., Ostertag, H., Ortmann, M., Hansmann, M.-L. 1995. Extraneurale Metastasierung von Hirn- und Rückenmarkstumoren. *Pathologe* 16: 223-229
24. Yu, I-T., Ho, D.M., Wong, T.-T., Liu, H.-C. 1990. Congenital cerebral primitive neuroectodermal tumor with astrocytic differentiation and extracranial metastases. *Child's Nerv Syst* 6: 179-182
25. Di Rocco, C., Iannelli, A., Papacci, F., Tamburrini, G. 1997. Prognosis of medulloblastoma in infants. *Child's Nerv Syst* 13: 388-396
26. Kleihues, P., Cavenee, W.K. 2000. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics. *Tumours of the Nervous System*: 129-137
27. Scheurlen, W., Sörensen, N., Roggendorf, W., Kühl, J. 1996. Molecular analysis of medulloblastomas occurring simultaneously in monozygotic twins. *Eur J Pediatr* 155: 880-884

28. Giangaspero, F., Chieco, P., Ceccarelli, C., Lisignoli, G., Pozzuoli, R., Gambacorta, M., Rossi, G., Burger, R.C. 1991. "Desmoplastic" versus "classic" medulloblastoma: comparison of DNA content, histopathology and differentiation. *Virchows Archiv A Pathol Anat* 418: 207-214
29. Janss, A.J., Yachnis, A.T., Silber, J.H., Trojanowski, J.Q., Lee, V.M.-J., Sutton, L.N., Perilongo, G., Rorke, L.B., Philips, P.C. 1996. Glial Differentiation Predicts Poor Clinical Outcome in Primitive Neuroectodermal Brain Tumors. *Annals of Neurology* 39: 481-489
30. Kleihues, P., Cavenee, W.K. 2000. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics. *Tumours of the Nervous System*: 141-144
31. Dirks, P.B., Harris, L., Hoffman, H.J., Humphreys, R.P., Drake, J.M., Rutka, J.T. 1996. Supratentorial primitive neuroectodermal tumors in children. *Journal of Neuro-Oncology* 29: 75-84
32. Kleihues, P., Cavenee, W.K. 2000. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics. *Tumours of the Nervous System*: 116-118
33. Kleihues, P., Cavenee, W.K. 2000. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics. *Tumours of the Nervous System*: 72-76
34. Kleihues, P., Cavenee, W.K. 2000. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics. *Tumours of the Nervous System*: 76-77

7 Bilderanhang

7.1 Erläuterungen zu den Bildern

7.1.1 Zytologische Varianten von Medulloblastomen

- Bild 1: Pappenheim-Färbung, 2400x, blastäre Tumorzellen mit sehr kleiner Plasma-Kern-Relation (1,0)
- Bild 2: Pappenheim-Färbung, 1700x, gelappter Zellkern der Tumorzelle
- Bild 3: Pappenheim-Färbung, 1000x, Nachweis einer Mitose
- Bild 4: Pappenheim-Färbung, 1000x, stark gelappte Kerne der Tumorzellen entsprechend einem Atypiegrad von „drei“
- Bild 5: Pappenheim-Färbung, 1500x, zweikernige Tumorzelle
- Bild 6: Pappenheim-Färbung, 2200x, Tumorzellverband, davon eine maligne Zelle mit intrazytoplasmatischem Einschluss (→)
- Bild 7: Pappenheim-Färbung, 1300x, sehr stark entdifferenzierte Tumorzellen (Atypiegrad 3)
- Bild 8: Pappenheim-Färbung, 1000x, vakuolisierte Tumorzellen im Verband, Mitose (→)

7.1.2 Zytologische Varianten von Ependymomen Grad III

- Bild 9: Pappenheim-Färbung, 1800x, Tumorzelle mit relativ großer Plasma-Kern-Relation (1,7)
- Bild 10: Pappenheim-Färbung, 2300x, maligne Zelle mit gelapptem Zellkern
- Bild 11: Pappenheim-Färbung, 2200x, Verband, gelappter Zellkern, wenig Zytoplasma
- Bild 12: Pappenheim-Färbung, 3500x, Tumorzellverband

7.1.3 Zytologische Varianten von Pineoblastomen

- Bild 13: Pappenheim-Färbung, 2300x, Tumorzellverband aus relativ kleinen, blastären Zellen

Bild 14: Pappenheim-Färbung, 2000x, doppelkernige Zelle, größere Plasma-Kern-Relation (1,5)

Bild 15: Pappenheim-Färbung, 2100x, Tumorzellverband

Bild 16: Pappenheim-Färbung, 2300x, Tumorzellverband

7.1.4 Zytologische Varianten von PNETs

Bild 17: Pappenheim-Färbung, 1000x, Tumorzellverband und einzelne maligne Zellen

Bild 18: Pappenheim-Färbung, 1500x, sehr große Zellen mit hoher Plasma-Kern-Relation (durchschnittlich 2,0), Fixationsartefakt „Schrumpfung“

Bild 19: Pappenheim-Färbung, 1300x, große vakuolisierte Tumorzellen

Bild 20: Pappenheim-Färbung, 1200x, mehrkernige Tumorzellen

7.1.5 Beispiele verschiedener Plasma-Kern-Relationen in der Auswertung

Bild 21: Pappenheim-Färbung, 2400x, Medulloblastomzellen, Plasma-Kern-Relation entspricht in etwa dem Wert von 1,0

Bild 22: Pappenheim-Färbung, 3300x, Pineoblastomzelle, Plasma-Kern-Relation entspricht in etwa dem Wert von 1,1

Bild 23: Pappenheim-Färbung, 2400x, Medulloblastomzelle, Plasma-Kern-Relation entspricht in etwa dem Wert von 1,15

Bild 24: Pappenheim-Färbung, 2200x, Medulloblastomzellen, Plasma-Kern-Relation entspricht in etwa dem Wert von 1,35

Bild 25: Pappenheim-Färbung, 3500x, Ependymom-Grad III-Zellen mit unterschiedlicher Plasma-Kern-Relation, man erhält hier einen mittleren Wert von etwa 1,4

Bild 26: Pappenheim-Färbung, 1800x, Ependymom-Grad III-Zelle, Plasma-Kern-Relation entspricht in etwa dem Wert von 1,7

Bild 27: Pappenheim-Färbung, 2400x, Medulloblastomzelle, Plasma-Kern-Relation entspricht in etwa dem Wert von 2,0

Bild 28: Pappenheim-Färbung, 1500x, PNET-Zellen, Plasma-Kern-Relation entspricht in etwa dem Wert von 2,1

7.1.6 Darstellung einiger Mitosen

Bild 29-32: Pappenheim-Färbung, 1000x, Darstellung von Mitosen in Liquorpräparaten verschiedener Medulloblastome

7.1.7 Darstellung verschiedener Verbände

Bild 33: Pappenheim-Färbung, 3500x, kleiner Verband aus Medulloblastomzellen

Bild 34: Pappenheim-Färbung, 2000x, Tumorzellverband eines Medulloblastoms

Bild 35: Pappenheim-Färbung, 670x, großer, sehr gut erhaltener Tumorzellverband eines Medulloblastoms mit Mitosen (→)

Bild 36: Pappenheim-Färbung, 500x, großer Tumorzellverband eines Medulloblastoms mit nur randständig gut erhaltenen malignen Zellen

7.1.8 Beispiele für Tumorzellen mit unterschiedlicher Kernanzahl pro maligner Zelle

Bild 37: Pappenheim-Färbung, 2900x, Medulloblastomzelle mit einem Zellkern

Bild 38: Pappenheim-Färbung, 2100x, Pineoblastomzellen mit je einem Zellkern

Bild 39: Pappenheim-Färbung, 2000x, Pineoblastomzelle mit zwei Zellkernen

Bild 40: Pappenheim-Färbung, 1800x, PNET-Zellen mit mehreren Zellkernen

7.1.9 Beispiele für unterschiedliche Nukleolenanzahl pro Tumorzellkern

Bild 41: Pappenheim-Färbung, 3300x, Medulloblastomzellen mit unterschiedlicher Nukleolenanzahl pro Tumorzellkern

Bild 42: Pappenheim-Färbung, 2700x, Medulloblastomzellen mit unterschiedlicher Nukleolenanzahl pro Tumorzellkern

7.1.10 Darstellung unterschiedlicher Kernatypiegrade

Bild 43: Pappenheim-Färbung, 3400x, blastär wirkende Medulloblastomzellen mit rundlichem Zellkern entsprechend einem Atypiegrad von „eins“ bis „zwei“

Bild 44: Pappenheim-Färbung, 670x, Medulloblastomzellen mit gleichmäßigen Zellkernen entsprechend einem Kernatypiegrad von „zwei“

- Bild 45: Pappenheim-Färbung, 1000x, Medulloblastomzellen mit unregelmäßiger geformten aber nicht gelappten Zellkernen entsprechend einem Kernatypiegrad von „zwei“
- Bild 46: Pappenheim-Färbung, 3400x, Zellen eines Ependymom Grad III mit gelapptem Zellkern entsprechend einem Kernatypiegrad von („zwei“ bis) „drei“
- Bild 47: Pappenheim-Färbung, 3100x, Medulloblastomzelle entsprechend einem Kernatypiegrad von „drei“
- Bild 48: Pappenheim-Färbung, 1000x, Medulloblastomzellen entsprechend einem Kernatypiegrad von „zwei“ (\Rightarrow) bzw. „drei“ (\rightarrow)
- Bild 49: Pappenheim-Färbung, 2900x, Medulloblastomzelle entsprechend einem Kernatypiegrad von „drei“
- Bild 50: Pappenheim-Färbung, 1700x, stark entdifferenzierte Medulloblastomzellen mit kleeblattförmigen Zellkernen entsprechend einem Kernatypiegrad von „drei“

7.1.11 Immunzytologische Färbungen

- Bild 51: NSE-Färbung, 3300x, Medulloblastomzellen
- Bild 52: NSE-Färbung, 1300x, Medulloblastomzellen
- Bild 53: NSE-Färbung, 1000x, Medulloblastomzellen
- Bild 54: NSE-Färbung, 1000x, Medulloblastomzellen

7.1.12 Darstellung verschiedener Erhaltungszustände der Tumorzellen

- Bild 55: Pappenheim-Färbung, 1700x, sehr gut erhaltene Medulloblastomzelle mit klar abgrenzbarem Zellkern- bzw. Zytoplasmarand und intakter nukleärer sowie zytoplasmatischer Struktur entsprechend einem Erhaltungszustand von eins
- Bild 56: Pappenheim-Färbung, 3200x, gut erhaltene Pineoblastomzellen entsprechend einem Erhaltungszustand von zwei, Kern- bzw. Zytoplasmagrenzen sind nicht immer klar erkennbar
- Bild 57: Pappenheim-Färbung, 2000x, Medulloblastomzellen mit deutlich veränderter zellulärer Struktur entsprechend einem Erhaltungszustand von drei

Bild 58: Pappenheim-Färbung, 1000x, Medulloblastomzellen mit schwer abgrenzbaren Zellrändern entsprechend einem Erhaltungszustand von vier

Bild 59: Pappenheim-Färbung, 1400x, Medulloblastomzellen mit kaum bestimmbar Zellgrenzen und weiterer Verschlechterung der nukleären Struktur entsprechend einem Erhaltungszustand von fünf

Bild 60: Pappenheim-Färbung, 1900x, Medulloblastomzellen mit völlig aufgelöst wirkender Kernstruktur entsprechend einem Erhaltungszustand von sechs

7.1.13 Beispiele für Präparate mit zytolytischen mononukleären Zellen

Bild 61: Pappenheim-Färbung, 500x, Tumorzellverband mit einer zytolytischen Zelle rechts

Bild 62-63: Pappenheim-Färbung, 500x, Tumorzellverband in der Bildmitte und mehrere zytolytische Zellen in der Peripherie

Bild 64: Pappenheim-Färbung, 400x, Tumorzellverband in der Bildmitte und sehr viele zytolytische Zellen in der Peripherie

Zytologische Varianten von Medulloblastomen

Bild 1

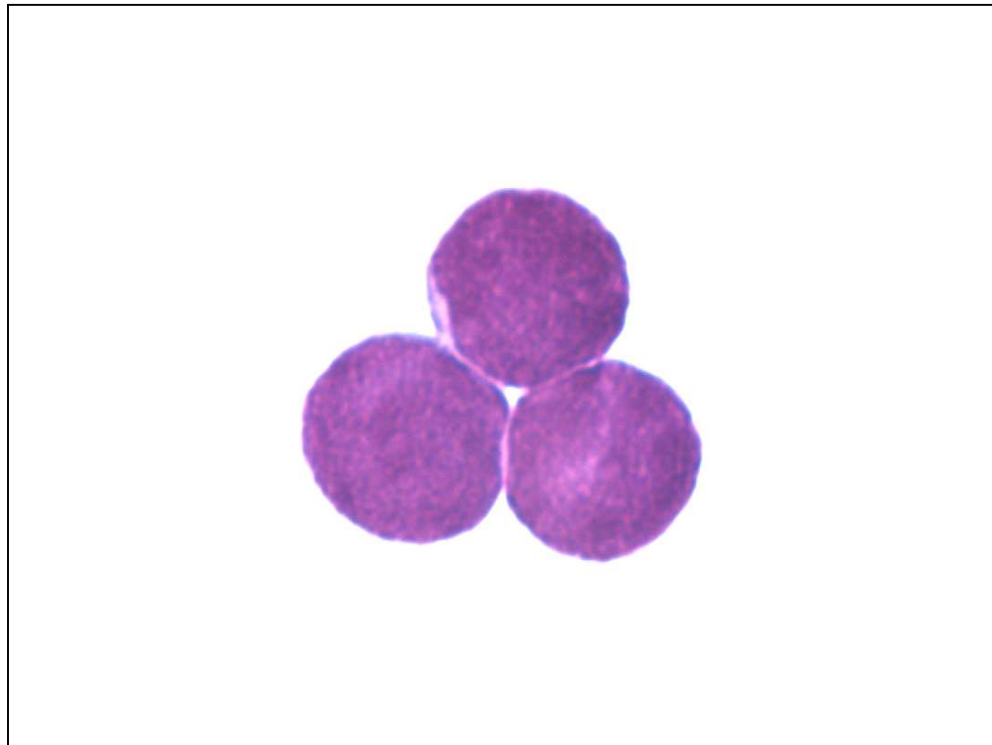
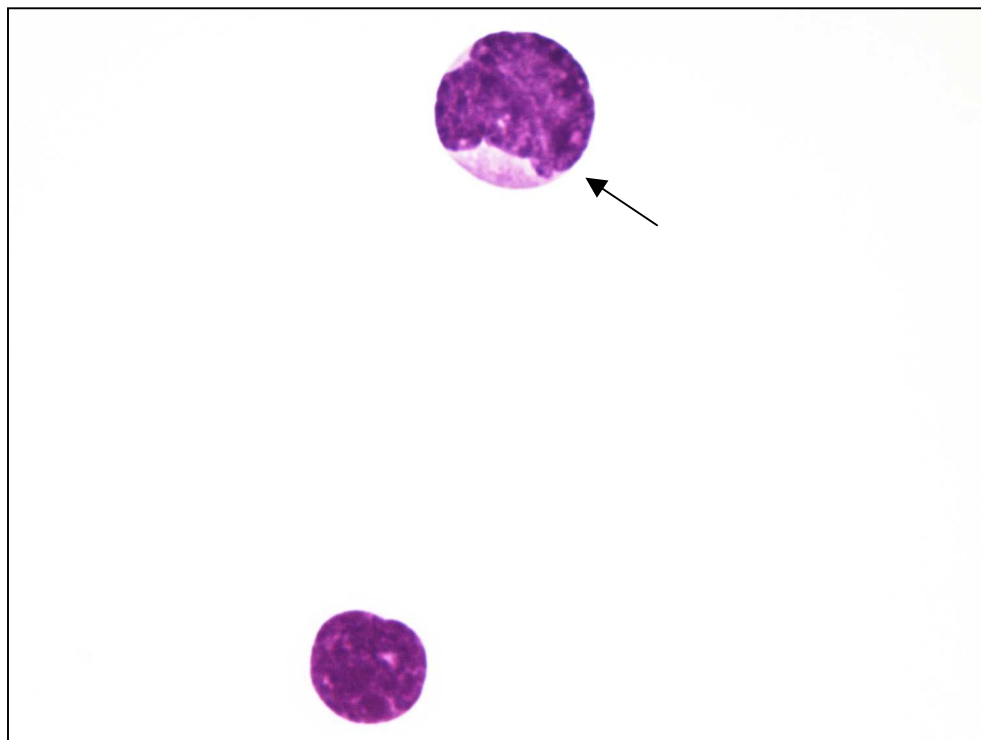


Bild 2



Zytologische Varianten von Medulloblastomen

Bild 3

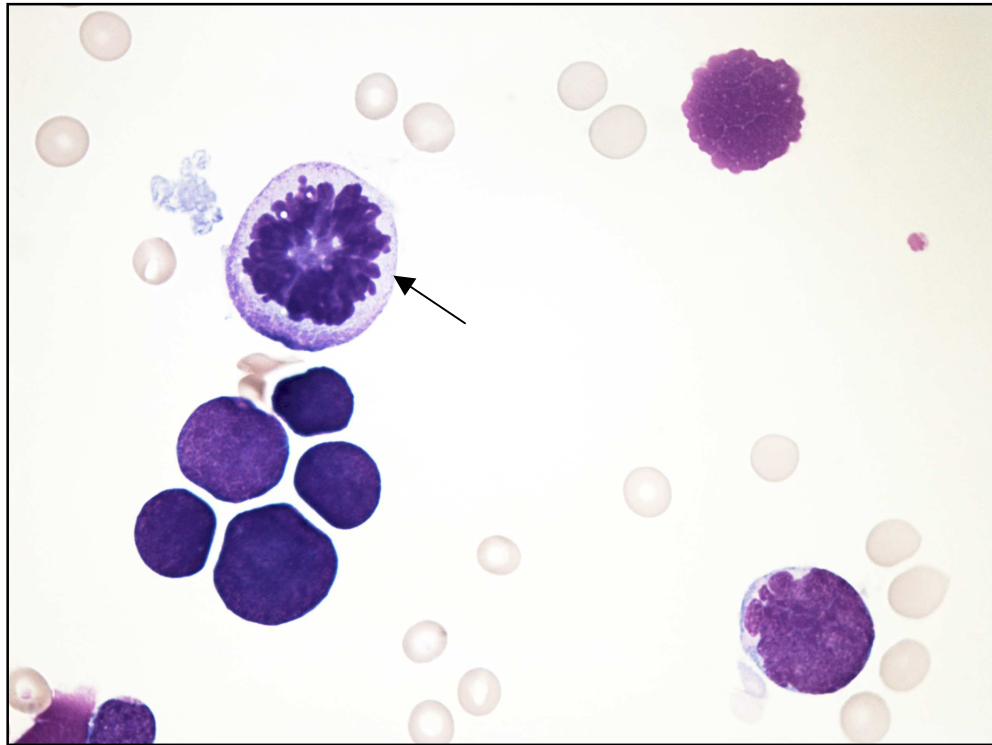
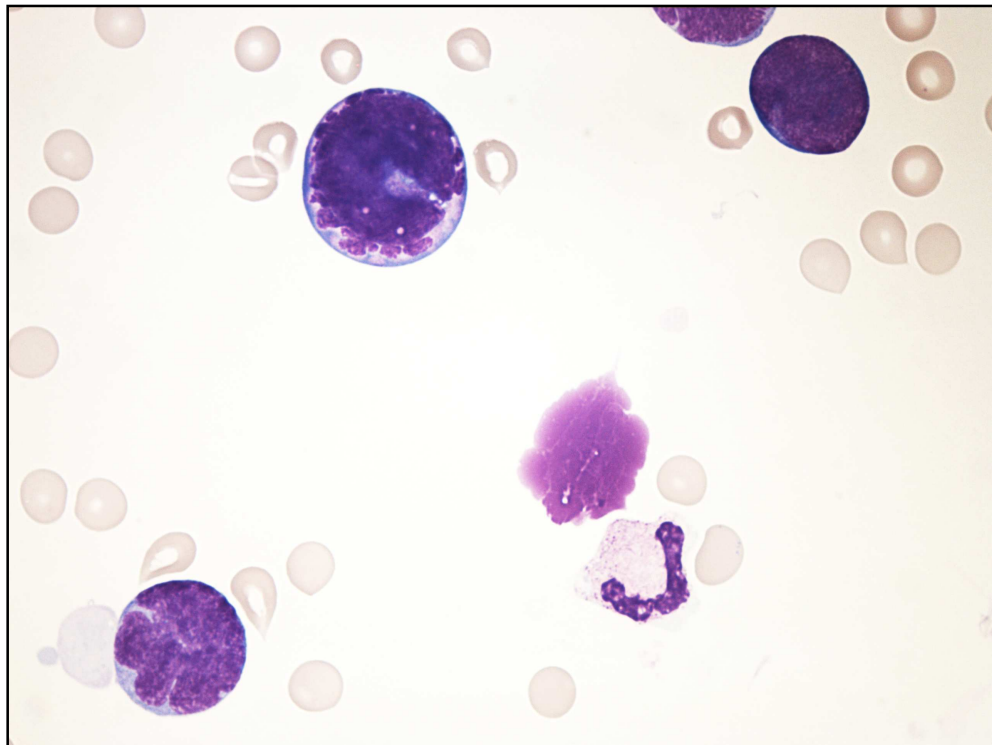


Bild 4



Zytologische Varianten von Medulloblastomen

Bild 5

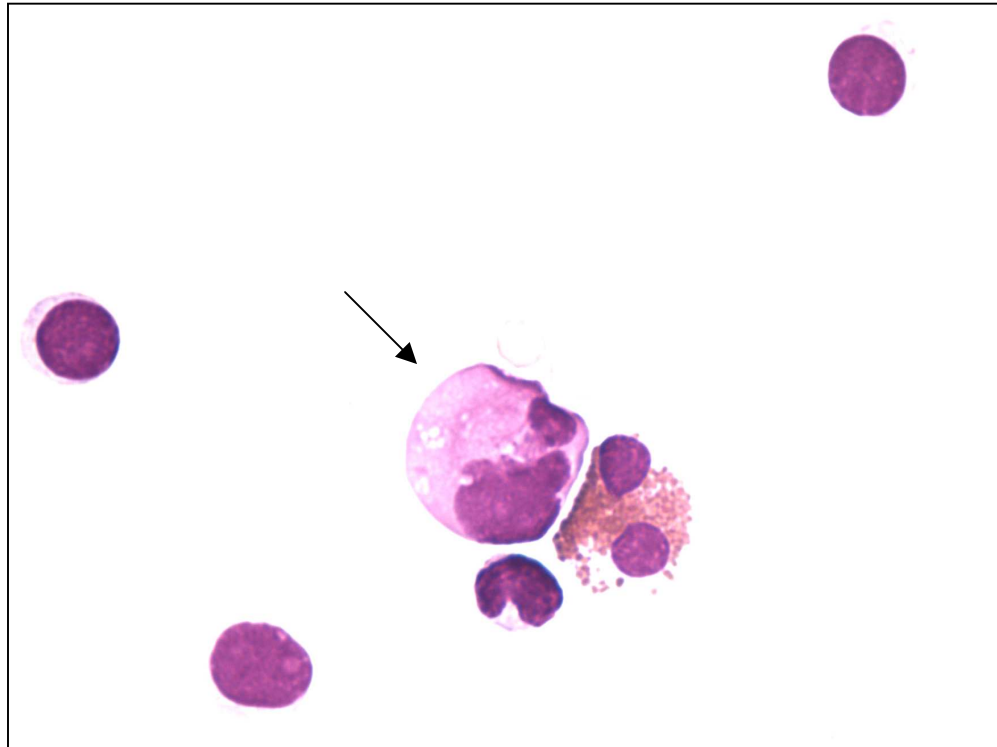
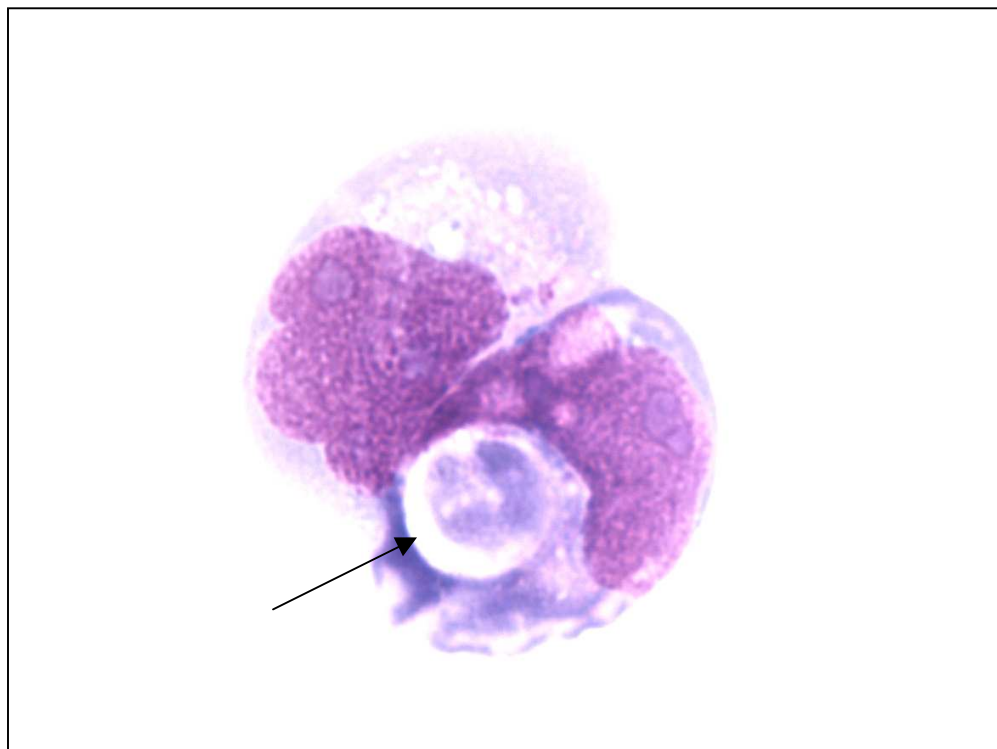


Bild 6



Zytologische Varianten von Medulloblastomen

Bild 7

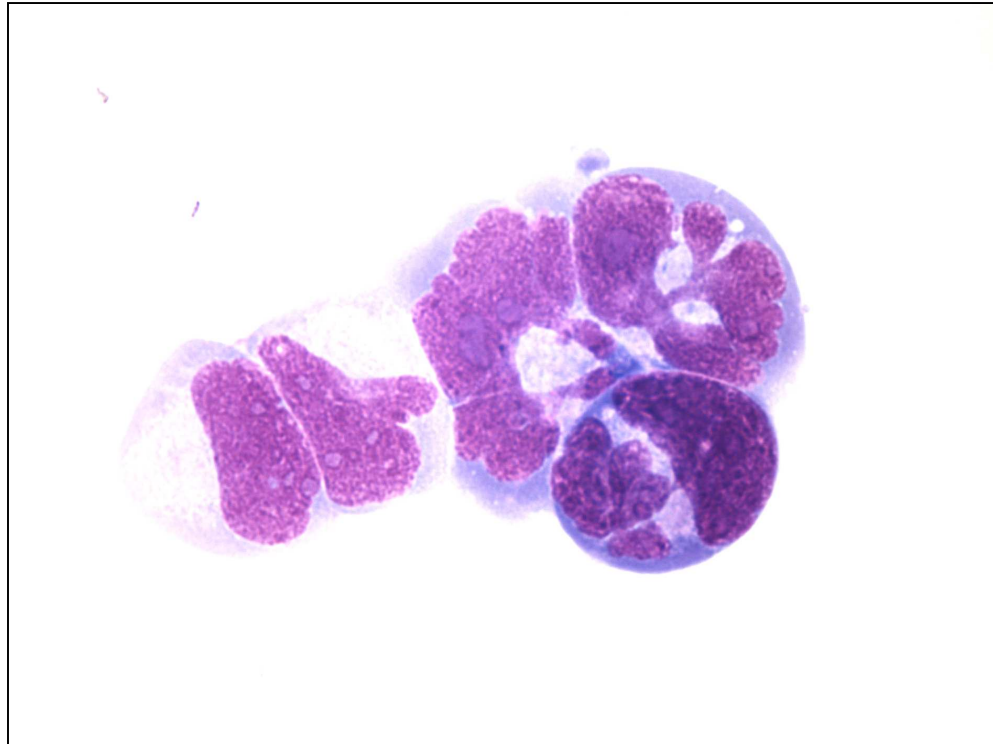
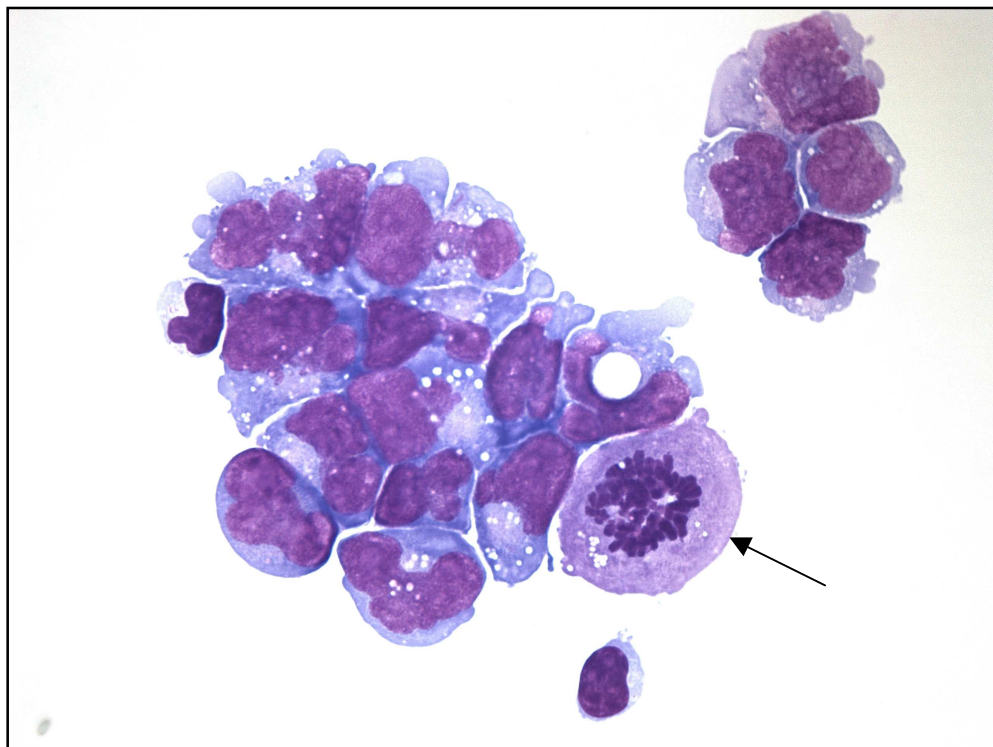


Bild 8



Zytologische Varianten von Ependymomen Grad III

Bild 9

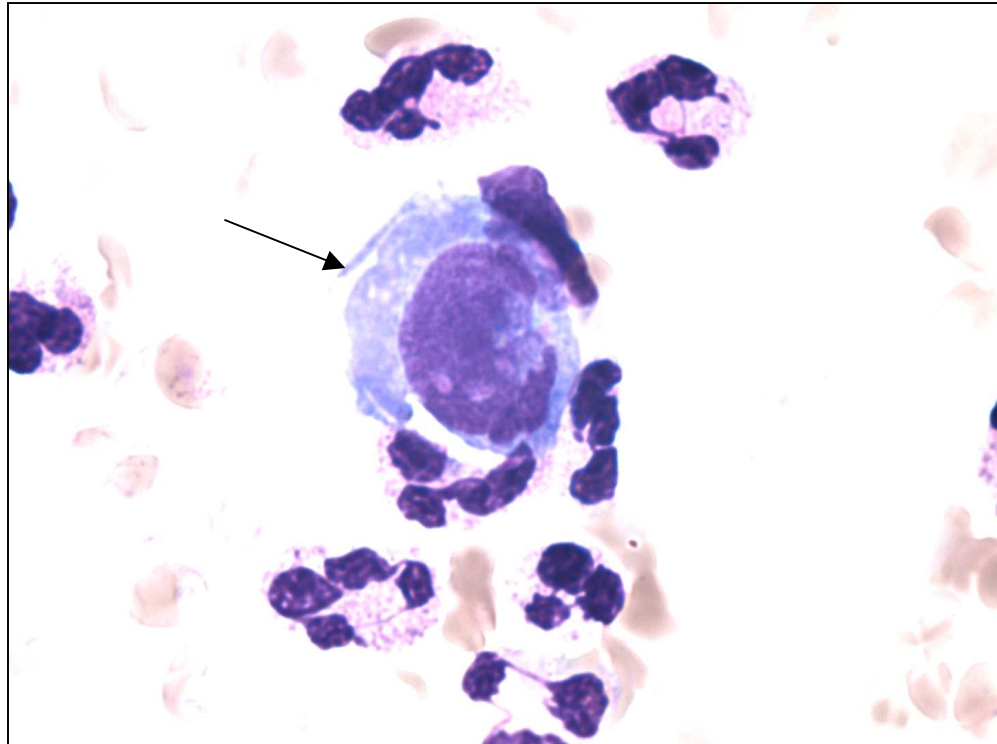
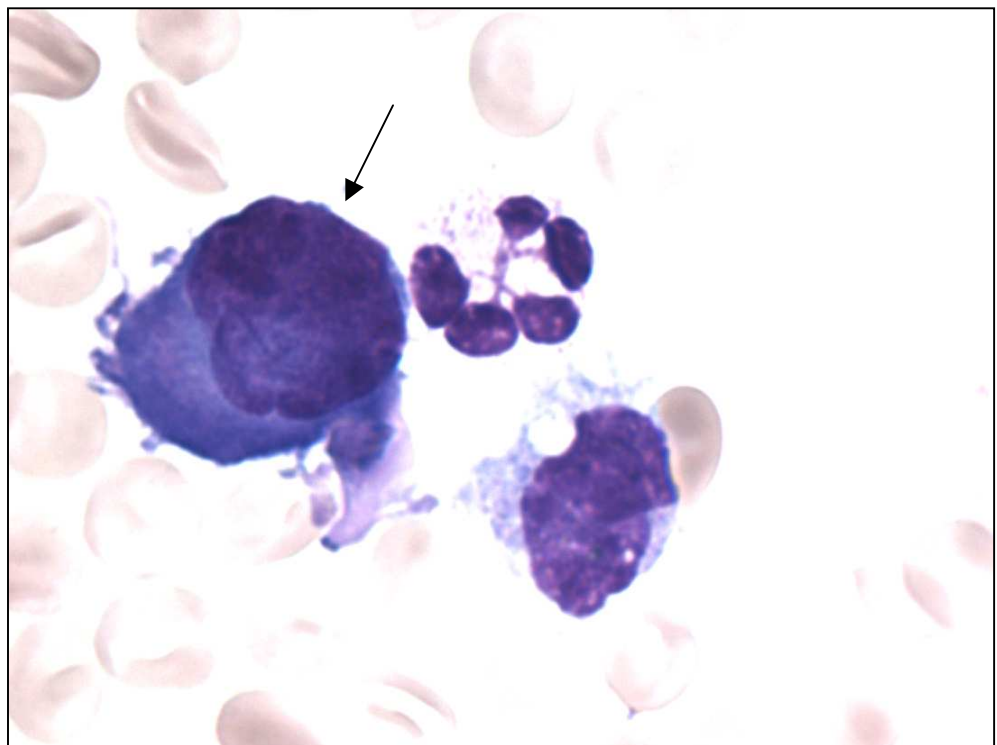


Bild 10



Zytologische Varianten von Ependymomen Grad III

Bild 11

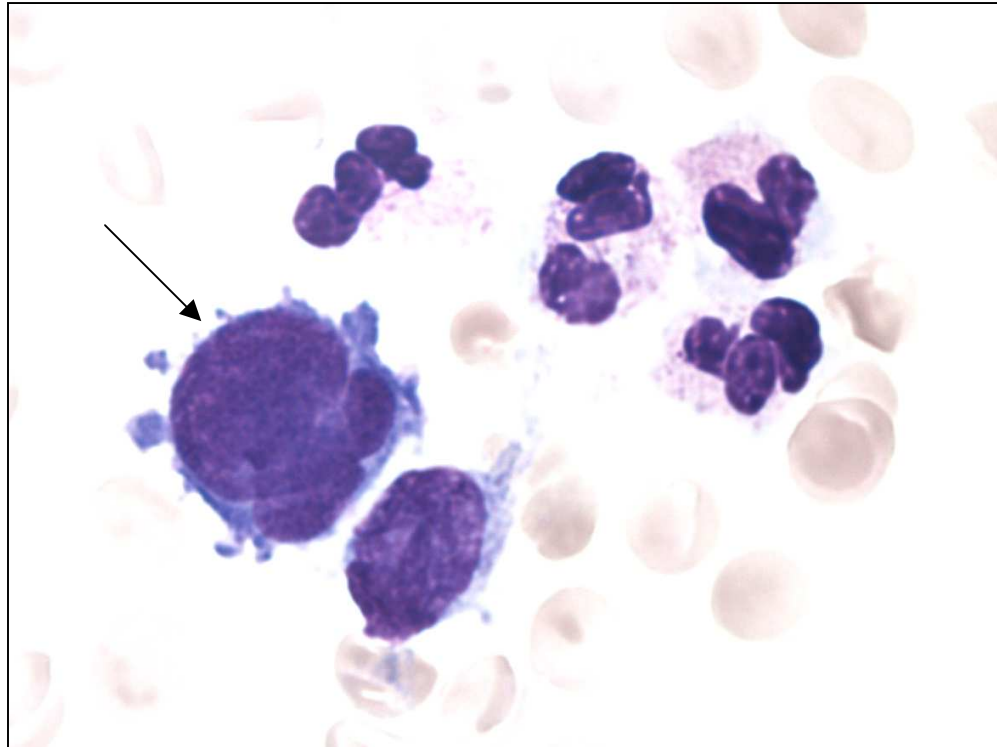
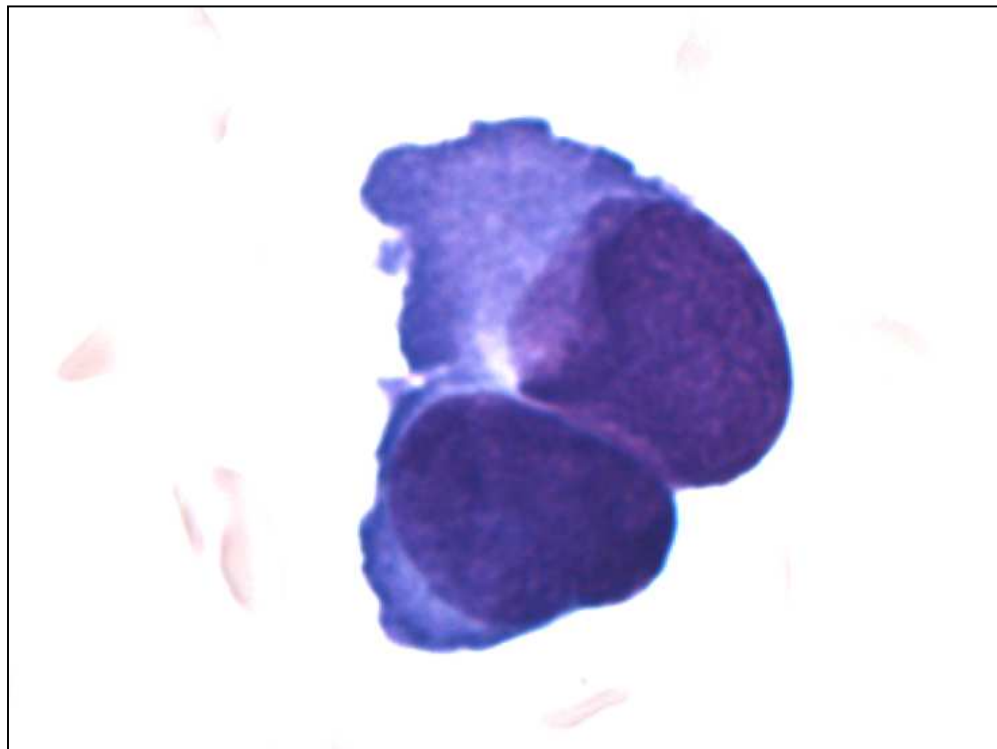


Bild 12



Zytologische Varianten von Pineoblastomen

Bild 13

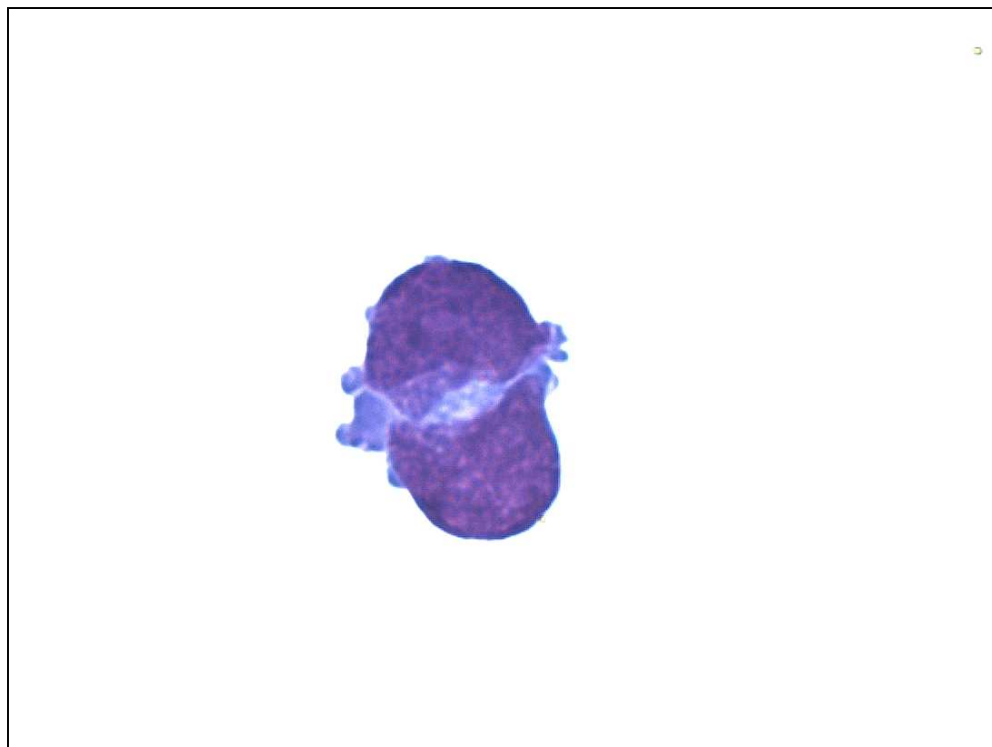
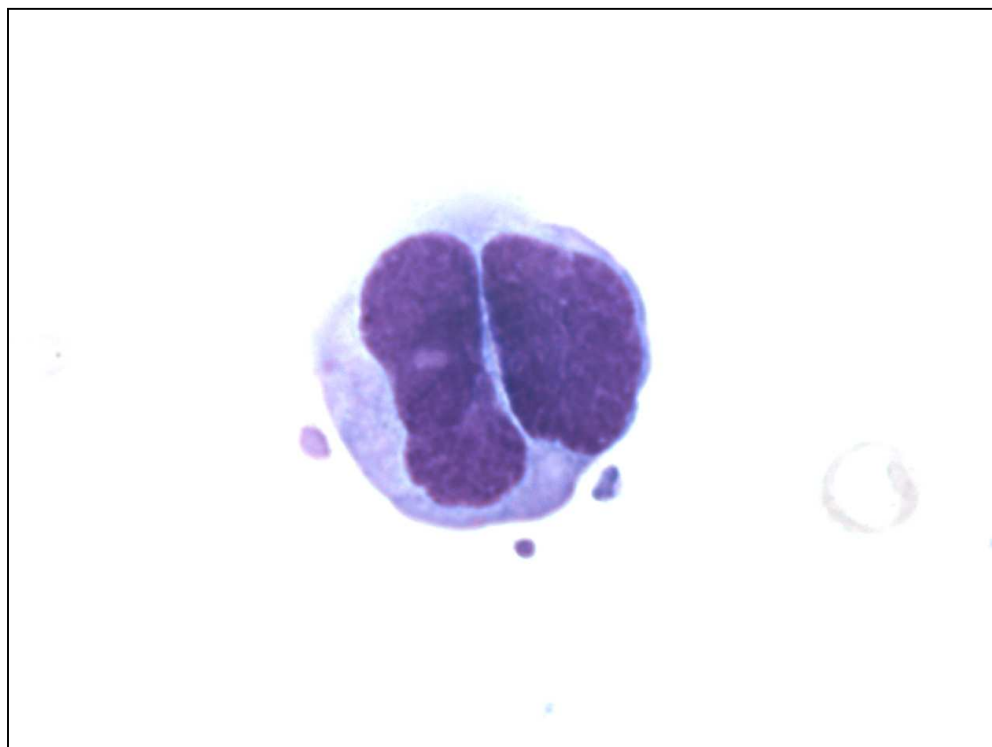


Bild 14



Zytologische Varianten von Pineoblastomen

Bild 15

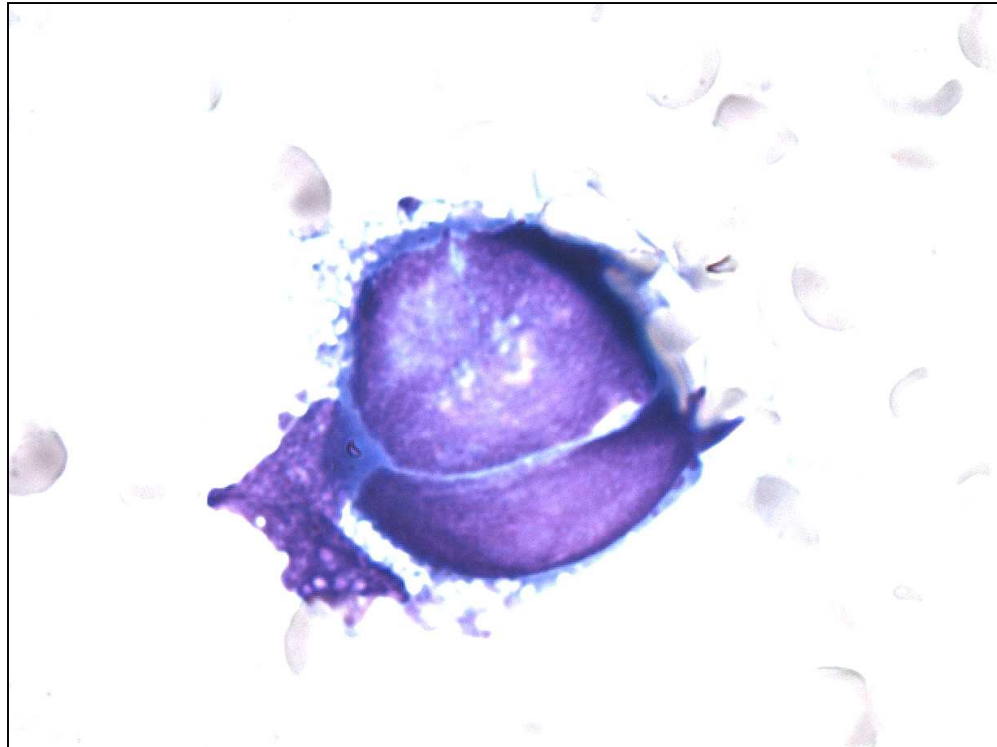
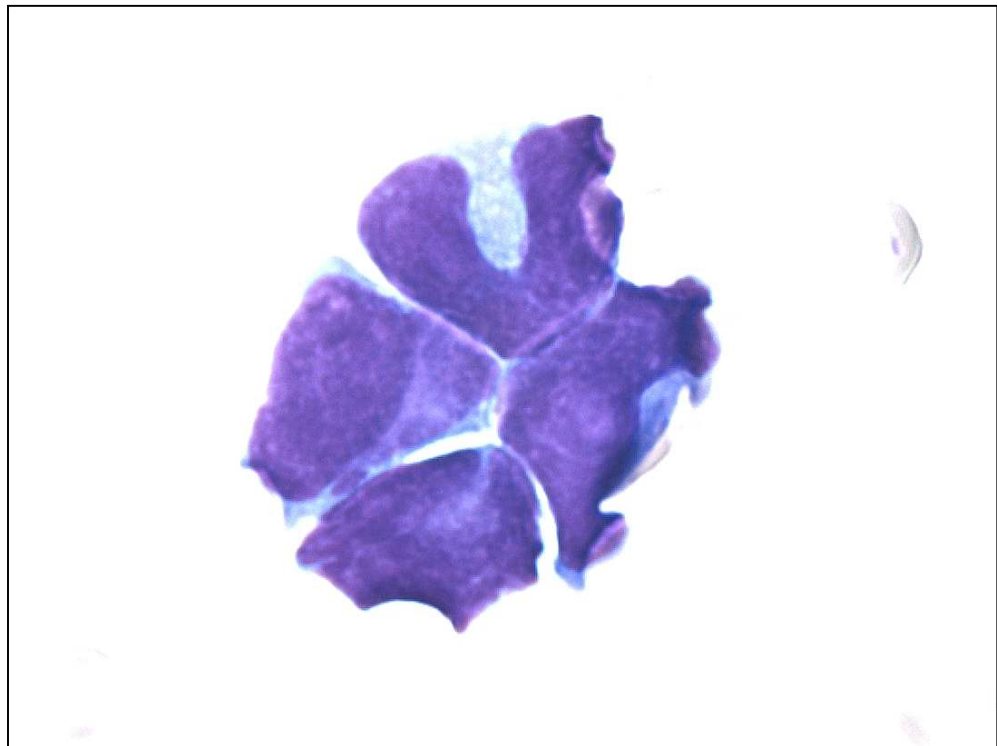


Bild 16



Zytologische Varianten von PNETs

Bild 17

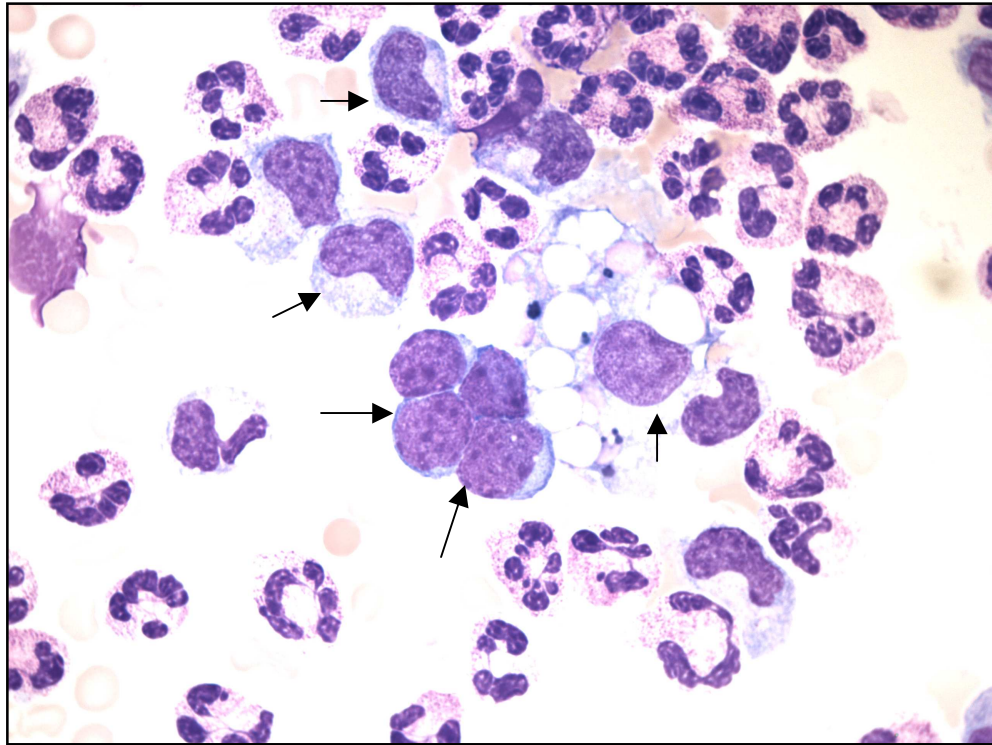
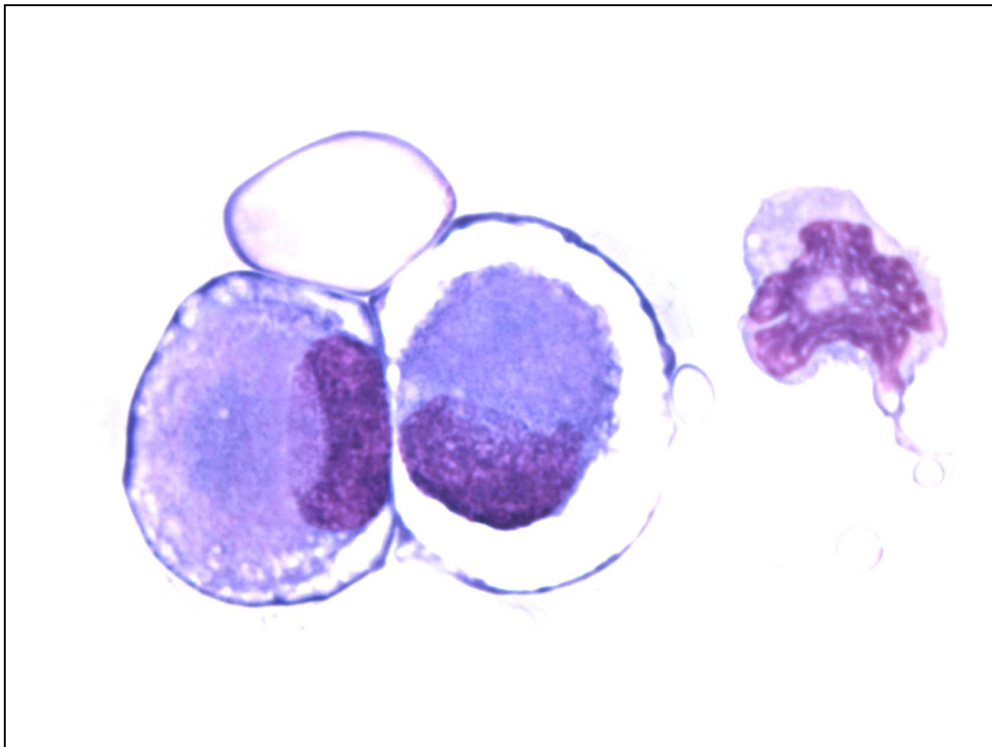


Bild 18



Zytologische Varianten von PNETs

Bild 19

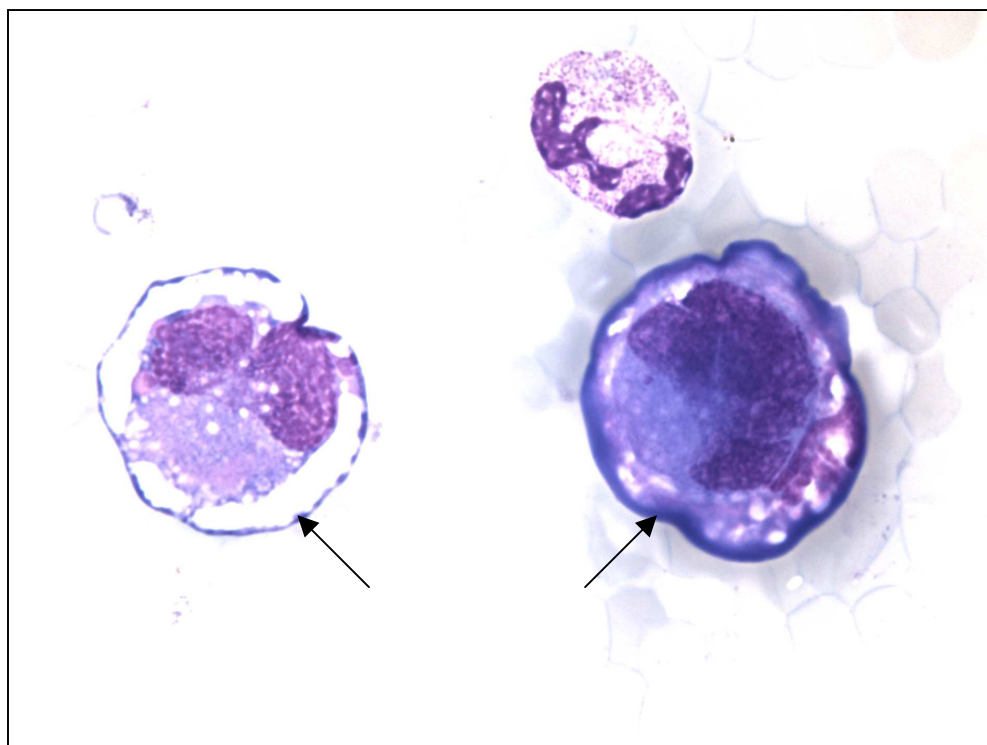
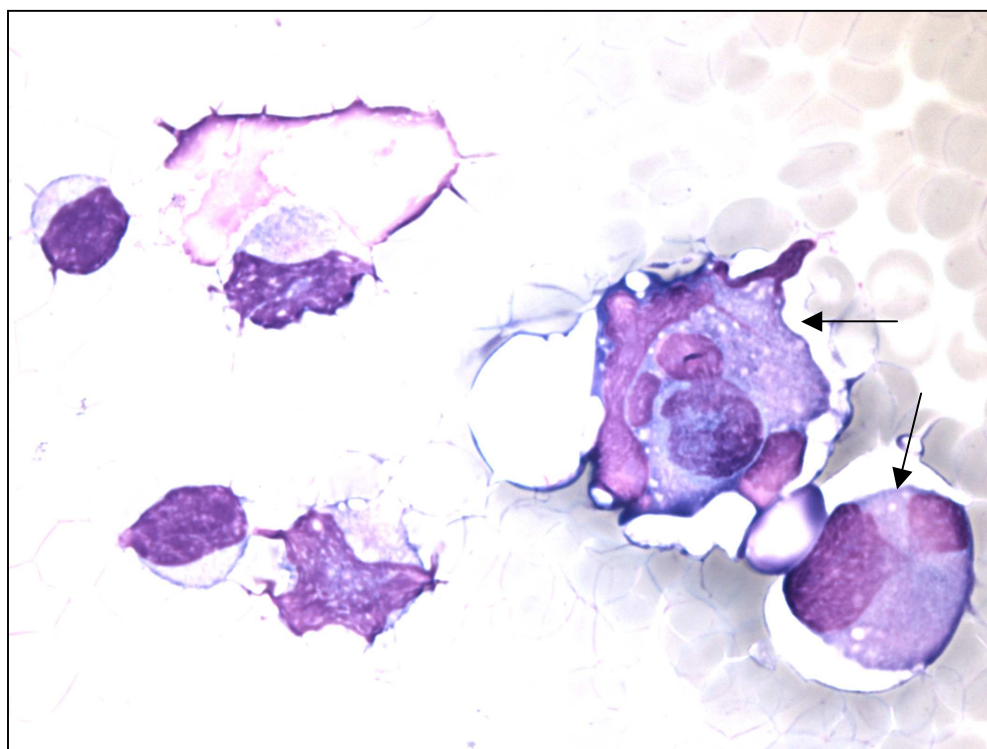


Bild 20



Beispiele verschiedener Plasma-Kern-Relationen in der Auswertung

Bild 21

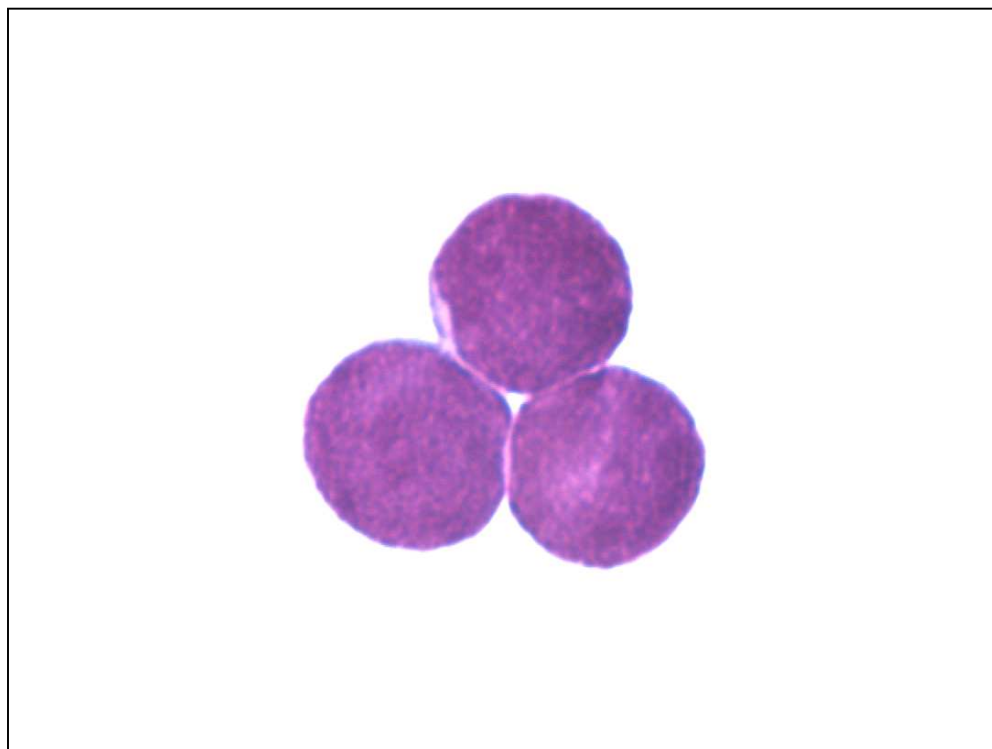
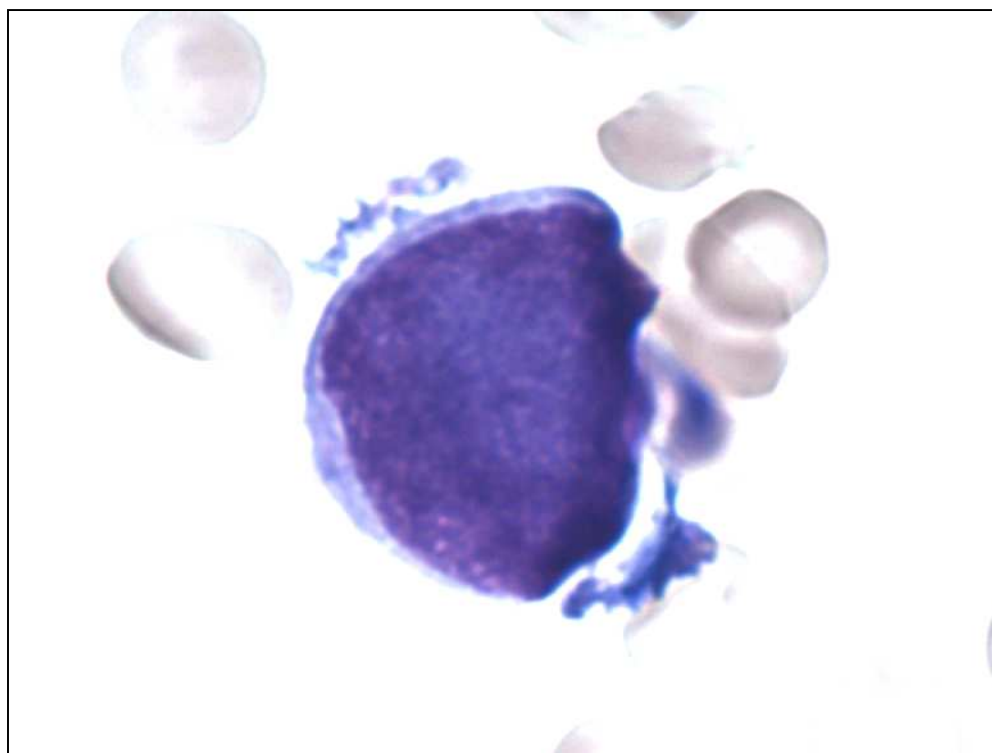


Bild 22



Beispiele verschiedener Plasma-Kern-Relationen in der Auswertung

Bild 23

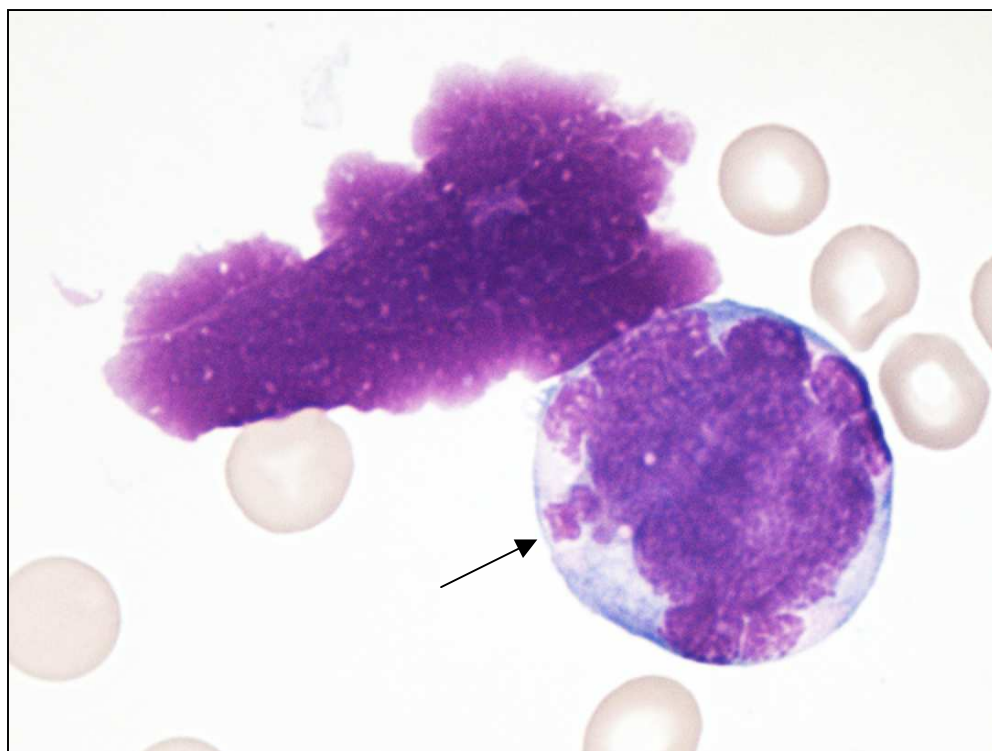
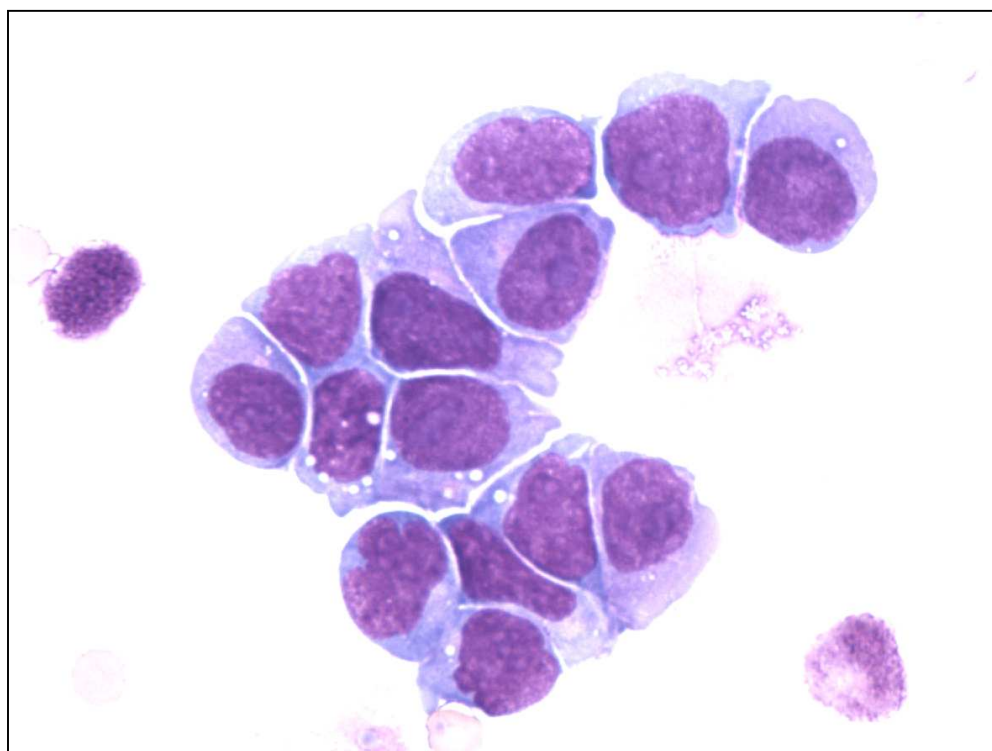


Bild 24



Beispiele verschiedener Plasma-Kern-Relationen in der Auswertung

Bild 25

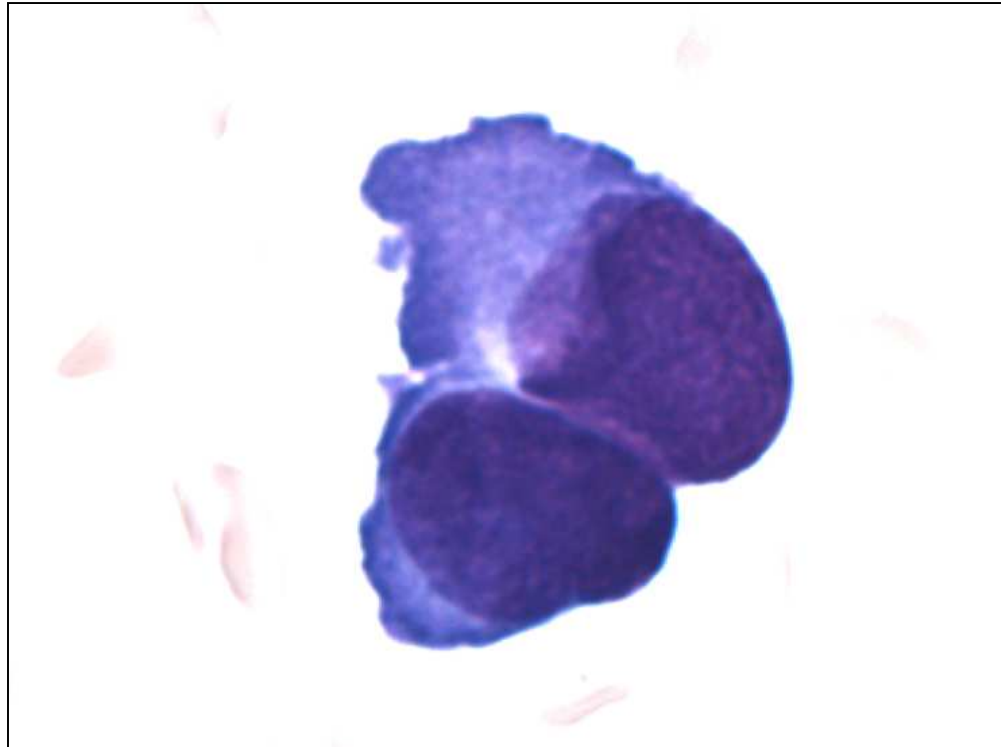
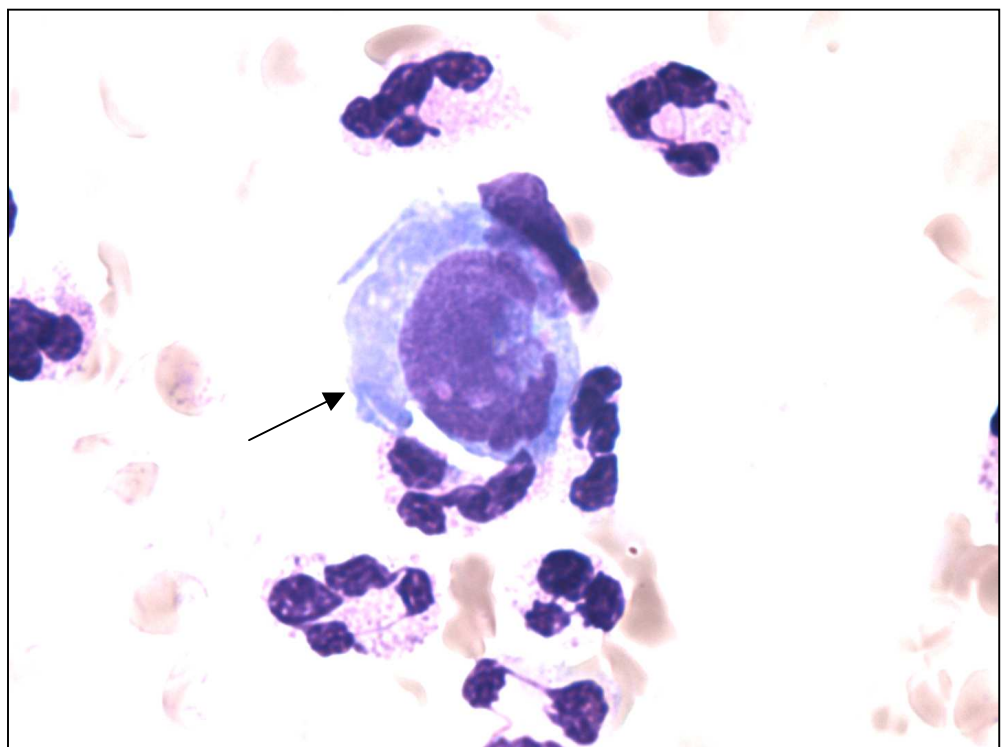


Bild 26



Beispiele verschiedener Plasma-Kern-Relationen in der Auswertung

Bild 27

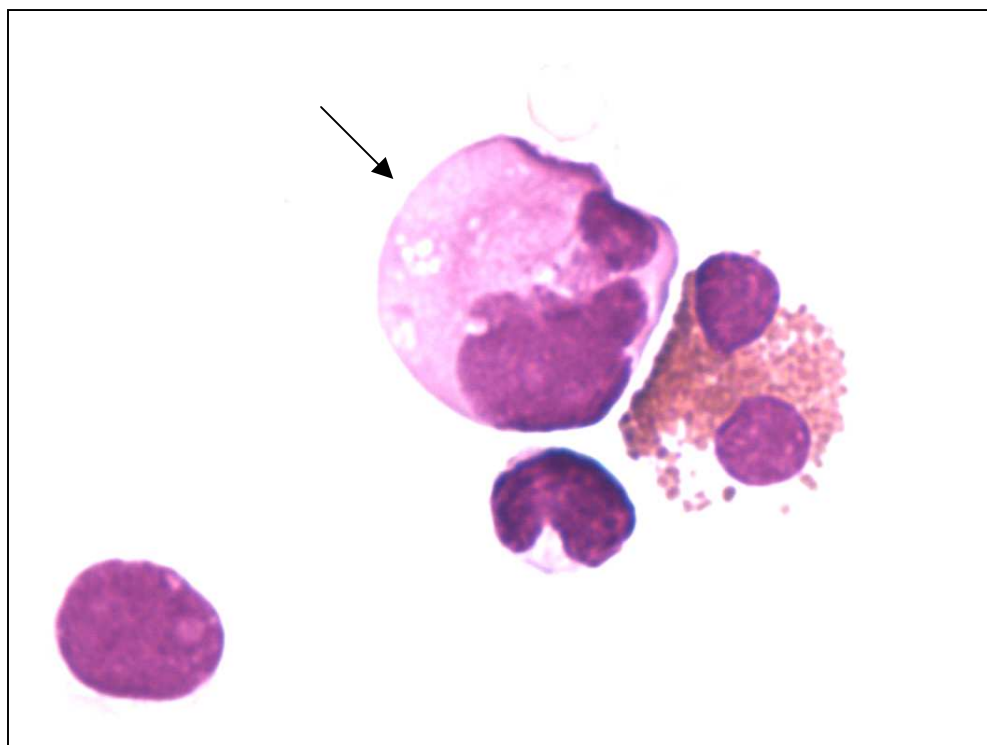
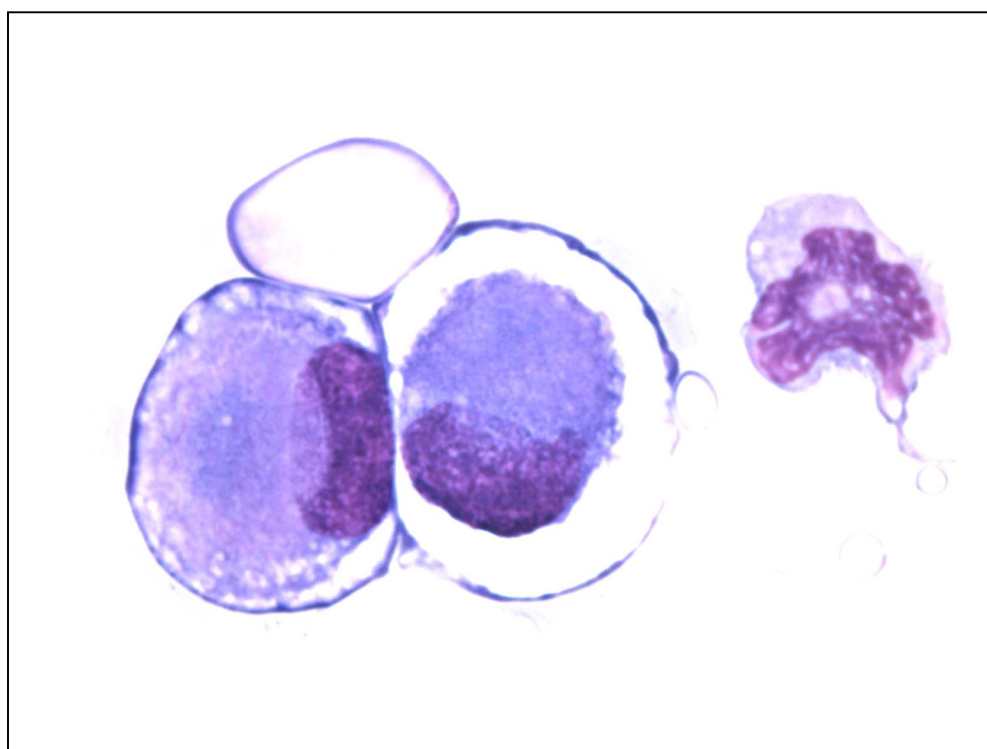


Bild 28



Darstellung einiger Mitosen

Bild 29

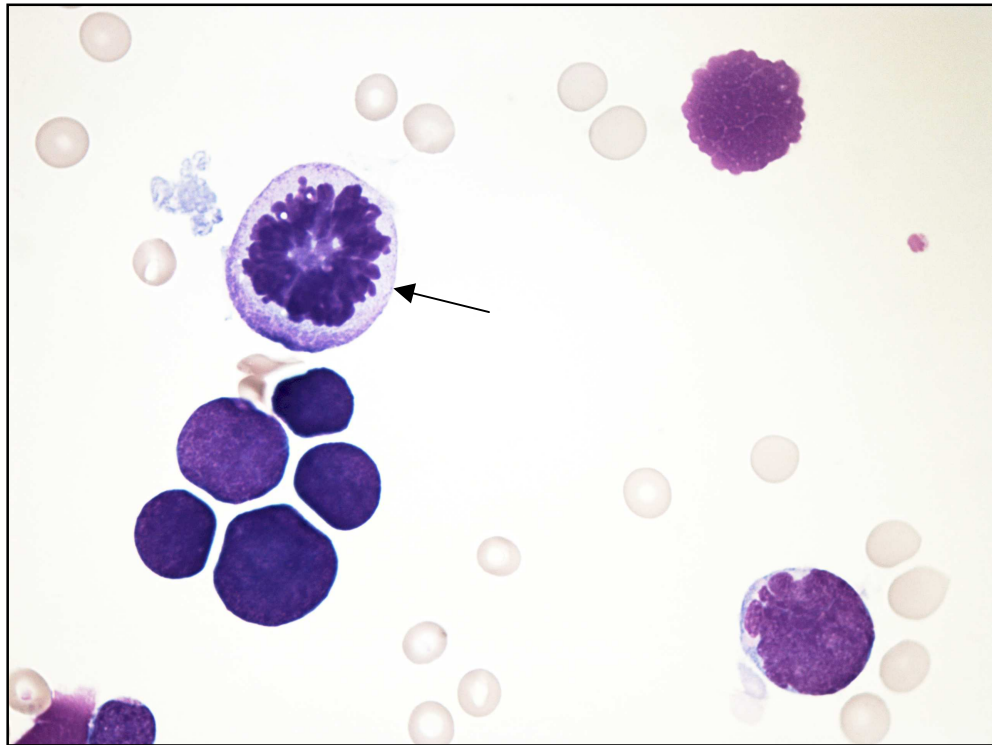
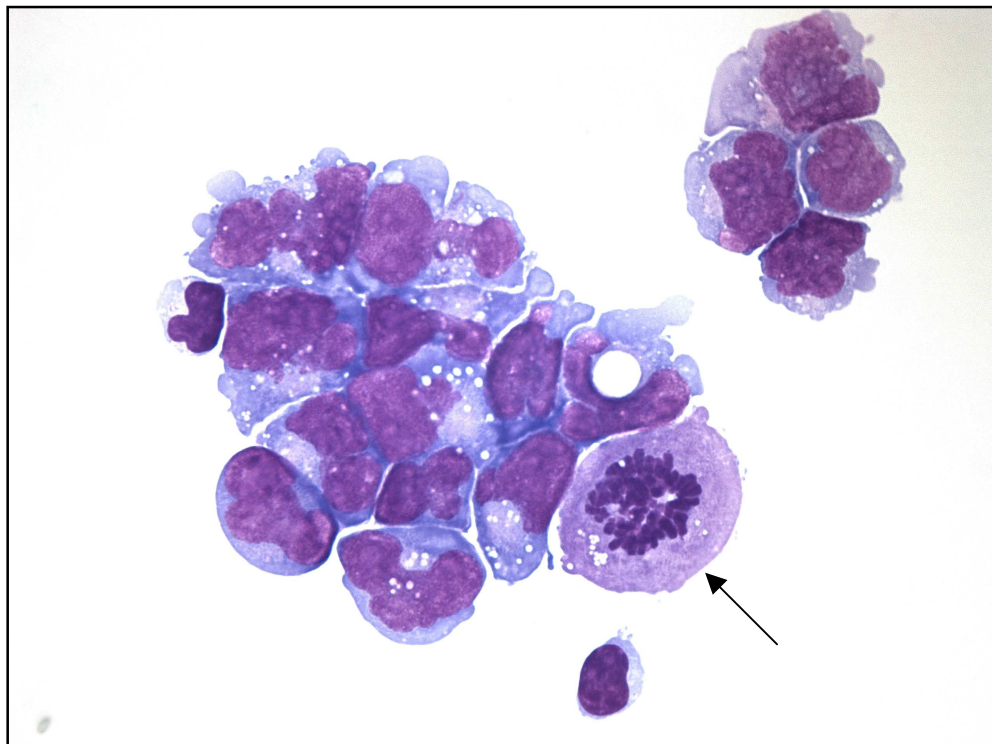


Bild 30



Darstellung einiger Mitosen

Bild 31

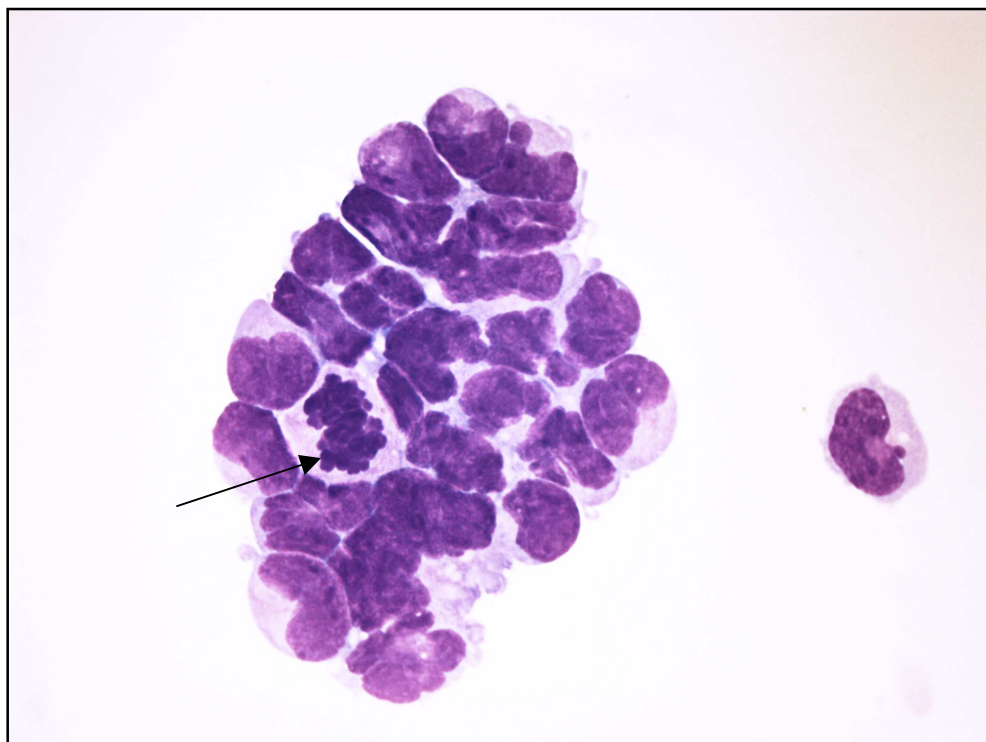
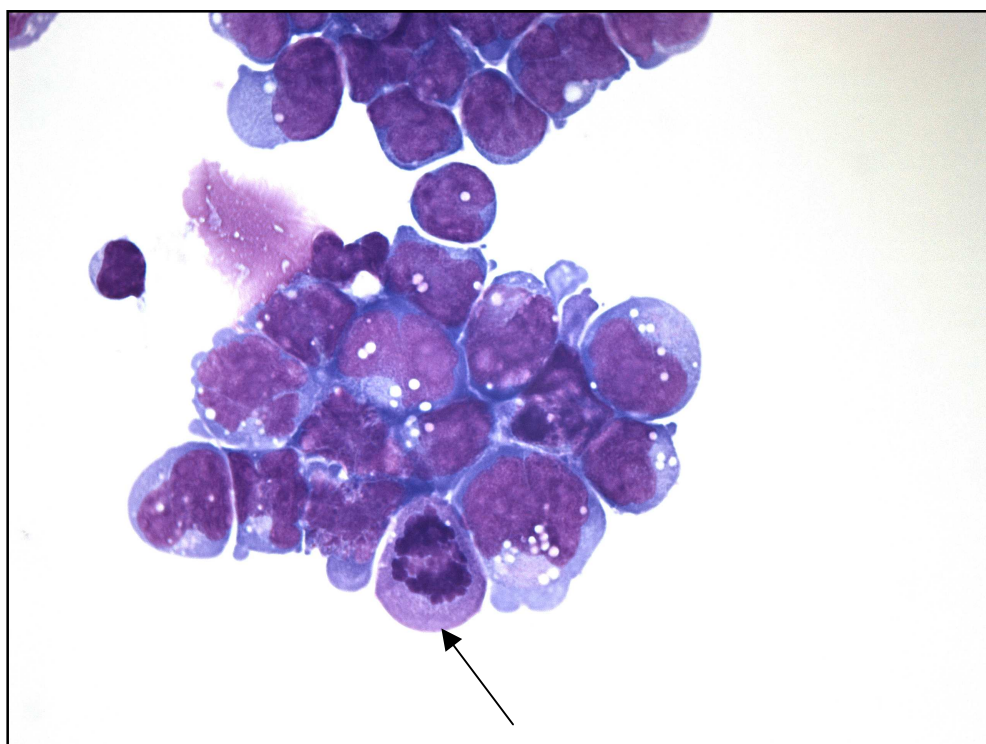


Bild 32

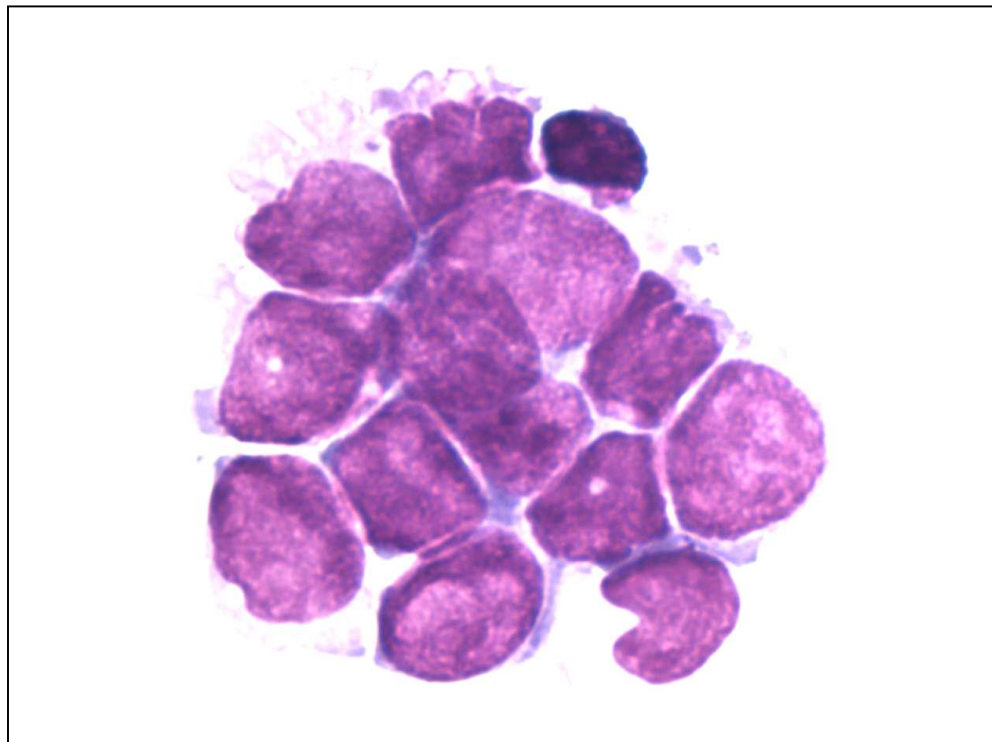


Darstellung verschiedener Verbände

Bild 33



Bild 34



Darstellung verschiedener Verbände

Bild 35

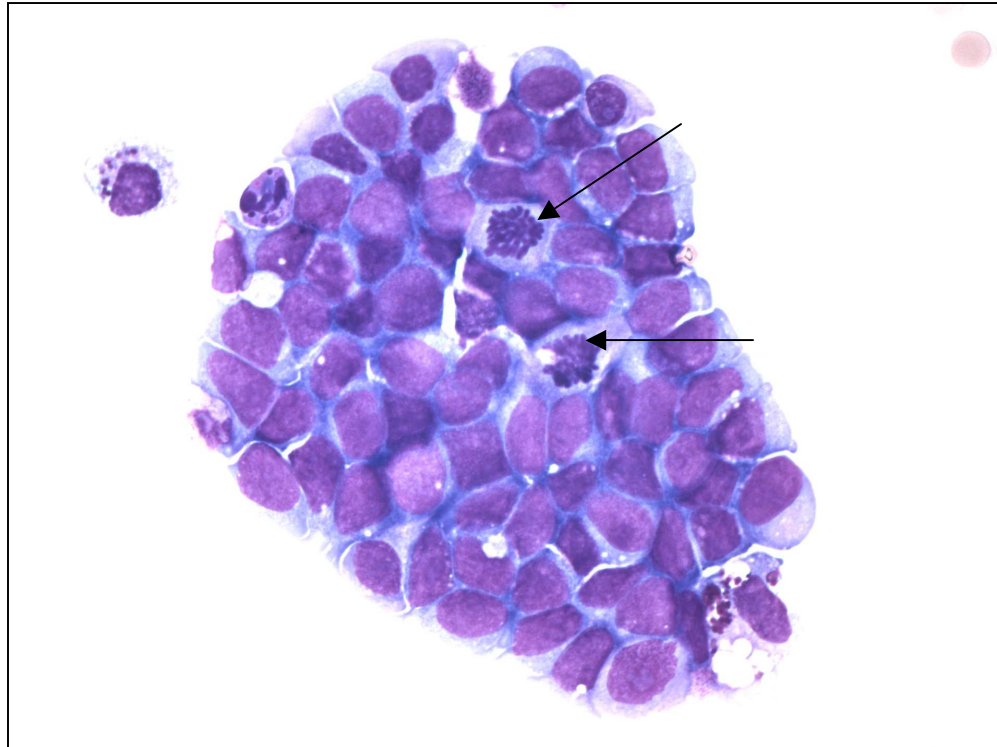
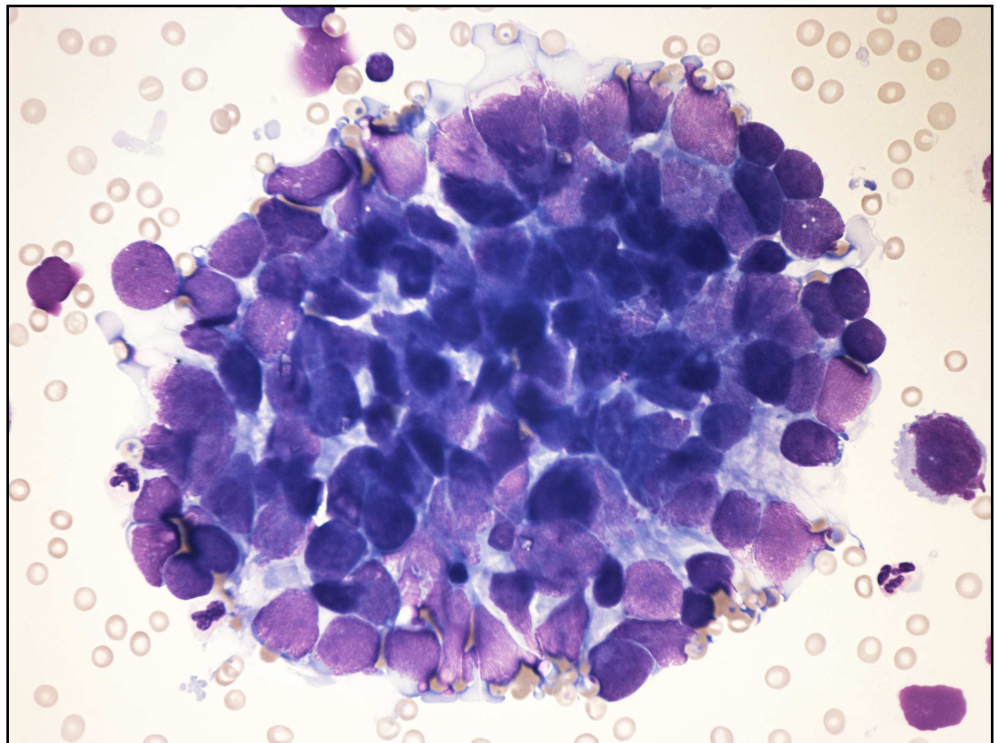


Bild 36



Beispiele für Tumorzellen mit unterschiedlicher Kernanzahl pro maligner Zelle

Bild 37

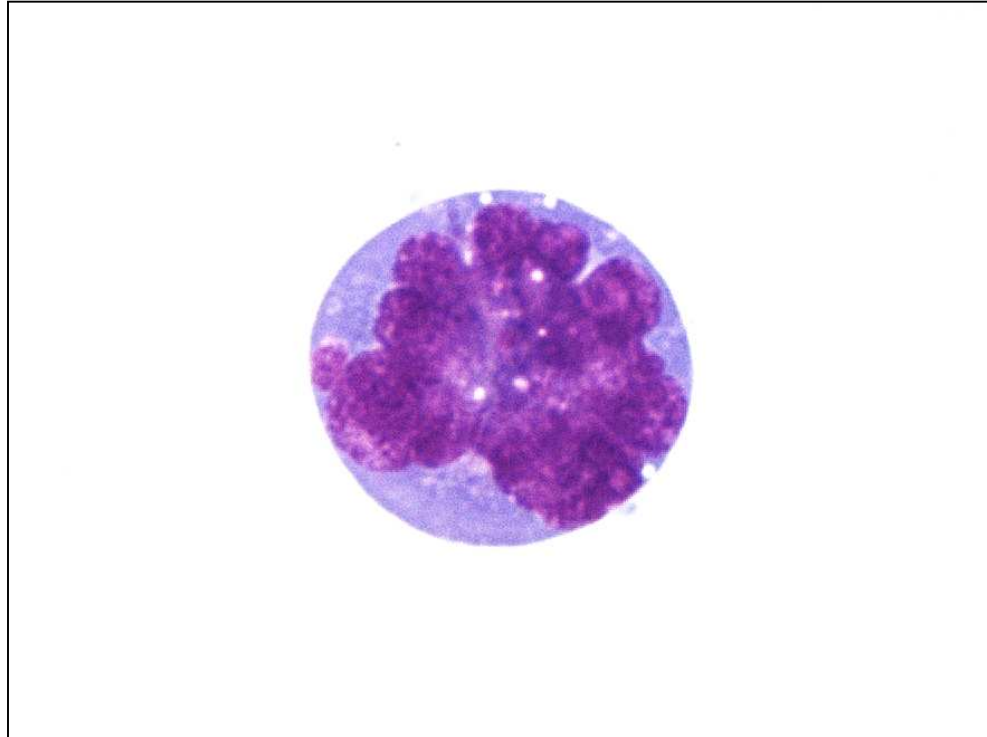
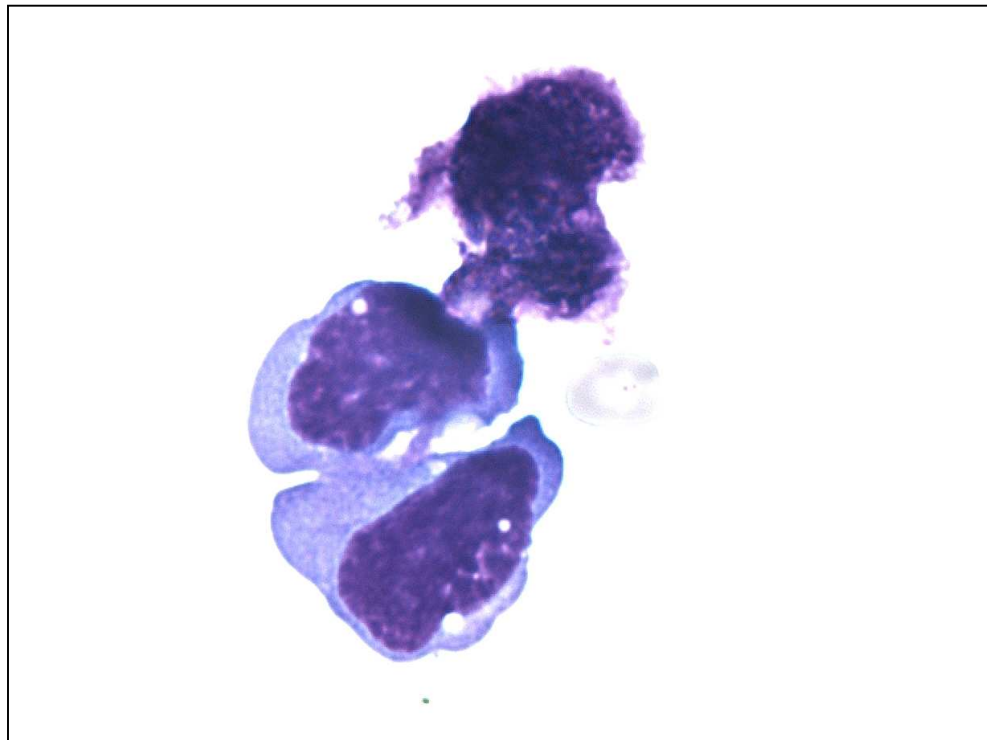


Bild 38



Beispiele für Tumorzellen mit unterschiedlicher Kernanzahl pro maligner Zelle

Bild 39

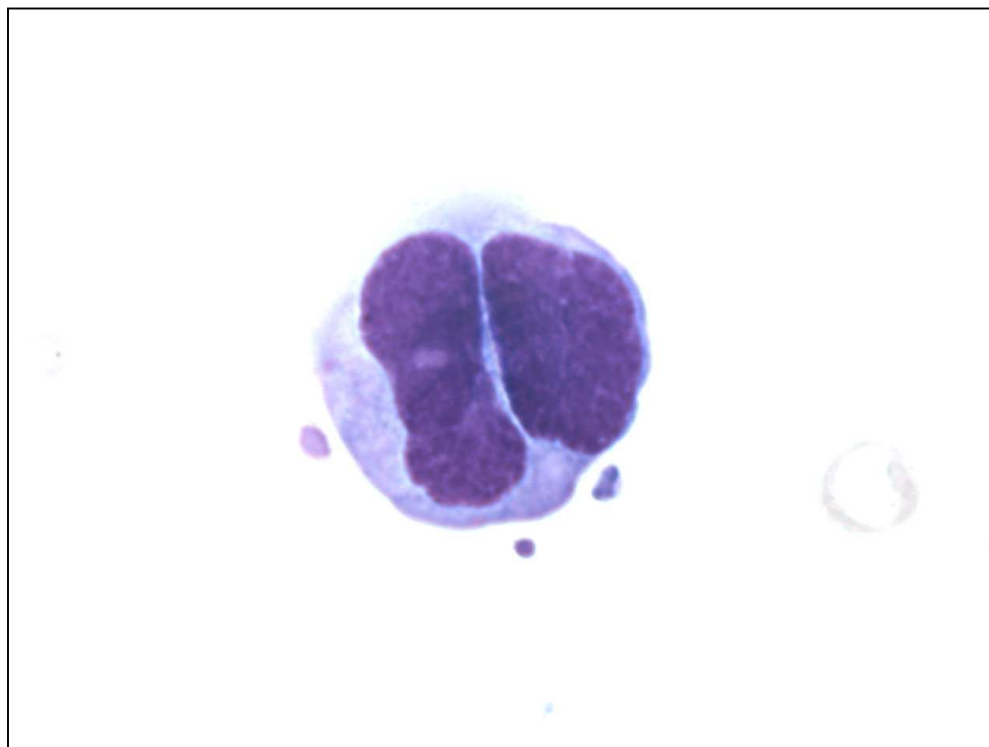
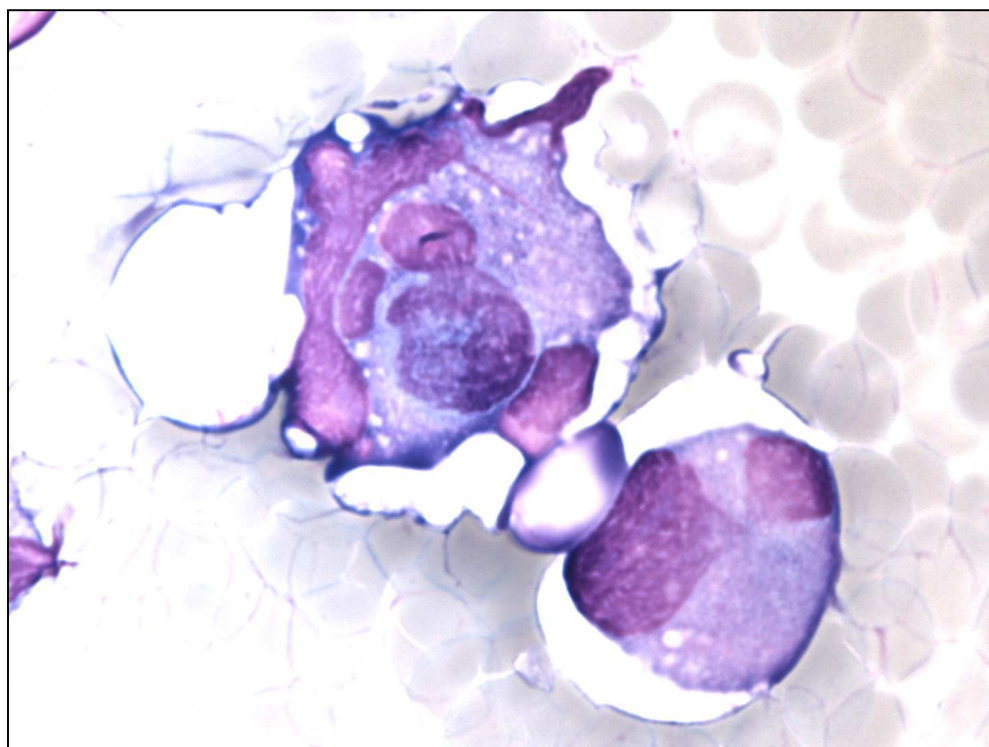


Bild 40



Beispiele für unterschiedliche Nukleolenanzahl pro Tumorzellkern

Bild 41

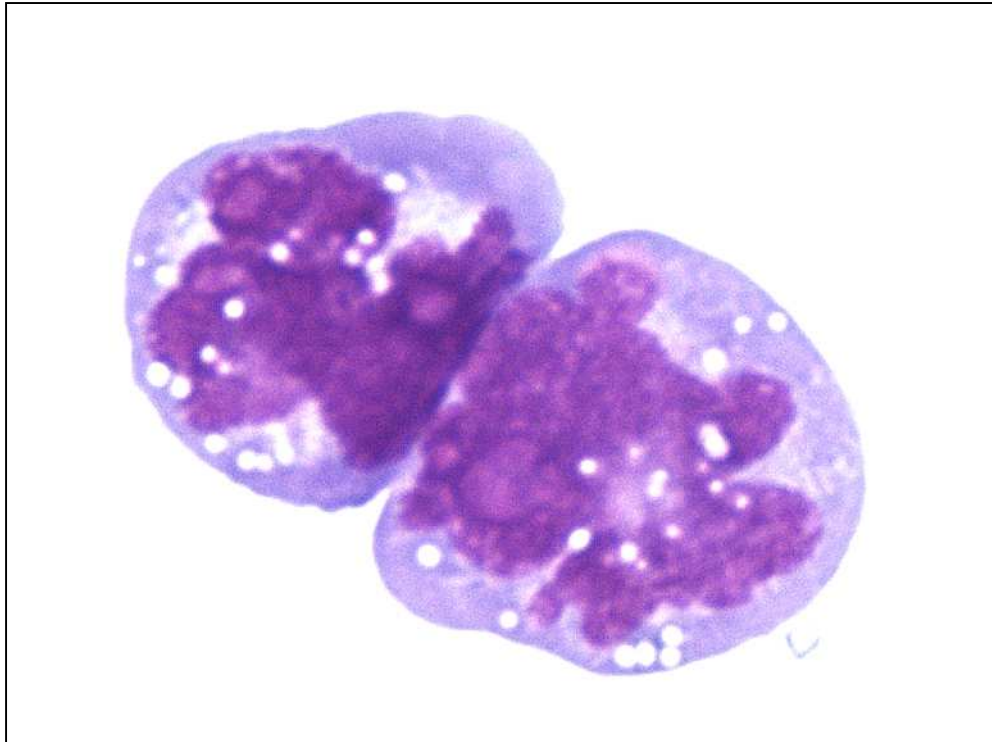
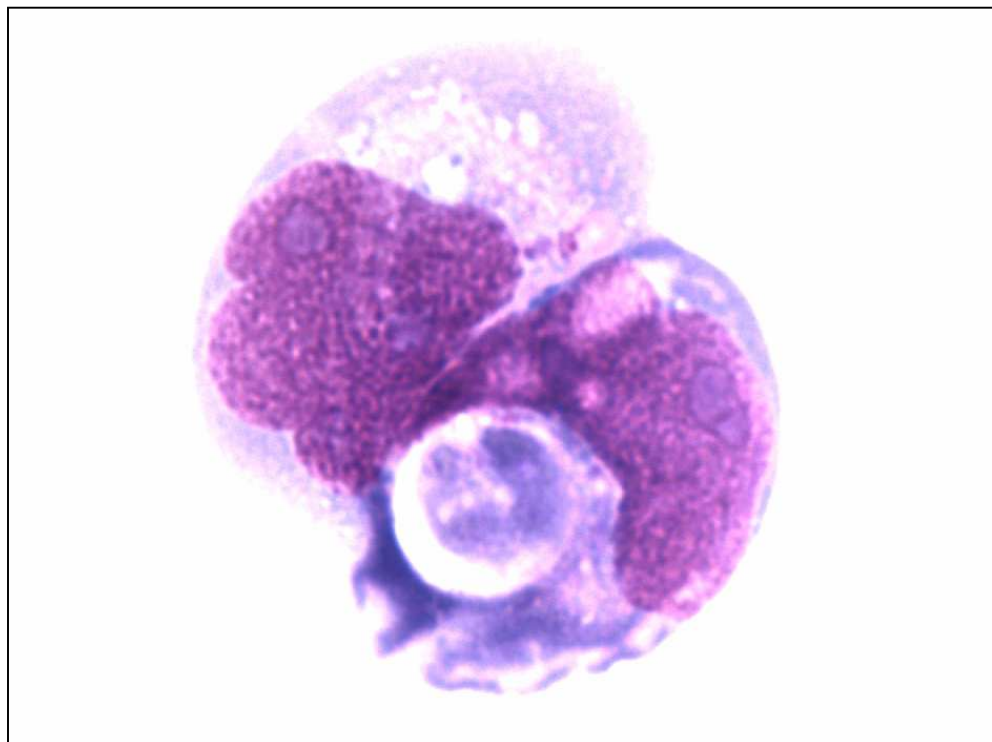


Bild 42

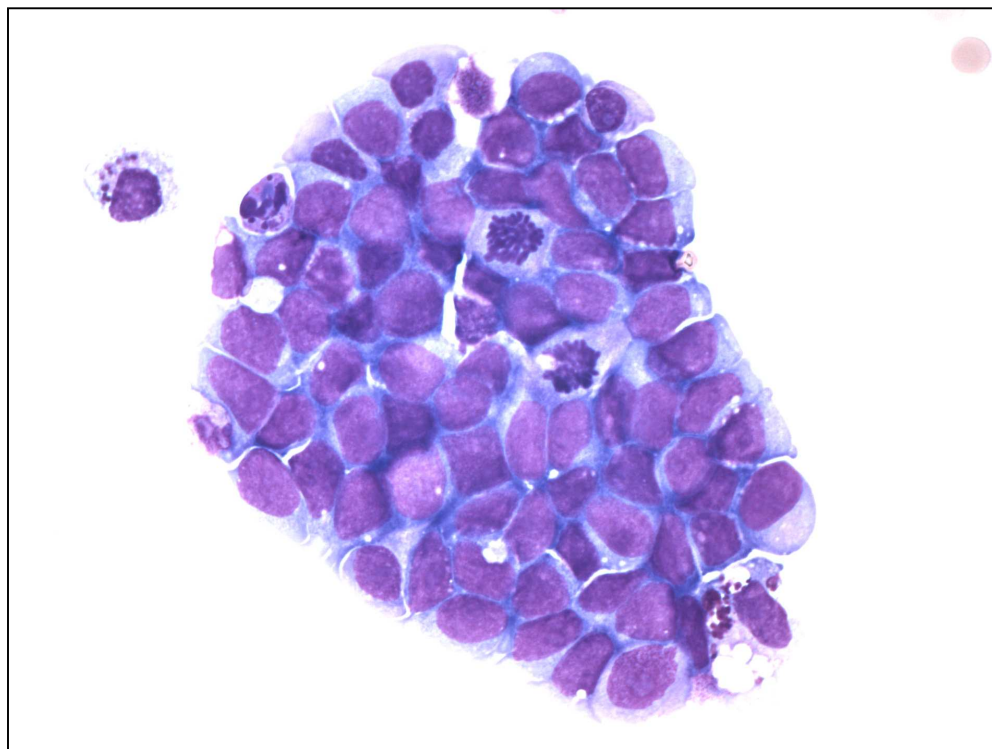


Darstellung unterschiedlicher Kernatypiegrade

Bild 43



Bild 44



Darstellung unterschiedlicher Kernatypiegrade

Bild 45

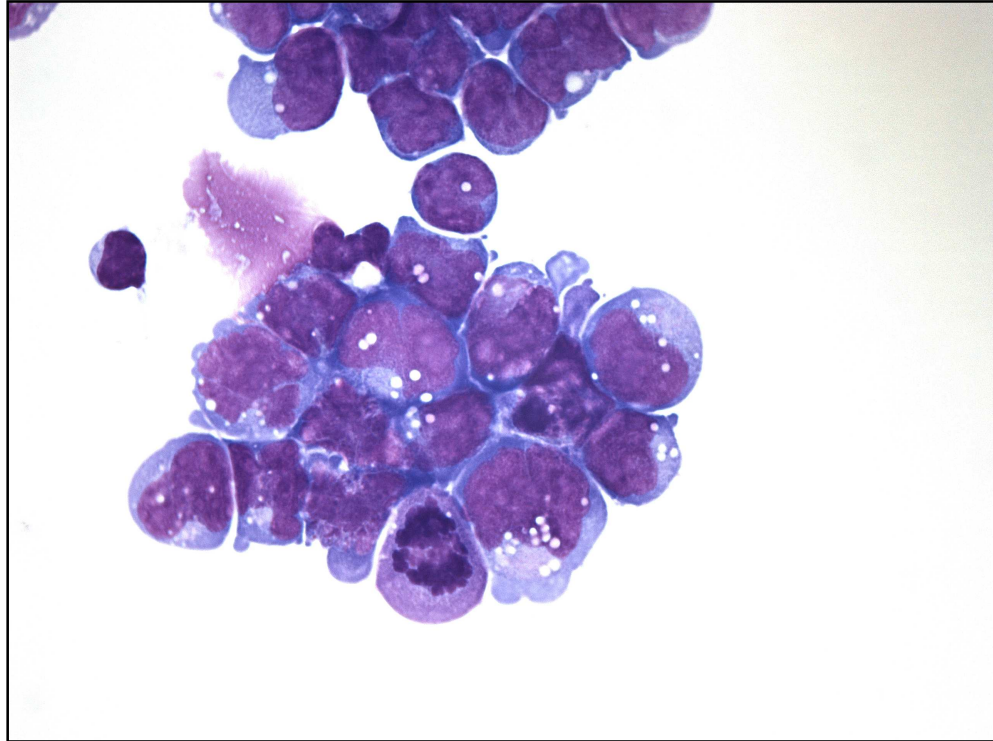
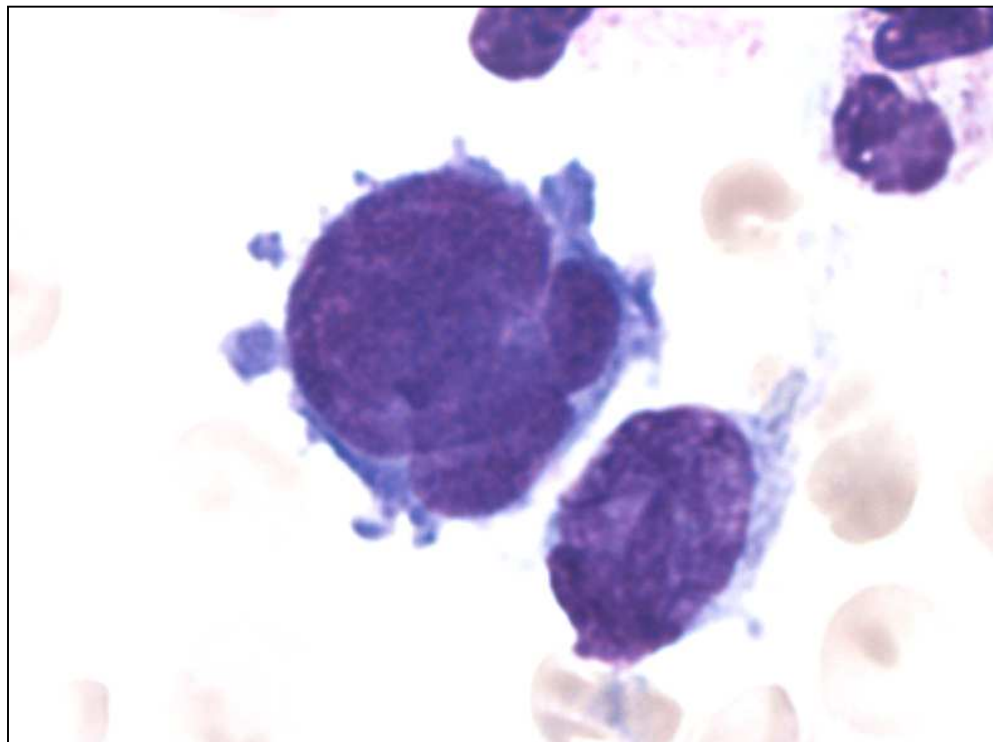


Bild 46



Darstellung unterschiedlicher Kernatypiegrade

Bild 47

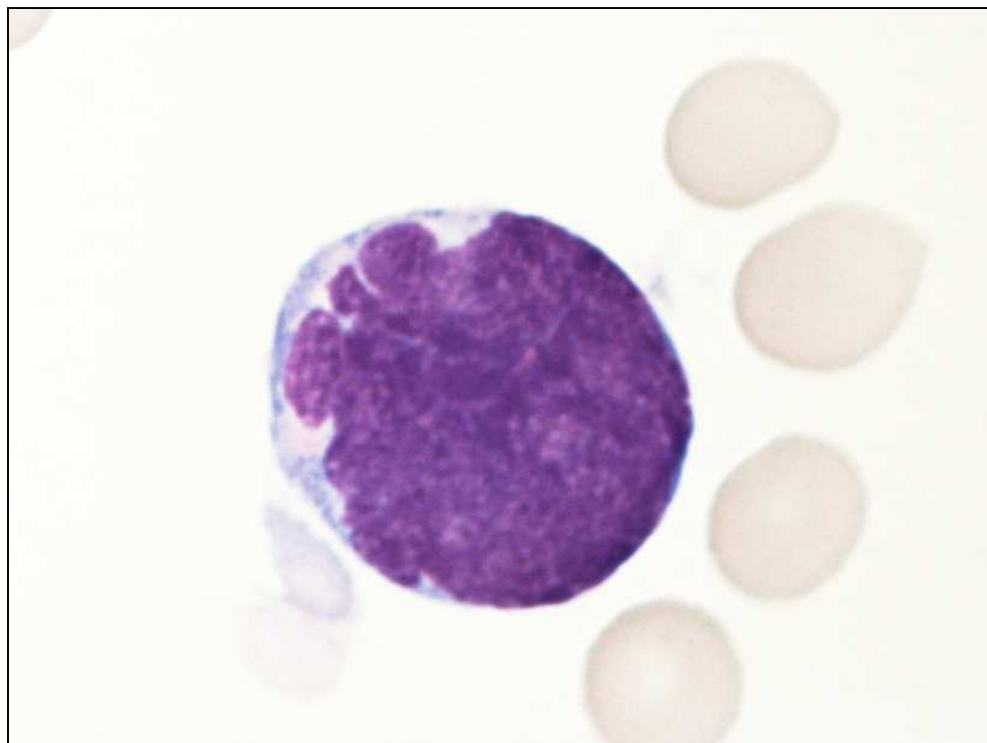
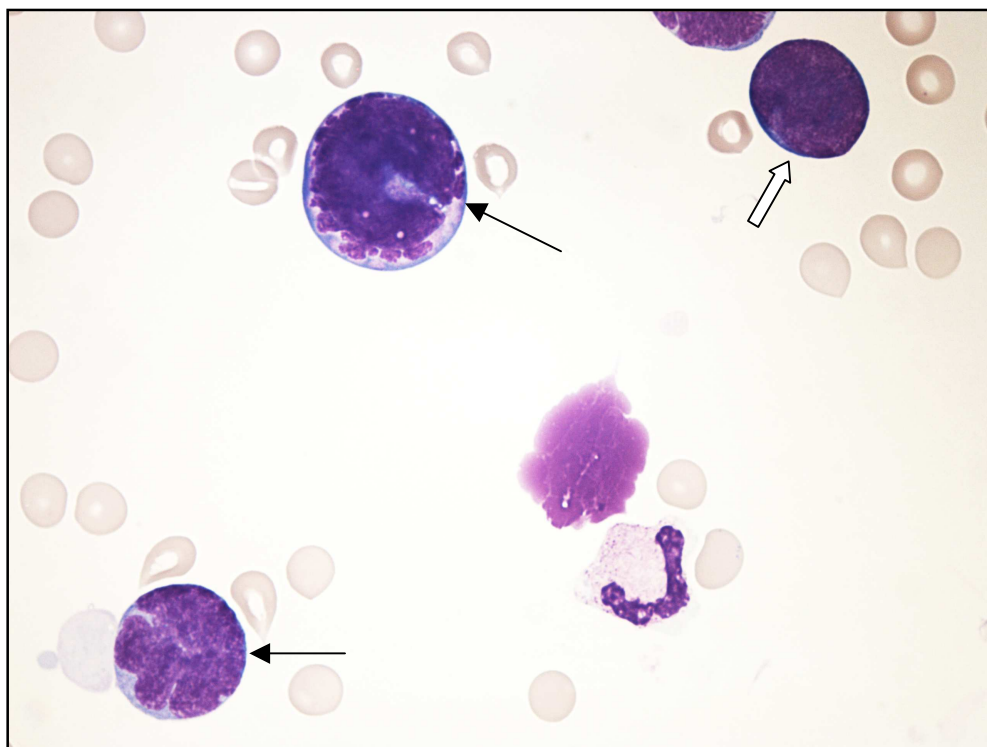


Bild 48



Darstellung unterschiedlicher Kernatypiegrade

Bild 49

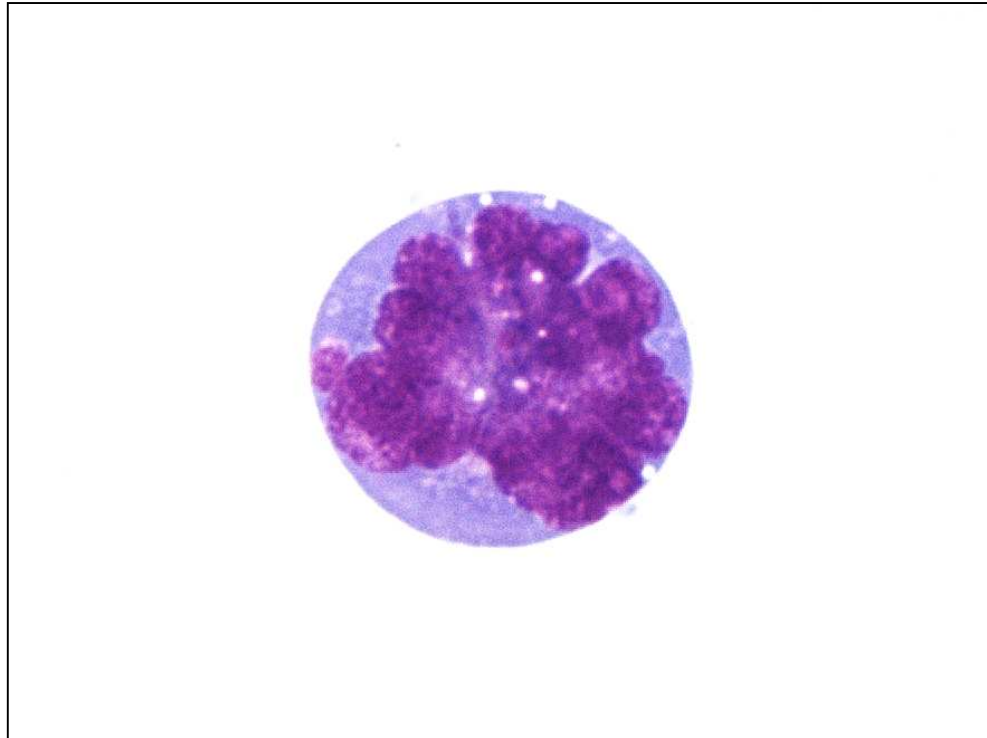
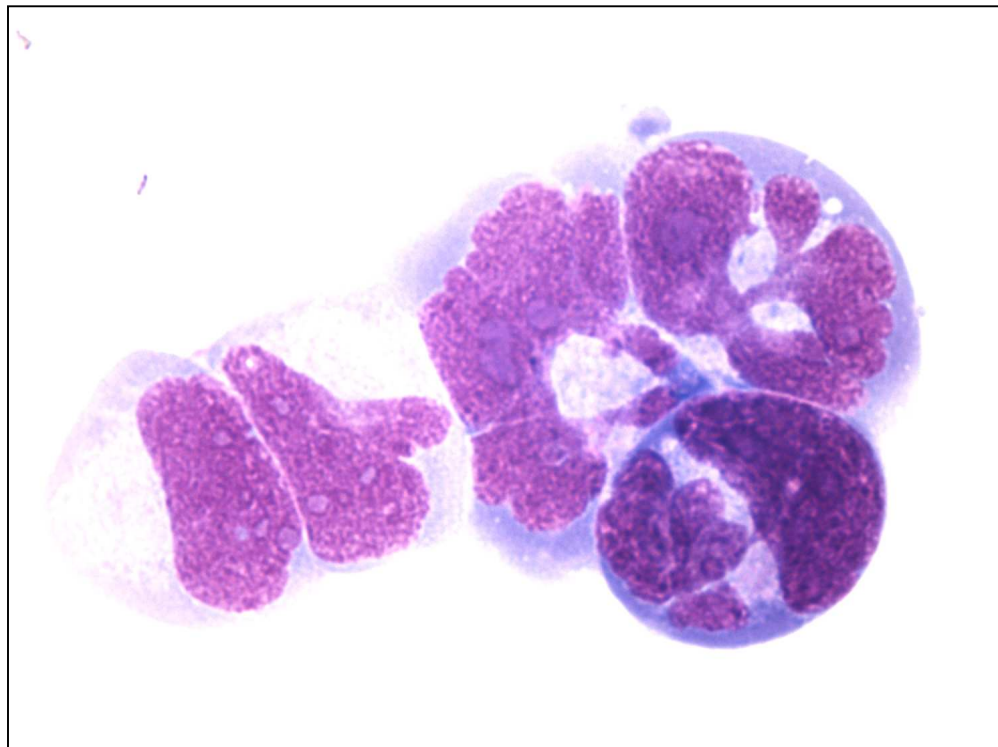


Bild 50



Immunzytologische Färbungen

Bild 51

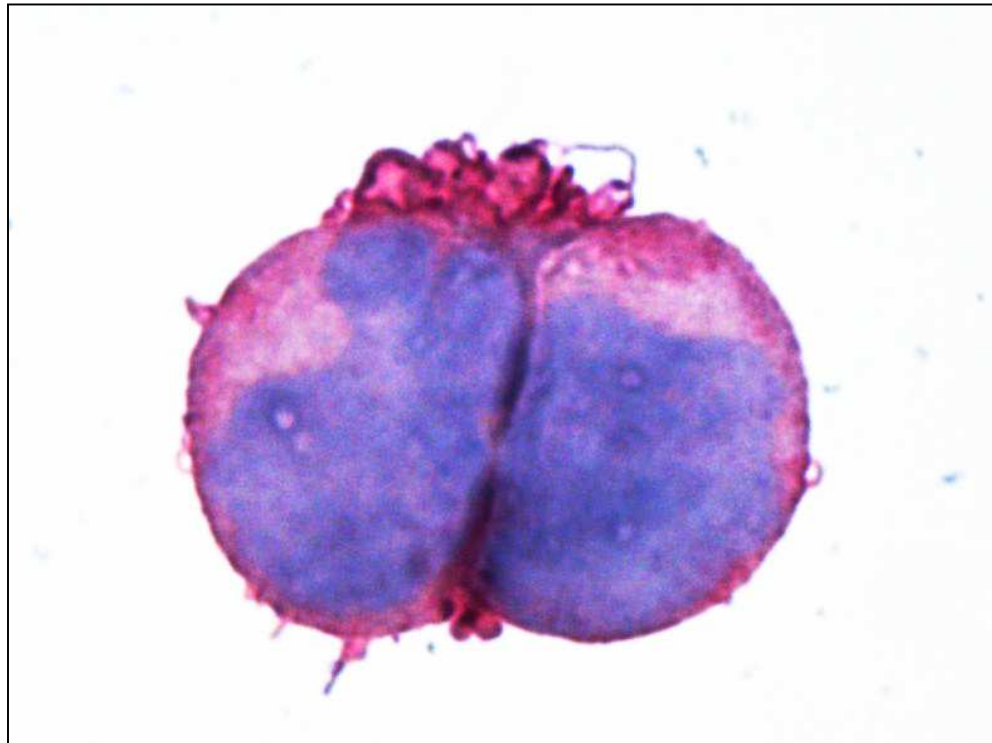
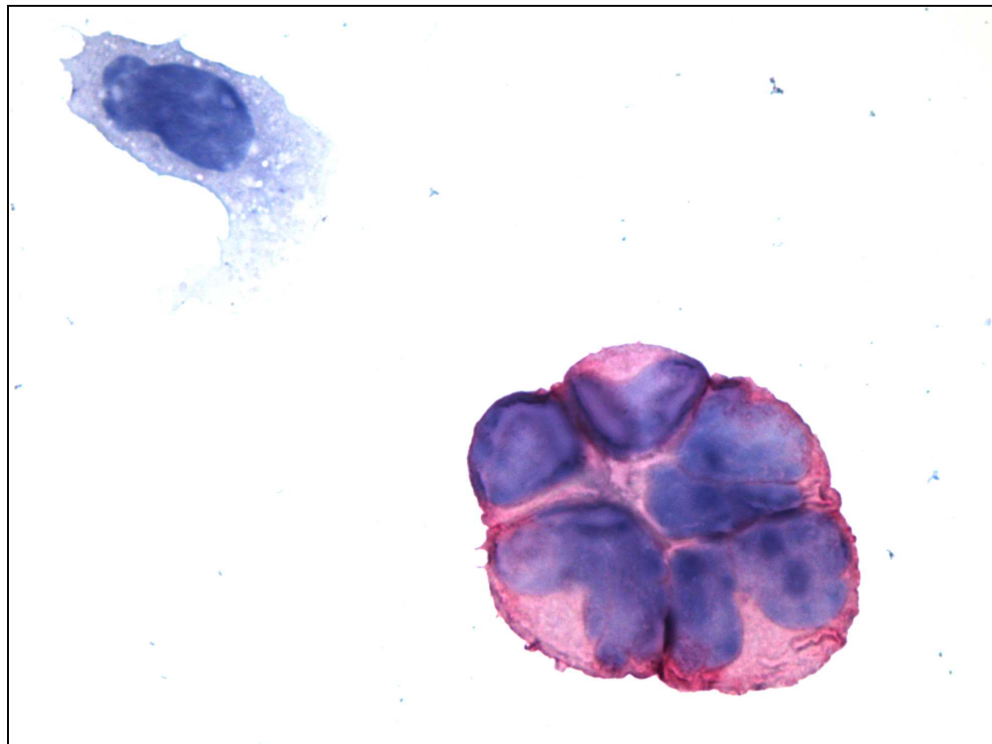


Bild 52



Immunzytologische Färbungen

Bild 53

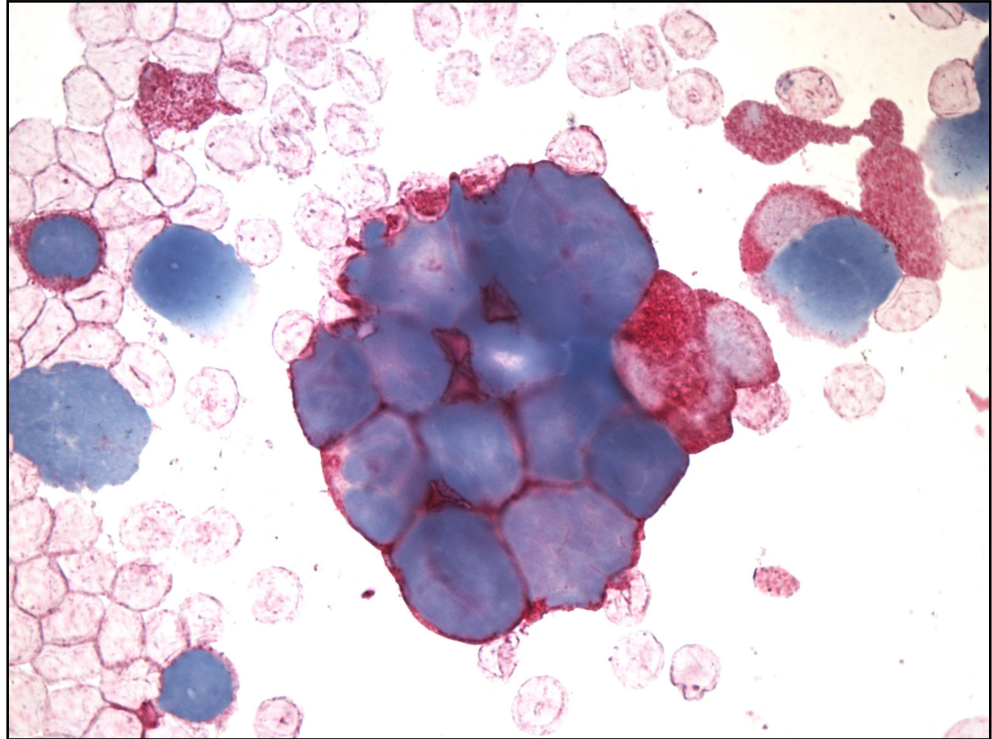
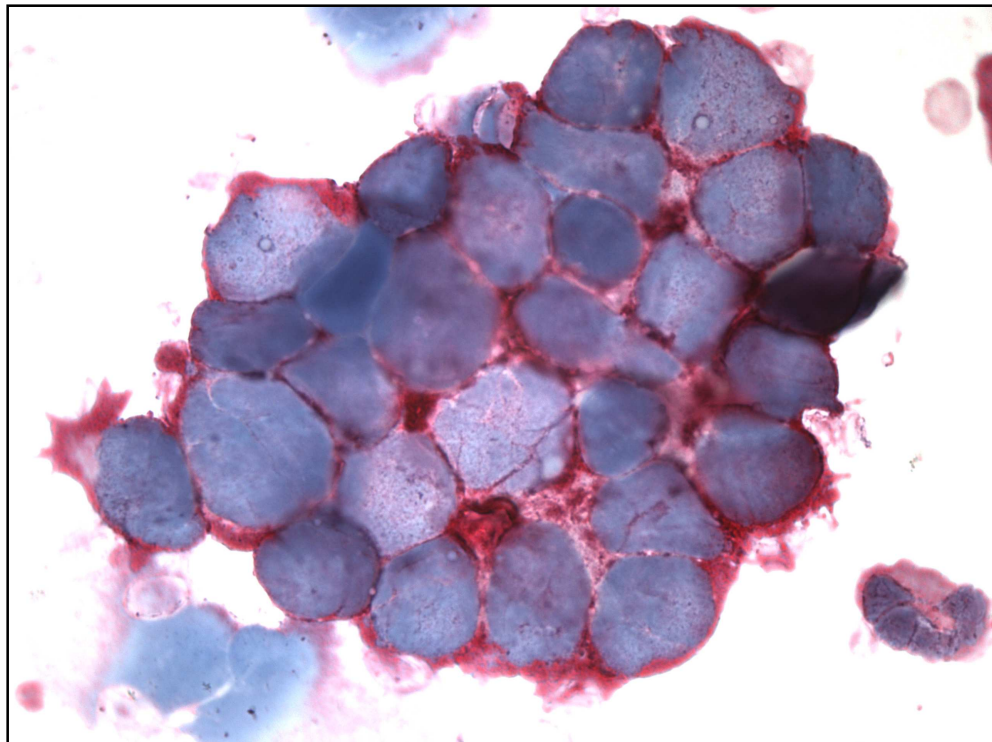


Bild 54



Darstellung verschiedener Erhaltungszustände der Tumorzellen

Bild 55

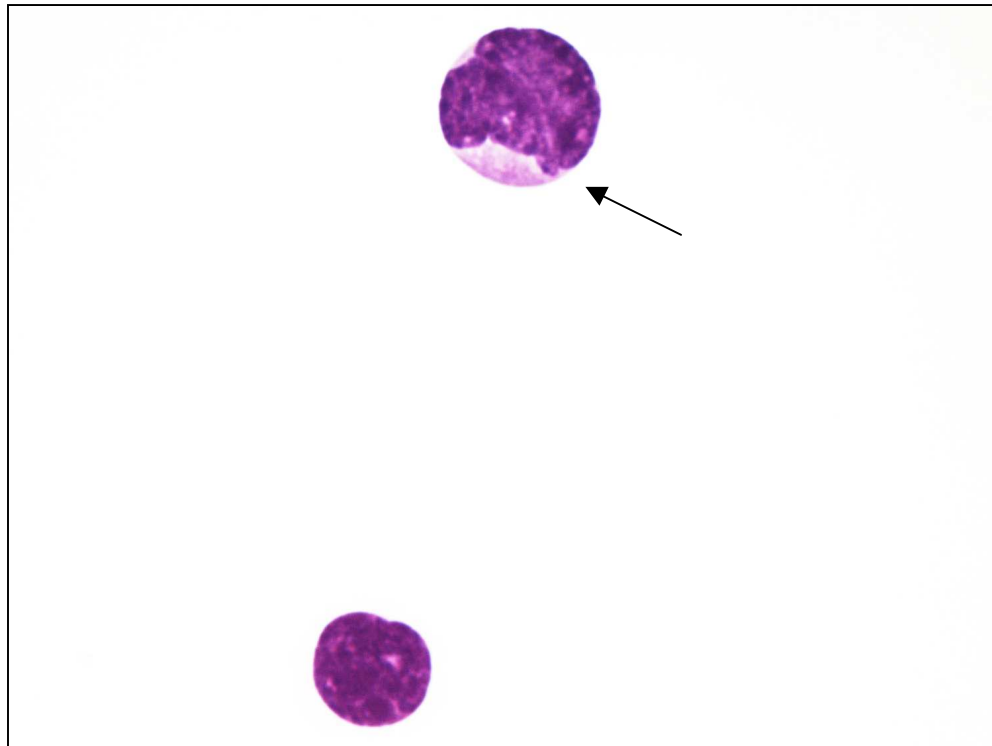
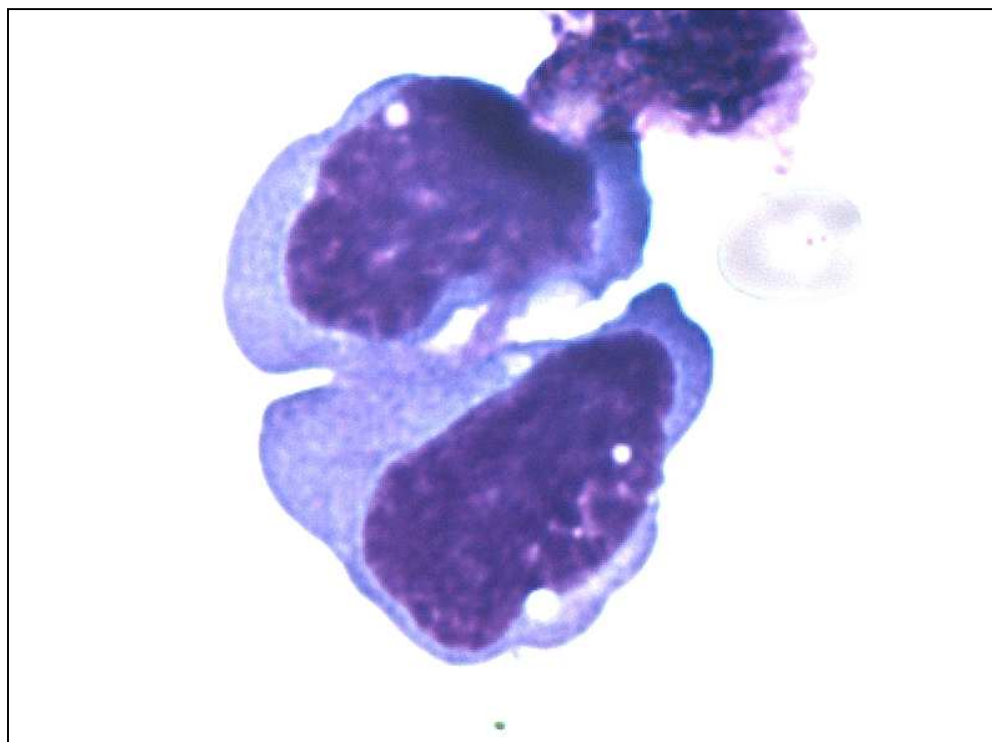


Bild 56



Darstellung verschiedener Erhaltungszustände der Tumorzellen

Bild 57

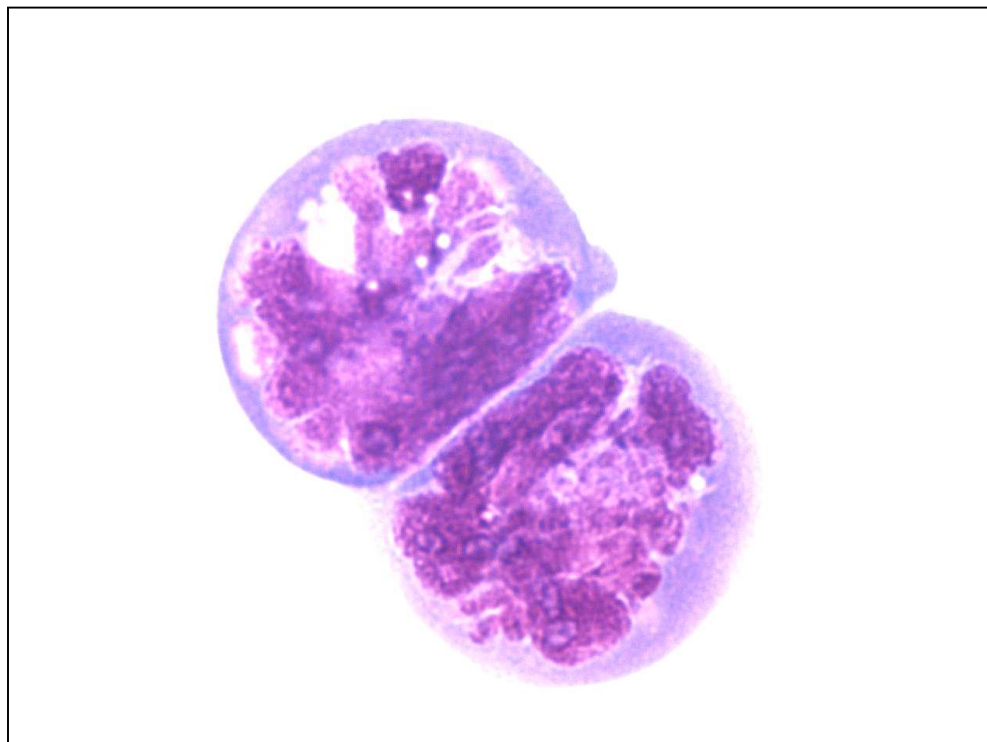
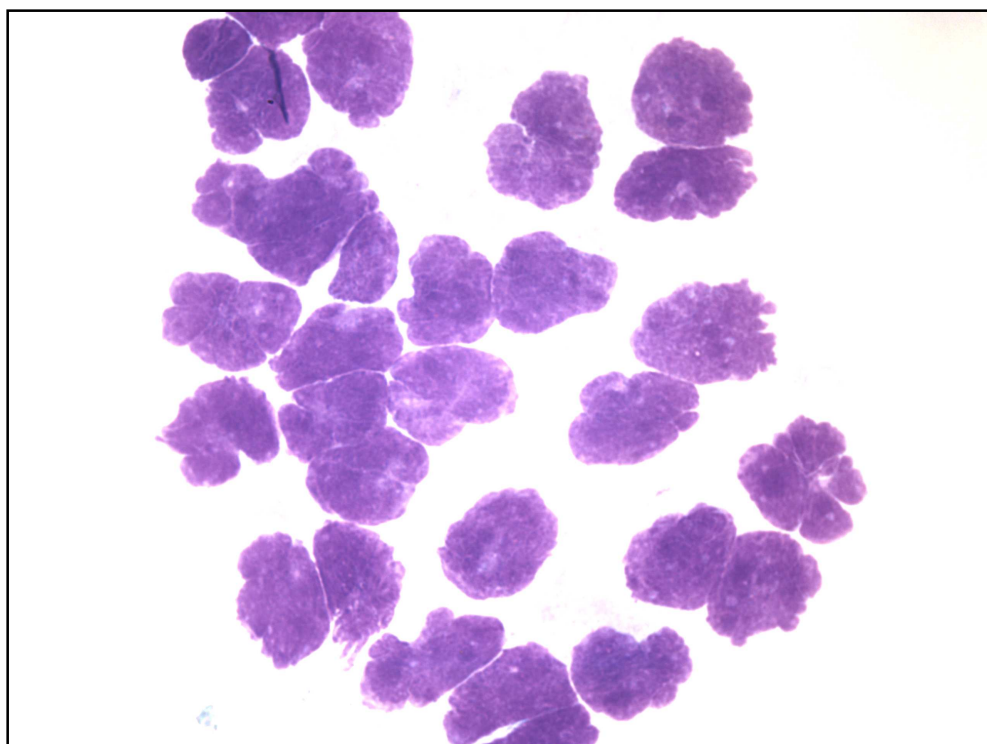


Bild 58



Darstellung verschiedener Erhaltungszustände der Tumorzellen

Bild 59

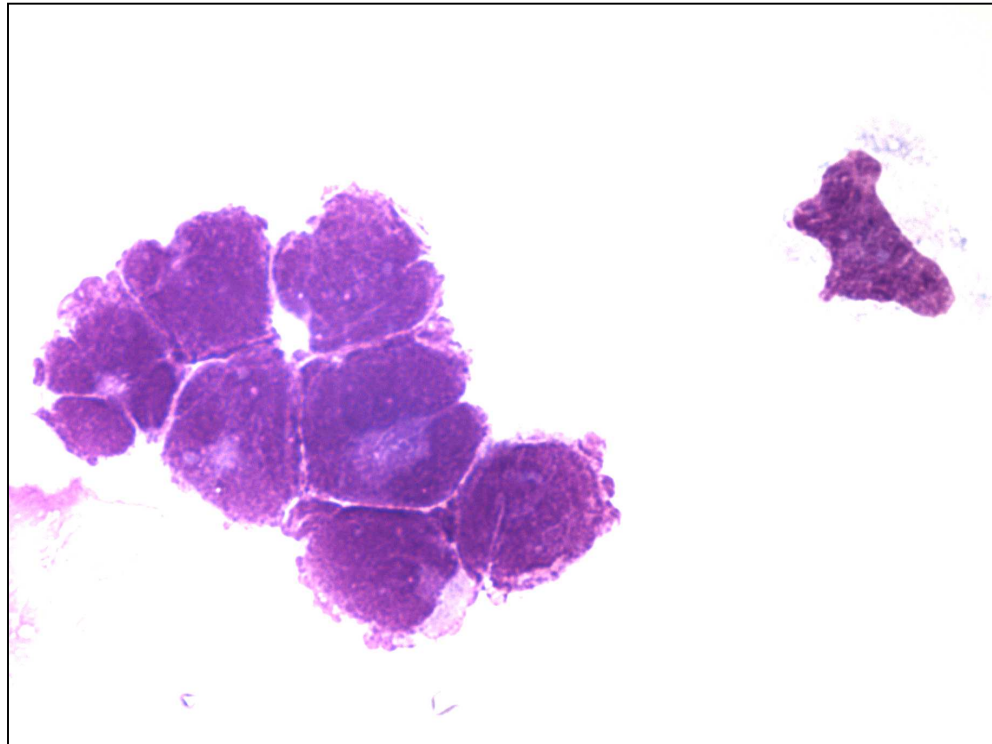
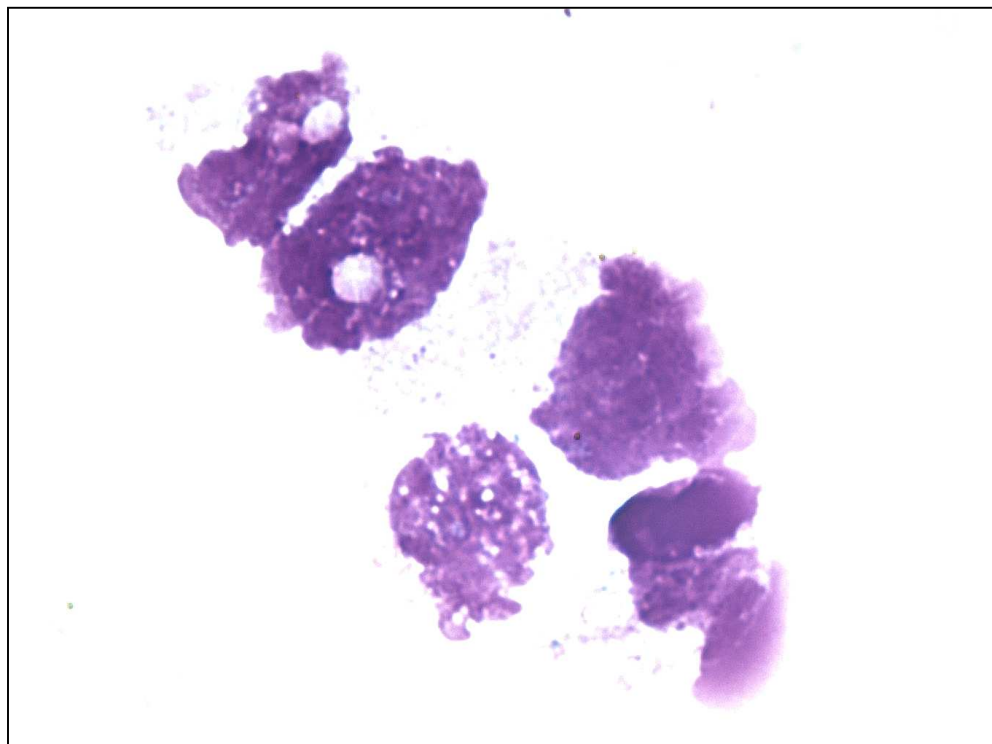


Bild 60



Beispiele für Präparate mit zytolytischen mononukleären Zellen

Bild 61

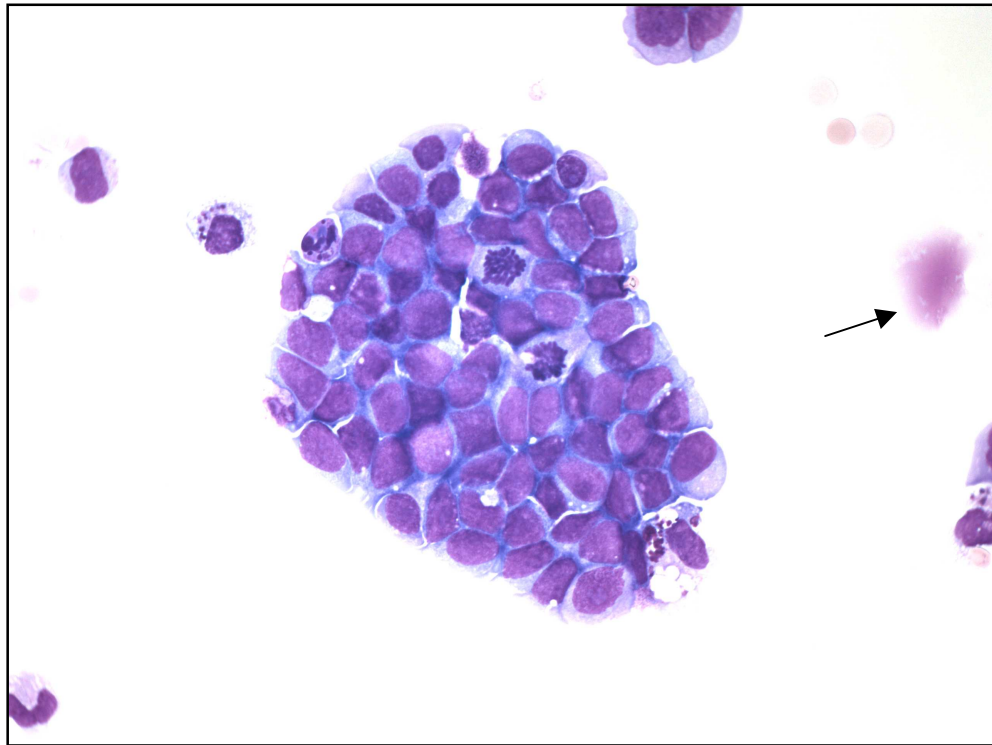
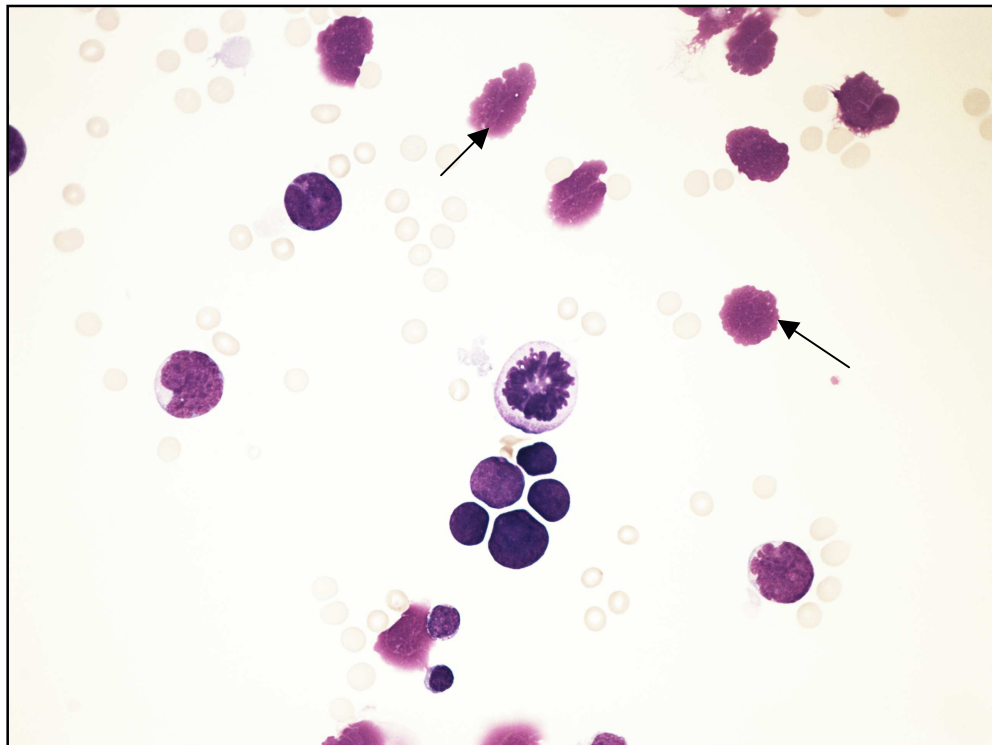


Bild 62



Beispiele für Präparate mit zytolytischen mononukleären Zellen

Bild 63

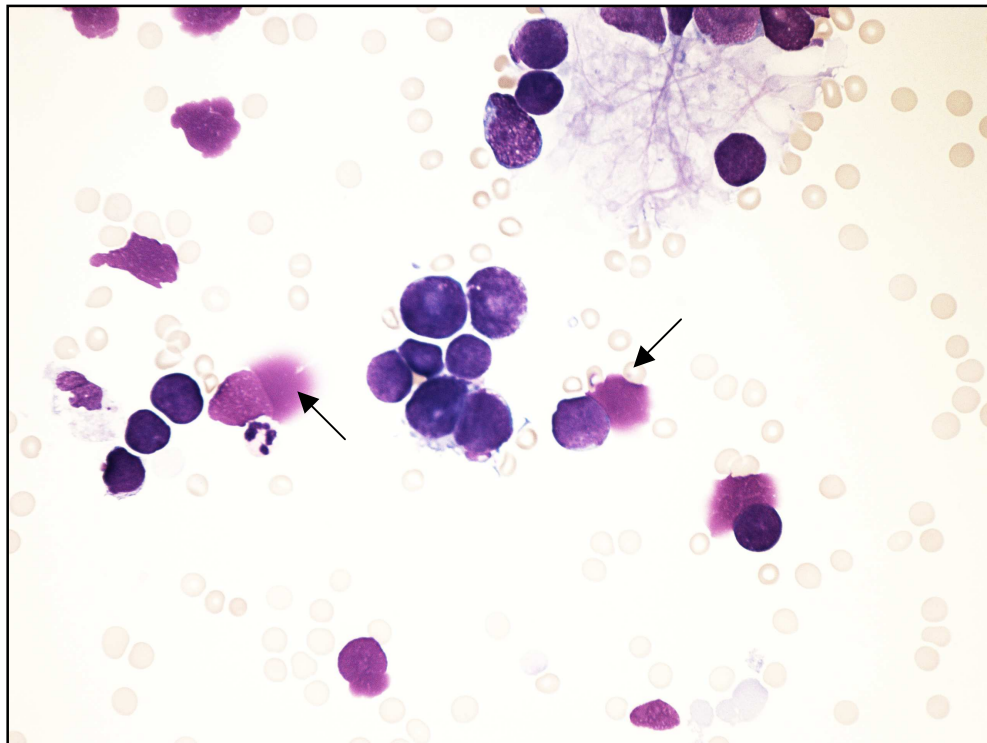
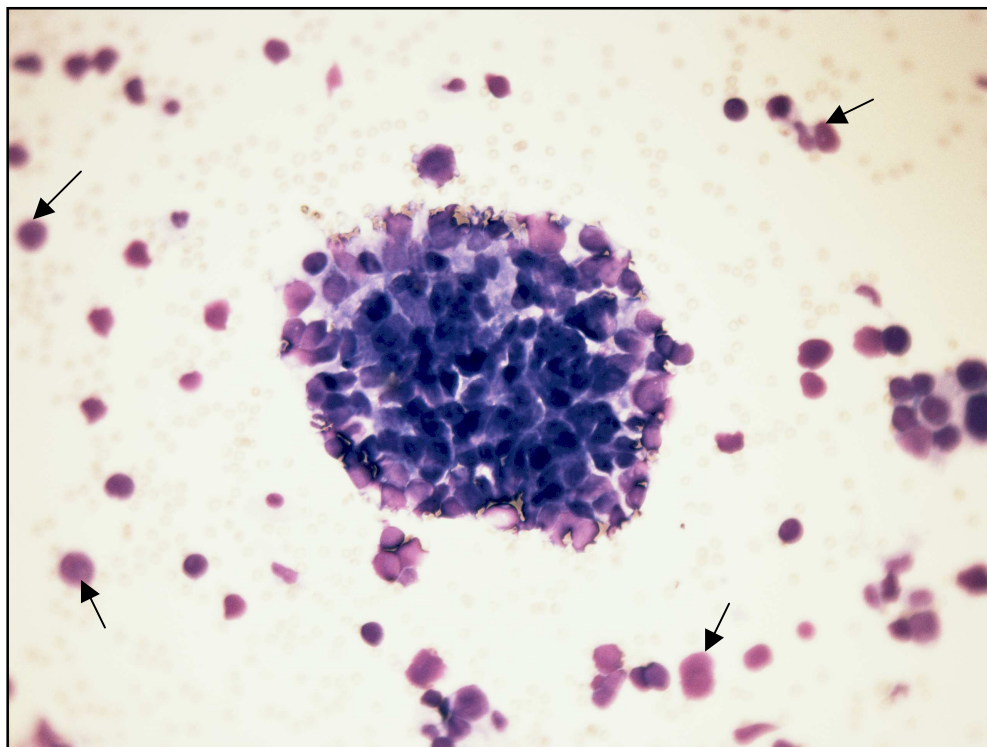


Bild 64



Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Hermann Girschick gilt mein besonderer Dank für die Überlassung des Themas sowie für die unermüdliche und überaus konstruktive Betreuung.

Die angenehme Zusammenarbeit und wertvolle Hilfe haben mir bei der Erstellung der vorliegenden Arbeit sehr geholfen.

Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Roggendorf danke ich für die Übernahme des Koreferates.

Meinen Dank möchte ich weiterhin Herrn Prof. Dr. Kühl aussprechen, der initial die Initiative der Liquorzytologieanalyse auf den Weg gebracht hat und die HIT-Studie initiierte.

Ebenso danke ich Herrn Priv.-Doz. Dr. Stefan Rutkowski für die Überlassung klinischer Daten der HIT-Studie.

Dankend erwähnen möchte ich auch Frau MTA Katja Petrasch, Frau MTA Petra Schmid sowie die HIT-Studien-Assistenten, die durch ihre stete Unterstützung einen wesentlichen Beitrag zu dieser Arbeit geleistet haben.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Hein Manuela, geb. Pitzer
Geburtsdatum/-ort: 11.05.1981 in Temeschburg
Familienstand: verheiratet, 1 Kind
Staatsangehörigkeit: deutsch
Konfession: katholisch

Schulbildung:

09/1987 - 07/1991 Drais-Grundschule in Karlsruhe
09/1991 - 06/2000 Lessing-Gymnasium, Karlsruhe
26.06.2000: Erwerb der allgemeinen Hochschulreife

Auslandsaufenthalt:

07/2000 – 08/2001 Au Pair in den USA

Hochschulbildung:

10/2001 - 09/2003 Studium der Humanmedizin, Vorklinischer Abschnitt
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
04.09.2003: Ärztliche Vorprüfung
10/2003 – 10/2008 Studium der Humanmedizin, Klinischer Abschnitt
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
23.10.2008: Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr:

08/2006 - 12/2006	Innere Medizin, Missionsärztliche Klinik, Würzburg
12/2006 - 02/2007	Chirurgie, Missionsärztliche Klinik, Würzburg
02/2007 - 10/2007	Mutterschutz und Elternzeit
10/2007 - 12/2007	Chirurgie, Missionsärztliche Klinik, Würzburg
12/2007 - 03/2008	Betriebsärztlicher Dienst der Universität Würzburg

Berufliche Tätigkeit

Seit 11/2008	Assistenzärztin der Medizinischen Klinik II der Universität Würzburg
--------------	-------------------------------------------------------------------------

Würzburg, den 25.11.2008

Manuela Hein