

**Aus dem Institut für Röntgendiagnostik  
der Universität Würzburg**

**Abteilung für Neuroradiologie  
des Institutes für Röntgendiagnostik**

**Leiter: Prof. Dr. med. L. Solymosi**

---

DIFFERENTIALDIAGNOSTISCHE KRITERIEN SUPRATENTORIELLER  
ATYPISCHER TERATOID/RHABDOIDER TUMOREN UND  
PRIMITIVER NEUROEKTODERMALER TUMOREN  
IN DER MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
medizinischen Fakultät der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von  
Christian Albert  
aus Nürnberg

Würzburg, Januar 2010

**Referentin:** Prof. Dr. med. M. Warmuth-Metz

**Korreferent:** Prof. Dr. med. L. Solymosi

**Dekan:** Prof. Dr. med. M. Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung: 18. Mai 2010**

**Der Promovend ist Arzt**

*Meinen Eltern  
und meiner Frau  
in Dankbarkeit gewidmet.*

<b>1</b>	<b>EINFÜHRUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>Primitiver neuroektodermaler Tumor .....</b>	<b>1</b>
1.1.1	DIAGNOSTIK.....	4
1.1.1.1	Histologie.....	4
1.1.1.2	Immunhistochemie .....	4
1.1.1.3	Molekulargenetik.....	5
1.1.1.4	Bildgebung.....	5
1.1.2	THERAPIE .....	6
1.1.2.1	Chemotherapie.....	6
1.1.2.2	Radiotherapie.....	7
<b>1.2</b>	<b>Atypischer teratoid/rhabdoider Tumor.....</b>	<b>8</b>
1.2.1	DIAGNOSTIK.....	10
1.2.1.1	Histologie.....	10
1.2.1.2	Immunhistochemie .....	12
1.2.1.3	Molekulargenetik.....	13
1.2.1.4	Bildgebung.....	14
1.2.2	THERAPIE .....	16
1.2.2.1	Chemotherapie.....	16
1.2.2.2	Radiotherapie.....	17
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>18</b>
<b>2.1</b>	<b>Patienten.....</b>	<b>18</b>
<b>2.2</b>	<b>Die Magnetresonanztomographie .....</b>	<b>19</b>
<b>2.3</b>	<b>Untersuchungen.....</b>	<b>20</b>
<b>2.4</b>	<b>Statistische Auswertung.....</b>	<b>23</b>
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>24</b>
<b>3.1</b>	<b>Patienten.....</b>	<b>24</b>
<b>3.2</b>	<b>Meningeose.....</b>	<b>24</b>
<b>3.3</b>	<b>Tumorlokalisation .....</b>	<b>24</b>
<b>3.4</b>	<b>Tumorvolumen .....</b>	<b>25</b>
<b>3.5</b>	<b>Tumorbegrenzung .....</b>	<b>25</b>
<b>3.6</b>	<b>Kontrastmittelaufnahme.....</b>	<b>26</b>
<b>3.7</b>	<b>Blutungen, Ödeme und Zysten.....</b>	<b>27</b>
<b>3.8</b>	<b>Hydrozephalus.....</b>	<b>29</b>

3.9	Tumorstaging.....	29
3.10	Darstellung in der nativen MRT .....	30
4	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>32</b>
4.1	Alter .....	32
4.2	Geschlechterverteilung.....	33
4.3	Meningeose.....	33
4.4	Tumorlokalisation .....	34
4.5	Tumorgröße .....	35
4.6	Tumorbegrenzung .....	35
4.7	Blutungen .....	35
4.8	Ödem.....	36
4.9	Zysten .....	37
4.10	Hydrozephalus .....	37
4.11	Tumorstaging.....	38
4.12	Spezifische MRT-Morphologie.....	38
4.12.1	HOMOGENITÄT .....	38
4.12.2	INTENSITÄT .....	39
4.12.3	KONTRASTMITTEL-ENHANCEMENT .....	40
4.13	Zusammenfassung bisheriger Erkenntnisse .....	41
4.14	Charakteristisches Muster unter Kontrastmittelapplikation.....	41
4.15	Epilog.....	45
5	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>47</b>
6	<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>49</b>

## 1 Einführung

Die Magnetresonanztomographie (MRT) hat sich in den letzten zwanzig Jahren zu einer der wichtigsten Untersuchungsmethoden in der Medizin entwickelt. Dabei wird das Spektrum der diagnostischen Möglichkeiten der MRT permanent erweitert. Besonders in der Neuroradiologie ist dies von unbedingtem Interesse, da durch die hohe Aussagekraft der MRT invasive Untersuchungsmethoden mit einer potentiellen Gefährdung des Patienten vermieden werden können.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der neuroradiologischen Differenzialdiagnose zwischen dem selten auftretenden atypischen teratoid/rhabdoiden Tumor (ATRT) des zentralen Nervensystems (ZNS) und dem etwas häufigeren primitiven neuroektodermalen Tumor (PNET). Beide Tumoren sind histologisch hochmaligne (WHO-Grad IV) und weisen ein aggressives Wachstumsverhalten auf. Wenngleich beide Neoplasien ubiquitär im ZNS auftreten können, beschränkten sich die vorliegenden Untersuchungen aus Gründen der Vergleichbarkeit ausschließlich auf die im supratentoriellen Kompartiment lokalisierten Tumoren, im Folgenden stATRT beziehungsweise stPNET genannt.

### 1.1 *Primitiver neuroektodermaler Tumor*

In der Pädiatrie stellen die Hirntumoren, nach den Leukämien und Lymphomen, die zweithäufigste Tumorgruppe dar <sup>(Kleihues et al. 2004)</sup>. Häufigster maligner Hirntumor, mit jährlich einer Neuerkrankung auf 200.000 Kinder, ist das Medulloblastom <sup>(Biegel et al. 2002)</sup>.

Im Jahre 1925 definierten Bailey und Cushing <sup>(Bailey et al. 1925)</sup> das Medulloblastom als eine klinisch-pathologisch eigene Entität des Kleinhirns. Ihnen zufolge stamme der Tumor von Medulloblasten ab, undifferenzierten proliferierenden embryonalen Zellen mit der Fähigkeit, in Spongioblasten und Neuroblasten zu differenzieren. Diese Vorläuferzellen konnten allerdings nicht eindeutig identifiziert werden.

1973 schließlich wurde erstmalig die Entität des primitiven neuroektodermalen Tumors durch Hart und Earle definiert <sup>(Hart et al. 1973)</sup>. Sie beschrieben damit einen embryonalen Hirntumor, der in seiner Morphologie dem Medulloblastom vergleichbar, jedoch außerhalb des Kleinhirns zu finden sei. Das PNET-Konzept trägt der Erkenntnis Rechnung, dass bestimmte Tumoren (Ependymblastom, zerebrales Neuroblastom u.a.), die aufgrund ihrer unterschiedlichen Lokalisation bisher verschiedentlich bezeichnet wurden, histologisch nicht nur weitgehend gleichartig erschienen, sondern auch überwiegend das gleiche Differenzierungsspektrum (neuronal, astrozytär, ependymal, muskulär oder melanozytär) aufwiesen <sup>(Rorke 1983)</sup>. Bis dato fußte die Klassifizierung der Hirntumoren noch ausschließlich auf der Zelldifferenzierung des jeweiligen Tumors <sup>(Paulus 2002)</sup>. Da es sich laut Hart und Earle beim PNET dagegen um einen embryonalen Tumor handle, ausgehend von pluripotenten Keimzellen des primitiven Neuralrohres <sup>(Kim et al. 2002)</sup>, würde eine ausschließliche Klassifizierung anhand der Zelldifferenzierung den gemeinsamen histogenetischen Ursprung der Tumoren verkennen.

Kritiker des PNET-Konzeptes sahen jedoch eine Gefahr darin, dass durch diese ihrer Ansicht nach zu vage Differenzierung klinische Entitäten verwischt würden. Zudem würde eine nachlässige Diagnostik begünstigt und das je nach Lokalisation der Tumoren unterschiedliche Ansprechen auf Therapiemaßnahmen nicht ausreichend berücksichtigt werden. Sie vertraten weiterhin die Ansicht, dass es sich bei diesen Tumoren um jeweils eigenständige Entitäten handle, welche abhängig von ihrer Lokalisation aus unterschiedlichen Vorläuferzellen entstünden <sup>(Rubinstein 1985)</sup>.

Zwischenzeitlich hatte sich das PNET-Konzept weitgehend durchgesetzt. 1993 übernahm die WHO den PNET in ihre Klassifikation der Hirntumoren. Seither war der Terminus des primitiven neuroektodermalen Tumors gültig für alle Neoplasien innerhalb des ZNS, die auf der Grundlage undifferenzierter, rundzelliger Tumoren entstehen, eine Vielzahl unterschiedlichster Differenzierungsmuster zeigen können und nicht anderweitig zu klassifizieren seien <sup>(Giangaspero et al. 2000)</sup>. Es zählten hierzu das Medulloblastom, das Ependymblastom, das Pineoblastom, das zerebrale Neuroblastom <sup>(Kleihues et al. 2002)</sup> sowie der spinale PNET.

Dieses PNET-Konzept wurde allerdings mittlerweile wieder verlassen. In der neuesten Auflage der WHO-Klassifikation der Hirntumoren von 2007 (4. Auflage)

werden das Pineoblastom sowie das Medulloblastom wieder als eigenständige Entitäten betrachtet. Die PNET-Tumoren werden nun zusammengefasst als eine heterogene Gruppe undifferenzierter bzw. geringgradig entlang der neuronalen, astrozytischen und/oder ependymalen Linie differenzierter embryonaler Tumoren, welche im gesamten extrazerebellären ZNS einschließlich der spinalen Achse lokalisiert sein können <sup>(Louis et al. 2007)</sup>. Zahlenmäßig deutlich überwiegend findet sich hierbei der supratentorielle PNET, während über spinale PNETs bisher nur in Einzelfällen berichtet wurde <sup>(Kim et al. 2004, Chen et al. 2005)</sup>.

Histologisch sind sich Medulloblastom und stPNET sehr ähnlich. Doch insbesondere bezüglich der Immunhistochemie liegen signifikante Unterschiede vor <sup>(Visee et al. 2005)</sup>. Zudem tritt der stPNET doch wesentlich seltener auf und hat darüber hinaus eine deutlich schlechtere Prognose als das Medulloblastom <sup>(Janss et al. 1996, McNeil et al. 2002)</sup>.

Der PNET gilt insgesamt als eine Tumorentität, die überwiegend im Kindesalter auftritt. Doch werden auch immer wieder einzelne Fälle bei Erwachsenen bekannt <sup>(Miyazawa et al. 1994, Ho et al. 1996, Pickuth et al. 1996, Kim et al. 2002, Kouyialis et al. 2005)</sup>. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines stPNET beträgt etwa 5,5 Jahre <sup>(Rorke et al. 2000)</sup>. Das männliche Geschlecht ist mit einem Verhältnis von 2 : 1 deutlich häufiger betroffen als das weibliche <sup>(Ho et al. 2000, Rorke et al. 2000, McNeil et al. 2002)</sup>.

Die klinischen Symptome des PNET sind unspezifisch und in erster Linie abhängig von der Tumorlokalisation. Nicht selten liegt eine Obstruktion des Ventrikelsystems vor. Je nach Ausmaß der Liquorzirkulationsbehinderung imponieren typische Hirndrucksymptome wie zunehmende Bewusstseinsstörungen, Kopfschmerzen sowie Übelkeit und Erbrechen, insbesondere nüchtern oder nachts <sup>(Giangaspero et al. 2000)</sup>. Tritt der Tumor bereits vor Verschluss der Schädelnähte auf, so imponiert er vor allem durch einen Makrozephalus sowie, bei längerem Bestehen, Wachstumsstörungen aufgrund endokriner Fehlregulationen <sup>(Rorke et al. 2000)</sup>. Darüber hinaus sind die Symptome des PNET verursacht durch lokal verdrängendes und infiltratives Wachstum mit der Folge fokaler neurologischer Defizite <sup>(Rorke et al. 2000)</sup>.

Der PNET als hochmaligner Tumor hat eine insgesamt sehr ungünstige Prognose. Während jedoch durch standardisierte Therapieprotokolle die Prognose des Medulloblastoms in den letzten Jahren signifikant verbessert werden konnte, ist die des



stPNET noch immer vergleichsweise schlecht <sup>(Schmid et al. 2005)</sup>. Die mittlere Überlebenszeit bei Medulloblastomen beträgt heute durchschnittlich circa 13 Jahre <sup>(Ho et al. 2000)</sup>, die Fünf-Jahres-Überlebensrate liegt bei 55-85 % <sup>(Osborn et al. 1994, McNeil et al. 2002)</sup>. Der stPNET hingegen zeigt eine mittlere Überlebenszeit von durchschnittlich 20 Monaten <sup>(Cohen et al. 1995, Timmermann et al. 2002, Visee et al. 2005)</sup> und eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 35 % <sup>(McNeil et al. 2002)</sup>.

### 1.1.1 Diagnostik

#### 1.1.1.1 Histologie

Histologisch imponiert der stPNET durch eine dichte Ansammlung kleiner, undifferenzierter Zellen mit hyperchromatischem, rundovalen Zellkern und schwach ausgeprägtem Zytoplasma <sup>(Lu et al. 2000, Krishnamurthy et al. 2001, Kim et al. 2002)</sup>. Auffällig ist die oft signifikante Anaplasie des Zellkerns <sup>(Parwani et al. 2005)</sup>. Neben diesem das Bild bestimmenden Zelltyp finden sich zusätzlich Areale mit unterschiedlich ausdifferenzierten Zellen <sup>(Giangaspero et al. 2000)</sup>.

Am stärksten vertreten ist hierbei die neuronale Differenzierung der Tumorzellen. Häufig finden sich in diesen Arealen, wenngleich wesentlich seltener als beim Medulloblastom, so genannte Homer-Wright-Rosetten, ringförmig um ein fibrilläres Zentrum angeordnete Neuroblasten <sup>(Kleihues et al. 2002, Paulus 2002)</sup>. Darüber hinaus kann der PNET auch glial, epithelial sowie muskulär ausdifferenzieren.

Neben den Homer-Wright-Rosetten sind weitere typische Formationen des PNET um Blutgefäße herum gelagerte kleine Pseudorosetten sowie so genannte Flexner-Wintersteiner-Rosetten, palisadenartig um ein kleines Lumen angeordnete Zellen <sup>(Citow 2001)</sup>.

Zeichen der hochgradigen Malignität des Tumors sind unter anderem die zahlreichen Mitosen, Apoptosekörper und Nekroseareale <sup>(Kim et al. 2002, Visee et al. 2005)</sup>. Rhabdoide Zellen, charakteristisch für den ATRT (s.u.), finden sich bei einem PNET nicht.

#### 1.1.1.2 Immunhistochemie

Das umfangreiche immunhistochemische Profil des stPNET spiegelt die Vielschichtigkeit seines Differenzierungsspektrums deutlich wider.

Da nahezu jeder stPNET zumindest partiell eine neuronale Differenzierung aufweist, ist eine positive Reaktion auf die gängigen neuronalen Marker (neuronenspezifische Enolase (NSE), Synaptophysin und Neurofilament) die Regel (Paulus 2002, Visee et al. 2005). In den meisten Fällen liegt darüber hinaus eine gliale, epitheliale und/oder muskuläre Differenzierung vor.

Tumoren mit glialer Differenzierung zeigen Reaktion auf Antikörper gegen das gliale fibrilläre saure Protein (GFAP). Epithelial differenzierte Areale sind positiv für Zytokeratin und bisweilen auch für das epitheliale Membranantigen (EMA) (Giangaspero et al. 2000). Letzteres jedoch offensichtlich nur selten, da den meisten Studien zufolge EMA in aller Regel negativ ausfällt (Molenaar et al. 1989, Chung et al. 2002, Marec-Berard et al. 2002). Im Falle einer muskulären Differenzierung findet sich eine Reaktivität auf Marker für Desmin, h-Caldesmon und das glattmuskuläre  $\alpha$ -Aktin (Visee et al. 2005).

### 1.1.1.3 Molekulargenetik

Während für das Medulloblastom bereits zytogenetische Marker nachgewiesen wurden – in 50-80 % der Fälle liegt ein Isochromosom 17q vor – konnten solche für den stPNET bislang nicht identifiziert werden (Ho et al. 2000, Rorke et al. 2000).

Jedoch wurden zwischen Medulloblastom und stPNET bereits Unterschiede in den Gen-Aberrationen sowie in den Gen-Expressionsprofilen gefunden (Russo et al. 1999, Pomeroy et al. 2002). Darüber hinaus konnte in aktuellen Untersuchungen des RASSF1A-Gens gezeigt werden, dass abweichende Methylierung im Bereich der Promotorregion dieses Gens bei der Entstehung und Progredienz nicht nur des stPNET sondern auch des stATRT eine bedeutende Rolle zu spielen scheint (Muhlisch et al. 2006).

### 1.1.1.4 Bildgebung

In der nativen Computertomographie (CT) imponiert der stPNET als große inhomogene Masse, teils scharf vom umgebenden Gewebe abgegrenzt, meist jedoch diffus in die Umgebung infiltrierend. Morphologisch erscheint der stPNET aufgrund seiner hohen Zelldichte in der nativen CT nahezu immer hyperdens (Osborn et al. 1994). Das aggressive Wachstumsverhalten des stPNET wird verantwortlich gemacht für die hohe Rate an Nekrosen und Zysten, welche in der CT oft als prominentes Merkmal in Erscheinung treten (Osborn et al. 1994, Arslanoglu et al. 2004). Darüber hinaus zeigen sich häufig

Blutungsareale, seltener auch polymorphe Verkalkungsherde <sup>(Arslanoglu et al. 2004, Kouyialis et al. 2005)</sup>. Je nach Tumorlokalisation finden sich Zeichen eines Hydrozephalus.

In der nativen T1-Wichtung der MRT lässt sich eine im Vergleich zum Kortex hypo- bis isointens erscheinende, meist inhomogene Tumormasse ausmachen. Die soliden Tumoranteile imponieren in der T2-Wichtung iso- bis leicht hyperintens <sup>(Osborn et al. 1994)</sup>. Häufig wirkt der Tumor hierbei noch deutlich inhomogener als in der T1-Wichtung. Ebenso wie in der CT zeigt der stPNET auch in der MRT ein von multiplen Zysten und Nekrosearealen durchsetztes Muster. Von differentialdiagnostischer Bedeutung ist die bei stPNETs in der Regel sehr schwache Ausprägung eines peritumoralen Ödems <sup>(Osborn et al. 1994, Law et al. 2004)</sup>.

Unter Kontrastmittelapplikation reichert der Tumor dieses meist kräftig, jedoch sehr inhomogen an. Gleichzeitig kann hierbei nicht selten eine Meningeose nachgewiesen werden. Diese erscheint als Fokus nodulärer oder diffuser Kontrastmittel-Anreicherung auf der Leptomeninx oder im Ependym. Wichtig ist der Nachweis einer leptomeningealen Dissemination vor allem im Rahmen des präoperativen Tumorstaging und ist als prognostisch besonders ungünstiger Faktor einzustufen <sup>(Albright et al. 1995, Timmermann et al. 2002, Schmid et al. 2005, Visee et al. 2005)</sup>.

### 1.1.2 Therapie

Aufgrund der hohen Aggressivität des PNET muss grundsätzlich ein multimodales therapeutisches Vorgehen gewählt werden. Wichtiger Grundstein ist dabei eine möglichst vollständige chirurgische Resektion des Tumors. In mehreren Studien konnte ein deutlicher Zusammenhang zwischen einer vollständigen Tumorexstirpation (R0) und einem langen Rezidiv-freien Intervall gezeigt werden <sup>(Tomita et al. 1988, Dirks et al. 1996, Kouyialis et al. 2005)</sup>.

#### 1.1.2.1 Chemotherapie

Der PNET hat sich als ein Chemotherapie-sensibler Tumor erwiesen <sup>(Kühl et al. 2000)</sup>. Aus diesem Grund stellt die Chemotherapie einen entscheidenden Bestandteil in der Behandlung dieses hochgradig malignen Tumors dar. Während allerdings die zur Behandlung des Medulloblastoms entwickelten chemotherapeutischen Standardregime mittlerweile bezüglich ihrer Wirksamkeit nach den Kriterien der Evidenz-basierten

Medizin als verlässlich gelten <sup>(Nasr et al. 2004)</sup>, konnte für den stPNET noch kein standardisiertes therapeutisches Vorgehen entwickelt werden <sup>(Kouyialis et al. 2005)</sup>.

Der Grund für das schlechte Ansprechen des stPNET auf die standardisierten Medulloblastom-Therapieschemata konnte bisher noch nicht befriedigend geklärt werden <sup>(Timmermann et al. 2002, Paulino et al. 2004)</sup>. Dennoch orientiert sich die Chemotherapie des stPNET noch weitgehend an den Protokollen der Medulloblastomtherapie. Die multizentrische Studie HIT 2000, im Rahmen derer die Daten für die vorliegende Arbeit erhoben wurden, entwickelte jedoch anhand neuester Erkenntnisse ein eigenes Protokoll. Dabei wurde das Patientengut altersabhängig in zwei Gruppen unterteilt:

Patienten von bis zu vier Jahren erhalten demnach postoperativ mehrere Zyklen einer Kombination aus Cyclophosphamid, Vincristin, Carboplatin, Etoposid und Methotrexat. Daran anschließend folgt im Regelfall eine konventionelle Bestrahlung.

Patienten ab fünf Jahren hingegen erhalten postoperativ zuerst eine hyperfraktionierte Radiotherapie (s.u.), an welche sich eine so genannte Erhaltungskemotherapie unter Cisplatin, Lomustin und Vincristin anschließt.

### 1.1.2.2 Radiotherapie

Die Radiotherapie des stPNET orientiert sich ebenfalls an den Protokollen der Medulloblastomtherapie. Jedoch ist auch hier ein schlechteres Ansprechen zu beobachten. Die mittlere Überlebensrate nach kombinierter Radiochemotherapie liegt um 20-30 % unter der des Medulloblastoms <sup>(Cohen et al. 1995)</sup>.

Nachdem immer mit einer okkulten Mikrometastasierung über die Liquorwege gerechnet werden muss, ist generell eine Bestrahlung des gesamten Liquorraumes unter Einschluss von Gehirn und Rückenmark indiziert <sup>(Osborn et al. 1994)</sup>. Es konnte gezeigt werden, dass auch in Fällen ohne primär erkennbare Meningeose ( $M_0$ ) die Rezidivrate hierdurch günstig beeinflusst werden konnte <sup>(Kouyialis et al. 2005)</sup>.

Um das Risiko für Spätfolgen – vor allem auf dem Gebiet neurokognitiver Leistungen, aber auch bezüglich eingeschränkter Hormonfunktionen sowie der Wachstumshemmung der Wirbelsäule – zu verringern, bedient man sich mittlerweile zunehmend der hyperfraktionierten Strahlentherapie. Diese besitzt das Potential, die biologische Wirksamkeit der Strahlenbehandlung gegenüber Tumorgewebe zu erhöhen

und gleichzeitig dem auf Bestrahlung weniger empfindlich reagierenden ZNS-Gewebe ein ausreichendes Repair zu ermöglichen <sup>(Allen et al. 1996, Prados et al. 1999)</sup>.

Im Rahmen der HIT 2000-Studie erhalten Patienten ab einem Alter von 5 Jahren postoperativ eine hyperfraktionierte Radiotherapie nach folgendem Schema:

- Gesamtbestrahlungsdosis des Gehirns und Rückenmarkes: 36 Gy
- Gesamtbestrahlungsdosis im Tumorbereich: 68 Gy
- Fraktionierung: 2 x 1 Gy/d
- Bestrahlungsdosis bei Tumorresiduum: 72 Gy
- Zusätzlich: einmal wöchentlich Gabe von Vincristin

Bei jüngeren Patienten von bis zu vier Jahren kommt bisher noch eine konventionelle Bestrahlung zum Einsatz. In diesem jungen Alter sind jedoch die neurotoxischen Nebenwirkungen auf vorbestrahltes Gewebe durch eine nachfolgende Chemotherapie besonders hoch. Aus diesem Grund erfolgt die Bestrahlung erst nach der Chemotherapie und ist wie folgt konzipiert:

- Gehirn und Rückenmark: 24,0 Gy
- erweiterte Tumorregion: 54,6 Gy
- lokale Dosierung bei Tumorresiduum: 60,0 Gy

### **1.2 Atypischer teratoid/rhabdoider Tumor**

Im Jahre 1978 beschrieben Beckwith und Palmer <sup>(Beckwith et al. 1978)</sup> eine rhabdomyosarkomatoide Form des sarkomatösen Wilm's-Tumor. Da dieser Tumor jedoch keine rhadomyoblastischen Elemente aufwies und somit nicht als sarkomatöse Neoplasie bezeichnet werden konnte, führten Haas et al. 1981 den Terminus des malignen rhabdoiden Tumors der Niere (MRTK) ein <sup>(Haas et al. 1981)</sup>. Beschreibungen extrarenaler maligner rhabdoider Tumoren folgten. 1987 beschrieb Biggs den ersten primär zentralnervösen malignen rhabdoiden Tumor <sup>(Biggs et al. 1987)</sup>.

Im selben Jahr stellte Lefkowitz eine neue Tumorentität des ZNS vor: den atypischen teratoiden Tumor. Dieser, so Lefkowitz, zeichne sich aus durch eine einzigartige Kombination aus neuroepithelialen, mesenchymalen und peripher epithelialen Elementen, ähnlich einem Teratom. Das Teratom jedoch bestehe – zumindest partiell – aus vollständig differenzierten Gewebearealen, hervorgegangen aus

den pluripotenten Zellen aller drei Keimblätter. Eben jene Differenzierung weise der atypische teratoide Tumor nicht auf (Lee et al. 2002).

Der Terminus des atypischen teratoiden Tumors wurde 1996 durch Rorke (Rorke et al. 1996) erweitert auf den Begriff des atypischen teratoid/rhabdoiden Tumor (ATRT). Damit wurde dem für diesen Tumor charakteristischen Vorliegen rhabdoider Zellen, vergleichbar denen des malignen rhabdoiden Tumors der Niere, Rechnung getragen. Diese waren – als prominentes Charakteristikum – in der Beschreibung des Tumors bisher vernachlässigt worden. Nur zögerlich setzte sich der Begriff des atypischen teratoid/rhabdoiden Tumors durch. Erst im Jahre 2000 wurde der ATRT in das Register der WHO-Klassifikation der Hirntumoren übernommen (Kleihues et al. 2000).

Heute versteht man unter dieser Tumor-Entität eine hochgradig aggressive Neoplasie des ZNS, in überwiegendem Maße im Kleinkindalter auftretend. Die Mehrzahl der Kinder ist zum Zeitpunkt der Diagnosestellung weniger als drei Jahre alt (Chung et al. 2002, Hilden et al. 2004, Judkins et al. 2004, Tekautz et al. 2005), das Durchschnittsalter der Patienten liegt mit etwa 28 Monaten weit unter dem des PNET (Rorke, '96; Hilden, '04; Tekautz, '05; Burger, '98; Bruch, '01). Sehr selten werden jedoch auch ATRT-Fälle bei Erwachsenen bekannt (Kleihues et al. 2002, Hilden et al. 2004, Raisanen et al. 2004, Tekautz et al. 2005). Anhand der bisher veröffentlichten Daten ist anzunehmen, dass diese eine bessere Prognose aufweisen als Kleinkinder (Hilden et al. 1998, Oka et al. 1999, Ho et al. 2000, Lutterbach et al. 2001, Hilden et al. 2004).

Die klinischen Zeichen eines ATRT sind in der Regel eben so unspezifisch wie die des PNET. Auch hier liegt häufig ein erhöhter Hirndruck mit entsprechenden Symptomen vor. Da der ATRT jedoch wie erwähnt wesentlich früher auftritt, kommt es häufiger zu Problemen wie Wachstumsstörungen oder einem Makrozephalus (Yoon et al. 2000, Chung et al. 2002). Anhand der klinischen Symptomatik lässt sich nicht zwischen einem ATRT und einem PNET unterscheiden (Lu et al. 2000, Ronghe et al. 2004).

Die Prognose des ATRT ist insgesamt ausgesprochen schlecht. Mit dem Auftreten einer leptomeningealen Tumordissemination oder eines Rezidives liegt die Lebenserwartung sogar unter einem Jahr (Chung et al. 2002, Ronghe et al. 2004). Wachsende Erfolge in der Therapie, nicht zuletzt dank multimodaler Therapiekonzepte, lassen jedoch die durchschnittliche Lebenserwartung der meist sehr jungen Patienten langsam steigen. Die zunehmende Anwendung aggressiver chemotherapeutischer Regime ließ laut Hilden et al. die mittlere Überlebenszeit innerhalb von sechs Jahren (zwischen 1998 und

2004) von acht auf knapp siebzehn Monate ansteigen <sup>(Hilden et al. 1998, Hilden et al. 2004)</sup>. Entscheidend bleibt dabei weiterhin das rasche Einleiten einer Therapie sowie ein möglichst aggressives therapeutisches Vorgehen <sup>(Hilden et al. 2004)</sup>.

Ein Zusammenhang zwischen der Lokalisation des Tumors und einer möglicherweise davon abhängigen Prognose wird kontrovers diskutiert <sup>(Tekautz et al. 2005)</sup>. Generell gilt, dass der Tumor im gesamten ZNS auftreten kann. Jedoch stellen primär spinal lokalisierte ATRTs die große Ausnahme dar <sup>(Tamiya et al. 2000)</sup>.

Vor allem aufgrund der meist geringen Fallzahlen in den bisherigen Studien finden sich uneinheitliche Angaben über das Verteilungsmuster supra- versus infratentoriell. Es liegen allerdings Hinweise dazu vor, dass infratentorielle ATRTs tendenziell in jüngeren Jahren auftreten <sup>(Hilden et al. 2004, Tekautz et al. 2005)</sup>. Aktuelle Studien an größeren Patientenkollektiven (Hilden, 2004: n = 42; Teckautz, 2005: n = 30; Warmuth-Metz, 2008: n = 33) konstatieren insgesamt ein Überwiegen der supratentoriellen Lokalisation des ATRT <sup>(Hilden et al. 2004, Tekautz et al. 2005, Warmuth-Metz et al. 2008)</sup>.

### 1.2.1 Diagnostik

#### 1.2.1.1 Histologie

Die Diagnostik des ATRT stützt sich auf Histologie und Immunhistochemie <sup>(Packer et al. 2002)</sup>. Elementar ist das Vorliegen rhabdoider Zellen <sup>(Packer et al. 2002, Judkins et al. 2004)</sup>. Diese mittelgroßen Zellen zeichnen sich aus durch einen großen, exzentrisch gelegenen, runden bis nierenförmigen Zellkern mit offener Chromatin-Struktur <sup>(Ho et al. 2000)</sup> und einem einzelnen prominenten Nukleolus, sowie durch mäßig viel granuläres bis fibrilläres, hell-eosinophiles Zytoplasma <sup>(Parwani et al. 2005)</sup>. Elektronenmikroskopisch finden sich paranukleär gewundene Bündel aus Intermediärfilamenten <sup>(Yoon et al. 2000, Chung et al. 2002, Parwani et al. 2005)</sup>. Bemerkenswert ist, dass diese rhabdoiden Zellen das Tumorgewebe quantitativ oft nicht dominieren, in manchen Fällen auch nur schwer auszumachen sind, was leicht zu Fehldiagnosen führen kann <sup>(Rorke et al. 1996, Parwani et al. 2005)</sup>. Burger konnte bei der Untersuchung an 17 supratentoriellen ATRTs nur in 18 % der Fälle jene klassischen rhabdoiden Zellen ausmachen <sup>(Burger et al. 1998)</sup>. Meist fand er lediglich Formvarianten vor. Dennoch gilt, dass die rhabdoide Zelle als einziger Zelltyp in jedem ATRT vorzufinden ist <sup>(Ho et al. 2000, Tekautz et al. 2005)</sup>.

Über die rhabdoide Zellkomponente hinaus enthält der ATRT noch weitere Elemente, welche ihn letztlich erst als eigene Entität erscheinen lassen <sup>(Ronghe et al. 2004)</sup>. Hierzu zählen unter anderem Areale, welche in ihrer Morphologie sehr stark der des PNET ähneln <sup>(Packer et al. 2002)</sup>. Es handelt sich hierbei um strukturlose Flächen <sup>(Tekautz et al. 2005)</sup> aus kleinen, runden, primitiv wirkenden neuronalen Zellen <sup>(Lee et al. 2002, Parwani et al. 2005)</sup> mit schwachen Zellgrenzen und wenig Zytoplasma, basophilem Zellkern mit offenem Chromatin und einem kleinen Nukleolus. Eine Rosettenbildung (Flexner-Wintersteiner- und Homer-Wright-Rosetten) wie beim PNET findet sich hier allerdings nicht <sup>(Parwani et al. 2005)</sup>. Bis zu 70 % der ATRTs enthalten diese Areale, die vom klassischen PNET nicht zu unterscheiden sind <sup>(Burger et al. 1998)</sup>. Dies macht eine sichere Diagnosestellung oft sehr schwierig. Das Verhältnis von rhabdoiden Zellen zu PNET-ähnlichen Arealen kann dabei sehr stark variieren.

Einzigartiges Charakteristikum des ATRT ist das Vergesellschaftetsein der rhabdoiden Zellen mit epithelialen, mesenchymalen und (seltener) neuroepithelialen Elementen. Die epithelialen Zellen präsentieren sich in adenomatösen, papillären oder auch soliden Formationen, während die mesenchymalen Zellen ähnlich einem Fibrosarkom in großer Zelldichte wachsen <sup>(Lee et al. 2002)</sup>.

Bedingt durch das aggressive Wachstumsverhalten des ATRT finden sich zahlreiche Mitosen, Apoptosekörper, Nekrosezonen sowie prominente, dystrophische Verkalkungen <sup>(Caldemeyer et al. 1994, Burger et al. 1998, Ho et al. 2000, Lee et al. 2002, Parwani et al. 2005)</sup>.

Die vielschichtige Histomorphologie des ATRT erschwert eine eindeutige Diagnose beträchtlich. Die wichtigste, differenzialdiagnostisch immer zu berücksichtigende Entität ist der PNET. Die bereits erwähnten PNET-ähnlichen Areale machen es oft schwierig, diese beiden Tumoren voneinander abzugrenzen. Jedoch weisen PNETs im Allgemeinen einen hyperchromatischen Zellkern mit oft signifikanter Anaplasie auf. Üblicherweise finden sich zusätzlich auch Areale mit fokaler Rosettenbildung (Flexner-Wintersteiner- und Homer-Wright-Rosetten). Beides ist bei einem ATRT nicht vorzufinden <sup>(Parwani et al. 2005)</sup>. Umgekehrt wiederum spricht das Vorliegen von größeren Zellen mit exzentrischem Zellkern oder von klassischen rhabdoiden Zellen gegen die Diagnose eines PNET.

Weitere histopathologisch abzugrenzende Tumoren sind das Plexus choroideus-Karzinom, das gemitozystische Astrozytom, das Oligodendrogliom und das Non-



Hodgkin-Lymphom <sup>(Parwani et al. 2005)</sup>. Neuroradiologisch wichtige Differenzialdiagnosen wiederum umfassen neben dem PNET das Teratom, das maligne Astrozytom, das Plexus choroideus-Karzinom und das Ependymom <sup>(Chung et al. 2002, Fenton et al. 2003, Cheng et al. 2005, Parwani et al. 2005)</sup>.

### 1.2.1.2 Immunhistochemie

Einen weiteren Grundpfeiler der Diagnostik stellt die Immunhistochemie dar. Die Angaben in der Literatur bezüglich der Immunreaktivität des ATRT unterscheiden sich aufgrund der Heterogenität des Tumors beträchtlich [Tabelle 1.1]. Jeder Tumor weist ein eigenes immunphänotypisches Profil auf.

Marker	positiv durchweg	negativ durchweg	positiv überwiegend	negativ überwiegend
VIM	<b>X</b>			
SMA	<b>X</b>			
EMA	<b>X</b>			
GFAP			<b>X</b>	
CYT			<b>X</b>	
pIAP		<b>X</b>		
HCG		<b>X</b>		
AFP		<b>X</b>		
Desmin				<b>X</b>

**Tabelle 1.1:** Reaktivität auf immunhistochemische Marker in der ATRT-Diagnostik

Einheitlich positiv und damit charakteristisch für den ATRT ist die Immunreaktivität auf Antikörper gegen Vimentin (VIM), glattmuskuläres Aktin (SMA) und das epithelialmembranöse Antigen (EMA) <sup>(Rorke et al. 1996, Burger et al. 1998, Zuccoli et al. 1999, Ho et al. 2000, Yoon et al. 2000, Bambakidis et al. 2002, Chung et al. 2002, Lee et al. 2002, Packer et al. 2002, Judkins et al. 2004, Ronghe et al. 2004, Tekautz et al. 2005)</sup>. Mittels dieser Marker lässt sich in der Regel ein PNET bereits ausschließen, da dieser für VIM und SMA nur äußerst selten, für EMA hingegen immer negativ ist <sup>(Chung et al. 2002)</sup>. Widersprüchliche Angaben finden sich bereits bezüglich des glialen fibrillären sauren Proteins (GFAP). In den meisten Studien an ATRTs ließ es sich immunhistochemisch nachweisen <sup>(Rorke et al. 1996, Howlett et al. 1997, Burger et al. 1998, Zuccoli et al. 1999, Ho et al. 2000, Yoon et al. 2000, Packer et al. 2002, Judkins et al. 2004, Lee et al. 2004, Tekautz et al.</sup>

2005). Einige wenige Autoren wiederum konstatierten eine fehlende Reaktivität für diesen Marker (Chung et al. 2002, Ronghe et al. 2004). Ähnliche Verhältnisse finden sich für das in den meisten Fällen nachweisbare Cytokeratin (CYT) (Burger et al. 1998, Zuccoli et al. 1999, Yoon et al. 2000, Chung et al. 2002, Packer et al. 2002, Judkins et al. 2004, Lee et al. 2004, Ronghe et al. 2004, Tekautz et al. 2005).

Durchweg negativ hingegen fallen die Keimzellmarker aus. Weder für die plazentare alkalische Phosphatase (pIAP) noch für das humane Chorion-Gonadotropin (HCG) oder das Alfa-Fetoprotein (AFP) konnte eine Immunreaktivität gezeigt werden (Burger et al. 1998, Zuccoli et al. 1999, Bambakidis et al. 2002, Chung et al. 2002, Packer et al. 2002, Lee et al. 2004, Ronghe et al. 2004).

Nahezu immer negativ – wenngleich (respektive) in bis zu 9 % der Fälle auch positiv (Rorke et al. 1996, Lee et al. 2004) – fällt der Nachweis von Desmin an ATRTs aus (Caldemeyer et al. 1994, Howlett et al. 1997, Yoon et al. 2000, Güler et al. 2001, Chung et al. 2002).

### 1.2.1.3 Molekulargenetik

Neben der Histologie und der Immunhistochemie haben neue Erkenntnisse in der Molekulargenetik diese zu einem weiteren wertvollen Bestandteil der Diagnostik des ATRT werden lassen.

Hauptaugenmerk der zytogenetischen Untersuchungen des Tumorgewebes liegt auf Chromosom 22. Schon seit längerem ist bekannt, dass rhabdoide Tumoren häufig mit Veränderungen dieses Chromosoms assoziiert sind (Biegel et al. 1990, Bhattacharjee et al. 1997, Burger et al. 1998, Biegel et al. 1999, Ho et al. 2000). Im Zentrum des Interesses steht mittlerweile die Chromosomen-Bande 22q11,2. Dort liegt der SMARCB1(hSNF5/INI1)-Genlocus (Judkins et al. 2004, Parwani et al. 2005). Deletionen beziehungsweise Mutationen in diesem Bereich wurden bereits mehrfach bei ATRTs sowie bei renalen wie extrarenalen malignen rhabdoiden Tumoren nachgewiesen (Gessi et al. 2003, MacDonald et al. 2003, Wharton et al. 2003, Judkins et al. 2004, Parwani et al. 2005). Bei dem hSNF5-Gen handelt es sich nachweislich um ein Tumor-Suppressor-Gen (Bruch et al. 2001, Judkins et al. 2004). Dieses codiert für eine Komponente des SWI/SNF-Komplexes. Als DNA-bindendes Protein erleichtert es die SWI/SNF-vermittelte Kotransaktivierung von an der Regulation des Zellzyklus beteiligten Genen (Tekautz et al. 2005). Ein SMARCB1(hSNF5/INI1)-Gendefekt setzt somit die SWI/SNF-abhängige Zellzyklus-Kontrolle außer Kraft.

In 70-85 % der ATRTs ist eine homozygote Inaktivierung durch Deletion oder Mutation des SMARCB1(hSNF5/ INI1)-Gens nachweisbar <sup>(Judkins et al. 2004, Kleihues et al. 2004, Cheng et al. 2005, Tekautz et al. 2005)</sup>. Gleichzeitig konnte ein solcher Gendefekt bisher in keinem PNET nachgewiesen werden <sup>(Bruch et al. 2001, Cheng et al. 2005)</sup>.

In diesem Zusammenhang erscheint eine neue Entwicklung der Immunhistochemie als sehr wertvoll: die Entwicklung eines INI1-Antikörpers durch Judkins et al. zur schnell durchführbaren Untersuchung von Tumorgewebe auf Inaktivierung des hSNF5/INI1-Gens <sup>(Judkins et al. 2004)</sup>. Im Falle einer fehlenden Reaktivität des Tumorgewebes auf den Marker kann mittels anschließender molekulargenetischer Untersuchung ein Defekt des hSNF5-Gens sicher nachgewiesen werden. Insbesondere in Fällen mit unklarer Histologie sowie bei kleinen Biopsieproben kann somit der Einsatz des INI1-Markers hilfreich zum Einsatz kommen <sup>(Nishihira et al. 2007, Takei et al. 2007)</sup>.

### 1.2.1.4 Bildgebung

Die morphologische Vielschichtigkeit des ATRT schlägt sich in der Bildgebung deutlich nieder. Einstimmige Angaben finden sich in der Literatur vor allem im Bezug auf die Heterogenität des Tumors <sup>(Osborn et al. 1994, Arslanoglu et al. 2004)</sup>. So erscheint der ATRT nahezu durchweg inhomogen, sowohl in der CT als auch in der MRT. Konstant anzutreffen ist darüber hinaus eine meist kräftige Kontrastmittel-Anreicherung durch das Tumorgewebe. Alle weiteren Charakteristika scheinen jedoch stark zu variieren.

Die CT zeigt in der Regel eine inhomogene, hyperdense Masse, die deutlich Kontrastmittel anzureichern vermag <sup>(Zuccoli et al. 1999, Evans et al. 2001, Bambakidis et al. 2002, Packer et al. 2002)</sup>. Daneben finden sich häufig kleine Verkalkungsherde <sup>(Chung et al. 2002, Arslanoglu et al. 2004)</sup>.

Beschreibungen der Tumordarstellung in der MRT beschränkten sich bisher meist auf grundlegende Eigenschaften wie die Intensität des Tumors in der T1- und der T2-Wichtung <sup>(Zuccoli et al. 1999, Yoon et al. 2000, Bambakidis et al. 2002, Arslanoglu et al. 2004)</sup> oder das Vorliegen von Blutungen und Ödemen sowie von Zysten <sup>(Bambakidis et al. 2002, Packer et al. 2002, Arslanoglu et al. 2004, Cheng et al. 2005)</sup>. Ein für den ATRT charakteristisches Profil oder gar Muster konnte bislang noch nicht beschrieben werden.

In der T1-Wichtung der MRT erscheint der Tumor im Vergleich zum Kortex überwiegend hypointens, weist infolge diffuser Einblutungen jedoch meist zusätzlich hyperintense Foci auf <sup>(Osborn et al. 1994)</sup>. In der T2-Wichtung finden sich aufgrund der

Heterogenität mit teils hoher Zelldichte, Blutungen, Zysten und Nekrosezonen überwiegend hypo- wie auch hyperintense Areale<sup>(Yoon et al. 2000, Bambakidis et al. 2002, Packer et al. 2002)</sup>. Die nahezu immer nachweisbaren Zysten<sup>(Bambakidis et al. 2002, Chung et al. 2002, Packer et al. 2002, Arslanoglu et al. 2004, Cheng et al. 2005)</sup> weisen in der Regel eine deutlich hyperintense Wand auf<sup>(Osborn et al. 1994)</sup>. Laut Osborn et al. erscheint der Zysteninhalt in der T1-Wichtung meist heller als Liquor. Dies spricht für einen hohen Proteingehalt in Folge eines nekrotischen Prozesses.

Zeichen des aggressiven Wachstums des ATRT sind eine oft deutliche Raumforderung, infiltratives Wachstum sowie früh auftretende leptomenigeale Tumordissemination. Diese kann zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei etwa 15 % der Patienten festgestellt werden<sup>(Packer et al. 2002)</sup>. Anders als beim stPNET liegt darüber hinaus in vielen Fällen, wenngleich nicht generell, ein deutliches peritumorales Ödem vor<sup>(Munoz et al. 1995, Howlett et al. 1997, Arslanoglu et al. 2004)</sup>.

Die Differentialdiagnostik des ATRT betreffend liegen in der Neuroradiologie bislang nur unzureichende Ergebnisse vor. Der mit Abstand am schwierigsten vom ATRT abzugrenzende Hirntumor ist sicherlich der PNET. In den meisten Studien zu diesem Thema heißt es, mittels Bildgebung sei der ATRT aufgrund seines unspezifischen Erscheinungsbildes<sup>(Zuccoli et al. 1999, De Mot et al. 2003)</sup> vom PNET nicht zu unterscheiden<sup>(Lu et al. 2000, Yoon et al. 2000, Chung et al. 2002, Fenton et al. 2003, Cheng et al. 2005)</sup>.

Arslanoglu et al. haben in einer Studie an vier Patienten versucht, das Erscheinungsbild des ATRT in der MRT weiter zu spezifizieren<sup>(Arslanoglu et al. 2004)</sup>. Ihnen erschien die Prominenz der Zysten im Tumor als besonders auffälliges Kriterium. In der Mehrzahl der Fälle lagen diese randständig zwischen dem soliden Tumor und dem umgebenden Hirnparenchym. Die Zystenwände zeigten zudem ein deutlich inhomogenes Kontrastmittel-Enhancement. Verkalkungen lagen ebenfalls vor, doch seien diese bei stPNETs eben so häufig vorzufinden wie bei stATRNs. Lediglich im infratentoriellen Bereich ließe sich diesbezüglich eine Abgrenzung machen, da das Medulloblastom nur selten Verkalkungsherde enthalte<sup>(Osborn et al. 1994, Arslanoglu et al. 2004)</sup>. Auch Cheng et al. erwähnten in ihrer Arbeit die periphere Lage der Zysten<sup>(Cheng et al. 2005)</sup>. Doch betonten sie ausdrücklich, dass dieses Kriterium nicht ausreiche, um den ATRT radiologisch vom PNET zu unterscheiden.

Eine Optimierung der neuroradiologischen Diagnostik des ATRT wird weiter vorangetrieben. Jedoch lässt sich die Diagnose noch immer ausschließlich anhand der Histopathologie und Immunhistochemie stellen.

### 1.2.2 Therapie

Aufgrund des raschen Größenwachstums des ATRT ist eine zügige und zuverlässige Diagnose wichtig, um frühzeitig mit der Therapie beginnen zu können. Nur so kann eine nachhaltige Behandlung in dem ohnehin engen Rahmen der bestehenden Möglichkeiten gewährleistet werden.

Wie auch beim PNET sollte initial eine möglichst vollständige Tumorexstirpation (R0) erfolgen. Eine rein operative Therapie jedoch reicht aufgrund der Aggressivität des ATRT nicht aus. Zusätzliche Chemo- und Radiotherapie erzielen häufig eine signifikante Verbesserung des rezidivfreien Intervalls. Verhindern lässt sich ein solches Rezidiv jedoch auch auf diesem Wege nicht.

#### 1.2.2.1 Chemotherapie

Der ATRT gilt gemeinhin als ein besonders schwer zu therapierender maligner Hirntumor. Nachdem ältere Publikationen ein schlechtes Outcome bei konventioneller Chemotherapie erkennen ließen <sup>(Fisher et al. 1996, Rorke et al. 1996, Burger et al. 1998, Cheng et al. 2005)</sup>, ging man über zur Anwendung aggressiver Therapieregime, einschließlich der intrathekal applizierten Chemotherapie. Zusätzlich kommt häufig die Durchführung einer autologen Stammzelltransplantation zum Einsatz. Dadurch konnten das „Event free-survival“ (EFS) der Patienten sowie die mittlere Überlebenszeit deutlich verlängert werden <sup>(Hilden et al. 2004)</sup>.

Die Entwicklung möglicher Therapiestandards steht momentan noch ganz am Anfang <sup>(Hilden et al. 2004)</sup>. Bezüglich der Effektivität verschiedener Therapieregime müssen erst noch Erfahrungen gesammelt werden. Aktuelle Studien lassen jedoch ein besonders häufiges Ansprechen des ATRT auf Platin- und Alkylator-basierte Regime erkennen <sup>(Hilden et al. 2004, Tekautz et al. 2005)</sup>.

Als gesichert hingegen gilt der deutliche Benefit, den der Patient aus der Chemotherapie als solcher zieht. Patienten, bei denen keinerlei adjuvante Therapie durchgeführt wurde, starben meist innerhalb von drei bis vier Monaten nach

Diagnosestellung <sup>(Hilden et al. 2004, Tekautz et al. 2005)</sup>. Durch eine adjuvante Chemotherapie konnte die mittlere Überlebenszeit auf knapp siebzehn Monate verlängert werden (12 – 23 Monate) <sup>(Hilden et al. 2004)</sup>.

### 1.2.2.2 Radiotherapie

Da es sich bei ATRT-Patienten meist um Kleinkinder handelt, bei denen aufgrund der massiven Spätfolgeschäden nur in Ausnahmefällen eine Bestrahlung durchgeführt wird, sind die Erkenntnisse in diesem Bereich noch unzureichend. Für den Einsatz einer lokalen adjuvanten Radiotherapie sprechen konkrete Daten, die darauf hinweisen, dass die Tumorrezidive beim ATRT in der Regel vom Ort der ursprünglichen Resektionshöhle ausgehen, sich selten hingegen Abtropfmetastasen entwickeln <sup>(Packer et al. 2002)</sup>. Aufgrund eindeutiger Hinweise auf die Radiosensitivität des ATRT <sup>(Lutterbach et al. 2001)</sup> sollte daher eine postoperative Bestrahlung in der Therapieplanung immer mit erwogen werden. Hierfür sprechen auch die Untersuchungsergebnisse von Packer et al., denen zufolge die große Mehrheit der in der Studie erfassten Langzeitüberlebenden (Überlebenszeit von über 18 Monaten) eine adjuvante Radiotherapie erhalten hatte <sup>(Packer et al. 2002)</sup>.

## 2 Material und Methoden

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich anhand einer einmalig großen Fallzahl mit neuen Erkenntnissen über die Charakteristika des ATRT in der MRT. Ein direkter Vergleich mit dem PNET wurde angestellt. Um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten und aufgrund des unterschiedlichen Tumorverhaltens in den verschiedenen Kompartimenten des ZNS, wurden ausschließlich Daten supratentorieller ATRTs und PNETs einander gegenübergestellt.

### 2.1 Patienten

Retrospektiv wurden präoperative Bilder von insgesamt 59 Patienten untersucht (stPNET: n = 36, stATRT: n = 23). Gewonnen wurden die Daten aus MRT-Bildern, welche im Rahmen der multizentrischen Hirntumorstudie HIT 2000 über einen Zeitraum von fünf Jahren (von 2000 bis 2005) erstellt worden waren <sup>(Kühl et al. 2000)</sup>. Die Studie ist Teil des Kompetenznetzes der Hirntumorstudien der „Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie“ (GPOH). Bei der HIT 2000 handelt es sich um eine multizentrische Therapieoptimierungsstudie zur Behandlung von Kindern und jungen Erwachsenen mit einem intrakraniell lokalisierten primitiven neuroektodermalen Tumor (PNET), einem Medulloblastom oder einem Ependymom. Der ATRT wird nicht in dieser Studie behandelt. Bei allen Patienten mit ATRT, die aus der HIT 2000-Studie hervorgingen, handelt es sich daher um eine Korrektur einer auf lokaler neuropathologischer Diagnostik basierenden Erstdiagnose durch das Referenzzentrum für Neuropathologie (Institut für Neuropathologie, Universitätsklinikum Bonn).

Deutschlandweit werden die Daten nahezu sämtlicher an diesen Hirntumoren erkrankten Kinder und jungen Erwachsenen an die Studienzentrale HIT 2000 in Würzburg gemeldet. Alters- und risikoadaptiert werden Therapien empfohlen und klinische Verläufe sowie Überlebensdaten registriert.

Sämtliche Tumordaten werden studienintern an das neuroradiologische Referenzzentrum in Würzburg weitergeleitet. Soweit von den Patienten noch keine

präoperativen Bilder vorliegen, werden diese von den behandelnden Kliniken erbeten, um beurteilt und elektronisch archiviert zu werden.

Neben den Bildern der im Rahmen der Studie beobachteten Tumorentitäten wurden so auch jene der ATRTs gesammelt. Auf diese Weise konnte ein umfangreiches Repertoire von CT- und MRT-Bildern dieser seltenen Tumoren zusammengetragen werden.

### **2.2 Die Magnetresonanztomographie**

Das Prinzip der nuklearmagnetischen Resonanzabsorption wurde 1946 durch Purcell und Bloch entdeckt. Sie konnten damit das bereits 1923 von Pauli postulierte Vorhandensein nuklearer Spins in Atomkernen nachweisen <sup>(Stegen et al. 2001)</sup>. Erst in den achtziger Jahren entwickelte sich daraus die diagnostische bildgebende Magnetresonanztomographie (MRT) in ihrer heutigen Form.

Die konventionelle MRT, die heute in der Medizin zum Einsatz kommt, erfasst physikalische Vorgänge an Wasserstoffatomen. Diese weisen aufgrund ihrer ungeraden Protonenzahl einen von Null unterschiedlichen Gesamtdrehimpuls (Gesamt-Spin) um eine Hauptachse auf, wodurch ein magnetisches Dipolmoment zustande kommt. In ein elektromagnetisches Feld eingebracht, richten sich diese Dipole entlang der Hauptachse des Magnetfeldes aus. Unter Einstrahlung eines elektromagnetischen Impulses von außen wird diese Ausrichtung kurzzeitig gezielt verändert. Gleichzeitig wird die gleichmäßige kreisförmige Bewegung aller Spins synchronisiert, sie laufen „in Phase“ zueinander.

Die nun folgenden Vorgänge der Wiederherstellung des Ruhezustandes (der Relaxation) sind verbunden mit der Abgabe von Energie an die Umgebung (T1) sowie mit einer Desynchronisierung der Spins (T2). Beide Prozesse laufen zeitgleich und voneinander unabhängig ab. Im Rahmen der MRT-Bildgebung kann der Schwerpunkt auf die Erfassung jeweils eines der beiden Prozesse gelegt werden. Man spricht dabei von der T1- bzw. der T2-Wichtung.

Die T1- oder auch longitudinale Relaxationszeit beschreibt die Wiederrücknahme der Längsmagnetisierung im Objekt entlang der Hauptachse des Magnetfeldes. Dabei weisen gewisse Gewebe, wie Fett und hyaliner Knorpel, eine kurze Relaxationszeit und somit ein intensives Signal auf. Andere Gewebe hingegen, wie beispielsweise



Bindegewebe, Ödeme oder Muskulatur, aber auch Liquor, haben eine lange Relaxationszeit <sup>(Weishaupt et al. 2001)</sup>. Ihr Signal fällt in der T1-Wichtung schwächer aus. Die in der MRT verwandten Kontrastmittel, wie zum Beispiel Gadolinium, weisen eine besonders kurze Relaxationszeit und damit auch ein ausgesprochen intensives Signal auf. In der Neuroradiologie werden Kontrastmittel, intravenös appliziert, vor allem zum Nachweis von Störungen der Blut-Hirn-Schranke eingesetzt, wie sie zum Beispiel in vielen Tumoren auftreten.

Die T2- oder auch transversale Relaxationszeit beschreibt den Prozess der Dephasierung. Je mehr Spins sich zueinander „in Phase“ befinden, desto stärker ist der Gesamtmagnetisierungsvektor in transversaler Richtung zum Hauptmagnetfeld. Die Geschwindigkeit des Dephasierungsprozesses ist unter anderem abhängig von der Beeinflussung der einzelnen Spins untereinander. Je langsamer dieser Prozess in einem Gewebe abläuft, desto stärker fällt das gemessene Signal aus. Besonders langsam dephasieren die Protonen in Wasser, da sie sich in diesem Medium kaum gegenseitig „ausbremsen“. Somit weisen Gewebe mit hohem Wassergehalt, wie zum Beispiel Liquor, Fett oder auch ödematöses Hirngewebe, ein besonders intensives Signal in der T2-Wichtung auf. Schwach fällt das Signal bei Bindegewebe oder Muskulatur aus.

Über diese beiden Wichtungen hinaus gibt es noch weitere. Doch handelt es sich bei den zwei beschriebenen um die in der Tumordiagnostik in der Regel immer durchgeführten und vor allem an jedem Gerät durchführbaren Messmethoden.

### **2.3 Untersuchungen**

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden ausschließlich präoperative MRT-Bilder untersucht. Die Mindestanforderungen an die neuroradiologische Untersuchung waren zuvor von der Studienleitung wie folgt festgelegt worden:

- T2-Sequenz, möglichst in axialer Schnittführung.  
Schichtdicke: maximal 6-7 mm
- T1-Sequenz nativ und mit Kontrastmittel. Aus Gründen der Vergleichbarkeit ebenfalls möglichst in axialer Schnittführung.  
Schichtdicke und Position wie in der T2-Sequenz.

Insgesamt war auf eine Vergleichbarkeit zu vorherigen Untersuchungen zu achten. Bei allen Bildern musste der Maßstab mit abgebildet sein.

Sämtliche Bilder wurden vor Ort in elektronischer Speicherform archiviert und konnten zur weiteren Befundung an einem Xerox<sup>®</sup>-A3-Drucker ausgedruckt werden. Diese Ausdrücke sowie die Daten zur Beurteilung auf einer Workstation (Leonardo<sup>®</sup> von Siemens) standen den im Rahmen der vorliegenden Arbeit durchgeführten Untersuchungen zur Verfügung.

Im Zentrum des Interesses lag das morphologische Erscheinungsbild der Tumoren [Tabelle 2.1]. Neben der Tumorlokalisation sowie seiner Größe wurde dessen Begrenzung (scharf [ $>90\%$  der Begrenzung] / mäßig scharf [50-90 % d. B.] / unscharf [ $<50\%$  d. B.]) ebenso wie das Verhalten in den Wichtungen T1 und T2 untersucht. Dabei waren die jeweilige Intensität im Vergleich zum Kortex, von hypointens über isointens bis hyperintens, sowie der Grad der Homogenität (homogen / überwiegend homogen / überwiegend inhomogen / inhomogen) von Bedeutung. Wobei letzteres Kriterium einer subjektiven Einschätzung unterlag. Von ebenso großer Bedeutung war die Intensität der Kontrastmittel-Aufnahme des Tumors. Es wurde – ebenfalls subjektiv – unterschieden zwischen einem leichten, mittleren, starken oder auch keinem Kontrastmittel-Enhancement. Darüber hinaus wurde geschätzt, zu welchen Anteilen im Verhältnis zur Gesamttumormasse Kontrastmittel (KM) durch den Tumor angereichert wurde. Die Differenzierung erfolgte in 25 %-Schritten (0-25 %, 26-50 %, 51-75 % und 76-100 % der Gesamttumormasse). Auch bezüglich der Kontrastmittel-Anreicherung wurde der Grad der Homogenität erfasst.

Neben der Morphologie des Tumors wurde außerdem das Vorliegen von Blutungen sowie von peritumoralen Ödemen einschließlich ihrer Ausdehnung beurteilt. Im Falle von Zysten wurde untersucht, ob deren Inhalt im T1-gewichteten Bild wie Liquor oder aber heller als dieser imponierte.

Das Vorliegen eines Hydrozephalus wurde unterteilt in die Schweregrade leicht, mittel und schwer. Dabei entsprach ein leichter Hydrozephalus einem Bild mit lediglich erweiterten Liquorräumen. Das Vorliegen von Druckkämpchen als Zeichen der periventriculären Liquorresorption bei zugleich noch erkennbaren Sulci entsprach einem mittleren, zusätzlich verstrichene kortikale Sulci einem schwergradigen Hydrozephalus. War zur Druckentlastung bereits ein Shunt eingebracht worden, wurde dies ebenfalls registriert.

Darüber hinaus wurde mittels des Kontrastmittel-verstärkten T1-Bildes das Vorliegen einer Meningeose untersucht. Abschließend wurde ein Tumorstaging gemäß der WHO-Tumorklassifikation <sup>(Hermanek et al. 1987)</sup> durchgeführt [Tabelle 2.2].

<b>Tumor-Morphologie</b>	
Tumorlokalisation	
Tumorgröße	Volumen [cm <sup>3</sup> ] (axial x coronar x sagittal / 2)
Begrenzung	scharf / mäßig scharf / unscharf
KM-Enhancement	keines / leicht / mittel / kräftig
Anreichernder Tumor-Anteil	0-25% / 26-50% / 51-75% / 76-100%
KM-Homogenität	homogen / überwiegend homogen / überwiegend inhomogen / inhomogen
Blutung	ja / nein
Ödem	ja / nein (Ausdehnung [cm])
Zysten	ja / nein
Zysteninhalt (in T1)	wie Liquor / heller als Liquor
Hydrozephalus	keiner / leicht / mittel / schwer / Shunt
Meningeose	ja / nein
Tumorstaging	T1 / T2 / T3 / T4
<b>MRT-Morphologie</b>	
T1-Intensität	hypointens / isointens / hyperintens
T1-Homogenität	homogen / überwiegend homogen / überwiegend inhomogen / inhomogen
T2-Intensität	hypointens / isointens / hyperintens
T2-Homogenität	homogen / überwiegend homogen / überwiegend inhomogen / inhomogen

**Tabelle 2.1:** Untersuchungskriterien der MRT-Bildgebung

T1	Tumordurchmesser < 5 cm
T2	Tumordurchmesser ≥ 5 cm; begrenzt auf Hirnparenchym einer Hemisphäre
T3	Tumor befällt Ventrikelsystem; begrenzt auf Hirnparenchym einer Hemisphäre
T4	Tumor überschreitet Mittellinie oder verlässt das Kompartiment

**Tabelle 2.2:** Modifizierte Tumorklassifikation für supratentorielle Tumoren (WHO)

## **2.4    *Statistische Auswertung***

Die erhobenen Daten wurden in der Datenbank Access<sup>®</sup> erfasst und mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel<sup>®</sup> ausgewertet.

Generell wurden absolute und relative Häufigkeiten erfasst und berechnet. Zusätzlich wurden der t-Test sowie der Mann-Whitney Rank Sum Test auf die messbaren Größen Patientenalter, Ödemausdehnung und Tumorzvolumen angewandt.

### **3 Ergebnisse**

#### **3.1 Patienten**

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden vergleichend die Bilder von 23 supratentoriellen ATRTs und 36 supratentoriellen PNETs untersucht. Das Durchschnittsalter der ATRT-Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose betrug 3,4 Jahre, das der PNET-Patienten 7,2 Jahre. Die Errechnung des Medianwertes belief sich auf 2,0 beziehungsweise 5,8 Jahre. Eine Untersuchung mittels t-Test auf Normalverteilung innerhalb der beiden Gruppen fiel negativ aus ( $P = 0,005$ ). Allerdings konnte im Mann-Whitney Rank Sum-Test eine statistisch signifikante Altersdifferenz zwischen ATRT und PNET nachgewiesen werden ( $P \leq 0,001$ ).

Das Verhältnis des männlichen zum weiblichen Geschlecht belief sich bei den ATRTs auf 3,6 : 1, bei den PNETs auf 0,8 : 1.

Der Anteil der Kinder von null bis drei Jahren betrug bei den ATRT-Patienten 73,9%, bei den PNET-Patienten 28,6%. Das Geschlechterverhältnis (m/f) in dieser Altersgruppe unterschied sich mit 4,5 : 1 (ATRT) und 0,4 : 1 (PNET) von dem der Altersgruppe ab vier Jahren aufwärts. Diese wies ein Verhältnis von 2,0 : 1 (ATRT) beziehungsweise 0,9 : 1 (PNET) auf.

#### **3.2 Meningeose**

Eine Meningeose lag zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nur bei einem ATRT (4,3%) und bei vier PNETs (11,1%) vor. Der ATRT-Patient mit Meningeose ist der Gruppe der Null- bis Dreijährigen zuzuordnen. Bei den PNETs betrug der Meningeose-Anteil in dieser Gruppe 30,0%, in der Gruppe ab vier Jahren hingegen 4,2%.

#### **3.3 Tumorlokalisation**

Die Primärlokalisation der ATRTs fand sich bevorzugt im Frontallappen (52,2%) sowie im Bereich der Glandula pinealis (21,7%). Relativ häufig war auch die Temporalregion betroffen (13,1%).

Als Hauptlokalisation des PNET erwies sich in den vorliegenden Fällen die Pinealisregion (38,9%). Weniger stark betroffen war der Frontallappen (24,0%). In Tabelle 3.1 sind die Lokalisationsverteilungen genau aufgeführt.

<b>Lokalisation</b>	<b>ATRT (n = 23)</b>	<b>PNET (n = 36)</b>
Lobus frontalis	12 (52,2%)	9 (25,0%)
Lobus parietalis	1 (4,3%)	4 (11,1%)
Lobus occipitalis	1 (4,3%)	1 (2,8%)
Lobus temporalis	3 (13,1%)	5 (13,9%)
Pinealisregion	5 (21,7%)	14 (38,9%)
Thalamus	1 (4,3%)	0
I. – III. Ventrikel	0	3 (8,3%)

**Tabelle 3.1: Tumor-Primärlokalisation**

### **3.4 Tumorvolumen**

Das Tumorvolumen der ATRTs betrug im Durchschnitt  $93,46 \text{ cm}^3$ , das der PNETs  $90,64 \text{ cm}^3$ . Der Medianwert hingegen beläuft sich für die ATRTs auf  $72,85 \text{ cm}^3$ , für die PNETs lediglich auf  $41,34 \text{ cm}^3$ . Bezüglich der Tumorgöße ließ sich weder eine Normalverteilung innerhalb der beiden Gruppen ( $P \leq 0,001$ ), noch eine statistisch signifikante Differenz zwischen den beiden Tumortypen nachweisen ( $P = 0,225$ ).

### **3.5 Tumorbegrenzung**

Eine scharfe Abgrenzung der Tumoren gegen das umgebende Hirngewebe [Abbildung 3.1] fand sich bei keinem der ATRTs, dagegen jedoch bei 11,1% der PNETs. Mäßig scharf abgegrenzt waren 26,1% der ATRTs und 41,7% der PNETs. Eine gänzlich unscharfe Abgrenzung zur Umgebung lag vor bei 73,9% der ATRTs und bei 47,2% der PNETs.

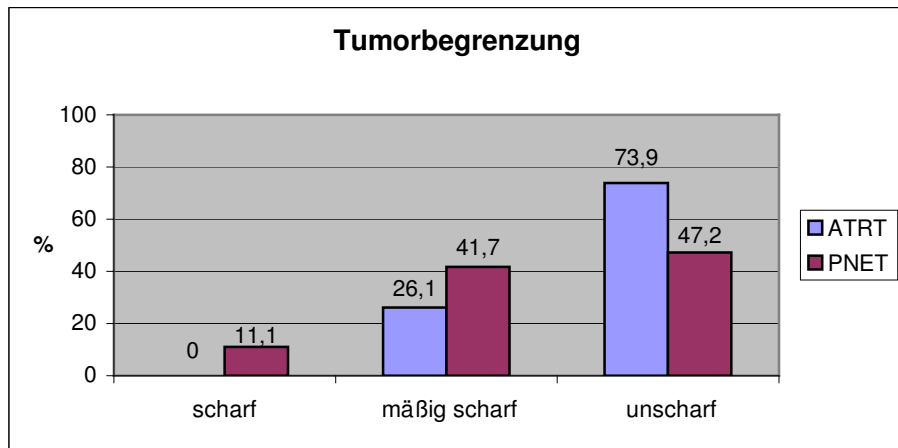


Abbildung 3.1

### 3.6 Kontrastmittelaufnahme

Die Kontrastmittel-gestützte MRT zeigte eine unterschiedliche Ausprägung in der Anreicherung des selben durch das Tumorgewebe [Abbildung 3.2]. Lediglich ein PNET (2,9%) und keiner der ATRTs reicherte gar kein Kontrastmittel (KM) an. Zwei der PNETs (5,9%), aber kein ATRT zeigten eine nur leichtgradige Kontrastmittelanreicherung. Eine mittelstarke Anreicherung fand sich bei 13,6% der ATRTs und 14,7% der PNETs. Eine kräftige Anreicherung des Kontrastmittels wiesen 86,4% der ATRTs und 76,5% der PNETs auf.

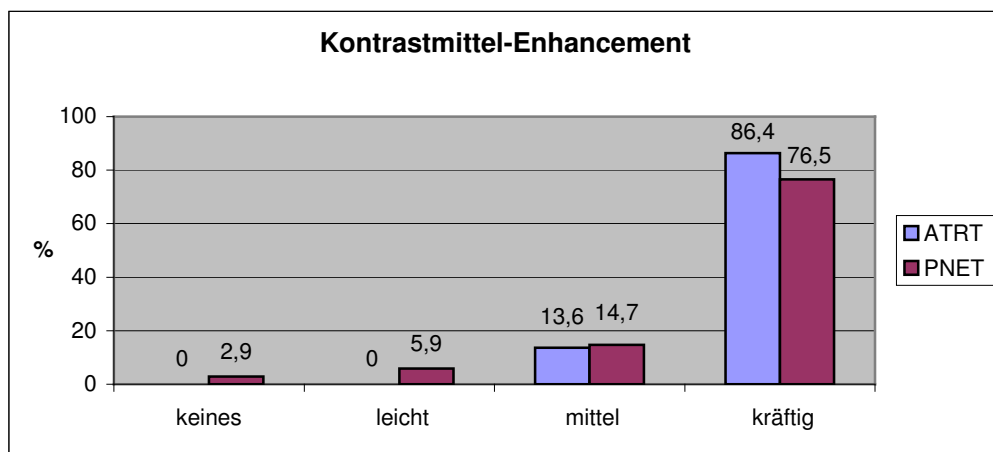


Abbildung 3.2

Eine Untersuchung der Tumoren darauf, zu welchen Anteilen im Verhältnis zur Gesamtstumormasse Kontrastmittel angereichert wurde, fiel folgendermaßen aus [Abbildung 3.3]: 4,5% der ATRTs und 24,2% der PNETs reicherten nur zu 0-25% ihres

Gesamtvolumens KM an. Eine Kontrastmittelanreicherung durch 26-50% der Gesamttumormasse zeigten 13,6% der ATRTs und 9,1% der PNETs. Zu 51-75% reicherte keiner der Tumoren KM an. Der Großteil der ATRTs (81,8%) und eben so die meisten PNETs (66,7%) wiesen eine Anreicherung zu 76-100% auf.

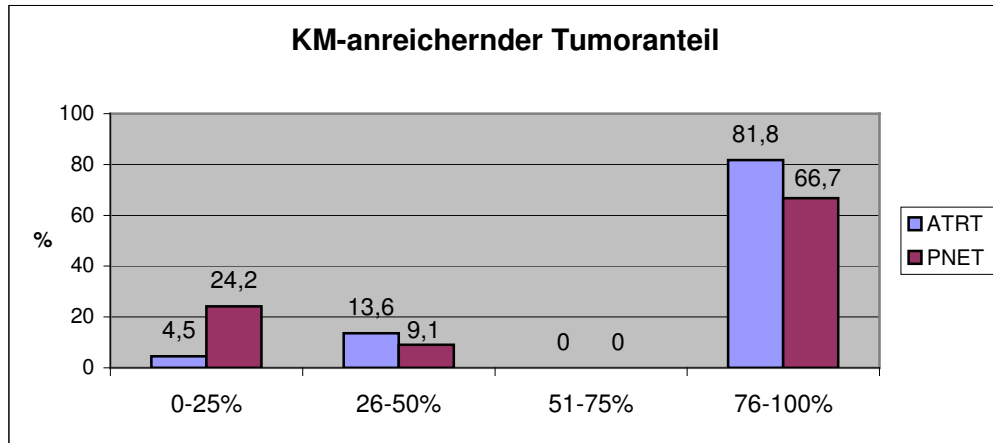


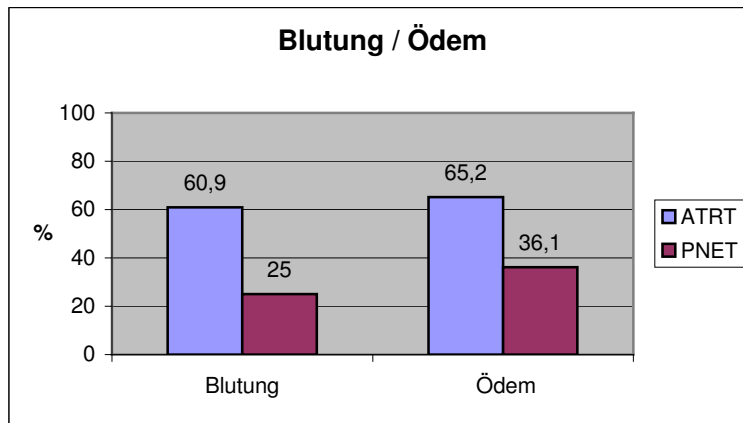
Abbildung 3.3

Eine Untersuchung auf den Grad der Homogenität, welchen die Tumoren in ihrer Kontrastmittelanreicherung aufwiesen, zeigte, dass kein Tumor völlig homogene Strukturen unter KM-Gabe präsentierte. Als „überwiegend homogen“ erwiesen sich 9,1% der ATRTs und 12,1% der PNETs. Die selben Werte ergaben sich für „überwiegend inhomogen“ anreichernde Tumoren (9,1% bzw. 12,1%). Als gänzlich inhomogen in ihrer Struktur unter Kontrastmittelgabe erwiesen sich 81,8% der ATRTs und 75,8% der PNETs.

### 3.7 Blutungen, Ödeme und Zysten

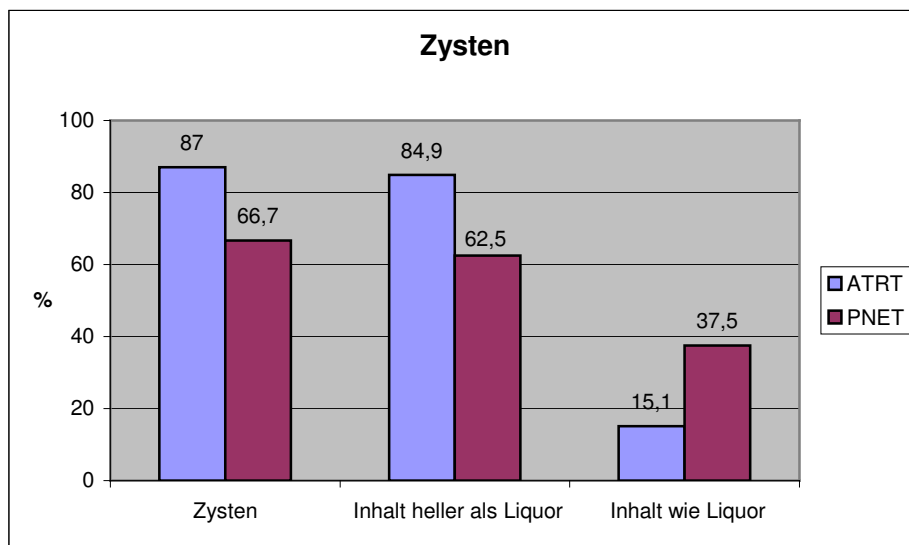
Blutungen im Bereich des Tumors sowie in seiner direkten Umgebung fanden sich bei 60,9% der ATRTs und bei 25% der PNETs [Abbildung 3.4]. Ein peritumorales Ödem zeigten 65,2% der ATRTs und 36,1% der PNETs, wobei sich im t-test bezüglich der Ödemausdehnung keine statistisch signifikante Differenz zwischen beiden Tumoren ausmachen ließ (P = 0,547).





**Abbildung 3.4**

Zysten wiederum lagen bei 87,0% der ATRTs und bei 66,7% der PNETs vor. Die Intensität des Zysteninhalts wurde in der T1-gewichteten Aufnahme der Magnetresonanztomographie mit der von Liquor verglichen [Abbildung 3.5]. Dabei imponierte der Zysteninhalt innerhalb der ATRTs zu 15,1% isointens und zu 84,9% hyperintens. Der Zysteninhalt der PNETs stellte sich zu 37,5% isointens und zu 62,5% hyperintens zum Liquor dar.



**Abbildung 3.5**

Zysten, kombiniert mit einem peritumoralen Ödem, fanden sich bei 60,9% der ATRTs, dagegen nur bei 36,1% der PNETs. Weder Ödem noch Zyste zeigten nur 8,7% der ATRTs, hingegen 33,3% der PNETs [Abbildung 3.6].

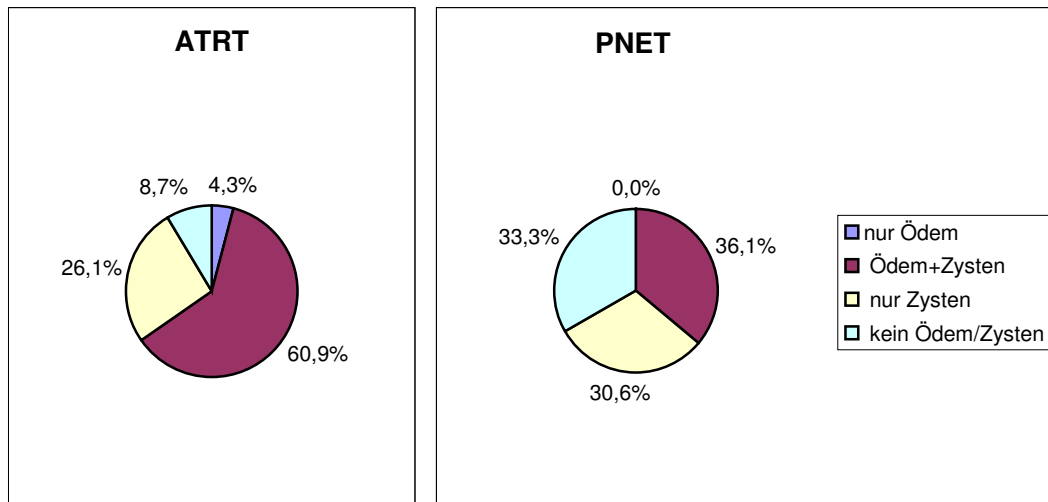


Abbildung 3.6

### 3.8 Hydrozephalus

Ein Hydrozephalus lag bei 52,2% der ATRTs und bei 63,9% der PNETs vor. Ein signifikanter Unterschied im Schweregrad war zwischen den beiden Tumoren nicht auszumachen. Auch nicht in Abhängigkeit vom Tumorstaging.

### 3.9 Tumorstaging

Die Einstufung der Tumoren, gemäß der WHO-Klassifikation für Hirntumoren (siehe Tabelle 2.2), ist aufgeführt in Abbildung 3.7.

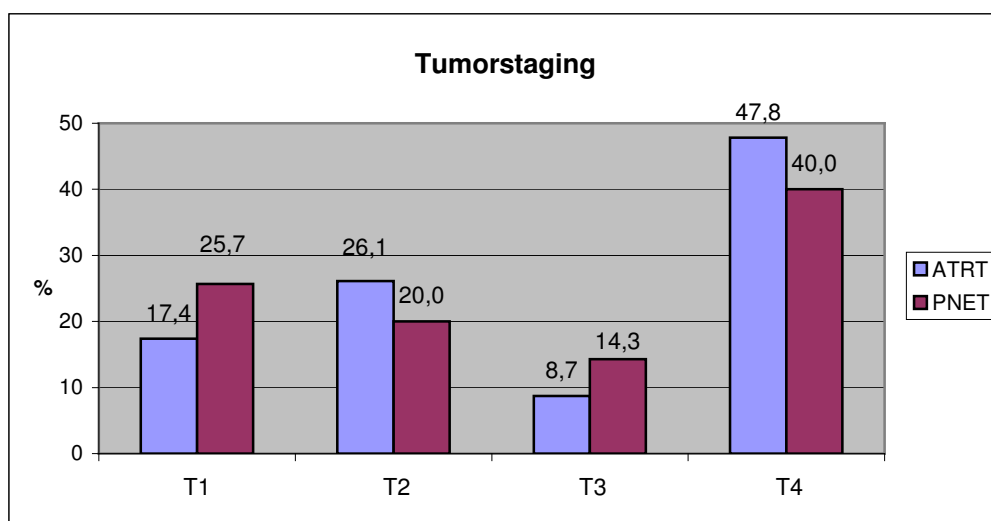


Abbildung 3.7

### 3.10 Darstellung in der nativen MRT

In der T1-Wichtung erwies sich der ATRT zu 82,4% als hypointens, zu 17,6% als isointens und zu 0% als hyperintens [Abbildung 3.8]. Der PNET hingegen zeigte sich zu 48,5% als hypointens, zu 45,4% als isointens und zu 6,1% als hyperintens.

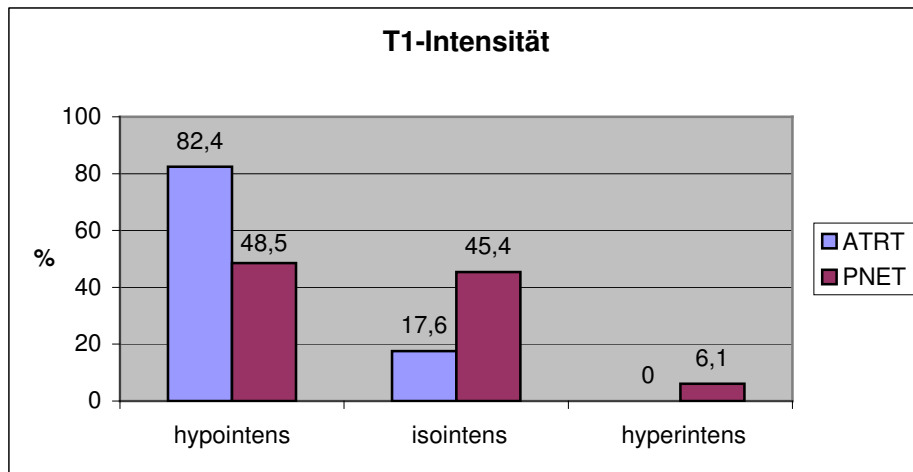


Abbildung 3.8

In der T2-Wichtung [Abbildung 3.9] ergaben sich für den ATRT Verteilungen von 22,7% (hypointens), 18,2% (isointens) und 59,1% (hyperintens), für den PNET solche von 25,0% (hypointens), 12,5% (isointens) und 62,5% (hyperintens).

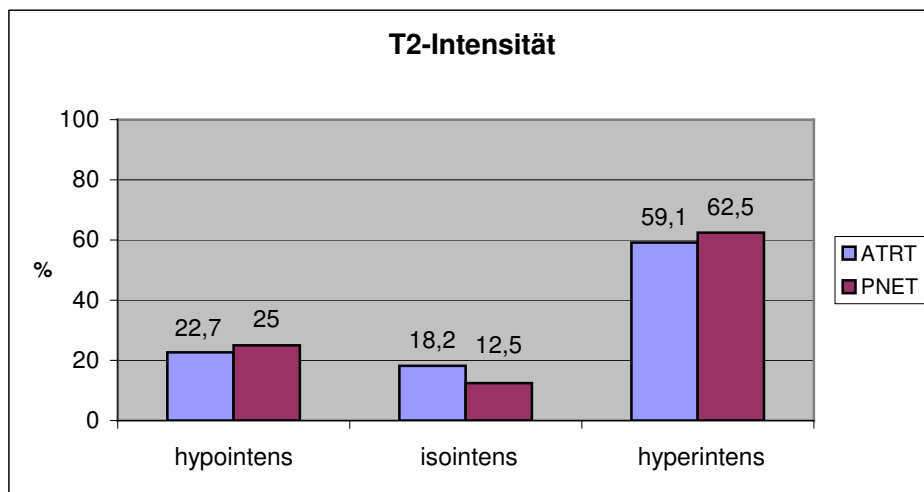


Abbildung 3.9

Eine Untersuchung auf Homogenität des Tumors in der Nativdarstellung zeigte, dass keiner der Tumoren völlig homogen erschien, weder in der T1- noch in der T2-

Wichtung. Eine Gegenüberstellung der beiden Tumoren bezüglich ihrer Homogenität in den beiden Wichtungen ist veranschaulicht in Abbildung 3.10 und Abbildung 3.11.

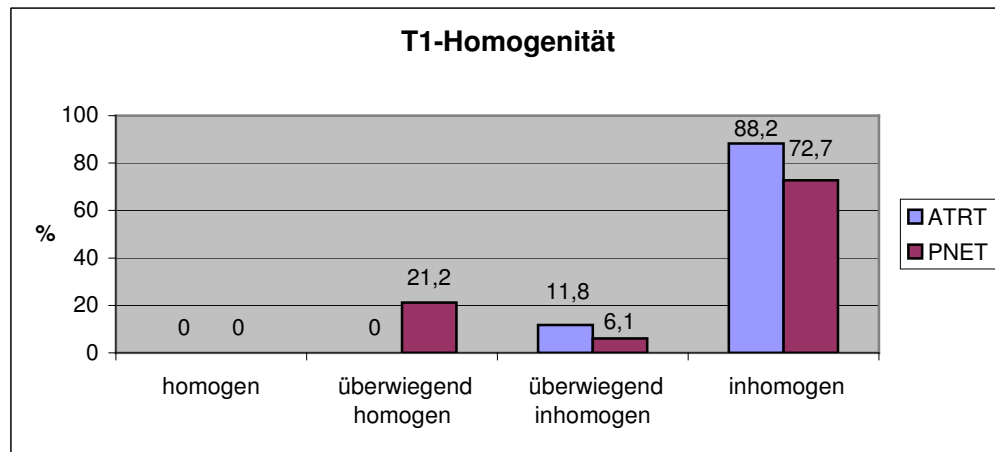


Abbildung 3.10

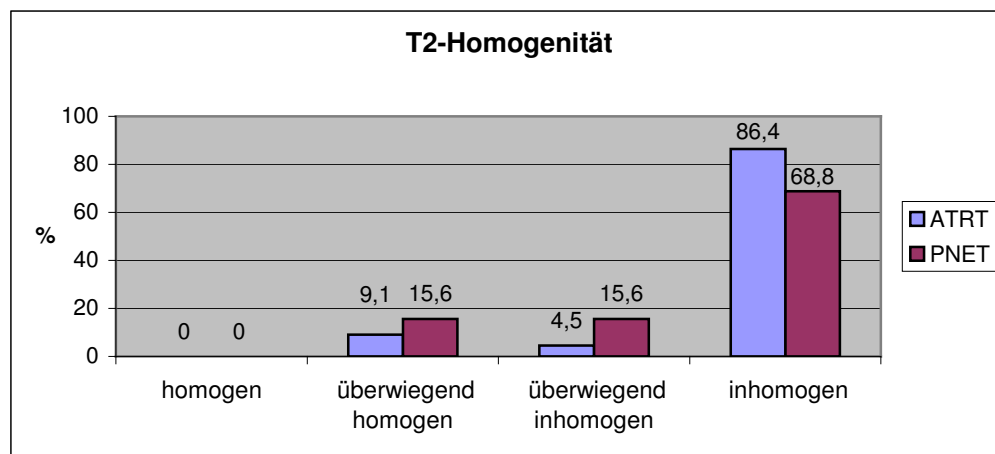


Abbildung 3.11

## 4 Diskussion

Die beiden hochmalignen Tumorentitäten ATRT und PNET sind aufgrund ihrer morphologischen Heterogenität bei geringer Differenzierung bislang nur mittels histopathologischer und immunhistochemischer Analyse des Tumorgewebes voneinander zu unterscheiden. Bis heute besteht in der Literatur Konsens darüber, dass eine neuroradiologische Differenzierung beider Entitäten voneinander nicht möglich sei (Lu et al. 2000, Yoon et al. 2000, Chung et al. 2002, Fenton et al. 2003, Cheng et al. 2005). Daher war es Ziel der vorliegenden Arbeit, anhand von MRT-Bildern im direkten Vergleich konkrete Differenzierungskriterien zwischen diesen beiden Entitäten herauszuarbeiten. Dabei beschränkte man sich ausschließlich auf im supratentoriellen Kompartiment befindliche Tumoren. Hierfür lag ein einmalig großes Patientenkollektiv von 23 supratentoriellen ATRTs und 36 supratentoriellen PNETs vor.

### 4.1 Alter

Das Durchschnittsalter unserer ATRT-Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose deckte sich mit 24 Monaten (Medianwert) deutlich mit den in der Literatur berichteten Angaben. Ebenso spiegelt auch das Durchschnittsalter unserer PNET-Patienten mit 5,75 Jahren (Medianwert) relativ deckungsgleich die in aktuellen Publikationen vorzufindenden Werte wider. Die Tatsache, dass mittels des Mann-Whitney Rank Sum-Tests eine statistisch signifikante Altersdifferenz zwischen ATRT und PNET nachgewiesen werden konnte, bekräftigt die Vermutung, dass ATRT-Patienten im Schnitt deutlich jünger sind als PNET-Patienten.

So ist auch der signifikant höhere Anteil von Patienten bis zu drei Jahren in der ATRT-Gruppe mit 73,9% nicht verwunderlich. Unter den PNET-Patienten dagegen umfasst die Gruppe der bis zu Dreijährigen nur 28,6%. Diese Erkenntnis entspricht den Angaben in der Literatur. Dort heißt es, der ATRT sei ein Tumor, der nicht nur überwiegend im Kleinkindalter auftrete, sondern im Vergleich zum PNET vor allem auch deutlich früher als dieser (Rorke et al. 1996, Burger et al. 1998, Bruch et al. 2001, Hilden et al. 2004, Tekautz et al. 2005).

Unter diesem Aspekt sollte nochmals die lange Zeit vorherrschende Meinung überdacht werden, der PNET des Kleinkindes zeige ein besonders aggressives Verhalten. Gilt es doch zu bedenken, dass der in seinem Verhalten hochaggressive ATRT noch immer häufig als PNET fehldiagnostiziert wird (Bruch et al. 2001, Ronghe et al. 2004).

## **4.2 Geschlechterverteilung**

Abweichend von den aktuellen Angaben in der Literatur hingegen war die von uns beobachtete Verteilung zwischen den Geschlechtern. Bei den ATRTs war die deutliche Überzahl an männlichen Patienten – mit einem Verhältnis männlich zu weiblich (m/f) von 3,6 : 1 – nämlich ausgeprägter als in der Literatur angegeben (zwischen 1,5 : 1 (Rorke et al. 1996) und 2,6 : 1 (Tekautz et al. 2005)). Bei den PNETs überwog hingegen das weibliche Geschlecht mit einem Verhältnis m/f von 0,8 : 1. Dies entspricht nicht den Werten, welche anderen Publikationen zu entnehmen sind. Dort ist für den PNET durchweg die Rede von einem Überwiegen des männlichen Geschlechts in einem Verhältnis von etwa 2 : 1 (Ho et al. 2000, Rorke et al. 2000, McNeil et al. 2002). Aufgrund der für derartige Parameter jedoch geringen Patientenzahl lassen sich hieraus keine weiteren Schlüsse ziehen.

## **4.3 Meningeose**

Eine MR-tomographisch erkennbare Meningeose lag bei unseren Patienten in den präoperativen Bildern insgesamt ausgesprochen selten vor. Unter den ATRT-Patienten fand sich nur ein einziger (4,3%) mit leptomeningealer Dissemination. Entsprechend den Erfahrungen, dass eine meningeale Aussaat des ATRT bei Kleinkindern tendenziell häufiger aufzutreten scheint (Tekautz et al. 2005), ist auch unser Patient dieser Gruppe zugehörig. Insgesamt jedoch liegt die von uns erhobene Meningeose-Rate deutlich unter den in der Literatur genannten Werten. Wenngleich auch dort die Angaben mit 15 % bis 40 % stark voneinander abweichen (Rorke et al. 1996, Packer et al. 2002). Allerdings lagen im Rahmen unserer Erhebungen keine Daten über den Liquorbefund vor. Das Stadium M<sub>1</sub> entgeht daher unseren Auswertungen. Darüber hinaus scheint eine Meningeose insgesamt häufiger bei infratentoriellen ATRTs

aufzutreten, welche ohnehin eher in jüngeren Jahren vorkommen (Hilden et al. 2004, Tekautz et al. 2005).

Anders bei den PNET-Patienten, bei denen immerhin 11,1% eine Meningeose aufwiesen. Innerhalb der Gruppe der Null- bis Dreijährigen lag der Anteil darüber hinaus mit 30,0% sogar bemerkenswert hoch. Dieses gehäufte Auftreten leptomeningealer Dissemination im Säuglings- und frühen Kleinkindalter ist für den PNET bekannt (Hong et al. 2005).

### **4.4 Tumorlokalisation**

Prinzipiell können beide Tumorentitäten im gesamten ZNS auftreten (Bhattacharjee et al. 1997, Cheng et al. 2005). Tabelle 3.1 ist zu entnehmen, dass die überwiegende Mehrheit unserer ATRTs im Bereich der Frontallappens (52,1%) lokalisiert war. Ebenfalls häufig fanden sich ATRTs in der Pinealisregion (21,7%). Nicht selten lagen ATRTs auch im Bereich des Temporallappens (13,1%). Keiner der ATRTs hingegen ging direkt vom Ventrikelsystem aus.

Im Gegensatz hierzu gingen die PNETs deutlicher seltener als die ATRTs primär vom Frontallappen aus. Wenngleich dieser mit 24,0% noch immer relativ häufig als Primärlokalisation auszumachen war. Doch auch in der Temporalregion fanden sich 13,9% der PNETs. Anders als die ATRTs traten die PNETs darüber hinaus auch innerhalb des Ventrikelsystems auf (8,3%).

Wenngleich das Pineoblastom laut neuester WHO-Klassifikation der Hirntumoren von 2007 nicht mehr dem PNET zugeordnet wird, galt dies noch nicht zum Zeitpunkt unserer Datenerhebung. Aus diesem Grund finden sich in unserem Patientenkollektiv zahlreiche der Gruppe der PNETs zugeordnete Pineoblastome. Da sich das PNET-Konzept jedoch auch weiterhin im Wandel befindet (siehe Seite 2, ff.), wurden die Pineoblastome innerhalb dieser Arbeit weiter berücksichtigt. Darüber hinaus wäre sonst die Vergleichbarkeit zu ATRTs der Pinealisregion nicht mehr möglich. Paulino et al. konstatierten noch 2004, dass etwa 27 % aller stPNETs von der Pinealisregion ausgingen. So fanden auch in unserem PNET-Kollektiv insgesamt vierzehn Pineoblastome (38,9%).

Ein signifikanter Unterschied zwischen stATRTRT und stPNET bezüglich ihrer Primärlokalisation ließ sich abschließend nicht ausmachen.

#### **4.5 Tumorgröße**

Hinsichtlich ihrer Größe wiesen die uns vorliegenden Tumoren eine insgesamt weite Bandbreite auf. Eine Normalverteilung bezüglich ihres Größenverteilungsprofils zeigten die beiden Tumorentitäten nicht. Ohnehin ist die Größe dieser beiden rasch wachsenden Tumoren in erster Linie vom Zeitpunkt der Diagnose abhängig.

Wenngleich bei Säuglingen beziehungsweise Kleinkindern vor Verschluss der Schädelnähte der Tumor zunächst womöglich nur durch eine Zunahme des Kopfumfanges ohne zusätzliche Symptomatik manifest werden kann und damit unter Umständen erst spät erkannt wird, wiesen unsere Patienten unter zwei Jahren (ATRT sowie PNET) doch keine größeren Tumoren im Vergleich zur höheren Altersklasse auf.

Bezüglich ihrer Durchschnittsgröße unterschieden sich unsere ATRTs nur geringfügig von den PNETs. Diese fiel für beide Tumoren nahezu identisch aus (ATRT:  $93,5 \text{ cm}^3$ ; PNET:  $90,6 \text{ cm}^3$ ). Jedoch lagen einige wenige außergewöhnlich große PNETs vor, während die PNETs insgesamt tendenziell kleiner waren. Entsprechend liegt der Medianwert für den ATRT mit  $72,9 \text{ cm}^3$  deutlich über dem des PNET mit nur  $41,3 \text{ cm}^3$ . Dies deckt sich mit Untersuchungsergebnissen von Lee et al. (2004), die ein deutlich rascheres Tumorwachstum des ATRT im Vergleich zum PNET postulierten.

#### **4.6 Tumorbegrenzung**

Interessant fielen die Untersuchungen auf Schärfe der Tumorbegrenzung gegen das umgebende Hirngewebe aus [Abbildung 3.1]. Keiner der uns vorliegenden ATRTs wies eine völlig scharfe Abgrenzung auf. 11,1% der PNETs hingegen zeigten eine solche. Eine mäßig scharfe Abgrenzung lag bei 41,7% der PNETs, aber nur bei 26,1% der ATRTs vor. Gänzlich unscharf gegen die Umgebung abgegrenzt wiederum waren nur 47,2% der PNETs, dafür aber 73,9% der ATRTs. Somit scheint der PNET tendenziell schärfer vom umgebenden Gewebe abgegrenzt zu sein als der ATRT.

#### **4.7 Blutungen**

Ein weiterer bedeutender Aspekt befasst sich mit Blutungen, Zysten und Ödemen, die bei verschiedenen Hirntumoren in oft charakteristischer Weise auftreten.

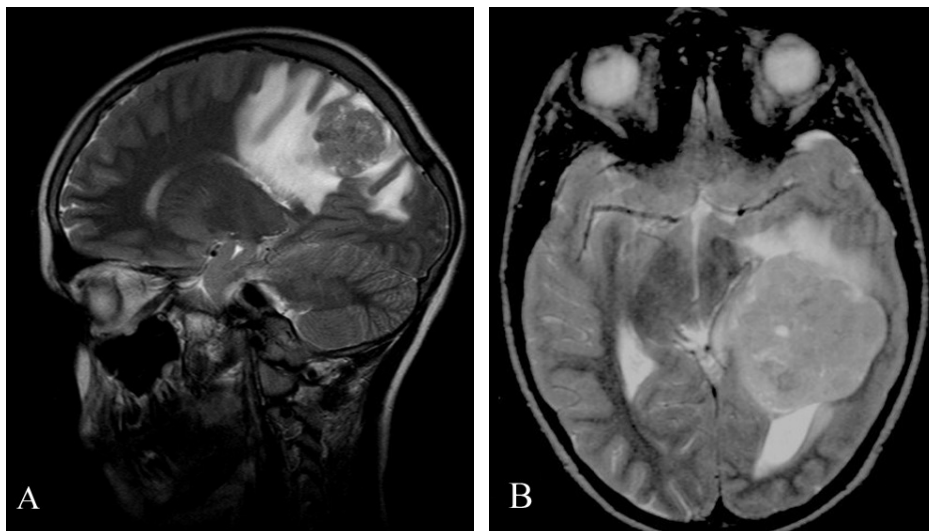


Eine Blutung lag bei 60,9% der ATRTs, hingegen nur bei 25,0% der PNETs vor [Abbildung 3.4]. Da eine Blutung hinweist auf ein infiltratives Wachstum mit oft zahlreichen Nekrosezonen, aus welchen es in das Tumorgewebe einblutet, unterstützen unsere Daten die These vieler Autoren, der ATRT sei in seinem Wachstum wesentlich aggressiver als der PNET (Hilden et al. 1998, Ho et al. 2000, Fenton et al. 2003, Gandhi et al. 2004).

#### 4.8 Ödem

Ähnlich, wenngleich nicht ganz so eindeutig, verhält es sich mit dem Auftreten peritumorales Ödeme. Einstimmigen Angaben in der Literatur zufolge findet sich bei einem PNET nur selten ein Ödem. Dieses fällt darüber hinaus meist auch nur sehr schmal aus (Osborn et al. 1994, Shi et al. 2004). Auch die uns vorliegenden PNETs zeigten in den meisten Fällen kein Ödem [Abbildung 3.4]. Jedoch häufiger als rein statistisch zu erwarten: 36,1% der PNETs wiesen ein bisweilen sogar recht ausgeprägtes Ödem auf.

Für den ATRT wiederum gilt ein mäßig bis stark ausgeprägtes peritumorales Ödem als typisch (Hanna et al. 1993, Evans et al. 2001) [vergleiche Abbildung 4.1]. Entsprechend fiel der Anteil an ATRTs mit Ödem (65,2%) bedeutend größer aus als bei den PNETs. Ein statistisch signifikanter Unterschied in der Größe der Ödemausdehnung allerdings war zwischen ATRT und PNET nicht auszumachen.



**Abbildung 4.1: ATRT mit ausgeprägtem peritumoralem Ödem (T2)**

(A: links parieto-occipital lokalisierter ATRT eines 10-jährigen Jungen; B: links frontotemporal lokalisierter ATRT eines 2-jährigen Jungen)

## **4.9 Zysten**

Ein weiteres wesentliches Kriterium ist das Vorliegen intratumoraler Zysten. Zu finden sind diese bei nahezu allen ATRTs (87,0%). Ganz im Gegensatz zu den PNETs, bei denen nur zwei Drittel der Tumoren (66,7%) Zysten aufwiesen [Abbildung 3.5].

Darüber hinaus war auch von Interesse, wie sich der Zysteninhalt in der T1-Wichtung der MRT im Vergleich zum Liquor darstellt. Ein heller Zysteninhalt weist hierbei auf eine Eiweißerhöhung und damit auf einen nekrotischen Prozess oder eine Einblutung hin.

Dabei erschienen die Zysten der ATRTs in 84,9% der Fälle heller als Liquor, nur 15,1% imponierten isointens. Die Zysten der PNETs hingegen waren nur zu 62,5% heller als Liquor.

Besonders interessant fiel eine Verknüpfung der beiden Parameter Ödem und Zysten aus [Abbildung 3.6]: 60,9% der ATRTs und lediglich 36,1% der PNETs präsentierten zugleich Ödem und Zysten. Umgekehrt waren bei 33,3% der PNETs weder Ödem noch Zysten vorhanden. Dies wiederum fand sich bei nur 8,7% der ATRTs.

## **4.10 Hydrozephalus**

Die uns vorliegenden ATRTs waren in 52,2% der Fälle mit einem Hydrozephalus vergesellschaftet, die PNETs zu 63,9%. Diese geringe Differenz sowie die Tatsache, dass bezüglich des Schweregrades kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Tumorentitäten auszumachen war, entspricht auch den Erwartungen. Allgemein wird ein Hydrozephalus auch als Zeichen der Tumoraggressivität betrachtet <sup>(Arslanoglu et al. 2004)</sup> – beide Tumorentitäten gelten als hochmaligne (WHO-Grad IV). Verursacht wird ein Hydrozephalus jedoch durch die Verlegung der Liquorwege, was nicht primär von der Größe sondern vielmehr von der Lage des Tumors abhängig ist. Aus dem Vorliegen und dem Ausmaß eines Hydrozephalus können daher keine direkten Rückschlüsse auf die Morphologie und Malignität des Tumors gezogen werden.

#### **4.11 Tumorstaging**

Ähnlich verhält es sich mit dem Tumorstaging gemäß der WHO-Klassifikation (siehe Tabelle 2.2). Aus Abbildung 3.7 wird ersichtlich, dass keine signifikante Differenz zwischen den beiden Tumoren auszumachen ist. Wenngleich bemerkenswert ist, dass die Mehrheit der Tumoren, ATRTs (47,8%) wie auch PNETs (40,0%), der höchsten Kategorie (T4) zuzuordnen sind.

#### **4.12 Spezifische MRT-Morphologie**

Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit war das spezifische Erscheinungsbild des stATRT in der MRT, im direkten Vergleich mit dem des stPNET.

##### **4.12.1 Homogenität**

Unsere T1- und T2-gewichteten MR-Bilder zeigten, was schon in zahlreichen Publikationen beschrieben worden war: zwar finden sich bezüglich Intensität und Homogenität bei beiden Tumoren gewisse Tendenzen. Eindeutig spezifische Merkmale jedoch lassen sich nicht festmachen. Einzig bezüglich der ausgeprägten Inhomogenität beider Tumoren herrscht Übereinstimmung in der Literatur. Völlig homogen in ihrer Struktur erscheinen sowohl ATRT als auch PNET praktisch nie <sup>(Osborn et al. 1994, Arslanoglu et al. 2004)</sup>. Auch in unserem Fall imponierte keiner der Tumoren völlig homogen, weder in der T1- noch in der T2-Wichtung. Dass allerdings der PNET in der T2-Wichtung meist noch inhomogener erscheint als in der T1-Wichtung <sup>(Osborn et al. 1994)</sup>, konnte durch unsere Untersuchungen weder eindeutig bestätigt noch widerlegt werden.

In der T1-Wichtung zeigte sich deutlich, dass die überwiegende Mehrzahl der ATRTs (88,2%) völlig inhomogen erschien [Abbildung 3.10]. Weniger häufig war dies bei den PNETs der Fall (72,7%). Besonders auffällig war darüber hinaus, dass 21,2% der PNETs, jedoch keiner der ATRTs, in der T1-Wichtung überwiegend homogen erschienen. Die Beobachtung von Yoon et al. (2002), dass der PNET tendenziell homogener erscheint als der ATRT, scheint sich hier also zu bestätigen.

In der T2-Wichtung zeigte sich diese Tendenz des PNET ebenfalls [Abbildung 3.11]. Nur 68,8% der PNETs waren völlig inhomogen, hingegen 86,4% der ATRTs.

#### 4.12.2 Intensität

Von großem Interesse für die Untersuchung war die Intensität der Tumoren in den beiden Wichtungen T1 und T2. Diesbezügliche Angaben in der Literatur widersprechen sich bisweilen deutlich. Doch scheinen sich die meisten Autoren darin einig, dass der ATRT in der T1-Wichtung im Vergleich zum Kortex meist hypointens, in der T2-Wichtung iso- bis hyperintens erscheint (Osborn et al. 1994, Yoon et al. 2000, Packer et al. 2002).

Bezüglich der Darstellung des PNET in der T2-Wichtung lassen die Angaben in der Literatur keinen signifikanten Unterschied zum ATRT vermuten. Denn auch dieser soll laut Osborn et al. (1994) in T2 iso- bis leicht hyperintens erscheinen. In der T1-Wichtung hingegen soll der PNET im Gegensatz zum ATRT eben so häufig isointens wie hypointens imponieren (Osborn et al. 1994, Law et al. 2004).

Betrachtet man unser Patientenkollektiv, so scheinen sich diese Beobachtungen weitgehend zu bestätigen. Wie erwartet, fand sich in der T2-Wichtung kein Unterschied zwischen ATRT und PNET [Abbildung 3.9]. Die meisten Tumoren stellten sich hyperintens dar (ATRT: 59,1%, PNET: 62,5%). In Abweichung zu anderen Untersuchungen jedoch erschienen die übrigen Tumoren nicht allesamt isointens. Noch mehr ATRTs und PNETs sogar imponierten hypointens. Zwischen den beiden Entitäten war dabei jedoch kein Unterschied auszumachen.

Anders nun verhielt es sich wie erwartet mit dem Tumorverhalten in der T1-Wichtung [Abbildung 3.8]. Während die PNETs zu gleichen Teilen iso- wie hypointens (45,4% bzw. 48,5%) erschienen, in Einzelfällen sogar hyperintens (6,1%), zeigte sich die überwiegende Mehrheit der ATRTs in T1 hypointens (82,4%). Nur sehr wenige ATRTs waren im Vergleich zum Kortex isointens (17,6%), kein einziger hyperintens.

Hieraus folgt, dass das Intensitätsverhalten in den beiden Wichtungen T1 und T2 zwar von großer Bedeutung sein kann, um sowohl ATRT als auch PNET von anderen Tumoren abzugrenzen. Für eine Differenzierung zwischen den beiden Entitäten jedoch scheint vorrangig die T1-Wichtung von Belang zu sein. Allerdings auch nur in Kombination mit weiteren Parametern.

### 4.12.3 Kontrastmittel-Enhancement

Besonderes Interesse der vorliegenden Arbeit galt der Kontrastmittel-gestützten Tumordarstellung. Jedoch erbrachte die Untersuchung der Tumoren hinsichtlich der Intensität des Kontrastmittel-Enhancements zunächst keine neuen Erkenntnisse. Die Mehrheit beider Tumorentitäten (86,4% der ATRTs und 76,5% der PNETs) reichte das Kontrastmittel gemäß unserer Definition kräftig an [Abbildung 3.2]. Dieses kräftige Enhancement gilt für beide Tumoren als charakteristisch <sup>(Osborn et al. 1994)</sup>. Allerdings gab es in unserem Fall auch PNETs, welche gar kein Kontrastmittel (2,9%) oder dieses nur sehr schwach (5,9%) aufnahmen. Dagegen zeigte keiner der ATRTs ein solches Verhalten.

Ein weiterer wichtiger Aspekt im Rahmen unserer Untersuchungen galt dem Ausmaß, zu welchen Anteilen der Tumor Kontrastmittel anreicherte [Abbildung 3.3]. Hierbei handelt es sich um ein wichtiges, jedoch bisher oft vernachlässigtes Differenzierungsmerkmal. Es zeigte sich, dass fast ein Viertel der PNETs (24,2%) nur zu maximal 25 % ihres Gesamtvolumens Kontrastmittel anreicherten. Lediglich einer der ATRTs (4,5%) zeigte ein vergleichbares Verhalten. Umgekehrt reichte die deutliche Mehrzahl der ATRTs (81,8%) das Kontrastmittel zu 76-100% an. Eine solch großvolumige KM-Anreicherung war auch bei den PNETs in der überwiegenden Zahl der Fälle anzutreffen (66,7%), wenngleich insgesamt seltener.

Das letzte Untersuchungskriterium bezüglich der Kontrastmittelanreicherung betraf den Grad an Homogenität, welchen die Tumoren unter KM-Gabe aufwiesen. Es konnte jedoch zwischen den beiden Tumoren kein relevanter Unterschied ausgemacht werden. Beide Tumoren reicherten das Kontrastmittel in der großen Mehrzahl der Fälle völlig inhomogen an (ATRT: 81,8%, PNET: 75,8%). Wesentlich seltener, jedoch ebenso ohne bedeutenden Unterschied zueinander, erschienen die Tumoren überwiegend inhomogen beziehungsweise überwiegend homogen. Völlig homogen war keiner der Tumoren im Muster seiner Kontrastmittelanreicherung. Hinweise auf eine mögliche Unterscheidbarkeit zwischen ATRT und PNET liegen somit diesbezüglich nicht vor. Was jedoch die Differenzierung gegenüber anderen Hirntumoren betrifft, so bleibt auch die Kontrastmittelhomogenität ein wichtiges Kriterium.

#### **4.13 Zusammenfassung bisheriger Erkenntnisse**

Es gibt somit mehrere Parameter, die auf das Vorliegen eines stATRT hinweisen können. Für sich alleine gesehen besitzt jeder dieser Parameter relativ wenig Aussagekraft. Nur im Gesamtkontext lassen sich konkretere Aussagen machen.

Aspekte, die für einen stATRT und gegen einen stPNET sprächen, wären neben dem sehr jungen Alter der Patienten in erster Linie Raumforderungen von ausgesprochen großem Ausmaß und von deutlich inhomogener Struktur. Auch die Lokalisation im Frontallappen sollte an einen ATRT denken lassen. Ebenso eine unscharfe Abgrenzung gegen das umgebende Hirngewebe, ein kräftiges Kontrastmittel-Enhancement auf 76-100% des Gesamtvolumens sowie ein ausgeprägtes Perifokalödem. Auch eine Hypointensität zum Kortex in der T1-Wichtung sowie das gleichzeitige Auftreten von Ödemen, Blutungen und (vor allem peripheren) Zysten sind verdächtig für einen ATRT.

Deutlich gegen einen stATRT hingegen sprechen eine scharfe Abgrenzung des Tumors, ein fehlendes oder lediglich schwaches Kontrastmittel-Enhancement, Kontrastmittelaufnahme des Tumors in weniger als einem Viertel des gesamten Tumolvolumens oder eine überwiegend homogene Tumorstruktur in T1. Auch eine Hyperintensität in T1 wäre unwahrscheinlich für einen ATRT.

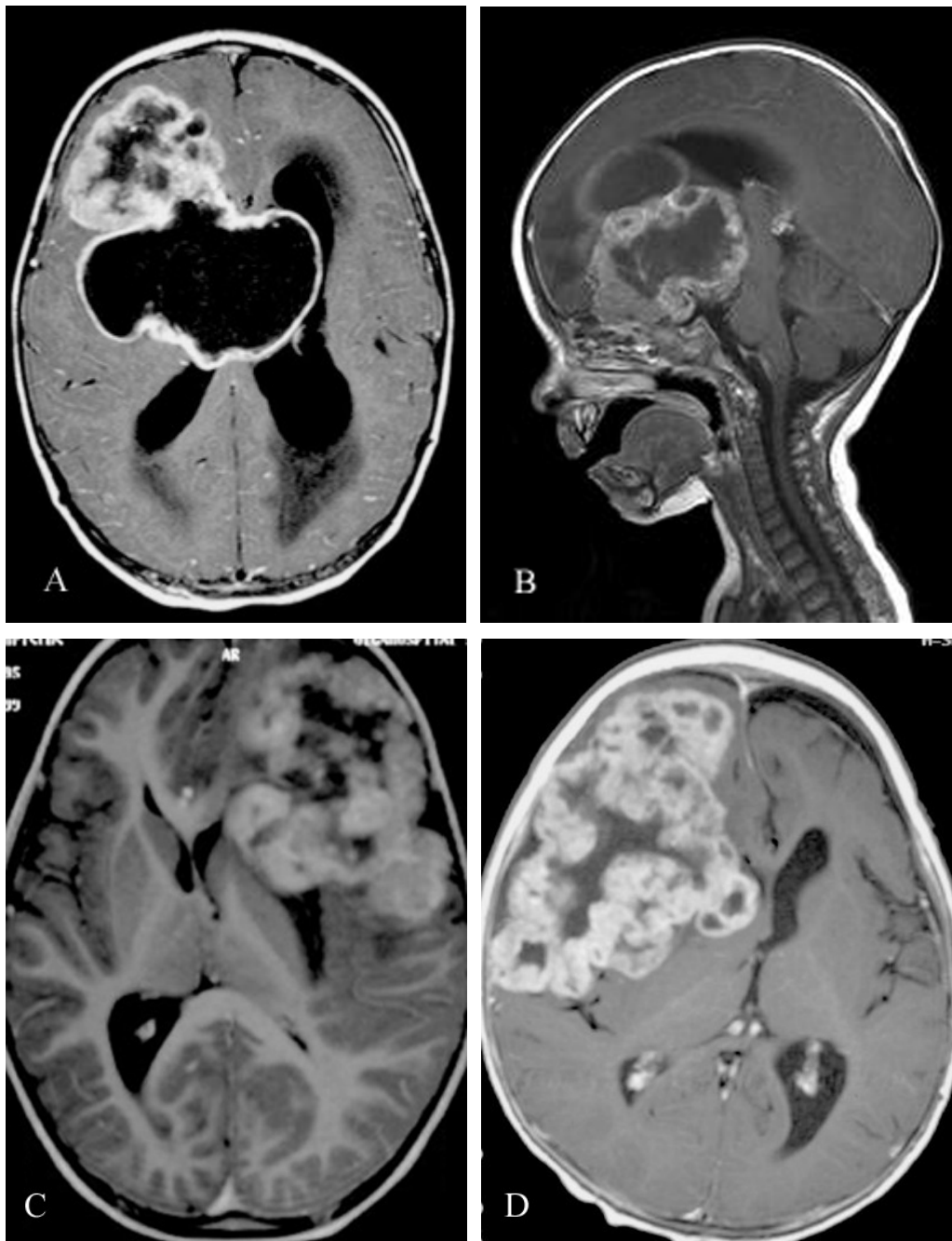
All dies reicht jedoch noch nicht aus, den stATRT zuverlässig von einem stPNET abzugrenzen. Denn einerseits sind die hier beschriebenen Tendenzen nicht sehr spezifisch. Darüber hinaus treten sie auch nur selten in solch eindeutiger Kombination auf.

Unsere Untersuchungen führten daher weiter, um zusätzliche, für den ATRT wirklich charakteristische Merkmale herauszuarbeiten.

#### **4.14 Charakteristisches Muster unter Kontrastmittelapplikation**

Und tatsächlich fiel im Rahmen der vergleichenden Untersuchungen ein markantes Muster auf, welches bei den stPNETs anscheinend nur äußerst selten, bei den stATRTs hingegen mit deutlicher Regelmäßigkeit vorlag. Es handelt sich um eine Kombination aus verschiedenen komplexen Strukturen. In Erscheinung traten diese

Strukturen in der Kontrastmittel-verstärkten T1-Sequenz und stellten sich folgendermaßen dar:



**Abbildung 4.2: „ATRT-typisches“ Muster (T1 mit Kontrastmittel)**

(A: Rechts frontal lokalisierter ATRT eines zweieinhalb Jahre alten Jungen mit Einbruch in beide Seitenventrikel; B: links fronto-temporal lokalisierter ATRT mit Ausdehnung in die Stammganglien links und Einbruch ins Ventrikelsystem bei einem 10 Monate alten weiblichen Säugling; C: links fronto-temporal lokalisierter ATRT eines knapp vier Jahre alten Jungen; D: rechts fronto-temporal lokalisierter ATRT eines 9 Monate alten Säuglings)

Bei durchweg kräftiger Kontrastmittel-Aufnahme des soliden Tumoranteils und einem KM-Enhancement durch 76-100% der Gesamttumormasse zeigte sich eine zentrale Nekrose. Um diese Nekrose herum erschien der solide Tumor als ein wellenartig konfiguriertes Band, welches sich zusammensetzte aus homogenem Enhancement und kleinen, vesikulären Strukturen mit peripher kräftigem, zentral hingegen fehlendem KM-Enhancement. Diese zentral hypointensen, peripher hyperintensiven Strukturen entsprechen möglicherweise zahlreichen kleinen, dicht gelagerten Nekrosezonen.

Das aus besagten Strukturen bestehende, bis an den Tumorrand heranreichende Band wiederum schien diesen geradezu tapetenartig auszukleiden. Ähnlich einer Girlande umschloss es den gesamten Tumor – in einigen Fällen vollständig zirkulär, in anderen auch nur partiell.

In Abbildung 4.2 sind Beispiele eines solch komplexen Musters zu erkennen, das im Folgenden als „ATRT-typisch“ bezeichnet wird. Dieses eindrückliche Muster ist mit bloßem Auge zu erkennen. Untersuchungen unter Vergrößerung brachten keine weiteren Erkenntnisse. Im Gegenteil erschienen sie sogar die Analyse zu erschweren.

Nachdem diese Strukturen identifiziert worden waren, folgte eine Untersuchung sämtlicher stATRTs und stPNETs auf dieses Charakteristikum. Dabei fielen je ein ATRT und ein PNET aufgrund fehlender Kontrastmittel-gewichteter Aufnahmen heraus. Die übrigen 22 ATRTs und 35 PNETs konnten eingehend analysiert werden.

Und tatsächlich ließen sich zehn ATRTs (43,5%) gemäß der Definition als „ATRT-typisch“ klassifizieren. Doch gab es auch PNETs, die dieser Gruppe zuzuordnen waren. Allerdings waren dies nur drei Exemplare (8,3%) [Abbildung 4.3]. Darüber hinaus ist bemerkenswert, dass zwei dieser drei „ATRT-typischen“ PNETs eine scharfe Tumorbegrenzung aufwiesen; ein Merkmal, das sich wie erwähnt bei keinem der uns vorliegenden ATRTs fand. Fasst man somit diese zwei charakteristischen Merkmale – „ATRT-typisch“ und nicht scharf begrenzt – zusammen, so haben wir tatsächlich einen signifikanten Unterschied zwischen stATRT und stPNET mit 43,5% zu 2,8%.



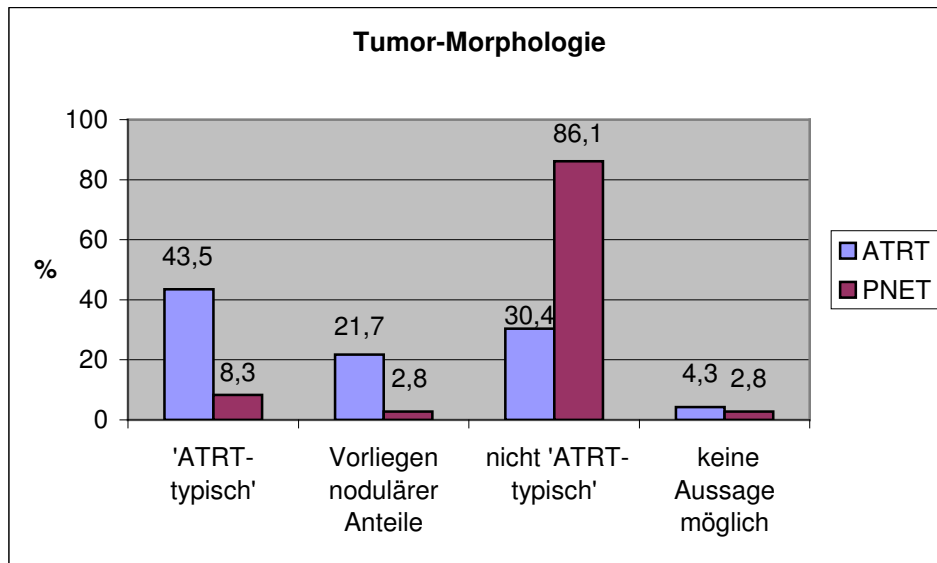
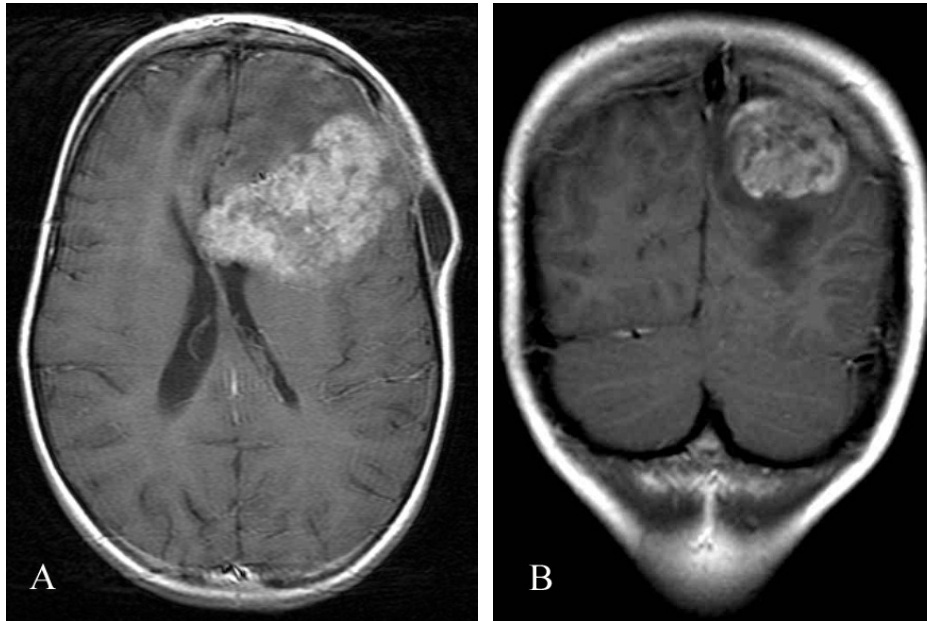


Abbildung 4.3

Noch etwas Weiteres fiel auf: wenngleich auch zahlreiche stATRTs keine zentrale Nekrose mit umgebender Girlande aufwiesen, so gab es darunter dennoch einige, welche die bereits beschriebenen bläschen-artigen Strukturen aufwiesen [Abbildung 4.4]. Diese wurden zusammengefasst als Tumoren mit nodulären Anteilen. Und tatsächlich fanden sich darunter fünf ATRTs (21,7%), hingegen nur ein einziger PNET (2,8%). Und auch dieser PNET zeigte eine scharfe Begrenzung gegen das umgebende Hirnparenchym.

Jene Tumoren, welche auch keine vesikuläre Komponente aufwiesen, wurden als „nicht ATRT-typisch“ eingestuft. In dieser Kategorie nun fand sich die überwältigende Mehrheit der PNETs mit 86,1%. Aber auch immerhin 30,4% der ATRTs.

Wir meinen somit, Muster gefunden zu haben, welche auffällig häufig auf Kontrastmittel-verstärkten T1-gewichteten MRT-Bildern des stATRT in Erscheinung treten. Bei stPNETs hingegen sind sie nur ausgesprochen selten zu beobachten. Es ist daher anzunehmen, dass es sich hierbei um vergleichsweise spezifische Merkmale des stATRT handelt.



**Abbildung 4.4: Tumor mit nodulären Anteilen (T1 mit Kontrastmittel)**

(A: links frontal lokalisierter ATRT eines 6-jährigen Mädchens; B: links occipital lokalisierter ATRT eines 10-jährigen Jungen)

Bemerkenswert war zudem, dass sämtliche ATRTs der Pinealisregion als „ATRT-typisch“ eingestuft wurden, hingegen keines der Pineoblastome. Diese waren zu 100 % als „nicht ATRT-typisch“ klassifiziert worden.

Wir widersprechen daher der in der Literatur verbreiteten Annahme, der ATRT sei neuroradiologisch nicht vom PNET zu differenzieren<sup>(Lu et al. 2000, Yoon et al. 2000, Chung et al. 2002, Fenton et al. 2003, Cheng et al. 2005)</sup>. Unsere Untersuchungen an einem für derartige Zwecke einmalig großen Patientenkollektiv konnten zeigen, dass durchaus Strukturen existieren, welche mit erheblicher Signifikanz auf einen stATRT hinweisen.

Bestätigend für unsere Vermutungen fiel auch eine Auswertung nach unseren Kriterien von in der Literatur publizierten Fällen aus. Diese zeigte, dass etwa die Hälfte der in anderen Publikationen veröffentlichten MRT-Bilder von ATRTs das von uns beschriebene „ATRT-typische“ Muster erkennen ließ (z.B. Arslanoglu, '04; Bambakidis, '04; Cheng, '05; Hanna, '93; Zuccoli, '99).

#### **4.15 Epilog**

Es zeigt sich, dass mit zunehmendem Bekanntheitsgrad des ATRT auch dessen Häufigkeit als Primärdiagnose über die Jahre deutlich zugenommen hat<sup>(Lee et al. 2004)</sup>.

Zahlreiche retrospektive Studien an asserviertem Tumormaterial konnten nachweisen, dass in der Vergangenheit eine erhebliche Anzahl an ATRTs als PNETs fehldiagnostiziert worden war <sup>(Bruch et al. 2001, Lee et al. 2004)</sup>. Es ist daher anzunehmen, dass auch in Zukunft die in ihrer Häufigkeit bisher noch unterschätzte Zahl der ATRTs weiter steigen wird <sup>(Burger et al. 1998, Gandhi et al. 2004)</sup>. Somit ist eine Verbesserung in der bildgebenden Diagnostik des ATRT von dringendem Interesse.

Da die ohnehin schwierige Therapie des ATRT möglichst rasch eingeleitet werden muss, um im engen Rahmen der Möglichkeiten einen Erfolg zu bringen, ist eine zuverlässige und zügige Diagnostik essentiell. Der ATRT sollte daher immer als mögliche Differenzialdiagnose für unklare Raumforderungen des ZNS in Betracht gezogen werden. Insbesondere bei Vorliegen der hier beschriebenen Muster.

Der Vorteil der im Rahmen dieser Arbeit zum Einsatz gekommenen Untersuchungstechnik liegt insbesondere in ihrer Praktikabilität. Sämtliche untersuchte Parameter lassen sich an jedem Magnetresonanztomographen darstellen. Darüber hinaus stellen die im Rahmen der Arbeit untersuchten Wichtungen – T1 und T2, nativ und mit Kontrastmittel – in der Regel die Standardeinstellungen der intrakraniellen MRT-Diagnostik dar und sind somit meist auch für nachträgliche Untersuchungen noch verfügbar.

## 5 Zusammenfassung

Der Atypische teratoid/rhabdoide Tumor (ATRT) und der primitive neuroektodermale Tumor (PNET) sind hochmaligne Tumorentitäten (WHO-Grad IV) des zentralen Nervensystems, die überwiegend im Kleinkindalter auftreten. Beide zeigen eine sehr heterogene morphologische Struktur und sind bisher nur mittels Histopathologie und Immunhistochemie voneinander zu differenzieren.

Der ATRT tritt insgesamt seltener und meist früher als der PNET auf. Aufgrund ihrer raschen Wachstumsprogredienz ist bei beiden Tumoren eine zügige Diagnostik essenziell, um möglichst frühzeitig mit der Therapie zu beginnen. Hierbei stellt die Magnetresonanztomographie (MRT) den wichtigsten Bestandteil der primären Diagnostik dar. Jedoch ließen bisherige Untersuchungen noch keine neuroradiologische Unterscheidbarkeit zwischen beiden Tumorentitäten erkennen.

Die vorliegende Arbeit befasst sich daher gezielt mit den charakteristischen bildmorphologischen Eigenschaften beider Entitäten im direkten Vergleich zueinander. Anhand einer bezüglich bildgebender Kriterien einmalig großen Fallzahl von 23 ATRTs und 36 PNETS des supratentoriellen Kompartimentes (st) wurden präoperative MRT-Bilder einander gegenübergestellt, abgebildet in den Standardeinstellungen T1 und T2 (T1 nativ und nach Kontrastmittelapplikation).

Die Patienten rekrutierten sich aus der multizentrischen Hirntumorstudie HIT 2000 (Teil des Kompetenznetzes der Hirntumorstudien der „Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie“ (GPOH)). Die Daten wurden über einen Zeitraum von fünf Jahren gewonnen (2000 bis 2005).

Bezüglich der bildmorphologischen Eigenschaften konnten mehrere Kriterien herausgearbeitet werden, die Hilfestellung bieten in der Differenzierung zwischen den beiden Tumorentitäten. Dazu zählten zunächst die Darstellung in der nativen T1-Wichtung, die Schärfe der Tumorbegrenzung, das zeitgleiche Vorliegen von Zysten, Ödemen und Blutungen sowie die Ausprägung des Kontrastmittel-Enhancements. Als zentrales Ergebnis der Arbeit konnte ein markantes strukturelles Muster des Kontrastmittel-Enhancements herausgearbeitet werden, welches sich als charakteristisch für den stATRT erwies, während es nur bei einem sehr geringen Prozentsatz der

stPNETs anzutreffen war. Hierbei handelt es sich um ein girlandenförmiges Band, welches den Tumor randständig um eine zentrale Nekrose herum auskleidet. Aufgebaut ist diese „Girlande“ zum Teil aus zahlreichen kleinen, inhomogenen vesikulären Strukturen mit hellem Randsaum und zentral nur minimaler Kontrastmittelanreicherung. Dieses als „ATRT-typisch“ bezeichnete Muster wiesen zehn der stATRTs (43,5%) und drei der stPNETs (8,3%) auf. Nur einer dieser stPNETs, hingegen alle stATRTs zeigten zugleich eine unscharfe Tumorbegrenzung gegen das umgebende Hirngewebe.

Darüber hinaus konnte man bei fünf stATRTs (21,7%) Areale mit besagten vesikulären Strukturen aber ohne begleitende zentrale Tumornekrose beobachten. Nur ein stPNET (2,8%) wies ebenfalls vesikuläre Anteile ohne zentrale Nekrose auf. Auch dieser zeigte im Gegensatz zu den stATRTs eine scharfe Tumorbegrenzung.

Es konnten somit charakteristische Muster identifiziert werden, welche auffällig häufig in Kontrastmittel-verstärkten T1-gewichteten MRT-Bildern des stATRT in Erscheinung treten, während sie bei stPNETs nur ausgesprochen selten vorzufinden sind. Diese können die schwierige neuroradiologische Differenzierung zwischen stATRT und stPNET hilfreich unterstützen

## 6 Bibliographie

1. **Albright AL, Wisoff JH, Zeltzer P, Boyett J, et al.:**  
Prognostic factors in children with supratentorial (nonpineal) primitive neuroectodermal tumors. A neurosurgical perspective from the Children's Cancer Group  
*Pediatr Neurosurg* 22 (1995), 1-7
2. **Allen JC, Donahue B, DaRosso R, Nirenberg A:**  
Hyperfractionated craniospinal radiotherapy and adjuvant chemotherapy for children with newly diagnosed medulloblastoma and other primitive neuroectodermal tumors  
*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36 (1996), 1155-61
3. **Arslanoglu A, Aygun N, Tekhtani D, Aronson L, et al.:**  
Imaging findings of CNS atypical teratoid/rhabdoid tumors  
*AJNR Am J Neuroradiol* 25 (2004), 476-80
4. **Bailey O, Cushing H:**  
Medulloblastoma cerebelli. A common type of midcerebellar glioma of childhood  
*Arch Neurol Psychiat* 14 (1925), 192-224
5. **Bambakidis NC, Robinson S, Cohen M, Cohen AR:**  
Atypical teratoid/rhabdoid tumors of the central nervous system: clinical, radiographic and pathologic features  
*Pediatr Neurosurg* 37 (2002), 64-70
6. **Beckwith JB, Palmer NF:**  
Histopathology and prognosis of Wilms tumors: results from the First National Wilms' Tumor Study  
*Cancer* 41 (1978), 1937-48
7. **Bhattacharjee M, Hicks J, Langford L, Dauser R, et al.:**  
Central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumors of infancy and childhood  
*Ultrastruct Pathol* 21 (1997), 369-78
8. **Biegel JA, Rorke LB, Packer RJ, Emanuel BS:**  
Monosomy 22 in rhabdoid or atypical tumors of the brain  
*J Neurosurg* 73 (1990), 710-4
9. **Biegel JA, Tan L, Zhang F, Wainwright L, et al.:**  
Alterations of the hSNF5/INI1 gene in central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumors and renal and extrarenal rhabdoid tumors  
*Clin Cancer Res* 8 (2002), 3461-7
10. **Biegel JA, Zhou JY, Rorke LB, Stenstrom C, et al.:**  
Germ-line and acquired mutations of INI1 in atypical teratoid and rhabdoid tumors  
*Cancer Res* 59 (1999), 74-9
11. **Biggs PJ, Garen PD, Powers JM, Garvin AJ:**  
Malignant rhabdoid tumor of the central nervous system  
*Hum Pathol* 18 (1987), 332-7

12. **Bruch LA, Hill DA, Cai DX, Levy BK, et al.:**  
A role for fluorescence in situ hybridization detection of chromosome 22q dosage in distinguishing atypical teratoid/rhabdoid tumors from medulloblastoma/central primitive neuroectodermal tumors  
*Hum Pathol* 32 (2001), 156-62
13. **Burger PC, Yu IT, Tihan T, Friedman HS, et al.:**  
Atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system: a highly malignant tumor of infancy and childhood frequently mistaken for medulloblastoma: a Pediatric Oncology Group study  
*Am J Surg Pathol* 22 (1998), 1083-92
14. **Caldemeyer KS, Smith RR, Azzarelli B, Boaz JC:**  
Primary central nervous system malignant rhabdoid tumor: CT and MR appearance simulates a primitive neuroectodermal tumor  
*Pediatr Neurosurg* 21 (1994), 232-6
15. **Chen YC, Tang LM, Chen CJ, Jung SM, et al.:**  
Intracranial hypertension as an initial manifestation of spinal neuroectodermal tumor  
*Clin Neurol Neurosurg* 107 (2005), 408-11
16. **Cheng YC, Lirng JF, Chang FC, Guo WY, et al.:**  
Neuroradiological findings in atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system  
*Acta Radiol* 46 (2005), 89-96
17. **Chung YN, Wang KC, Shin SH, Kim N, et al.:**  
Primary intracranial atypical teratoid/rhabdoid tumor in a child: a case report  
*J Korean Med Sci* 17 (2002), 723-6
18. **Citow JS**  
Primitive neuroectodermal tumors  
In *Neuropathology and neuroradiology* (2001), Vol. 1. Ed. Citow, J. S., Wollmann, R. L. Macdonald, R. L., New York, Stuttgart, pp. 69-72.
19. **Cohen BH, Zeltzer PM, Boyett JM, Geyer JR, et al.:**  
Prognostic factors and treatment results for supratentorial primitive neuroectodermal tumors in children using radiation and chemotherapy: a Childrens Cancer Group randomized trial  
*J Clin Oncol* 13 (1995), 1687-96
20. **De Mot P, Demaerel P, Wilms G, Van Gool S, et al.:**  
Imaging features of multifocal primary rhabdoid tumour of the central nervous system with meningeal and spinal metastases  
*Pediatr Radiol* 33 (2003), 275-7
21. **Dirks PB, Harris L, Hoffman HJ, Humphreys RP, et al.:**  
Supratentorial primitive neuroectodermal tumors in children  
*J Neurooncol* 29 (1996), 75-84
22. **Evans A, Ganatra R, Morris SJ:**  
Imaging features of primary malignant rhabdoid tumour of the brain  
*Pediatr Radiol* 31 (2001), 631-3
23. **Fenton LZ, Foreman NK:**  
Atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system in children: an atypical series and review  
*Pediatr Radiol* 33 (2003), 554-8

24. **Fisher BJ, Siddiqui J, Macdonald D, Cairney AE, et al.:**  
Malignant rhabdoid tumor of brain: an aggressive clinical entity  
*Can J Neurol Sci* 23 (1996), 257-63
25. **Gandhi CD, Krieger MD, McComb JG:**  
Atypical teratoid/rhabdoid tumor: an unusual presentation  
*Neuroradiology* 46 (2004), 834-7
26. **Gessi M, Giangaspero F, Pietsch T:**  
Atypical teratoid/rhabdoid tumors and choroid plexus tumors: when genetics  
"surprise" pathology  
*Brain Pathol* 13 (2003), 409-14
27. **Giangaspero F, Bigner SH, Kleihues P:**  
Medulloblastoma  
IARC Press, Lyon, France (2000), 129-37
28. **Güler E, Varan A, Soylemezoglu F, Kudret, et al.:**  
Extraneural metastasis in a child with atypical teratoid rhabdoid tumor of the  
central nervous system  
*J Neurooncol* 54 (2001), 53-6
29. **Haas JE, Palmer NF, Weinberg AG, Beckwith JB:**  
Ultrastructure of malignant rhabdoid tumor of the kidney. A distinctive renal  
tumor of children  
*Hum Pathol* 12 (1981), 646-57
30. **Hanna SL, Langston JW, Parham DM, Douglass EC:**  
Primary malignant rhabdoid tumor of the brain: clinical, imaging, and pathologic  
findings  
*AJNR Am J Neuroradiol* 14 (1993), 107-15
31. **Hart MN, Earle KM:**  
Primitive neuroectodermal tumors of the brain in children  
*Cancer* 32 (1973), 890-7
32. **Hermanek P, Scheibe O, Spiessl B, Wagner G:**  
TNM Klassifikation maligner Tumoren  
Springer, Berlin, Heidelberg, New York (1987),
33. **Hilden JM, Meerbaum S, Burger P, Finlay J, et al.:**  
Central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumor: results of therapy in  
children enrolled in a registry  
*J Clin Oncol* 22 (2004), 2877-84
34. **Hilden JM, Watterson J, Longee DC, Moertel CL, et al.:**  
Central nervous system atypical teratoid tumor/rhabdoid tumor: response to  
intensive therapy and review of the literature  
*J Neurooncol* 40 (1998), 265-75
35. **Ho DM, Hsu CY, Wong TT, Ting LT, et al.:**  
Atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system: a comparative  
study with primitive neuroectodermal tumor/medulloblastoma  
*Acta Neuropathol (Berl)* 99 (2000), 482-8
36. **Ho YS, Hsieh LL, Chen JS, Chang CN, et al.:**  
p53 gene mutation in cerebral primitive neuroectodermal tumor in Taiwan  
*Cancer Lett* 104 (1996), 103-13



37. **Hong TS, Mehta MP, Boyett JM, Donahue B, et al.:**  
Patterns of failure in supratentorial primitive neuroectodermal tumors treated in Children's Cancer Group Study 921, a phase III combined modality study  
*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60 (2005), 204-13
38. **Howlett DC, King AP, Jarosz JM, Stewart RA, et al.:**  
Imaging and pathological features of primary malignant rhabdoid tumours of the brain and spine  
*Neuroradiology* 39 (1997), 719-23
39. **Janss AJ, Yachnis AT, Silber JH, Trojanowski JQ, et al.:**  
Glial differentiation predicts poor clinical outcome in primitive neuroectodermal brain tumors  
*Ann Neurol* 39 (1996), 481-9
40. **Judkins AR, Mauger J, Ht A, Rorke LB, et al.:**  
Immunohistochemical analysis of hSNF5/INI1 in pediatric CNS neoplasms  
*Am J Surg Pathol* 28 (2004), 644-50
41. **Kim DG, Lee DY, Paek SH, Chi JG, et al.:**  
Supratentorial primitive neuroectodermal tumors in adults  
*J Neurooncol* 60 (2002), 43-52
42. **Kim YW, Jin BH, Kim TS, Cho YE:**  
Primary intraspinal primitive neuroectodermal tumor at conus medullaris  
*Yonsei Med J* 45 (2004), 533-8
43. **Kleihues P, Kiessling M, Wiestler OD**  
Tumoren des zentralen Nervensystems  
In *Pathologie* (2004), Vol. 3. Ed. Böcker, D., Heinz, München, pp. 313-27.
44. **Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, Rorke LB, et al.:**  
The WHO classification of tumors of the nervous system  
*J Neuropathol Exp Neurol* 61 (2002), 215-25; discussion 26-9
45. **Kleihues P, Sobin LH:**  
World Health Organization classification of tumors  
*Cancer* 88 (2000), 2887
46. **Kouyialis AT, Boviatsis EI, Karamelas IK, Korfiatis S, et al.:**  
Primitive supratentorial neuroectodermal tumor in an adult  
*J Clin Neurosci* 12 (2005), 492-5
47. **Krishnamurthy S, Powers SK, Towfighi J:**  
Primitive neuroectodermal tumor of cerebrum with adipose tissue  
*Arch Pathol Lab Med* 125 (2001), 264-6
48. **Kühl J, Kortmann RD, Mittler U:**  
HIT 2000 - Hirntumorprotokoll der Arbeitsgruppe für Hirntumoren  
Würzburg, 2000
49. **Law M, Kazmi K, Wetzel S, Wang E, et al.:**  
Dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion and conventional MR imaging findings for adult patients with cerebral primitive neuroectodermal tumors  
*AJNR Am J Neuroradiol* 25 (2004), 997-1005
50. **Lee MC, Park SK, Lim JS, Jung S, et al.:**  
Atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system: clinico-pathological study  
*Neuropathology* 22 (2002), 252-60

51. **Lee YK, Choi CG, Lee JH:**  
Atypical teratoid/rhabdoid tumor of the cerebellum: report of two infantile cases  
*AJNR Am J Neuroradiol* 25 (2004), 481-3
52. **Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, et al.:**  
The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system  
*Acta Neuropathol* 114 (2007), 97-109
53. **Lu L, Wilkinson EJ, Yachnis AT:**  
CSF cytology of atypical teratoid/rhabdoid tumor of the brain in a two-year-old girl: a case report  
*Diagn Cytopathol* 23 (2000), 329-32
54. **Lutterbach J, Liegibel J, Koch D, Madlinger A, et al.:**  
Atypical teratoid/rhabdoid tumors in adult patients: case report and review of the literature  
*J Neurooncol* 52 (2001), 49-56
55. **MacDonald TJ, Rood BR, Santi MR, Vezina G, et al.:**  
Advances in the diagnosis, molecular genetics, and treatment of pediatric embryonal CNS tumors  
*Oncologist* 8 (2003), 174-86
56. **Marec-Berard P, Jouvet A, Thiesse P, Kalifa C, et al.:**  
Supratentorial embryonal tumors in children under 5 years of age: an SFOP study of treatment with postoperative chemotherapy alone  
*Med Pediatr Oncol* 38 (2002), 83-90
57. **McNeil DE, Cote TR, Clegg L, Rorke LB:**  
Incidence and trends in pediatric malignancies medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumor: a SEER update. *Surveillance Epidemiology and End Results*  
*Med Pediatr Oncol* 39 (2002), 190-4
58. **Miyazawa T, Ueno H, Hatashita S, Yagishita S:**  
"Undifferentiated" cerebral primitive neuroectodermal tumor in a young adult-- case report  
*Neurol Med Chir (Tokyo)* 34 (1994), 759-62
59. **Molenaar WM, Jansson DS, Gould VE, Rorke LB, et al.:**  
Molecular markers of primitive neuroectodermal tumors and other pediatric central nervous system tumors. Monoclonal antibodies to neuronal and glial antigens distinguish subsets of primitive neuroectodermal tumors  
*Lab Invest* 61 (1989), 635-43
60. **Muhlisch J, Schwering A, Grotzer M, Vince GH, et al.:**  
Epigenetic repression of RASSF1A but not CASP8 in supratentorial PNET (sPNET) and atypical teratoid/rhabdoid tumors (AT/RT) of childhood  
*Oncogene* 25 (2006), 1111-7
61. **Munoz A, Carrasco A, Munoz MJ, Esparza J:**  
Cranial rhabdoid tumor with marginal tumor cystic component and extraaxial extension  
*AJNR Am J Neuroradiol* 16 (1995), 1727-8
62. **Nasr A, Al-Ghamdy H:**  
The prognostic impact of additional chemotherapy to radiation therapy for postoperative management of pediatric medulloblastoma  
*J Egypt Natl Canc Inst* 16 (2004), 195-201

63. **Nishihira Y, Tan CF, Hirato J, Yoshimura J, et al.:**  
A case of congenital supratentorial tumor: atypical teratoid/rhabdoid tumor or primitive neuroectodermal tumor?  
*Neuropathology* 27 (2007), 551-5
64. **Oka H, Scheithauer BW:**  
Clinicopathological characteristics of atypical teratoid/rhabdoid tumor  
*Neurol Med Chir (Tokyo)* 39 (1999), 510-7; discussion 17-8
65. **Osborn AG, Maack J**  
Atypical teratoid-rhabdoid tumor  
In *Diagnostic neuroradiology (1994)*, Vol. 1. Ed. Patterson, A. S., St. Louis, pp. 100-03.
66. **Osborn AG, Maack J**  
Medulloblastoma (PNET-MB), supratentorial PNET  
In *Diagnostic neuroradiology (1994)*, Vol. 1. Ed. Patterson, A. S., St. Louis, pp. 92-99.
67. **Packer RJ, Biegel JA, Blaney S, Finlay J, et al.:**  
Atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system: report on workshop  
*J Pediatr Hematol Oncol* 24 (2002), 337-42
68. **Parwani AV, Stelow EB, Pambuccian SE, Burger PC, et al.:**  
Atypical teratoid/rhabdoid tumor of the brain: cytopathologic characteristics and differential diagnosis  
*Cancer* 105 (2005), 65-70
69. **Paulino AC, Cha DT, Barker JL, Jr., Lo S, et al.:**  
Patterns of failure in relation to radiotherapy fields in supratentorial primitive neuroectodermal tumor  
*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58 (2004), 1171-6
70. **Paulus W**  
Primitive neuroektodermale Tumoren  
In *Neuropathologie (2002)*, Vol. 3. Ed. Pfeiffer, J., Schröder, J. M. Paulus, W., Berlin, Heidelberg, New York, pp. 366-68.
71. **Pickuth D, Leutloff U:**  
Computed tomography and magnetic resonance imaging findings in primitive neuroectodermal tumours in adults  
*Br J Radiol* 69 (1996), 1-5
72. **Pomeroy SL, Tamayo P, Gaasenbeek M, Sturla LM, et al.:**  
Prediction of central nervous system embryonal tumour outcome based on gene expression  
*Nature* 415 (2002), 436-42
73. **Prados MD, Edwards MS, Chang SM, Russo C, et al.:**  
Hyperfractionated craniospinal radiation therapy for primitive neuroectodermal tumors: results of a Phase II study  
*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43 (1999), 279-85
74. **Raisanen J, Hatanpaa KJ, Mickey BE, White CL, 3rd:**  
Atypical teratoid/rhabdoid tumor: cytology and differential diagnosis in adults  
*Diagn Cytopathol* 31 (2004), 60-3

75. **Ronghe MD, Moss TH, Lowis SP:**  
Treatment of CNS malignant rhabdoid tumors  
*Pediatr Blood Cancer* 42 (2004), 254-60
76. **Rorke LB:**  
The cerebellar medulloblastoma and its relationship to primitive neuroectodermal tumors  
*J Neuropathol Exp Neurol* 42 (1983), 1-15
77. **Rorke LB, Hart MN, McLendon RE**  
Supratentorial primitive neuroectodermal tumour  
In *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System. (2000)*, Vol. Ed. Kleihues, P. Cavenee, W. K., Lyon, France, pp. 141-44.
78. **Rorke LB, Packer RJ, Biegel JA:**  
Central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumors of infancy and childhood: definition of an entity  
*J Neurosurg* 85 (1996), 56-65
79. **Rubinstein LJ:**  
Embryonal central neuroepithelial tumors and their differentiating potential. A cytogenetic view of a complex neuro-oncological problem  
*J Neurosurg* 62 (1985), 795-805
80. **Russo C, Pellarin M, Tingby O, Bollen AW, et al.:**  
Comparative genomic hybridization in patients with supratentorial and infratentorial primitive neuroectodermal tumors  
*Cancer* 86 (1999), 331-9
81. **Schmid I, Stachel D, Graubner UB, Elsner R, et al.:**  
Supratentorial primitive neuroectodermal tumor: a single center experience and comparison with the literature  
*Klin Padiatr* 217 (2005), 153-7
82. **Shi H, Kong X, Xu H, Xu L, et al.:**  
MRI features of intracranial primitive neuroectodermal tumors in adults: comparing with histopathological findings  
*J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 24 (2004), 99-102
83. **Stegen P, Wunsch C, Kauffmann G**  
Magnetresonanztomographie  
In *Radiologie (2001)*, Vol. 2. Ed. Kauffmann, M., Sauer, München, Jena, pp. 102-17.
84. **Takei H, Bhattacharjee MB, Rivera A, Dancer Y, et al.:**  
New immunohistochemical markers in the evaluation of central nervous system tumors: a review of 7 selected adult and pediatric brain tumors  
*Arch Pathol Lab Med* 131 (2007), 234-41
85. **Tamiya T, Nakashima H, Ono Y, Kawada S, et al.:**  
Spinal atypical teratoid/rhabdoid tumor in an infant  
*Pediatr Neurosurg* 32 (2000), 145-9
86. **Tekautz TM, Fuller CE, Blaney S, Fouladi M, et al.:**  
Atypical teratoid/rhabdoid tumors (ATRT): improved survival in children 3 years of age and older with radiation therapy and high-dose alkylator-based chemotherapy  
*J Clin Oncol* 23 (2005), 1491-9

87. **Timmermann B, Kortmann RD, Kuhl J, Meisner C, et al.:**  
Role of radiotherapy in the treatment of supratentorial primitive neuroectodermal tumors in childhood: results of the prospective German brain tumor trials HIT 88/89 and 91  
J Clin Oncol 20 (2002), 842-9
88. **Tomita T, McLone DG, Yasue M:**  
Cerebral primitive neuroectodermal tumors in childhood  
J Neurooncol 6 (1988), 233-43
89. **Visee S, Soltner C, Rialland X, Machet MC, et al.:**  
Supratentorial primitive neuroectodermal tumours of the brain: multidirectional differentiation does not influence prognosis. A clinicopathological report of 18 patients  
Histopathology 46 (2005), 403-12
90. **Warmuth-Metz M, Bison B, Dannemann-Stern E, Kortmann R, et al.:**  
CT and MR imaging in atypical teratoid/rhabdoid tumors of the central nervous system  
Neuroradiology 50 (2008), 447-52
91. **Weishaupt, Köchli**  
Wie funktioniert MRI?  
Vol. 3., Springer-Verlag, Berlin (2001).
92. **Wharton SB, Wardle C, Ironside JW, Wallace WH, et al.:**  
Comparative genomic hybridization and pathological findings in atypical teratoid/rhabdoid tumour of the central nervous system  
Neuropathol Appl Neurobiol 29 (2003), 254-61
93. **Yoon CS, Chuang S, Jay V:**  
Primary malignant rhabdoid tumor of the brain: CT and MR findings  
Yonsei Med J 41 (2000), 8-16
94. **Zuccoli G, Izzi G, Bacchini E, Tondelli MT, et al.:**  
Central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumour of infancy. CT and mr findings  
Clin Imaging 23 (1999), 356-60

## **Danksagung**

Frau Prof. Dr. med. M. Warmuth-Metz gilt mein Dank für die Überlassung des Themas. Ganz besonders herzlich möchte ich mich hierbei für ihre engagierte Betreuung bedanken. Jederzeit zeigte sie sich für mich erreichbar und half mir mit wertvollen Ratschlägen schnell und zuverlässig weiter.

Herrn Prof. Dr. med. Solymosi danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferats.

Herrn Prof. Dr. med. Roggendorf möchte ich herzlich für die Bereitschaft danken, sich als zweiter Prüfer zur Verfügung zu stellen.

## **Lebenslauf**

Name: Christian Albert  
Geburtsdatum: 14. September 1979 in Erlangen  
Eltern: Prof. Dr. med. Friedrich Albert, Arzt  
Regine Albert, geb. Niedermaier, Lehrerin  
Konfession: evangelisch  
Familienstand: verheiratet mit Dr. med. dent. Friederike Albert,  
geb. Schulze Bonsel, Zahnärztin  
Staatsangehörigkeit: deutsch

### **Schulbildung**

1986-1987 Waldorfschule Ulm  
1987-1990 Neuberg-Grundschule Dossenheim  
1990-1997 Kurfürst-Friedrich-Gymnasium Heidelberg  
August 1996-Februar 1997 Shaker Heights High School, Cleveland (Ohio), USA  
1997-1999 St. Ursula-Gymnasium Osnabrück  
Juli 1999 Allgemeine Hochschulreife

### **Zivildienst**

August 1999 – Juni 2000 Pflegehilfskraft der neurologischen Stroke Unit,  
Universitätsklinikum Heidelberg

### **Studium**

WS 2000/01-WS 2006/07 Studium der Humanmedizin,  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
WS 2003/04 Stipendiat der Università degli studi di Padova, Italien  
August-November 2006 chirurgisches Tertial, Università degli studi di Roma  
April 2007 Approbation als Arzt

### **Beruf**

seit August 2007 Ausbildungsassistent,  
Zentrum für Neugeborene, Kinder und Jugendliche,  
Städtisches Klinikum Nürnberg

Nürnberg, den 04.01.2010