

Aus dem Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Professor Dr. Johannes Haerting)

Aus dem Institut für Pathologie
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(komm. Direktor: Professor Dr.med.habil. Hans-Jürgen Holzhausen)



**Inzidenz und klinische Epidemiologie bösartiger kindlicher Hirntumoren
im Bezirk Halle 1977 – 1989**

**Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr.med.)**

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Regina Schubert

geboren am 22.10.1967 in Magdeburg

Gutachter:

1. Prof. Johannes Haerting, Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik der Universität Halle-Wittenberg
2. Prof. Dr. med. Winfried Burkert, Universitätsklinik und Poliklinik für Neurochirurgie der Universität Halle-Wittenberg
3. Prof. Dr. med. Hildebrand Kunath, Institut für Medizinische Informatik und Biometrie der Medizinischen Fakultät „Carl Gustav Carus“ der Technischen Universität Dresden

Halle/Saale, den 18.12.2002

urn:nbn:de:gbv:3-000005152

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000005152>]

Referat

In einer retrospektiven Analyse werden die Daten von 95 Patienten mit einem intrakraniellen Hirntumor im Zeitraum zwischen 01.01.1977 bis 31.12.1989 ausgewertet. Die Patienten waren alle unter 18 Jahre alt und im ehemaligen Bezirk Halle zum Erkrankungszeitpunkt wohnhaft.

Bei 93 Patienten konnte ein histologisch gesicherter und klassifizierter Hirntumor vom Institut für Pathologie der Martin Luther Universität diagnostiziert werden. Die dokumentierten Patienten stammen aus der Patientendatei der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, der Klinik für Neurochirurgie und dem Archiv des Institutes für Pathologie der Martin Luther Universität Halle-Wittenberg. Von den 95 Erkrankungsfällen waren 59% männlichen und 41% weiblichen Geschlechts.

Unter den aufgezeichneten Erstsymptomen waren Kopfschmerzen (82%) gefolgt von Erbrechen (81%) und Übelkeit (74%) insgesamt am häufigsten vertreten. Als weitere Symptome sind Sehstörungen, Gangstörungen, Schwindel, Verhaltensauffälligkeiten, Krampfanfälle, Kopfschiefhaltung und Berührungsempfindlichkeit dokumentiert worden.

Als diagnostische Methode wurde die augenärztliche Untersuchung (96%), Röntgenaufnahme des Schädels (95%) und Elektroencephalographie (94%) durchgeführt. Weitere Methoden wie MRT, CT, Carotisangiographie, Hirnszintigraphie und Echoencephalographie wurden in den Patientenakten aufgezeichnet.

Aus den Ergebnissen dieser Arbeit betrug die standardisierte mittlere jährliche Inzidenz zwischen 1980-1989 (auf 100.000 Bevölkerung) für das männliche Geschlecht 2,3 und das weibliche Geschlecht 1,8 und gesamt 2.

Bibliographische Beschreibung

Schubert, Regina: Inzidenz und klinische Epidemiologie bösartiger kindlicher Hirntumoren im Bezirk Halle 1977-1989

Halle, Univ., Med. Fak., Diss. 78 Seiten, 2002

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|-------|
| 1. Einleitung..... | 1 |
| 1.1. Zielstellung..... | 1 |
| 1.2. Lokalisation von Hirntumoren..... | 2 |
| 1.3. Klinischer Verlauf der Hirntumorerkrankungen..... | 3 |
| 2. Material und Methoden..... | 6 |
| 2.1. Klassifikation von Krankheiten..... | 6 |
| 2.2. Klassifikationen der intrakraniellen Hirntumoren..... | 8 |
| 2.3. Methoden zur Erfassung des Patientengutes..... | 12 |
| 2.4. Begriffe aus der Epidemiologie..... | 13 |
| 2.5. Maßzahlen zur Berechnung der Inzidenz und für die Standardisierung..... | 14 |
| 2.6. Trendtest nach Mantel-Haenszel..... | 15 |
| 2.7. Der ehemalige Bezirk Halle als Erfassungsregion..... | 15 |
| 2.8. Methodisches Vorgehen in dieser Arbeit..... | 16 |
| 2.9. Vergleich zwischen dem DKKR Mainz und dem GKR Berlin und rechtliche Aspekte des Meldewesens in der ehemaligen DDR..... | 19 |
| 2.9.1. Deutsches Kinderkrebsregister Mainz..... | 19 |
| 2.9.2. Gesetzl. Bestimmungen der DDR zum Meldewesen der Geschwulsterkrankungen..... | 21 |
| 2.9.3. Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg- Vorpommern, Sachsen-Anhalt und Freistaaten Sachsen und Thüringen..... | 22 |
| 3. Ergebnisse..... | 23 |
| 3.1. Patientengut..... | 23 |
| 3.1.1. Zahl der weiblichen und männlichen Neuerkrankungsfälle mit einem intrakraniellen ZNS-Tumor im Alter $0 < 18$ Lebensjahre..... | 23 |
| 3.1.2. Erkrankungsfälle mit einem bösartigen intrakraniellen Tumor des ZNS unterschieden nach Geschlecht und Altersgruppe..... | 24 |
| 3.1.3. Standardisierte Inzidenz der weiblichen und männlichen Erkrankungsfälle mit einem intrakraniellen Hirntumor..... | 25 |
| 3.1.4. Verteilung der Erstsymptome innerhalb des Patientengutes..... | 26 |
| 3.1.5. Verwendete diagnostische Methoden..... | 27 |
| 3.1.6. Art der Materialgewinnung zur pathohistologischen Diagnosesicherung..... | 28 |

| | |
|---|----|
| 3.1.7. Verteilung der einzelnen Tumordiagnosearten in der Gesamtfallzahl des Patientengutes entsprechend ICD-Morphologie und <i>International Classification of Childhood Cancer</i> | 30 |
| 3.2. Altersspezifische Erkrankungsfälle aus dem ehemaligen Bezirk Halle 1977-1989 im Alter zwischen 0 bis < 18 Jahre..... | 33 |
| 3.3. Erkrankungsfälle im Kindesalter (0 bis < 15 Lebensjahre) im ehemaligen Bezirk Halle 1977 bis 1989 (Klassifizierung entsprechend <i>International Classification of Childhood Cancer</i> gemeldet an das GKR..... | 34 |
| 3.4. Vergleich der standardisierten Inzidenzraten für Kinder unter 15 Lebensjahre..... | 34 |
| 3.5. Inzidenz der ZNS-Tumoren im Alter von 0 bis < 15 Lebensjahre im Zeitraum von 1980 bis 1989 in der BRD..... | 37 |
| 3.6. Fallzahlen des DKKR Mainz für die BRD im Zeitraum 1980 bis 1989 im Alter von 0 bis < 15 Lebensjahre..... | 37 |
| 4. Diskussion der Ergebnisse..... | 39 |
| 4.1. Epidemiologie..... | 39 |
| 4.2. Die Rolle der Umwelteinflüsse bei der Entstehung von ZNS-Tumoren im Kindesalter und epidemiologische Aspekte..... | 48 |
| 4.3. Vergleich der in dieser Arbeit erfaßten Fälle und der an das Berliner Krebsregister gemeldeten Fälle im Zeitraum von 1977 bis 1989 aus dem ehemaligen Bezirk Halle..... | 54 |
| 4.4. Diskussion der Ergebnisse des Deutschen Kinderkrebsregisters Mainz, geführt am Institut für Medizinische Statistik und Dokumentatiojn in Mainz..... | 57 |
| 4.5. Diskussion der Ergebnisse des DKKR Mainz und des GKR Berlin im Vergleich mit den Ergebnissen dieser Arbeit..... | 57 |
| 5. Schlußfolgerungen..... | 61 |
| 6. Zusammenfassung..... | 62 |
| 7. Anhang..... | 64 |
| 8. Literatur..... | 68 |
| Thesen zur Arbeit..... | 77 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------|--|
| Abb. | Abbildung |
| BCG | Bacille Calmette-Guerin |
| CT | Computertomographie |
| DIN | Deutsche Industrie-Norm |
| DNS | Desoxyribonucleinsäure |
| DKKR | Deutsches Kinderkrebsregister Mainz |
| EGF | epidermal growth factor |
| FGF | fibroblast growth factor |
| ggf. | gegebenenfalls |
| GKR | Gemeinsames Krebsregister Berlin |
| GPOH | Gesellschaft für Pädiatrie Onkologie und Hämatologie |
| GVBL LSA | Gesetze Verordnungen Blätter Land Sachsen Anhalt |
| ICCC | International Classification of Childhood Cancer |
| ICD | International Classification of Disease |
| ICD-M | International Classification of Disease-Morphology |
| ICD-O | International Classification of Disease for Oncology |
| IGF | insulin like growth factor |
| inkl. | Inklusive |
| MCSS | Minnesota Cancer Surveillance System |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| PDGF | platelet derived growth factor |
| PNET | Primitiver neuroektodermaler Tumor |
| RNS | Ribonucleinsäure |
| SEER | Surveillance, Epidemiology, and End Results Programm |
| SV | Simian Virus |
| TGF | transforming growth factor |
| TNM | T: Tumor; N: Nodi; M: Fernmetastase |
| cTNM | klinisch präoperative Gruppierung maligner Tumoren |
| pTNM | histopathologisch postoperative Gruppierung maligner Tumoren |
| UICC | Union International Contre le Cancer |
| WHO | World Health Organization |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|----------|--|
| Abb. 1: | Anzahl der männlichen und weiblichen Erkrankungsfälle mit einem bösartigen intrakraniellen ZNS-Tumor im Alter 0 bis < 18 Lebensjahre 23 |
| Abb. 2: | Erkrankungsfälle mit einem bösartigen intrakraniellen Tumor des ZNS unterschieden nach Altersgruppen und Geschlecht 24 |
| Abb. 3: | Standardisierte Inzidenz der Erkrankungsfälle mit einem bösartigen intrakraniellen Tumor des ZNS im Alter 0 bis < 15 Lebensjahre getrennt nach Geschlechtern 25 |
| Abb. 4: | Verteilung der Erstsymptome innerhalb des Patientengutes im Alter von 0 bis < 18 Lebensjahre 26 |
| Abb. 5: | Prozentualer Anteil der verwendeten diagnostischen Methoden bezogen auf die Gesamtfallzahl 27 |
| Abb. 6: | Neuerkrankungen an kindlichen Hirntumoren im Alter zwischen 0 bis < 18 Lebensjahre unterteilt nach Geschlecht und Diagnosen 30 |
| Abb. 7: | Erkrankungsfälle mit einem bösartigen intrakraniellen ZNS-Tumor 0 bis < 18 Lebensjahre entsprechend <i>International Classification of Childhood Cancer</i> 32 |
| Abb. 8: | Vergleich der standardisierten Inzidenzraten für Kinder unter 15 Jahren für den ehemaligen Bezirk Halle aus der eigenen Erhebung (p= 0,0082) und der des GKR's (p= 0,0442) von 1977-1989 vs. der vom DKKR Mainz erfaßten Erkrankungsfälle von 1980-1989 35 |
| Abb. 9: | Vergleich der standardisierten Inzidenzraten für Jungen unter 15 Jahren für den ehemaligen Bezirk Halle aus der eigenen Erhebung (p= 0,3823) und der des GKR's (p= 0,0546) von 1977-1989 vs. der vom DKKR Mainz erfaßten Erkrankungsfälle von 1980-1989 36 |
| Abb. 10: | Vergleich der standardisierten Inzidenzraten für Mädchen unter 15 Jahren für den ehemaligen Bezirk Halle aus der eigenen Erhebung (p= 0,0365) und der des GKR's (p= 0,034) von 1977-1989 vs. der vom DKKR Mainz erfaßten Erkrankungsfälle von 1980-1989 37 |

1. Einleitung

1.1. Zielstellung

Unter den Tumorerkrankungen im Kindesalter nehmen die Hirntumoren nach den Leukämien in der Häufigkeit den zweiten Platz ein. Auf Grund der geringen Raumreserve innerhalb der Schädelhöhle führt jeder intrakranielle Tumor ab einer bestimmten Größe zu einer lebensbedrohlichen Steigerung des intrakraniellen Druckes. Dabei spielt die Tumordignität keine wesentliche Rolle, sondern in erster Linie der Umfang der Massenzunahme des Tumors. Im Vergleich zu anderen malignen Tumorarten treten in der Neuroonkologie extrem selten Metastasierungen auf. Das Besondere bei den Hirntumoren ist, daß die klinische Symptomatik des Hirntumors nicht nur von seiner Histologie abhängt, sondern ganz besonders von seiner topographischen Lage.

Das Anliegen dieser Arbeit ist es, alle Fälle mit einem intrakraniellen Hirntumor im Alter unter 18 Jahren mit Wohnsitz im Bezirk Halle unter klinischen und epidemiologischen Gesichtspunkten aufzuarbeiten. Dazu wurde das Patientengut der Universitätsklinik und Poliklinik für Neurochirurgie (Universitätsklinik für Neurochirurgie) Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin (Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin) sowie das Sektionsgut des Institutes für Pathologie im Alter von 0 bis < 18 Lebensjahre aus dem Zeitraum vom 01.01.1977 bis zum 31.12.1989 ausgewertet.

Es wurden die Kinder und Jugendlichen erfasst, die in diesem Zeitraum an einem intrakraniellen Hirntumor neu erkrankt oder verstorben waren. Mit dieser Arbeit sollte festgestellt werden, inwieweit die im Krebsregister der ehemaligen DDR für den Beobachtungszeitraum registrierten inzidenten Erkrankungsfälle mit den Fallzahlen der o. g. Einrichtungen übereinstimmen. Zusätzlich wurden als Vergleichswerte die Inzidenzen an kindlichen Hirntumoren der alten Bundesrepublik der Jahre 1980 bis 1989 aus dem Mainzer Kinderkrebsregister hinzugezogen.

Am ausgewerteten Patientengut werden Aussagen zur differenzierten Klassifikation, zur diagnostischen Methode und Sicherung sowie zur Erstsymptomatik abgeleitet.

Als territoriale Grenze für diese Arbeit gilt der ehemalige Bezirk Halle in der DDR 1989. Innerhalb dieser geographischen Begrenzung sollen innerhalb der Kreisgrenzen die Erkrankungsfälle erfasst und die Inzidenz ermittelt werden. Damit soll die Voraussetzung für eine Diskussion epidemiologischer Einflußgrößen geschaffen werden.

In einem deutschlandweiten Vergleich sollen die selbst erhobenen Angaben zur Inzidenz der Daten aus dem Mainzer Kinderkrebsregister und dem gemeinsamen Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Thüringen und Sachsen gegenübergestellt werden. Dabei sollen Unterschiede der Registrierung und Dokumentation dargestellt und berücksichtigt werden.

In der Arbeit werden die international gültigen Klassifikationen zur Diagnostik der kindlichen Hirntumoren in ihrer historischen Entwicklung und ihrer Aussagekraft dargestellt.

1.2. Lokalisation der Hirntumoren

Im Kindesalter zeichnen sich die intrakraniellen Hirntumoren im Vergleich zum Erwachsenenalter durch Besonderheiten bei der Tumorlokalisation aus. Das Alter des Kindes zum Erkrankungszeitpunkt wird als ein entscheidendes Kriterium beschrieben.

Im ersten Lebensjahr liegen 78% der Hirntumoren supratentoriell. Im Gegensatz dazu sind die Hirntumoren nach dem dritten Lebensjahr mit 55-60% überwiegend infratentoriell gelegen. Erst ab dem zwölften Lebensjahr liegen 60% der Tumoren supratentoriell (SCHEFFNER 1991).

Von anderen Autoren werden andere Aussagen zur Tumurlage getroffen. Ungefähr 70% der Hirntumoren im Kindesalter sind infratentoriell gelegen. Von diesen Tumoren handelt es sich bei 30% um Astrozytome, weitere 30% sind Medulloblastome, ungefähr 15% sind Hirnstammtumoren, 10% sind Ependymome und der Rest der Tumoren gemischtzellige Tumoren (HIRSCH ET AL. 1979, CHIN ET AL. 1984, DEUTSCH 1988, GARCIA ET AL. 1989, GOLDWEIN ET AL. 1990).

ASAI ET AL untersuchten eine Patientengruppe, die innerhalb des ersten Lebensjahres an einem intrakraniellen ZNS-Tumor erkrankt war. Unter diesen Patienten hatten 71% eine supratentorielle und 29% eine infratentorielle Tumorlokalisation (ASAI ET AL. 1989).

Im frühen Kindesalter befinden sich die Tumoren bevorzugt entlang der Mittellinie, im Bereich des III. und IV. Ventrikels, Hypothalamus, Hypophysenstiel und Hirnstamm. Im Unterschied zu den Hirntumorerkrankungen der Erwachsenen wächst der Tumor im Kindesalter häufig in das Ventrikelsystem ein und verursacht dadurch frühzeitig die Symptome einer gestörten Liquorzirkulation (HALPERIN 1985).

1.3. Klinischer Verlauf der Hirntumorerkrankungen

Die Symptome der Hirntumoren werden von deren Lokalisation bestimmt. Nur in seltenen Fällen kann man von der Symptomatik auf den Tumortyp schließen.

Die Dauer der Vorgeschichte und die anamnestischen Angaben zur Art der Beschwerden sind meist sehr variabel. Bei den gutartigen Hirntumoren kann die Anamnese sich manchmal über mehrere Jahre hinziehen. Dies ist nicht nur für die supratentorielle, sondern auch für die infratentorielle Tumorlokalisation zutreffend. Bei höhermalignen Tumoren wie den Medulloblastomen kann die Anamnese nur einige Wochen bis wenige Monate dauern.

Die intrakraniellen Hirntumoren verursachen über verschiedene pathologische Mechanismen klinische Symptome. Diese klinischen Symptome können über die tumorbedingte Massenzunahme entstehen, dem damit einhergehenden erhöhten intrakraniellen Druck oder werden durch das von der Tumormasse ausgehende Umgebungsödem verursacht. Ein weiterer Weg für die Ausprägung der klinischen Symptomatik ist die Infiltration des Tumorgewebes und die durch die Tumormasse bedingte Destruktion der den Tumor umgebenden anatomischen Strukturen (HOPPE-HIRSCH ET AL. 1990).

Durch die intrakranielle Raumforderung können entweder allgemeine klinische Anzeichen und Symptome auftreten oder aber eine fokal umschriebene Funktionsstörung entstehen, die infolge der Verdrängung von Nachbarschaftssymptomen begleitet wird und in den generalisierten Anstieg des intrakraniellen Druckes münden kann. Die fokal bedingten Symptome können sehr spezifisch für die Tumorlokalisation sein. Jedoch können die klinischen Symptome nicht immer so streng in fokal bedingte Funktionsstörungen und allgemeine tumorbedingte Symptome unterschieden werden. In vielen Fällen tritt eine Mischung dieser klinischen Symptome auf, so daß eine genaue Unterteilung der klinisch auffälligen Symptome in fokal bedingte und allgemeine tumorbedingte Symptome unmöglich wird.

Der erhöhte intrakranielle Druck, der bei einem intrakraniellen Tumor durch die Tumormassen verursacht wird, ist lebensbedrohlich, da er unter anderem zu einer Reduktion des cerebralen Blutflusses führt. Wenn die Differenz zwischen dem arteriellen Blutdruck und dem intrakraniellen Druck weniger als 40 mmHg beträgt, kommt es zum Ausfall lebenswichtiger Hirnfunktionen. Diese klinischen Symptome sind z.B. Lethargie oder Koma. Bei einer weiteren Steigerung des intrakraniellen Druckes ist es möglich, daß die Tonsillen des Cerebellums im Foramen magnum oder der Uncus hippocampi eingeklemmt werden. Am

häufigsten kommt es zur Einklemmung der Tonsillen des Cerebellums. Beide Arten führen zu Ausfällen bzw. Störungen in der Funktion des Hirnstammes (SCHEFFNER 1991).

Die Erhöhung des intrakraniellen Druckes kann durch den Tumor oder häufiger vorkommend, durch das Zusammenwirken des Tumors und des kollateralen Ödems hervorgerufen werden. Besonders bei den Tumoren der Mittellinie kann der Anstieg des intrakraniellen Druckes durch die Liquorzirkulationsstörung verursacht werden (GUTJAHR 1993).

Der erhöhte intrakranielle Druck verursacht die Perfusionsstörung und Hypoxie, die die Ödembildung noch verstärken. Dies äußert sich mit Kopfschmerzen, die zum Teil lageabhängig sind und somit anzeigen, daß sie in gewissem Umfang durch die Liquorzirkulationsstörung beeinflusst werden. Der Schmerzcharakter der Kopfschmerzen ist meist dumpf und die Schmerzen sind zum überwiegenden Anteil in der Stirnregion und seltener im Nacken lokalisiert. Typisch infiltrativ wachsende intracerebrale Tumoren wie z.B. Astrozytome, Oligodendrogliome und einige der primitiven neuroektodermalen Tumoren können Kopfschmerzen, gastrointestinale Symptome wie Brechreiz und Erbrechen, Veränderungen der Persönlichkeit und eine Verlangsamung psychomotorischer Funktionen verursachen (DOHRMANN ET AL. 1976, ERTEL 1980). Die zuvor genannten Symptome können der einzige klinische Hinweis auf den Tumor sein. Da Kopfschmerzen sehr häufig als Symptom bei Patienten mit intrakraniellen Tumoren auftreten, ist es bedeutungsvoll, diese richtig einzuschätzen. Das Hirnparenchym verfügt über keine schmerzsensiblen Strukturen. Die tumorbedingten Kopfschmerzen werden ausschließlich über die lokale Anschwellung oder die Verdrängung der schmerz sensitiven Hirnnervenenden verursacht. Da die verschiedenen Tumorarten unterschiedlich schnell wachsen und eine unterschiedliche intrakranielle Lokalisation haben, kann die Zeit bis zum Auftreten der ersten klinischen Symptome unterschiedlich lang sein (DEISENHAMMER & GATTRINGER 1975).

Als Ausdruck des gesteigerten intrakraniellen Druckes kann bei jüngeren Kindern das Auseinanderweichen der Schädelnähte in der Röntgenaufnahme des Schädels diagnostiziert werden. Dadurch kommt es zu einer relativen Druckentlastung des Gehirnes, die dann eine vorübergehende Symptomverbesserung zur Folge haben kann. Weitere Anzeichen des erhöhten intrakraniellen Druckes kann neben den Kopfschmerzen und Erbrechen eine Stauungspapille sein. In der Regel ist die Stauungspapille beidseits festzustellen (GUTJAHR 1993).

Unspezifische mentale und emotionale Veränderungen wie Lethargie, Antriebsarmut, Apathie und Aggressivität können als Symptome aus einem langsam zunehmenden intrakraniellen Druck entstehen. Als anamnestische Angabe wird in 2/3 der Krankheitsfälle das morgens

auftretende Erbrechen von den Patienten oder deren Angehörigen geschildert (SCHEFFNER 1991).

Das klinische Bild kann durch neurovegetative Störungen wie zentrale Temperaturregulations- oder Elektrolytstörungen, Blutdruckveränderungen, tachykarde oder bradykarde Veränderungen der Herzfrequenz oder Atemstörungen geprägt werden. Die Tumoren der hinteren Schädelgrube äußern sich mit Symptomen, die durch das infiltrierende Wachstum des Tumors oder durch den erhöhten intrakraniellen Druck bedingt sind. Im Bereich der hinteren Schädelgrube äußern sich die Tumorinfiltrationen oder die tumorbedingten Dehnungen der Meningen durch Nackensteifigkeit oder Kopfschiefhaltung.

Bei der Untersuchung des Kindes ist oftmals eine Ataxie festzustellen, die häufig den Rumpf oder aber auch die Extremitäten betreffen kann. Die augenärztliche Untersuchung des Fundus zeigt ein Papillenödem, welches mit einem herabgesetzten Visus einhergeht. Die Tumoren der hinteren Schädelgrube führen häufig zum Nystagmus und einer Lähmung des Nervus abducens. Diese Lähmung wird durch den erhöhten intrakraniellen Druck verursacht (COHEN & DUFFNER 1984).

2. Material und Methoden

2.1. Klassifikation von Krankheiten

Unter Verwendung von Ordnungssystemen werden in der Medizin Diagnosen und Therapien einheitlich verschlüsselt und dokumentiert. Die Klassifikationssysteme sind Ordnungssysteme und beruhen auf dem Prinzip der Klassenbildung. Diese Klassen sollten ein Fachgebiet vollständig abdecken und sich nicht überschneiden, um eine eindeutige Zuordnung zu ermöglichen.

Anliegen einer medizinischen Klassifikation ist es, in einer Systematik Krankheitsgruppen zu definieren, bestimmte Krankheitsbilder nach feststehenden Kriterien in diese Systematik einzuordnen. Dabei stellen die verschiedenen Gruppen dieser Systematik immer einen Kompromiß zwischen einer Klassifikation nach verschiedenen Gesichtspunkten wie z.B. der Ätiologie, der Lokalisation der pathologischen Veränderung und dem ersten Auftreten der Krankheit dar. Eine wesentliche Einflußgröße bei der Zuordnung in eine Systematik ist die Qualität der zur Verfügung stehenden ärztlichen Angaben. Bei der Einteilung in die einzelnen Klassen der Klassifikation muß vielen Anliegen Rechnung getragen werden. Die Klassifizierung von Krankheiten ist eine Methode der Verallgemeinerung (LEINER ET AL. 1997).

Den ersten systematischen Versuch der Krankheitseinteilung in Klassen veröffentlichte F. BOSSIER DE LACROIX (1706-1777) unter dem Titel „*Nosologia Methodica*“. Im 19. Jahrhundert wurde am meisten die von W. CULLEN 1785 in Edingburgh unter dem Titel „*Synopsis Nosologiae Methodicae*“ herausgegebenen Klassifikation der Krankheiten verwendet. Diese Klassifikation wurde von W. FARR (1807-1883) als nicht ausreichend angesehen, so daß er den Auftrag erhielt, ein neues System der Krankheitsgruppen zu entwickeln, und dies dann später zu veröffentlichen.

Zum Internationalen Statistischen Kongreß in Paris im Jahre 1855 veröffentlichten FARR und D'ESPINE jeweils ein Verzeichnis der Krankheiten, die von unterschiedlichen Standpunkten ausgingen. Entsprechend der Natur des Krankheitsprozesses (durch das Blut hervorgerufene Krankheiten, mit Herpes einhergehende Krankheiten usw.) hatte D'ESPINE die Krankheiten unterteilt. Von FARR wurden die Krankheiten in fünf Krankheitsgruppen (z.B. epidemische Krankheiten, Krankheiten, deren Anordnung sich nach dem anatomischen Sitz des Krankheitsprozesses richtet, Entwicklungskrankheiten, konstitutionelle Krankheiten und

Krankheiten durch Gewalteinwirkungen) unterteilt. Mit diesem Kongreß wurde eine Einteilung der Krankheiten verabschiedet, die einen Kompromiß aus den Einteilungen von D' ESPINE und FARR darstellte und aus 139 Gruppen bestand. Diese Einteilung der Krankheiten wurde zum späteren Zeitpunkt die Grundlage für das Internationale Todesursachenverzeichnis.

Im Jahre 1891 wurde JACQUES BERTILLON vom Internationalen Statistischen Institut im Rahmen einer Tagung beauftragt, ein systematisches Todesursachenverzeichnis zu erarbeiten. Wesentliche Grundlage für das durch ihn entwickelte Todesursachenverzeichnis war die zuvor von FARR entwickelte Unterteilung der Krankheiten. 1898 wurde die von Bertillon entwickelte Klassifikation der Todesursachen von den statistischen Ämtern in Kanada, Mexiko und den USA zur Einführung empfohlen. Vom Internationalen Statistischen Institut wurde auch entschieden, daß alle 10 Jahre dieses Todesursachenverzeichnis zu überarbeiten ist. Damit begannen die dann fortlaufend durchgeführten Revisionen des Internationalen Verzeichnisses der Todesursachen. Im Jahr 1948 wurde mit der Herausgabe der 6. Revision von der WHO entschieden, daß die ICD nicht mehr ausschließlich für Mortalitätsstatistiken verwendet wird, sondern zur Erstellung von Morbiditätsstatistiken erweitert wird. Damit erfolgte die Umbenennung zur *Internationalen Klassifikation der Krankheiten und Todesursachen* (LEINER ET AL. 1997).

Die in dieser Arbeit verwendete 9. Revision der *Internationalen Klassifikation der Krankheiten, Verletzungen und Todesursachen* wurde von der Weltgesundheitsorganisation in Genf 1975 beschlossen. Um eine große Spezifität bei der Codierung zu ermöglichen, wurden die Krankheiten in einem drei- bis vierstelligen System verschlüsselt.

Zur Revision der ICD-9 fand 1989 die WHO-Konferenz statt. Die daraus hervorgegangene *Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme* 10. Revision wird seit 01.01.1998 als Mortalitätsstatistik und seit dem 01.01.2000 als Morbiditätsstatistik in Deutschland eingesetzt.

Im Jahr 1976 wurde von der WHO die *International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O)* veröffentlicht. Durch die Zusammenarbeit des Nationalen Krebsinstitutes der Vereinigten Staaten, der Internationalen Zentralstelle für Krebsforschung der WHO und ausgedehnte Feldstudien wurde diese Klassifikation entwickelt. Bei der ICD-O handelt es sich um eine zweiachsige Klassifikation, die die Verschlüsselung der Morphologie und Topographie ermöglicht. Durch die Verschlüsselung der Klassifikation in die drei- und vierstelligen Schlüsselnummern wird eine größere Spezifität der Klassifizierung ermöglicht. Im Gegensatz dazu enthält der ICD gar keine oder keine so ausführliche topographische

Klassifizierung. Der ICD-O-Morphologie-Code ist ein fünfstelliger Code, bei dem die ersten vier Zahlen die Histologie kennzeichnen und durch die letzte Stelle das Verhalten der Neubildung (böartig, in situ, gutartig usw.) ausgedrückt wird.

2.2. Klassifikation der intrakraniellen Hirntumoren

Um eine Klassifikation bei den Hirntumoren nach charakteristischen Punkten wie bei anderen Tumoren durchführen zu können, mußte sich erst die Histologie und die Neurohistologie entwickeln. Voraussetzung dafür war die Einführung der Mikroskopie durch PURKINJE (1787-1869) und SCHWANN (1810-1882). Damit war die allgemeine Grundlage für histopathologische Arbeiten geschaffen. Mit VIRCHOW beginnt 1863 die Systematik der gesamten Geschwulstpathologie. Auf ihn sind auch die Begriffe Neuroglia und Gliom zurückzuführen.. Damit war der Anfang für ein histogenetisches Schema geschaffen. Diese Vorgehensweise wurde von PICK und BIELSCHOWSKY im Jahr 1911 für die Nerventumoren erweitert.

H. CUSHING und P. BAILEY veröffentlichten 1926 das histogenetische Schema zur Korrelation der Zellen des Nervensystems und ihrer Vorstufen und der entsprechenden Tumoreinheit. Bei der Entwicklung dieses Schemas bauten sie auf der histogenetischen Betrachtungsweise auf. Dabei entstand ein histogenetisches Schema, das mit dem Prinzip des Periodensystems der Elemente vergleichbar ist. Von beiden Autoren wurde ein großes Gewicht auf die Katamnese gelegt. Somit zeigten sie die ersten pathologisch klinischen Korrelationen (MENNEL & SOLCHER 1988).

Auf diesen Erkenntnissen aufbauend, erweiterte ZÜLCH 1956 diesen Ansatz und veröffentlichte die nach ihm benannte Klassifikation, deren Kriterium zur Tumorklassifikation unter anderem die Häufigkeit eines Tumors war. Diese Klassifikation wurde im wesentlichen in Mitteleuropa verwendet (ZÜLCH 1956; MENNEL & SOLCHER 1988).

Auch auf dem Schema von BAILEY und CUSHING aufbauend, veröffentlichten RUSSELL und RUBINSTEIN 1959 eine Einteilung, deren Grundlage ein überwiegend kasuistisches Denken war. Diese Klassifikation fand überwiegend Verwendung in den angelsächsischen Ländern und später auch in Amerika.

Die Verständigung über Ländergrenzen hinweg war auf Grund der unterschiedlichen Nomenklaturen stark erschwert. Unter Berücksichtigung des Konzeptes von ZÜLCH wurde 1979 die Klassifikation der WHO herausgegeben, die seitdem auch wieder überarbeitet

worden ist (ZÜLCH 1979, RORKE ET AL. 1985A, RORKE ET AL. 1985B) und im Jahre 1990 von der neuen WHO-Klassifikation abgelöst worden ist.

Zehn Tumorkategorien werden für die Tumoren des Zentralen Nervensystems in der WHO-Klassifikation von 1979 unterschieden (MENNEL & SOLCHER 1988):

- I) Tumoren des neuroepithelialen Gewebes
- II) Tumoren der Hirn- und Rückenmarksnerven
- III) Tumoren der Meningen
- IV) Tumoren des hämatopoetischen Systems
- V) Keimzelltumoren
- VI) Zysten und tumorähnliche Veränderungen
- VII) Tumoren der Sellaregion
- VIII) Lokale Ausbreitung regionaler Tumoren
- IX) Metastatische Tumoren
- X) Unklassifizierte Tumoren

In der WHO-Klassifikation werden die Tumoren des ZNS in einer vierstufigen Skala einem Malignitätsgrad zugeordnet (Stufe I bis IV). Dieser Malignitätsgrad beeinflusst wesentlich das therapeutische Vorgehen der Kliniker und hat deshalb eine große Bedeutung für den Patienten und seine Krankheitsprognose (REMMELE 1995).

Der WHO-Einteilung folgend läßt sich der ZNS-Tumor entsprechend seiner biologischen Wertigkeit innerhalb der vier Kategorien einordnen.

- Grad I: Hochdifferenzierter, sehr langsam wachsender, benigner Tumor mit einer geringen bis mittleren Zelldichte; kaum Zellpolymorphie, kaum Mitosen
- Grad II: Sogenannter semimaligner Tumor mit geringer Wachstumstendenz, erhöhter Zelldichte und / oder geringer Zellpolymorphie; wenige Mitosen
- Grad III: Anaplastischer Tumor mit erhöhter Mitoseaktivität, Zelldichte und -polymorphie sowie pathologischen (glomeruloiden) Gefäßen
- Grad IV: Hochmaligner, rasch wachsender Tumor mit geringer Differenzierung, zahlreichen Mitosen und Nekrosen

Diese Einteilung ist bei den Hirntumoren in ihrer Anwendbarkeit auf die Astrozytome begrenzt. Andere Hirntumorarten können auf Grund ihrer pathohistologischen Differenzierung nicht mittels dieser Kategorien weiter untergliedert werden.

Die *International Classification of Childhood Cancer (ICCC)* unterteilt die Tumoren des ZNS und gemischtzellige intrakranielle und intraspinale Neoplasien in Diagnosegruppen (KRAMAROVA ET AL. 1996):

| Diagnosegruppen ICC | ICD-Code/Morphologie |
|--|---|
| a) Ependymom | 9383, 9390-9394 |
| b) Astrozytom | 9380, 9381, 9400-9441 |
| c) Primitive Neuroektodermale Tumoren (PNET) | 9470-9473 |
| d) andere Gliome | 9380, 9382, 9384, 9442-9460, 9481 |
| e) andere spezifizierte intrakranielle und intraspinale Neoplasien | 8270-8281, 8300, 9350-9362, 9480, 9505, 9530-9539 |
| f) unspezifizierte intrakranielle und intraspinale Neoplasien | 8000-8004 |

Tabelle 1: Unterteilung der ZNS-Tumoren und gemischtzelligen intrakraniellen und intraspinalen Neoplasien in Diagnosegruppen entsprechend der ICC (International Classification of Childhood Cancer) (KRAMAROVA ET AL. 1996)

Die Tumorklassifikation der Hirntumoren kann durch den immunhistochemischen Nachweis von zellspezifischen Antigenen erfolgen. Dadurch ist eine histogenetische Einteilung möglich. Jedoch stellen dabei die undifferenzierten Tumoren und die Tumoren mit Expression von Antigeneigenschaften mehrerer Zelltypen eine Ausnahme dar. Beispielhaft sollen hier einige Antigene genannt werden:

- 1.) saures Gliafaserprotein der Astrozyten
- 2.) Neurofilamentproteine
- 3.) Synaptophysin: Synaptisches Vesikelprotein
- 4.) neuronenspezifische Enolase (neuronales Protein)
- 5.) S-100: Ca²⁺ bindendes Protein (Glia-, Schwann-Zelle)

Unter der Verwendung von pathohistologischen und zytologischen Kriterien (Anaplasie, Entdifferenzierung und Mitosezahl) kann der Malignitätsgrad von bösartigen Tumoren eingeschätzt werden. Unter dem aus dem Englischen stammenden Begriff *Grading* wird die zuvor beschriebene Einschätzung des Malignitätsgrades und die Subklassifizierung des Tumors zusammengefaßt.

Davon abzugrenzen ist der auch aus dem Englischen stammende Begriff *Staging*. Beim *Staging* werden bösartige Tumoren auf Grund von diagnostischen Verfahren und den erhobenen Befunden in pathologische Stadien unterteilt (JENKIN 1990). Als Kriterium gilt die Ausbreitung des Tumors innerhalb des Organes und in die Nachbarorgane. Bereits 1971 wurde z. B. ein *Staging* für Morbus Hodgkin eingeführt, das als *Ann-Arbor-Klassifikation* bekannt geworden ist.

Ein weiteres Beispiel für *Staging* ist das TNM-System. Mit dem Ziel, die Klassifikation der Malignome weltweit zu vereinheitlichen, wurde von der *UICC (Union International Contre le Cancer)* das TNM-System herausgegeben. Daraus entstand der TNM-Atlas. Die drei Buchstaben stehen für (T) die Ausbreitung des Primärtumors, (N) der Zustand der regionalen Lymphknoten und (M) das Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen. Durch arabische Ziffern wird der Grad der Ausbreitung charakterisiert (HARMER 1982). Die TNM-Klassifizierung kann auf der einen Seite klinisch-präoperativ (cTNM) oder postoperativ aufgrund der histopathologischen Ergebnisse (pTNM) erfolgen. Die sonst im Bereich der Onkologie verwendete Klassifikation nach dem TNM-System kann für die Hirntumoren nicht sinnvoll verwendet werden, da nur drei pädiatrische Malignomerkrankungen in der TNM-Klassifikation berücksichtigt worden sind. Diese drei Malignomerkrankungen sind die Wilms-Tumoren, das Neuroblastom und Weichteilsarkome. (GRAF ET AL. 1990, GUTJAHR 1993).

Unter Zugrundelegung einer anatomisch-pragmatischen Definition ist festzustellen, daß es sich histologisch bei den Tumoren des ZNS um ganz unterschiedliche Tumoren handelt. In einer Unterteilung wurde zwischen den Tumoren differenziert, die im intrakraniellen Raum und am peripheren Nervensystem vorkommen und den Tumoren, bei denen es sich um metastatische Absiedlungen handelt. Eine weitere Möglichkeit der Untergliederung der Tumoren des zentralen Nervensystems ist die Einteilung in primäre und sekundäre Tumoren (JÄNISCH & SCHREIBER 1974). Unter den primären Hirntumoren werden die vom ortsständigen Gewebe des zentralen Nervensystems ausgehenden Tumoren verstanden. Bei sekundären Tumoren handelt es sich ausschließlich um metastatische Prozesse und lokale Ausdehnungen von benachbarten Strukturen in die Schädelhöhle, z.B. aus den Sinus nasales, der Orbita oder dem Mittelohr (MENNEL & SOLCHER 1988).

Nur ein kleiner Teil der Hirntumoren ist im engeren Sinne maligne (SCHEFFNER 1991). Das weitere Schicksal des Patienten ist weit weniger von der biologischen Gutartigkeit oder Bösartigkeit des Hirntumors abhängig, als dies bei anderen Tumorerkrankungen der Fall ist.

Weitere Grundlage der Tumorklassifizierung sind morphologische und histogenetische Gesichtspunkte, die Malignität oder Benignität des Tumors. Eine präzise Tumoreinordnung und genaue Benennung ist erforderlich, da die verschiedenen Tumoren eine unterschiedliche Prognose aufweisen. Die einzusetzende Therapieform hängt wesentlich von der genauen Klassifizierung des Tumortypes ab.

Im Gegensatz zum Erwachsenenalter, wo die Hirntumoren vorwiegend im Hinblick auf ihre primäre Lokalisation beschrieben werden, sind die pädiatrischen Tumorerkrankungen diejenigen, welche am besten seitens des pathohistologischen Zelltypes beschrieben sind (SWENSEN & BUSHHOUSE 1998).

2.3. Methoden zur Erfassung des Patientengutes

Nach Durchsicht der Sektionsprotokolle des Pathologischen Institutes der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg und des Patientengutes der Universitätskliniken für Kinder- und Jugendmedizin und Neurochirurgie der Martin-Luther-Universität Halle Wittenberg wurden insgesamt 95 Erkrankungsfälle erfasst.

Es wurden alle in den Universitätskliniken für Kinder- und Jugendmedizin und für Neurochirurgie behandelten Kinder im Alter von null bis unter achtzehn Jahre erfasst, die an einem bösartigen intrakraniellen Tumor des Zentralen Nervensystems im Zeitraum zwischen 01.01.1977 bis 31.12.1989 erkrankt oder verstorben waren.

Dabei war die Abschlußdiagnose im Krankenblatt mit der ICD-9-Diagnose-Nr. 191 (bösartige Neubildung des Zentralen Nervensystems) entscheidend. Das Retinoblastom wurde als Erkrankungsfall nicht erfaßt, da es in der ICD-9 als gesonderte Diagnosenummer gelistet ist. Mit dieser Arbeit wurden alle Erkrankungsfälle mit einem intrakraniellen ZNS-Tumor dokumentiert.

Als Inzidenzeitpunkt wurde das Datum der neurochirurgischen Operation definiert, bei der in der Regel die Probeexzision durchgeführt wurde, um dann die pathohistologische Diagnose des Tumors im Institut für Pathologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg festzustellen. Für den Fall, daß erst bei der Sektion die pathohistologische Diagnose des bösartigen intrakraniellen ZNS-Tumor gestellt worden ist, wurde das Datum des Erkrankungsbeginns mit dem Todestag definiert.

Aus den Sektionsprotokollen des Pathologischen Institutes wurden alle Kinder ermittelt, die im Sektionsprotokoll die Diagnose *Bösartige Neubildung des Zentralen Nervensystems* (ICD-

9 Diagnose-Nr. 191) führten und deren Tumor intrakraniell lokalisiert war. Die Kinder und Jugendlichen durften zum Erkrankungszeitpunkt mit der Diagnose intrakranieller Tumor des ZNS nicht älter als 17 Jahre sein, da sie sonst von der durchgeführten Erfassung ausgeschlossen werden mußten.

In dieser Arbeit wurden nur die Patienten erfasst, die zum Erkrankungszeitpunkt bzw. zum Zeitpunkt des Todes im ehemaligen Bezirk Halle wohnhaft waren. Dadurch wurden Patienten, die aus anderen ehemaligen Bezirken der DDR stammten, bei der Erfassung der Erkrankungsfälle ausgeschlossen.

2.4. Begriffe aus der Epidemiologie

Die kumulative Inzidenz ist ein wichtiger Begriff in der Epidemiologie. Unter diesem Begriff versteht man die Angaben zur Wahrscheinlichkeit, daß eine zufällig ausgewählte Person einer Population innerhalb einer zeitlich begrenzten Periode an einer Krankheit neu erkrankt. Diese zeitlich begrenzte Periode kann z. B. ein Jahr sein. Die Inzidenz stellt eine Maßzahl dar, die die Entstehung einer Erkrankung beschreibt (ADAM 1992).

In der DDR wurde jedes tote Kind autopsiert, um Aufschlüsse über die Todesursache verstorbener Kinder zu bekommen. Im Rahmen der Genauigkeit der Autopsie kann nicht in vollem Umfang gesichert werden, daß bei der Autopsie alle ZNS-Tumoren diagnostiziert wurden. Die Autopsie richtet sich wesentlich nach der klinischen Fragestellung im Autopsieantrag. Es besteht die Möglichkeit, daß einzelne ZNS-Tumoren nicht diagnostiziert wurden, da ein anderes Krankheitsbild den Tod verursacht hat.

Um die Vergleichbarkeit der Inzidenzzahlen zu gewährleisten, wurden diese nach dem Alter spezifisch gewichtet. Die Methode in der Epidemiologie ist die Standardisierung, die eine Vergleichbarkeit von Gruppen gewährleistet. Wenn Inzidenzangaben aus unterschiedlichen Gebieten verglichen werden sollen, ist zu gewährleisten, daß die zu vergleichenden Gruppen anhand eines Standardaltersaufbaus verglichen werden.

2.5. Maßzahlen zur Berechnung der Inzidenz und für die Standardisierung

| Altersklasse k | Studienpopulation | | Standardpopulation | |
|-------------------|-------------------|------------------------------------|--------------------|-----------------------------|
| | Erkrankungsfälle | Bevölkerung des Bezirktes Halle | | Bevölkerung der BRD 1987 |
| 1 | M1 | N1 | | N*1 |
| 2 | M2 | N2 | | N*2 |
| : | : | : | | : |
| k | Mk | Nk | | N*k |
| : | : | : | | : |
| : | : | : | | : |
| I | MI | NI | | N*I |
| Σ | M | N | | N* |

Tabelle 2: Benötigte Maßzahlen für die Standardisierung der Inzidenz der Studienpopulation

In der Tabelle 2 wird ein Überblick über die benötigten Maßzahlen für die Standardisierung der Studienpopulation gegeben.

Die rohe Inzidenzrate (I) berechnet sich aus dem Quotienten der Gesamtfallzahl der Altersgruppe Kindesalter < 18 Jahre der an einem bösartigen intrakraniellen ZNS-Tumor Erkrankten (M) dividiert durch die Gesamteinwohnerzahl des ehemaligen Bezirkes Halle (N) multipliziert mit der Zahl 100.000. So wurde die rohe Inzidenz ermittelt, die ohne altersspezifische Gewichtung besteht. Zur Berechnung der rohen Inzidenzrate läßt sich die Gleichung wie folgt darstellen:

$$I = M / N \cdot 100.000$$

I_k ist die altersspezifische Inzidenzrate, die wie folgt errechnet worden ist:

$$I_k = (M_k / N_k) \cdot 100.000.$$

Die Größe M_k stellt die Anzahl der an einem intrakraniellen ZNS-Tumor aus einer Altersgruppe Erkrankten dar. Dabei galt als wesentliches Kriterium, daß der Patient oder die Patientin zum Zeitpunkt der Erkrankung im ehemaligen Bezirk Halle wohnhaft sein mußte.

Für die Berechnung der altersspezifischen Inzidenzrate wurden die Angaben zur Bevölkerungsstärke pro Altersklasse der Bevölkerung des ehemaligen Bezirkes Halle (N_k) verwendet.

Mit den altersspezifischen Inzidenzraten werden die Maßzahlen für jede einzelne Altersgruppe angegeben. Um diese Größen in einer aussagekräftigen Endziffer zusammenzufassen, die außerdem eine Vergleichbarkeit zwischen Populationen unterschiedlicher Altersstruktur erlaubt, wurde die Methode der Standardisierung entwickelt. Unter Berücksichtigung dieses Zusammenhanges wird bei der Standardisierung an Stelle der Altersstruktur der Bevölkerung des ehemaligen Bezirkes Halle die Altersstruktur der als Standardbevölkerung verwendeten Bevölkerung der BRD von 1987 eingesetzt. Auf diesem Weg wird die standardisierte Inzidenzrate (CI_{st}) errechnet :

$$CI_{st} = \sum (N_k^* \cdot M_l) \cdot (N^* \cdot N_k)^{-1} \cdot 100.000$$

Bei der Größe N_k^* handelte es sich um die Alterstruktur der Wohnbevölkerung der BRD von 1987. I_k ist die altersspezifische Inzidenzrate, deren Berechnung bereits zuvor erläutert worden ist. Die in dieser Arbeit verwendete Form der Standardisierung ist die direkte Methode (KREIENBROCK & SCHACH 2000).

2.6. Trendtest nach Mantel-Haenszel

Mittels des Tests auf Homogenität wird die Nullhypothese gegen die Alternative geprüft, ob die Odds Ratios bei wachsender Schichtungsvariablen (z.B. Alter) zu- oder abnimmt. Der in dieser Arbeit verwendete Trendtest ist ein Mantel-Haenszel-Test auf einen linearen Trend. Mittels dieses Tests wird geprüft, ob innerhalb jeder Zeitreihe ein linearer Trend vorliegt. Für den Fall, daß $p < 0,05$ ist, kann ein signifikanter Trend angenommen werden (KREIENBROCK & SCHACH 2000).

2.7. Der ehemalige Bezirk Halle als Erfassungsregion

In dieser Arbeit wurde als territoriale Grenze der ehemalige Bezirk Halle definiert. Ein Bezirk stellte im Staatsaufbau der DDR eine politisch-territoriale Einheit dar. Der ehemalige Bezirk Halle hatte eine territoriale Ausdehnung von 8771 km² und eine Bevölkerungsdichte von 206 Einwohnern / km². In seinem Gebiet enthalten sind Teile des Unterharzes, des Kyffhäusers, Teile des Harzvorlandes, der Halle-Leipziger Tieflandsbucht und des Thüringer Beckens. Das

Gebiet wird durchflossen von Elbe, Saale, Mulde, Weißer Elster und Unstrut. Zu Zeiten der DDR war der Bezirk Halle ein führender Industriebezirk. Folgende Produktionszweige waren darunter vertreten: Großchemie, Braunkohlen- und Salzbergbau, Energiewirtschaft, Kupferschieferbergbau, Maschinen- und Waggonbau, Baustoff- und Bauindustrie und die Lebensmittelherstellung. Auf 65% der Fläche des ehemaligen Bezirkes Halle wurde intensive Landwirtschaft betrieben.

Die Bevölkerungszahlen der Volkszählung, die für die Standardisierung verwendet worden sind, stammen aus dem Jahr 1987 in der BRD. Diese wurden als Standardbevölkerung ausgewählt, um die altersspezifischen Angaben zu den Erkrankungsfällen mit einem intrakraniellen Tumor des ZNS im Alter zwischen 0 bis <18 Lebensjahre aus dem ehemaligen Bezirk Halle über den Beobachtungszeitraum von 1977 bis 1989 mit anderen Quellen vergleichen zu können.

2.8. Methodisches Vorgehen in dieser Arbeit

Im Rahmen dieser Arbeit wurden das Patientengut des stationären Bereiches und der Poliklinik der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, der Universitätsklinik für Neurochirurgie und die Sektionsprotokolle des Pathologischen Institutes der Universität Halle-Wittenberg aus den Jahrgängen von 1977 bis 1989 durchgesehen. Das Alter der Kinder und Jugendlichen zum Erkrankungsbeginn wurde mit 0 bis <18 Lebensjahre festgelegt. Um eine Vergleichbarkeit mit den Angaben aus den DKKR Mainz und GKR Berlin zu gewährleisten, werden im Ergebnisteil dieser Arbeit die erfassten Erkrankungsfälle im Alter zwischen 0 bis <15 Lebensjahre gesondert berücksichtigt.

Als Hauptquelle zur Ermittlung von Erkrankungsfällen mit einem bösartigen intrakraniellen Tumor des ZNS der zuvor genannten Altersgruppe dienten die Sektionsprotokolle im Archiv des Pathologischen Institutes der Martin-Luther-Universität aus dem Zeitraum von 1977 bis 1989. Dazu wurde jedes Sektionsprotokoll aus den genannten Jahrgängen gelesen. Pro Jahrgang sind zwischen 1500 bis 2500 Sektionsprotokolle chronologisch entsprechend dem Sektionsdatum in Büchern gebunden im Archiv des Pathologischen Institutes vorhanden. Die Sektionsprotokolle wurden unabhängig vom Geschlecht, Alter, Diagnose, Wohnort und Behandlungsort archiviert. Zur Ermittlung der Abschlußdiagnose mußte jedes Sektionsprotokoll gelesen und ausgewertet werden. Wurde ein Sektionsprotokoll mit der ICD-9-Diagnose-Nr. 191 (bösartige intrakranielle Raumforderung) gefunden, so mußte ein weiteres wesentliches Auswahlkriterium geprüft werden. Dieses Auswahlkriterium war das

Alter zum Erkrankungsbeginn, welches <18 Lebensjahre sein mußte, um in das zu untersuchende Patientengut aufgenommen zu werden.

Aus den Sektionsprotokollen, die mit der ICD-9-Diagnose-Nr. 191 (bösartige intrakranielle Raumforderung) abgeschlossen worden waren, wurden Angaben zur Person, dem Wohnort zum Todeszeitpunkt, zu klinischen Symptomen, zu vorhergehenden stationären Aufenthalten, verwendeten diagnostischen Methoden für diese Arbeit übernommen.

Aus den vorhandenen Aufzeichnungen der beiden Universitätskliniken , einschließlich deren Polikliniken und den Unterlagen des Institutes für Pathologie wurden die nachfolgend genannten Angaben zu dem einzelnen Erkrankungsfall übernommen:

- Wohnsitz zum Zeitpunkt des Erkrankungsbeginnes
- Name, Vorname
- Geburtsdatum
- Angaben zur Diagnose (ICD-9, ICD-M, genauer Wortlaut des pathohistologischen Befundes)
- Zeitpunkt des Erkrankungsbeginnes
- klinische Symptome zum Erkrankungsbeginn
- verwendete diagnostische Methoden
- Angaben zu Operationstermin, ggf. Sektionsdatum
- ggf. Sterbedatum
- Alter zum Zeitpunkt der Operation bzw. zum Zeitpunkt des Todes

Jahr für Jahr wurden die einzelnen Erkrankungsfälle, die den zuvor genannten Kriterien entsprachen, herausgesucht. Ganz wesentlich war es noch, daß der erfasste Erkrankungsfall seinen Wohnsitz zum Beginn der Erkrankung im ehemaligen Bezirk Halle gehabt hatte. Bei dem Lesen der Sektionsprotokolle wurde für jeden Todesfall die Diagnosenummer entsprechend der ICD - Morphologie übernommen.

Nach umfassender Durchsicht der Sektionsprotokolle aus den Jahren 1977-1989 im Institut für Pathologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg wurde auch das spezielle Register der neuropathologischen Tumorerkrankungen des Institutes für Pathologie aufgearbeitet. Dabei konnten die vorher erfassten Erkrankungsfälle mit dem institutseigenen Register verglichen werden. In den meisten Fällen bestätigten die Angaben des Registers die zuvor ermittelten Daten. In einigen wenigen Fällen konnten sogar noch einige zusätzliche Erkrankungsfälle an bösartigen intrakraniellen ZNS-Tumoren ermittelt werden. Aus diesen

Aufzeichnungen über kurze Angaben zum klinischen Verlauf und der diagnostischen Fragestellung wurde für den Erkrankungsfall die überweisende Klinik, Angaben zur Person, die histopathologische Diagnose mit der Verschlüsselung entsprechend der ICD-Morphologie übernommen.

Die auf diesem Weg gefundenen Angaben zu den Erkrankungsfällen waren dann wiederum Grundlage, um im Archiv der Universitätsklinik die Patientenakten herauszusuchen und durchzulesen. Häufig hatte ein Patient mehrere Krankenblätter, so daß die Suche sich als sehr aufwändig gestaltete. Die einzelne Patientenakte eines stationären Aufenthaltes befand sich häufig unabgeheftet in einem DIN-A4-Umschlag. Wenn Krankenblätter vorlagen, wurden aus ihnen die bereits zuvor aufgeführten Angaben übernommen. Aus diesem Grund mußte jede einzelne Patientenakte sehr sorgfältig angesehen und gelesen werden. Die Aufzeichnungen waren überwiegend handschriftlich verfasst, so daß sich das Lesen immer wieder als schwierig gestaltete.

Pro Erkrankungsfall waren es bis zu fünfzehn Krankenblätter, die in der Kinderklinik separat archiviert worden waren. Für jeden neuen Krankenhausaufenthalt legte man ein neues Krankenblatt an. In jedem einzelnen Krankenblatt war das jeweilige Datum des vorhergehenden Krankenhausaufenthaltes aufgeführt. Es konnte dadurch verfolgt werden, ob alle Krankenblätter des betreffenden Erkrankungsfalles vorlagen oder gegebenenfalls noch vereinzelte Krankenblätter im Archiv herausgesucht werden mußten. Aus diesem Grund mußte jedes einzelne Krankenblatt sehr gewissenhaft gelesen werden, um immer wieder weitere Hinweise zu erhalten. Erschwerend hinzu kam, daß die Eintragungen über die Anamnese, vorherige stationäre Aufenthalte, die verwendeten diagnostischen, therapeutischen Methoden und Befunde nie einheitlich in die Patientenakte eingetragen waren.

Die Angaben zu den einzelnen Erkrankungsfällen stellten die Grundlage dar, die Patientenakten der Poliklinik der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin mit den vorhandenen Angaben der Erkrankungsfälle zu vergleichen, um zu erfahren, ob diese auch ambulant betreut worden sind. Wenn dies der Fall war, konnten die archivierten Patientenunterlagen in der Poliklinik der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin eingesehen und dahingehend mit den bereits vorhandenen Daten verglichen werden, ob noch wichtige Angaben zur Anamnese, Symptomen, diagnostischen und therapeutischen Methoden bzw. dem Krankheitsverlauf zu ergänzen sind. Um ein Übersehen von Erkrankungsfällen zu vermeiden, die ausschließlich in der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin behandelt worden sind, wurde auch die Patientenkartei der Poliklinik dieser Klinik mit den vorhandenen Angaben verglichen.

Nachdem die Kinder in der Universitätsklinik für Neurochirurgie operiert waren, sind sie nach kurzer Zeit in die Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin zurückverlegt worden. Aus den Krankenblättern war ersichtlich, daß alle Erkrankungsfälle, die an der Universitätsklinik für Neurochirurgie operiert worden waren, zuvor aus der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin übernommen worden sind. Dafür wurde keine neue Patientenakte angelegt, sondern die der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin weitergeführt. Zu Nachkontrollen wurden die operierten Patienten in der Poliklinik der Universitätsklinik für Neurochirurgie vorgestellt. Aus diesem Grund wurde die Patientenkartei dieser Poliklinik mit den zusammengestellten Erkrankungsfällen namentlich verglichen und die Angaben zu den einzelnen Erkrankungsfällen ergänzt oder auch durch bisher nicht erfaßte Erkrankungsfälle erweitert.

2.9. Vergleich zwischen dem DKKR Mainz und dem GKR Berlin und rechtliche Aspekte des Meldewesens in der ehemaligen DDR

2.9.1. Deutsches Kinderkrebsregister Mainz

Durch das Engagement der *Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie* (GPOH) wurde 1980 das *Deutsche Kinderkrebsregister Mainz* (DKKR Mainz) gegründet. Dieses Register erfasst seitdem systematisch alle ihm gemeldeten bösartigen Erkrankungen des Kindesalters unter 15 Jahren (BECKER & WAHRENDORF 1997). Bei den Erkrankungen werden die gutartigen Hirntumoren eingeschlossen. Der Grad der Vollständigkeit der erfassten Erkrankungsfälle (gutartige und bösartige Hirntumoren) wird gegenwärtig auf 95% geschätzt. Seit 1991 werden auch aus den neuen Bundesländern die Erkrankungsfälle dieser Altersgruppe gemeldet und von dem DKKR deutschlandweit erfasst. Das DKKR erhält die Meldungen über den eng zusammenarbeitenden Verbund der Therapieeinrichtungen der Kinderkliniken, deren Zusammenarbeit wesentlich in der Durchführung von Studien zur Therapieoptimierung besteht. Auf Grund der geringen Fallzahlen von Tumorerkrankungen bis zum 15. Lebensjahr sind 90% der Erkrankten in eine Therapiestudie der pädiatrischen Onkologen involviert. Der Anteil der Patienten, die an einer solchen Studie teilnehmen, ist immer weiter ansteigend.

In Deutschland ist die pädiatrische Onkologie wesentlich dadurch gekennzeichnet, daß der größte Anteil der Patienten klinischen Therapiestudien zugeführt wird. Diese Studien werden

von der GPOH durchgeführt. Als erstes hatte man in den siebziger Jahren mit den klinischen Studien für Leukämien und Lymphome begonnen. Zu Beginn der achtziger Jahre folgten dann die ersten klinischen Studien für ZNS-Tumoren, Nephroblastome, Weichteilsarkome und Ewingsarkome. Durch die immer weiter steigende Anzahl der klinischen Therapiestudien steigt auch die Zahl der den Studien zugeführten Patienten weiter an. In den ersten drei Jahren der achtziger Jahre nahmen knapp 60% der Kinder an den Therapiestudien teil. Seitdem hat sich der Umfang der an den Studien teilnehmenden Patienten bis zum heutigen Datum auf über 90% erhöht. Ein wesentlich hervorzuhebendes Charakteristikum dieses Krebsregisters ist der zuvor geschilderte Informationsaustausch mit den einzelnen behandelnden Kliniken.

Einen großen Anteil des Personalaufwandes des DKKR Mainz nimmt die Auswertung der Datenbasis mit derzeit über 27.000 Erkrankungsfällen ein. Dazu zählen unter anderem die Beantwortung von regionalbezogenen Anfragen und Auswertungen nach speziellen Kriterien. Mit diesen erfassten Daten ist es möglich geworden, regionale Häufungen festzustellen und zeitliche Trends zu erfassen.

Über die Aufarbeitung der gemeldeten Daten hinaus werden vom DKKR Forschungsvorhaben zu epidemiologischen Fragestellungen durchgeführt. Vom Beginn der Arbeit des Krebsregisters an ist ein stetiger Anstieg der errechneten Inzidenzen für die alten Bundesländer bis zum Jahr 1988 zu beobachten. Als eine wesentliche Ursache für diese Unzulänglichkeit wird die Anfangsphase der Registerarbeit angesehen. Somit handelt es sich bei dem festgestellten Anstieg um ein erfassungstechnisches Problem.

Die Förderung der Arbeit des DKKR Mainz erfolgt durch das Bundesgesundheitsministerium, das Rheinland-Pfälzische Ministerium für Arbeit, Soziales und Gesundheit und seit 2000 anteilig auch durch alle Bundesländer. Zur Durchführung von Forschungsvorhaben, wie z. B. epidemiologischen Studien, werden Drittmittel zur Verfügung gestellt.

Alljährlich wird vom DKKR Mainz ein Jahresbericht herausgegeben, in dem jeweils über die aktuellen Ergebnisse aus der Registerarbeit und den Studien berichtet wird. Im Jahresbericht werden dann jeweils Aussagen zum erfassten Diagnosespektrum, zu alters- und geschlechtsspezifischen Inzidenzentwicklungen und zur Überlebenswahrscheinlichkeit getroffen. Zu den erfassten Daten werden auch regionalbezogene Auswertungen veröffentlicht. Seitdem 1991 die fünf neuen Bundesländer in diese Registerarbeit einbezogen worden sind, erfolgen vergleichende Darstellungen und Aussagen zwischen den Bundesländern untereinander sowie zwischen allen alten und allen neuen Bundesländern.

Auf Anfrage beim DKKR Mainz wurden dokumentierte Daten im Zeitraum zwischen 1980 bis 1989 zur Verfügung gestellt. Zu diesen Daten gehörten die Fallzahlen, die an einem

intrakraniellen ZNS-Tumor erkrankten Patienten unter 15 Jahre und die standardisierte mittlere Inzidenz. Gleichzeitig gab das DKKR Mainz den Hinweis, daß in den ersten Jahren des Registers die Fälle untererfaßt worden sind und gegen Ende der 80`er Jahre von einem 95% Erfassungsgrad auszugehen sei. Alle Erkrankungsfälle sind entsprechend der International Classification of Childhood Cancer klassifiziert. Eine detaillierte Aufstellung der einzelnen Diagnoseuntergruppen war nicht möglich.

2.9.2. Gesetzliche Bestimmungen der DDR zum Meldewesen der Geschwulsterkrankungen

Mit der am 24.07.1952 in der DDR beschlossenen Verordnung über die Meldung von Geschwulsterkrankungen wurde für das gesamte Territorium der DDR ein einheitliches Meldewesen gesetzlich festgelegt. *„Die in den Einrichtungen des Gesundheitswesens tätigen Ärzte und Zahnärzte sowie freiberuflich tätigen Ärzte, Zahnärzte (einschließlich Dentisten) und Heilpraktiker sind verpflichtet, jede Geschwulsterkrankung, jedes Rezidiv einer solchen, jeden durch eine Geschwulsterkrankung eingetretenen Todesfall sowie jeden Verdacht einer Geschwulsterkrankung unverzüglich der für den Wohn- und Aufenthaltsort des Patienten zuständigen Abteilung des Gesundheitswesens des Kreises zu melden.“*

In dieser Verordnung war genau festgelegt, welche Erkrankungen dieser Meldepflicht unterlagen. Dazu zählten unter anderem die Karzinomerkrankungen, Medulloblastome, maligne Glioblastome und Kraniopharyngeome. Mit dieser Verordnung sollte sichergestellt werden, daß die *„Erhaltung der Gesundheit der gesamten Bevölkerung gewährleistet ist“*. Die fachärztliche Behandlung der Geschwulsterkrankten in speziell dafür autorisierten Kliniken und Ambulanzen wurde mit dieser Verordnung sichergestellt (GESETZBLATT DER DDR VOM 24.07.1952).

Am 20.10.1952 wurde die erste Durchführungsbestimmung zur Verordnung über die Meldung von Geschwulsterkrankungen veröffentlicht. Darin wurde unter anderem bestimmt, daß pro 100.000 Einwohner eine Betreuungsstelle für Geschwulstkranken einzurichten ist. Eine der Aufgaben der Betreuungsstelle war es, die Meldungen von Geschwulsterkrankungen zu registrieren, an die nächst übergeordnete Abteilung des Gesundheitswesens des Bezirkes weiterzuleiten und vorbeugende Untersuchungen in den Betrieben und die Aufklärung und Beratung der Bevölkerung zur Vermeidung von Geschwulsterkrankungen durchzuführen (GESETZBLATT DER DDR VOM 20.10.1952).

2.9.3. Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen

Das Gemeinsame Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der beiden Freistaaten Sachsen und Thüringen ging aus dem nationalen Krebsregister der ehemaligen DDR hervor. Im Jahr 1992 wurde ein Verwaltungsabkommen zwischen der Bundesregierung und den fünf ostdeutschen Bundesländern über die Verwahrung und Sicherung des nationalen Krebsregisters der ehemaligen DDR geschlossen. 1993/1994 wurde dann das Krebsregistersicherungsgesetz verabschiedet. Mit diesem Gesetz wurde die Weiterführung des Registers als „*Gemeinsames Krebsregister der Neuen Bundesländer und Berlin*“ zum Zweck der Datenregistrierung und Datenauswertung beschlossen. Der Standort dieses Krebsregisters ist Berlin. 1995 wurde mit einem weiteren Gesetz die Weiterführung des Gemeinsamen Krebsregisters und die Ausweitung des Melde- und Erfassungsgebietes auf den Westteil Berlins entschieden. Per Staatsvertrag von 1999 wurde die weitere Arbeit des gemeinsamen Krebsregisters der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen geregelt. Das Meldeverfahren für diese Bundesländer ist seit 1989 unterschiedlich geregelt. In den Bundesländern Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und dem Freistaat Sachsen besteht eine Meldepflicht, in den Bundesländern Berlin, Brandenburg und dem Freistaat Thüringen besteht ein Melderecht. Gegenwärtig gilt in Sachsen-Anhalt das am 14. Juni 2000 verabschiedete Gesetz zur Änderung des Gesundheitsdienstgesetzes für die Meldungspflicht von Krebserkrankungen. Darin ist gesetzlich festgelegt, daß „Ärztinnen und Ärzte sowie Zahnärztinnen und Zahnärzte, ...die Krebserkrankungen bei Patientinnen und Patienten feststellen oder behandeln, ..verpflichtet (sind),...bestimmte Angaben der Vertrauensstelle des Gemeinsamen Krebsregisters zu übermitteln...“ (GVBL. LSA NR. 21/2000). Vom *Gemeinsamen Krebsregister* (GKR) wurde ein Datenerfassungsprogramm sowie ein entsprechender Meldebogen entwickelt. Durch die Einrichtung von Schnittstellen zwischen den Klinikregistern der Tumorzentren und dem Datenerfassungsprogramm des GKR konnten 90% der Meldungen auf diesem Weg das GKR erreichen. In nur noch 10% der Fälle erfolgt die Meldung direkt über einen Meldebogen an das GKR. Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine gezielte Anfrage an das GKR gerichtet. Die im Ergebnisteil aufgeführten Vergleichsangaben zur Inzidenz für den ehemaligen Bezirk Halle aus dem Zeitraum zwischen 1977 und 1989 konnten aus den Angaben des GKR zusammengestellt werden.

3. Ergebnisse

3.1. Patientengut

Von den 95 Erkrankungsfällen mit einem bösartigen intrakraniellen Tumor des ZNS im Alter zwischen 0 bis <18 Lebensjahre, die in dieser Arbeit erfasst wurden, waren insgesamt 56 (59%) männlichen und 39 (41%) weiblichen Geschlechts. Das Verhältnis zwischen den männlichen und den weiblichen Erkrankungsfällen dieser Altersgruppe beträgt 1,4:1.

In der Altersgruppe von 0 bis <15 Lebensjahre waren es 84 Erkrankungsfälle mit einem bösartigen intrakraniellen ZNS-Tumor, von denen 51 (61%) männlichen und 33 (39%) weiblichen Geschlechts waren. Daraus ergibt sich ein Verhältnis zwischen den männlichen und weiblichen Erkrankungsfällen von 1,5:1.

3.1.1. Zahl der weiblichen und männlichen Neuerkrankungsfällen mit einem bösartigen intrakraniellen ZNS-Tumor im Alter 0 bis < 18 Lebensjahre

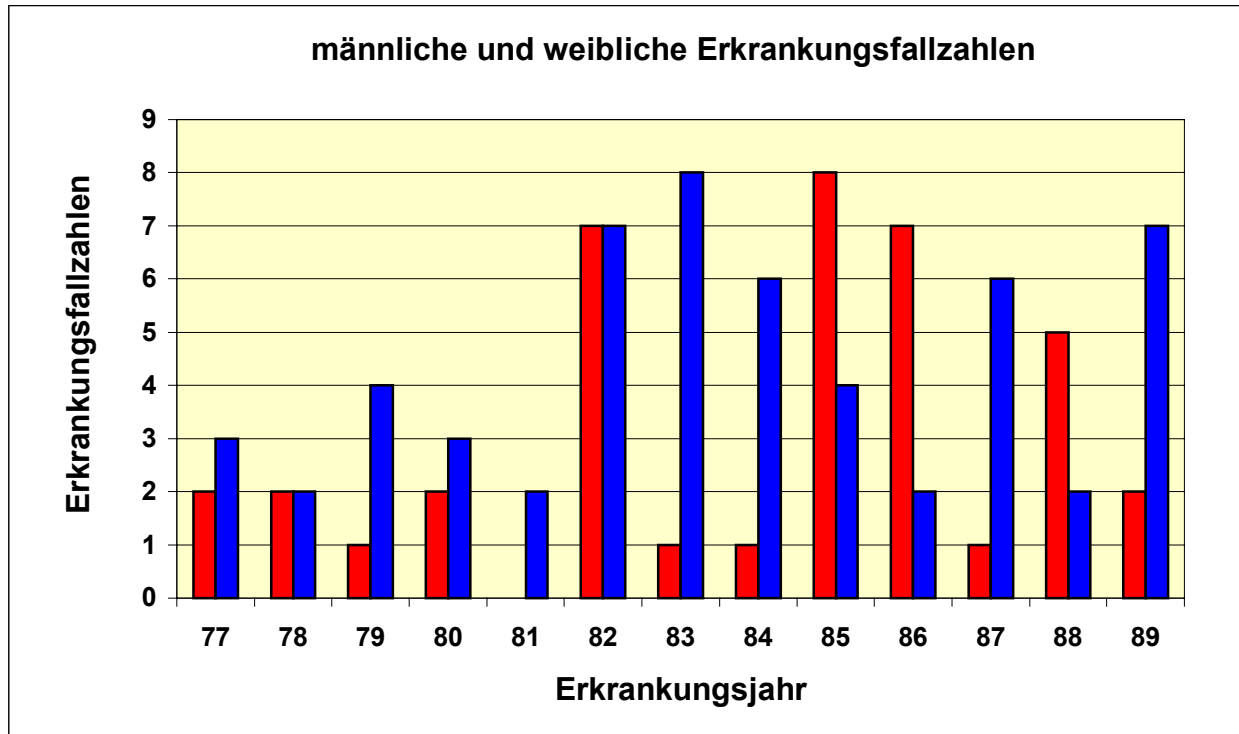


Abb. 1: Anzahl der männlichen (blau) und weiblichen (rot) Erkrankungsfälle mit einem bösartigen intrakraniellen ZNS-Tumor im Alter 0 bis < 18 Lebensjahre

In der Abbildung 1 ist die Anzahl der weiblichen und männlichen Erkrankungsfälle an bösartigen intrakraniellen ZNS-Tumoren im Alter 0 bis < 18 Lebensjahre aus dem ehemaligen Bezirk Halle getrennt entsprechend dem Erkrankungsjahr für den Zeitraum 1977 bis 1989 dargestellt.

3.1.2. Erkrankungsfälle mit einem bösartigen intrakraniellen Tumor des ZNS unterschieden nach Geschlecht und Altersgruppen

Die Erkrankungsfälle im Alter zwischen 0 bis <18 Lebensjahre mit einem bösartigen intrakraniellen Tumor des ZNS sind in der Abb. 2 geordnet nach Altersgruppen und Geschlecht dargestellt.

In dem untersuchten Patientengut konnten für jede Altersgruppe Erkrankungsfälle im Alter 0 bis <18 Lebensjahre ausgezeichnet werden.

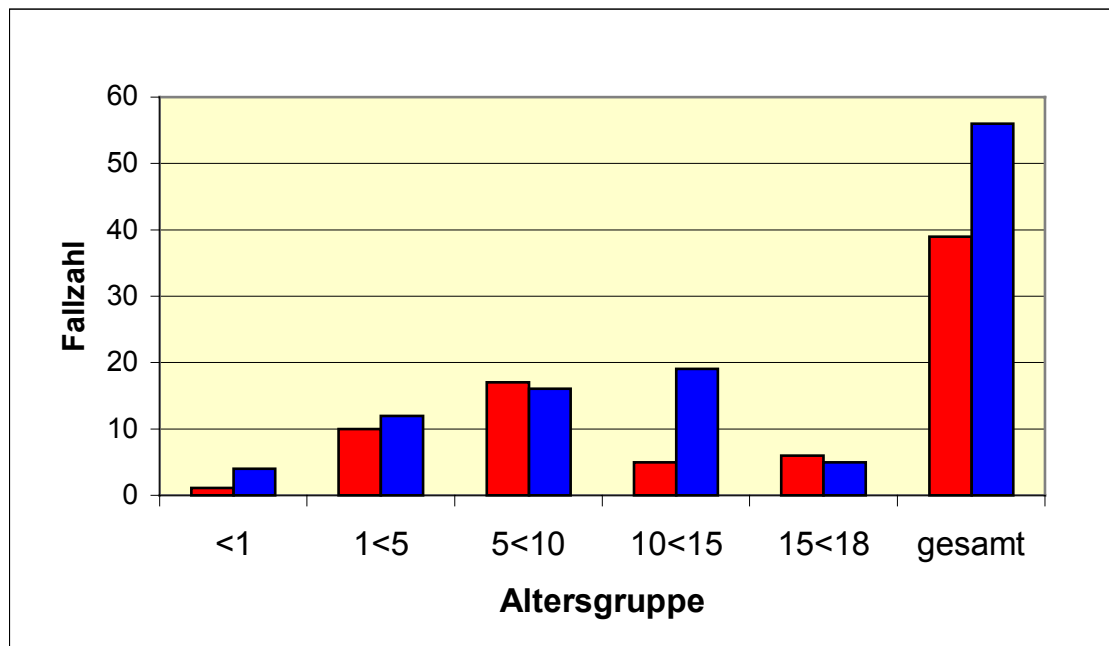


Abb. 2: Erkrankungsfälle mit einem bösartigen intrakraniellen Tumor des ZNS unterschieden nach Altersgruppen und Geschlecht (männlich = blau, weiblich = rot)

3.1.3. Standardisierte Inzidenz der weiblichen und männlichen Erkrankungsfälle mit einem bösartigen intrakraniellen Tumor des ZNS

In der Abb. 3 ist die standardisierte Inzidenz der Erkrankungsfälle mit einem bösartigen intrakraniellen ZNS-Tumor im Alter 0 bis <15 Lebensjahre im Zeitraum zwischen 1977 bis 1989 getrennt nach Geschlechtern dargestellt. Als Standardbevölkerung wurde die Bevölkerung aus der Volkszählung der BRD von 1987 verwendet.

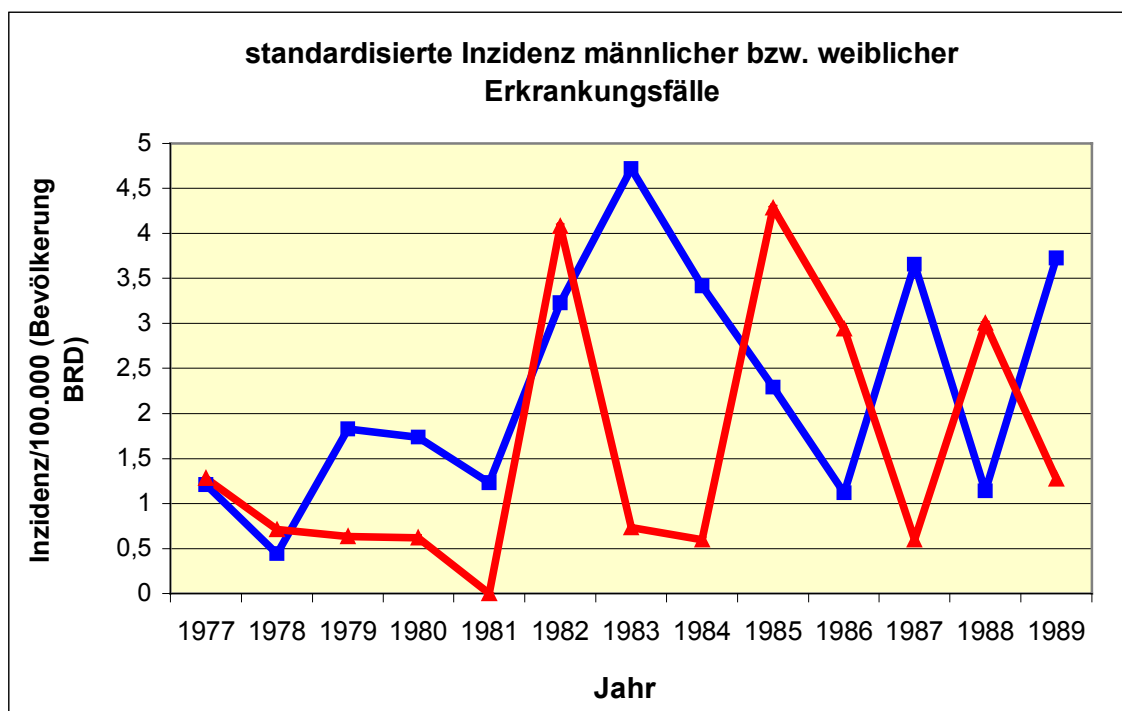


Abb. 3: Standardisierte Inzidenz der Erkrankungsfälle mit einem bösartigen intrakraniellen Tumor des ZNS im Alter 0 bis <15 Lebensjahre getrennt nach Geschlechtern (weiblich: rot, männlich: blau)

Im Anhang (Tabelle III) ist die standardisierte Inzidenz der Erkrankungsfälle mit einem bösartigen intrakraniellen ZNS-Tumor aus dem ehemaligen Bezirk Halle tabellarisch dargestellt.

3.1.4. Verteilung der Erstsymptome innerhalb des Patientengutes

In der Abb. 4 ist die Verteilung der aufgezeichneten Erstsymptome des untersuchten Patientengutes mit einem bösartigen intrakraniellen ZNS-Tumor im Alter 0 bis <18 Lebensjahre dargestellt.

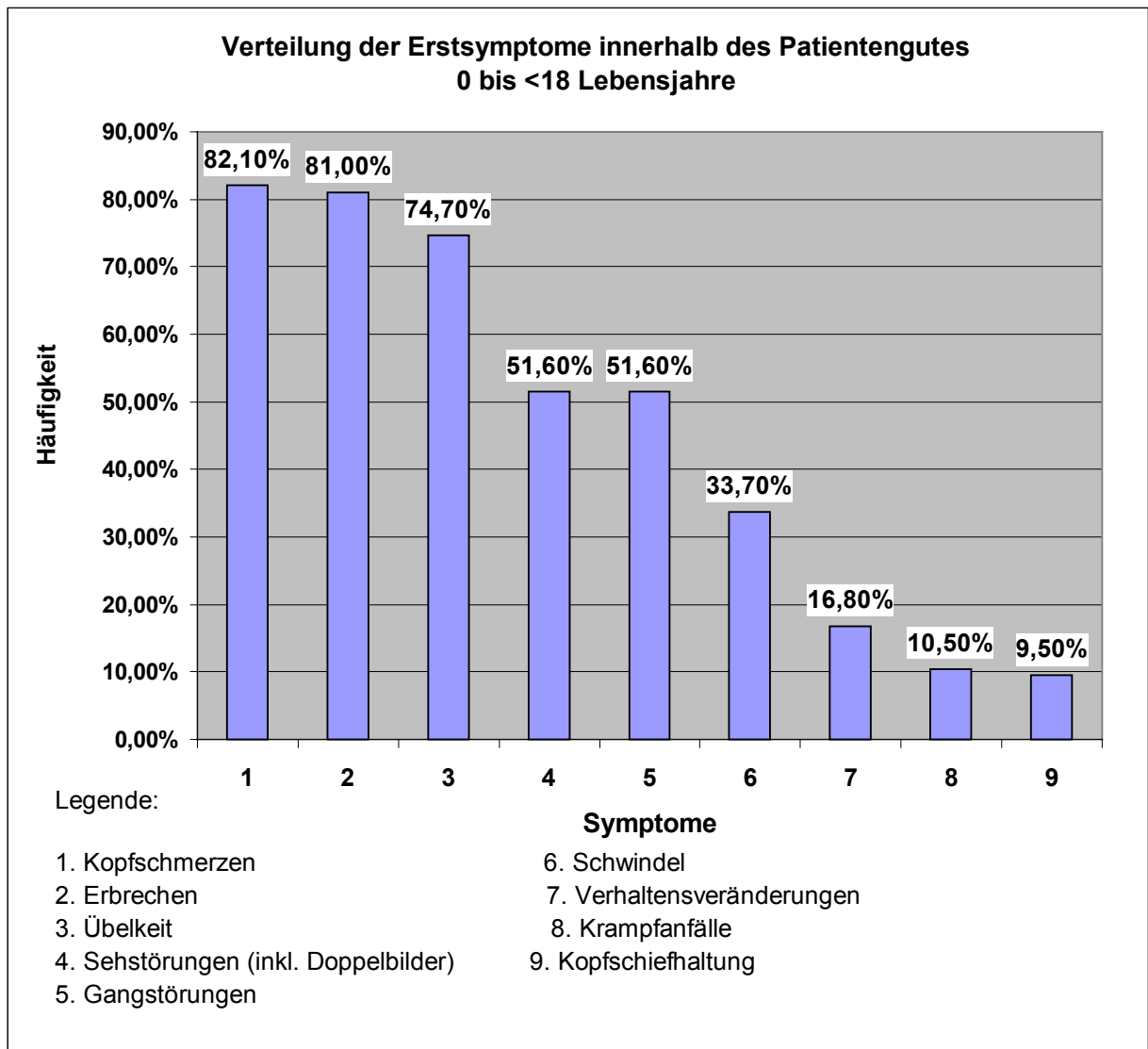


Abb. 4: Verteilung der Erstsymptome innerhalb des Patientengutes im Alter 0 bis <18 Lebensjahre

3.1.5. Verwendete diagnostische Methoden

In der Abb. 5 werden die verwendeten diagnostischen Methoden als prozentualer Anteil der Gesamtfallzahl dargestellt. Grundlage der erhobenen Daten zu den verwendeten diagnostischen Methoden waren die in den Krankenblättern der Patienten enthaltenen Angaben und Befunde.

Das Augenärztkonsil zur Untersuchung des Fundus und dessen Beurteilung wurde in 96% der untersuchten Fälle zu Rate gezogen. Bei 31% der Erkrankungsfälle wurde eine Computertomographie des Schädels durchgeführt. Die Röntgenaufnahme des Schädels wurde in 95% der Erkrankungsfälle und bei 94% der Erkrankungsfälle eine Elektroencephalographie als diagnostische Methode verwendet. Mit einem anteiligen Prozentsatz von 25% wurde die Magnetresonanztomographie des Schädels, mit 6% die Carotisangiographie, mit 2% die Hirnszintigraphie und mit 41% die Echoencephalographie durchgeführt. Bei allen der 95 untersuchten Erkrankungsfälle wurde eine Untersuchung des Blutes veranlaßt.

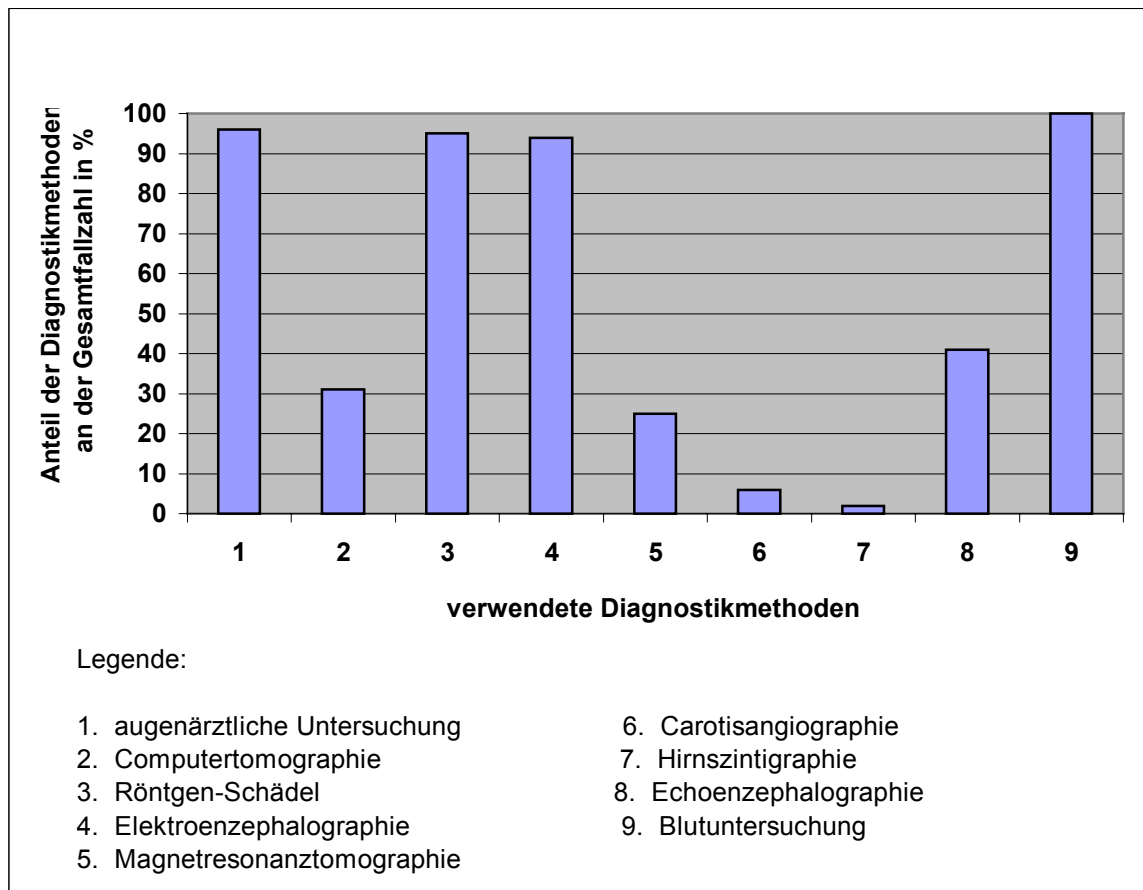


Abb. 5: Prozentualer Anteil der verwendeten diagnostischen Methoden bezogen auf die Gesamtfallzahl

3.1.6. Art der Materialgewinnung zur pathohistologischen Diagnosesicherung

| Operation | | Operation u. Sektion | | Sektion | |
|-----------|----------|----------------------|----------|----------|----------|
| männlich | weiblich | männlich | weiblich | männlich | weiblich |
| 40 (42%) | 29 (31%) | 11 (11%) | 5 (5%) | 5 (5%) | 5 (5%) |

Tabelle 3: Übersicht der Arten der Materialgewinnung für die pathohistologische Diagnosesicherung

Die Tabelle 3 gibt eine Übersicht, auf welchem Weg das Material für die pathohistologische Diagnosestellung gewonnen worden ist. Dabei konnten alle 95 erfassten Erkrankungsfälle im Alter 0 bis <18 Lebensjahre berücksichtigt werden. Von der Gesamtzahl der Erkrankungsfälle wurden bei 40 männlichen und 29 weiblichen Patienten im Rahmen einer neurochirurgischen Operation Biopsiematerial gewonnen und dann die pathohistologische Diagnose gestellt. Bei einem weiblichen Erkrankungsfall war die Operation auf Wunsch der Eltern im Krankenhaus in Berlin-Buch durchgeführt und die Diagnose im dortigen Pathologischen Institut gestellt worden. Alle anderen 68 (72%) Erkrankungsfälle wurden ausschließlich in der Universitätsklinik für Neurochirurgie Halle operiert und vom Institut für Pathologie der Martin-Luther-Universität Halle als Diagnose gesichert. Von der Gesamtfallzahl führte man bei 16 (17%) Patienten eine neurochirurgische Operation durch, wobei das gewonnene Biopsiematerial im Pathologischen Institut untersucht wurde. Trotz intensiver therapeutischer Bemühungen verstarben diese Patienten innerhalb des untersuchten Zeitraumes zwischen 1977 bis 1989. Bei diesen 16 Erkrankungsfällen konnte dann durch die Autopsie die Tumordiagnose nochmals bestätigt werden. Von diesen 16 Erkrankungsfällen waren 11 männlichen und 5 weiblichen Geschlechts.

Nur durch den Sektionsbefund konnte bei insgesamt 10 (10%) Erkrankungsfällen der zuvor gestellte Verdacht einer Hirntumorerkrankung pathohistologisch bestätigt werden. Von diesen Erkrankungsfällen waren jeweils 5 männlichen und weiblichen Geschlechts. Unter den fünf männlichen Erkrankungsfällen wurde ein Patient unter dem Verdacht einer Encephalitis therapiert und erst durch die Sektion konnte der Hirntumor diagnostiziert werden. Bei drei der fünf männlichen Erkrankungsfälle konnte eine Probeexcision während des neurochirurgischen Eingriffes nicht durchgeführt werden, da der Tumor den Hirnstamm infiltriert hatte. Einer der fünf männlichen Erkrankungsfälle konnte nicht operiert werden, da auf Grund des progredienten Krankheitsverlaufes der Patient innerhalb kurzer Zeit in der Klinik verstorben war. Von den fünf weiblichen Patienten, deren Diagnose *Bösartiger Intrakranieller ZNS-Tumor* erst durch die Sektion gestellt werden konnte, wurde bei einem weiblichen Erkrankungsfall die zuvor als Verdacht gestellte Diagnose des bösartigen intrakraniellen

ZNS-Tumors durch Untersuchungen an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin nicht bestätigt und sie deshalb aus der Klinik entlassen. Als Untersuchungen waren die Röntgenaufnahme des Schädels, Laboruntersuchungen des Blutes, der neurologische Status und das ophthalmologische Konsil durchgeführt worden. Diese Patientin verstarb fünf Monate später und erst bei der Autopsie konnte die Diagnose des bösartigen intrakraniellen ZNS-Tumors gesichert werden. Eine andere der fünf Patientinnen konnte wegen einer akuten Verschlechterung des Allgemeinzustandes und dem schnell eintretenden Tod nicht mehr operiert werden. Bei den übrigen drei der fünf Patientinnen konnte eine operative Gewebeentnahme nicht durchgeführt werden, da der Tumor Hirnstammareale infiltriert hatte und der Hirntumor als inoperabel erklärt wurde.

Die pathohistologische Diagnose konnte für zwei männliche Erkrankungsfälle nicht gesichert werden, da in einem Fall das Material nicht ausreichend war und im zweiten Fall aus technischen Gründen im Institut für Pathologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg die pathohistologische Diagnosesicherung nicht durchgeführt werden konnte. Diese beiden Erkrankungsfälle waren zuvor operiert und in diesem Zusammenhang eine Probeexcision durchgeführt worden. Insgesamt wurde bei 98% der erfassten Patienten eine pathohistologisch gesicherte Diagnose dokumentiert.

3.1.7. Verteilung der einzelnen Tumordiagnosearten in der Gesamtfallzahl des Patientengutes entsprechend ICD-Morphologie und *International Classification of Childhood Cancer (ICCC)*

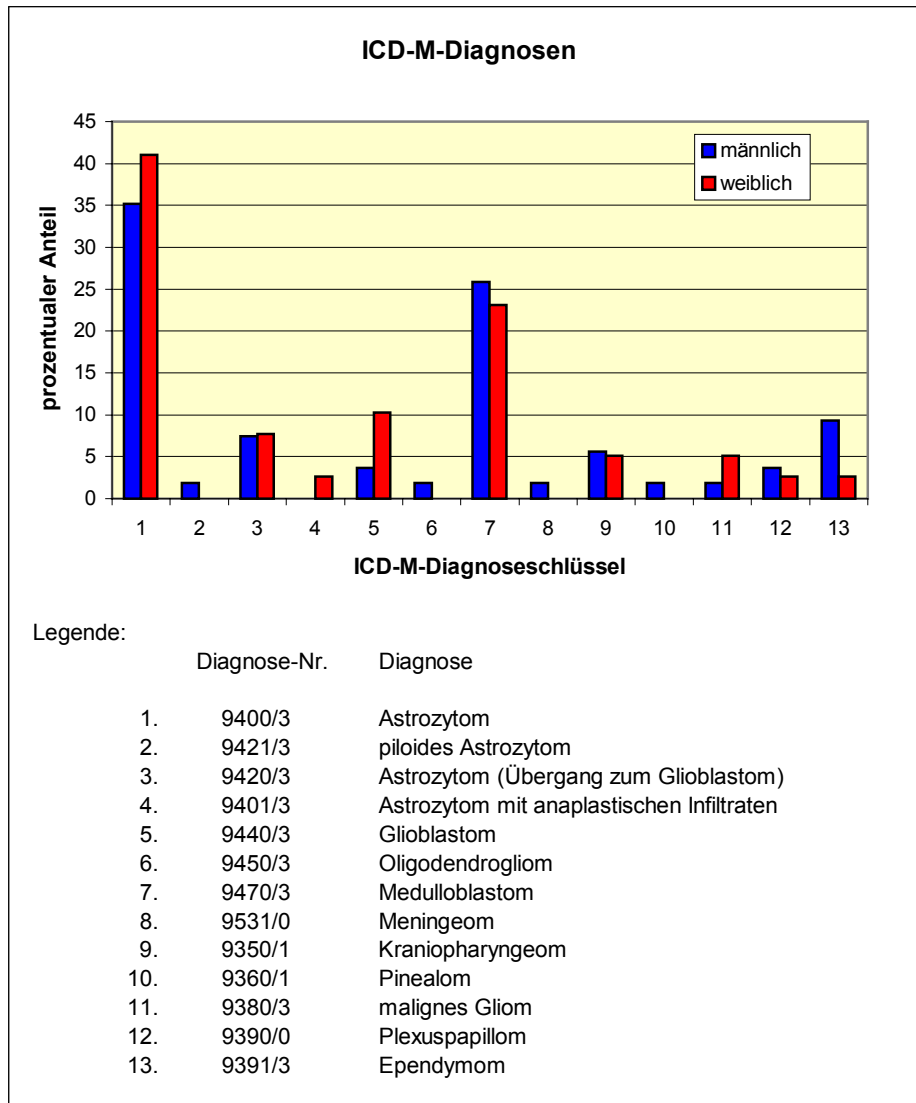


Abb. 6: Neuerkrankungen an kindlichen Hirntumoren im Alter zwischen 0 <18 Lebensjahre unterteilt nach Geschlecht und Diagnosen (n = 93) entsprechend ICD-M

In der Abb. 6 wird die Verteilung der einzelnen Diagnosearten der erfassten Erkrankungsfälle im Alter 0 bis <18 Lebensjahre im Vergleich zwischen beiden Geschlechtern dargestellt. Bei der Zuordnung der Diagnosen wurde die ICD-Morphologie (ICD-M) der ICD 9 zu Grunde gelegt. Bei den Angaben handelt es sich immer um histologisch gesicherte Diagnosen aus dem Institut für Pathologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Insgesamt kann festgestellt werden, daß bei 93 von 95 Erkrankungsfällen die pathohistologische Hirntumordiagnose vorliegt.

Unter den männlichen Erkrankungsfällen nimmt das Astrozytom (35%) die erste Stelle der Häufigkeit ein, gefolgt vom Medulloblastom (26%). An dritter Stelle steht das Ependymom (9%) und an vierter das Astrozytom mit Übergang zum Glioblastom (7%). Position 5 nimmt das Kraniopharyngeom (6%) ein. Jeweils anteilig gleich häufig tritt das Plexuspapillom und Glioblastom mit je 4% auf. Oligodendrogliom, Meningeom, Pinealom und das maligne Gliom nehmen mit jeweils gleicher Häufigkeit (2%) Position 7 in der Verteilung der Diagnosen beim männlichen Geschlecht ein. Die Diagnose Astrozytom mit anaplastischer Differenzierung wurde unter den männlichen Erkrankungsfällen gar nicht gestellt.

Bei den weiblichen Erkrankungsfällen ist in der Diagnosehäufigkeit das Astrozytom (41%) an erster Stelle und an zweiter Stelle das Medulloblastom (23%). An dritter Stelle in der Häufigkeitsverteilung der Hirntumorarten unter den weiblichen Patienten folgt das Glioblastom (10%). Platz 4 nimmt das Astrozytom mit Übergang zum Glioblastom (8%) ein. Die 5. Position wird vom Kraniopharyngeom (5%) und malignen Gliom (5%) in der Verteilung der pathohistologischen Diagnosen unter den weiblichen Patienten eingenommen. An 6. Stelle stehen zu gleichen Anteilen Ependymom (3%), Plexuspapillom (3%) und Astrozytom mit anaplastischen Infiltraten (3%). Die Diagnosen piloides Astrozytom, Oligodendrogliom und Meningeom wurde in der Gruppe der weiblichen Patienten nicht gestellt.

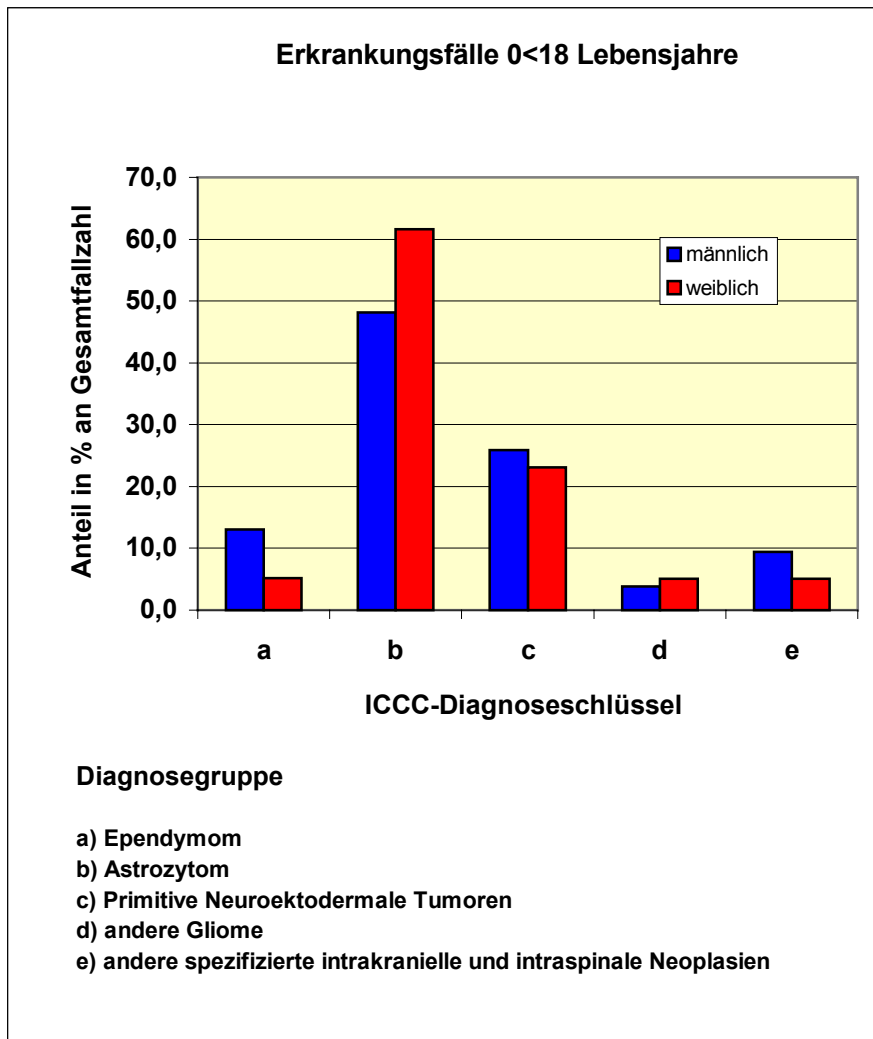


Abb.7: Erkrankungsfälle mit einem bösartigen intrakraniellen ZNS-Tumor 0 bis <18 Lebensjahre entsprechend *International Classification of Childhood Cancer* (KRAMAROVA ET AL. 1996)

Die Abbildung 7 gibt den Überblick für die mit dieser Arbeit erfaßten Erkrankungsfälle mit einem bösartigen intrakraniellen ZNS-Tumor 0 bis <18 Lebensjahre . Die Diagnosen sind entsprechend der *International Classification of Childhood Cancer* (ICCC) geordnet (KRAMAROVA ET AL. 1996). In der ICCC-Diagnosegruppe *Astrozytom* ist für das männliche (48,2 %) und das weibliche (61,6 %) Geschlecht der größte Anteil an der Gesamtfallzahl festzustellen. Den zweitgrößten Anteil an der Gesamtfallzahl nehmen die *Primitiven Neuroektodermalen Tumoren* (PNET) mit 25,9 % für das männliche und 23,1 % für das weibliche Geschlecht ein.

3.2. Altersspezifische Erkrankungsfälle aus dem ehemaligen Bezirk Halle 1977-1989 im Alter zwischen 0 bis <18 Jahre

Die Tabelle 4 listet die in dieser Arbeit erfaßten altersspezifischen Erkrankungsfälle mit einem bösartigen intrakraniellen ZNS-Tumor im Alter von 0 bis <18 Lebensjahre getrennt nach Geschlechtern auf. In der Altersgruppe 15 bis <18 Lebensjahre wurden insgesamt 11 Erkrankungsfälle dokumentiert, von denen 6 weiblichen Geschlechts und 5 männlichen Geschlechts waren. Insgesamt wurden in der Altersgruppe von 0 bis <15 Lebensjahre 84 Fälle aufgezeichnet, von denen 51 männlichen Geschlechts und 33 weiblichen Geschlechts waren. Da die Krebsregister in Berlin und in Mainz immer die Kinder im Alter von 0 bis <15 Lebensjahre betrachten, wurden auch die in dieser Arbeit dokumentierten Erkrankungsfälle dahingehend unterteilt. Damit sollte die Vergleichbarkeit zwischen den Daten dieser Arbeit und den Daten des GKR und des Kinderkrebsregisters Mainz gewährleistet sein.

| Jahr | Geschlecht | <1 Jahr | 1 < 5 Jahre | 5<10 Jahre | 10 <15 Jahre | 15<18 Jahre | Gesamt |
|--|------------|---------|-------------|------------|--------------|-------------|--------|
| 1977 | m | | 1 | 1 | | 1 | 3 |
| | w | | 1 | 1 | | | 2 |
| 1978 | m | | | | 1 | 1 | 2 |
| | w | | 1 | | | 1 | 2 |
| 1979 | m | | | | 4 | | 4 |
| | w | | | 1 | | | 1 |
| 1980 | m | | | 2 | 1 | | 3 |
| | w | | 1 | | | 1 | 2 |
| 1981 | m | | 1 | 1 | | | 2 |
| | w | | | | | | |
| 1982 | m | | | 2 | 3 | 2 | 7 |
| | w | | 2 | 2 | 2 | 1 | 7 |
| 1983 | m | 2 | 3 | 2 | 1 | | 8 |
| | w | | | 1 | | | 1 |
| 1984 | m | | 1 | | 5 | | 6 |
| | w | | | | 1 | | 1 |
| 1985 | m | | 1 | 3 | | | 4 |
| | w | | 1 | 5 | 1 | 1 | 8 |
| 1986 | m | | | 2 | | | 2 |
| | w | | 1 | 4 | | 2 | 7 |
| 1987 | m | | 2 | 1 | 3 | | 6 |
| | w | | 1 | | | | 1 |
| 1988 | m | | 1 | 1 | | | 2 |
| | w | 1 | 1 | 3 | | | 5 |
| 1989 | m | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 7 |
| | w | | 1 | | 1 | | 2 |
| Gesamtfallzahl männlich: 56 Gesamtfallzahl weiblich: 39 Gesamtfallzahl: 95 | | | | | | | |

Tabelle 4: altersspezifische Erkrankungsfälle mit einem bösartigen intrakraniellen ZNS-Tumor im ehemaligen Bezirk Halle aus dem Zeitraum 1977-1989 im Alter zwischen 0 bis <18 Lebensjahre

3.3. Erkrankungsfälle im Kindesalter (0 bis <15 Lebensjahre) im ehemaligen Bezirk Halle 1977 bis 1989 (Klassifizierung entsprechend *International Classification of Childhood Cancer*) gemeldet an das GKR

Um den Vergleich zwischen den Daten, die mit dieser Arbeit erhoben wurden, und dem GKR führen zu können, wurden die an das GKR gemeldeten Erkrankungsfälle aus dem ehemaligen Bezirk Halle für den Zeitraum 1977 bis 1989 im Alter von 0 bis <15 Lebensjahre herangezogen. Grundlage der an das GKR gemeldeten Fälle stellte die *International Classification of Childhood Cancer* (ICCC) dar. In dem Zeitraum von 1977 bis 1989 registriert das GKR 144 Erkrankungen mit einem intrakraniellen ZNS-Tumor aus dem ehemaligen Bezirk Halle. Davon waren 90 männlichen und 54 weiblichen Geschlechts.

In der Gesamtzahl von 144 Erkrankungsfällen sind die ZNS-Tumoren mit gutartigem und ungewöhnlichem Verhalten enthalten. Davon wiesen 18 Erkrankungsfälle ein gutartiges oder ungewöhnliches Verhalten auf. Unter diesen Fällen waren 14 männlichen und 4 weiblichen Geschlechts.

In der Tabelle II des Anhanges sind diese 144 registrierten Erkrankungsfälle zwischen 0 bis <15 Lebensjahre entsprechend der Altersgruppe und dem Geschlecht aufgeführt.

3.4. Vergleich der standardisierten Inzidenzraten für Kinder unter 15 Jahre

In den Abbildungen 8, 9 und 10 wird der vergleichende Überblick zwischen der standardisierten Inzidenzrate für intrakranielle ZNS-Tumoren der Kinder unter 15 Jahre, die mit dieser Arbeit erfaßt worden sind, und den aus dem ehemaligen Bezirk Halle an das GKR gemeldeten Erkrankungsfälle für den Betrachtungszeitraum 1977 bis 1989 gegeben. Vergleichend gegenübergestellt wurden in den Abbildungen die standardisierten Inzidenzraten für Kinder unter 15 Jahre aus der BRD (1980 bis 1989), die vom DKKR Mainz dokumentiert worden sind.

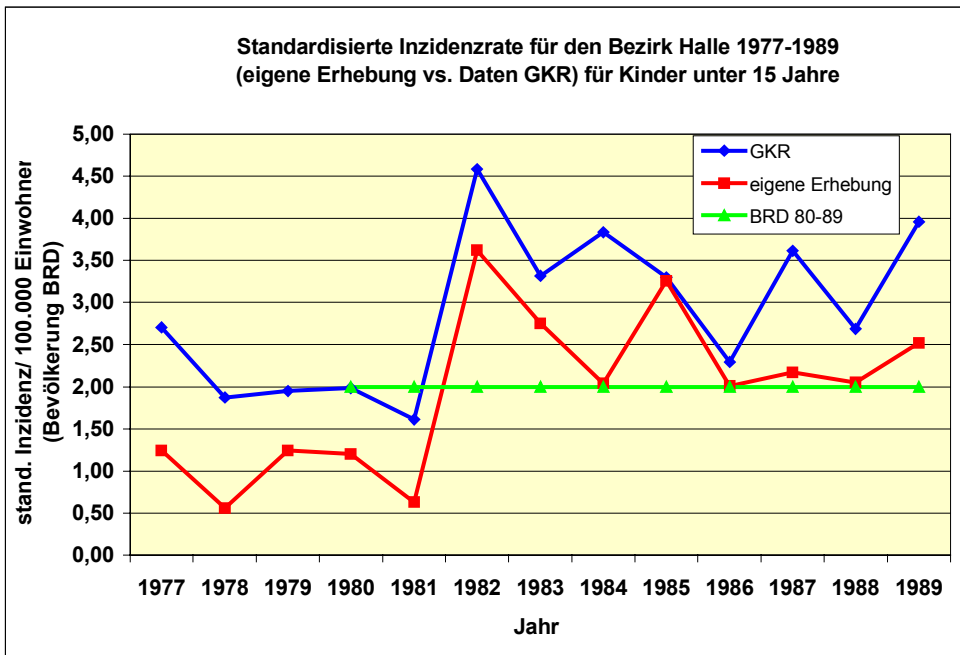


Abb.8: Vergleich der standardisierten Inzidenzraten für Kinder unter 15 Jahren für den ehemaligen Bezirk Halle aus der eigenen Erhebung ($p= 0,0082$) und der des GKR's ($p= 0,0442$) von 1977-1989 vs. der vom DKKR Mainz erfaßten Erkrankungsfälle von 1980-1989

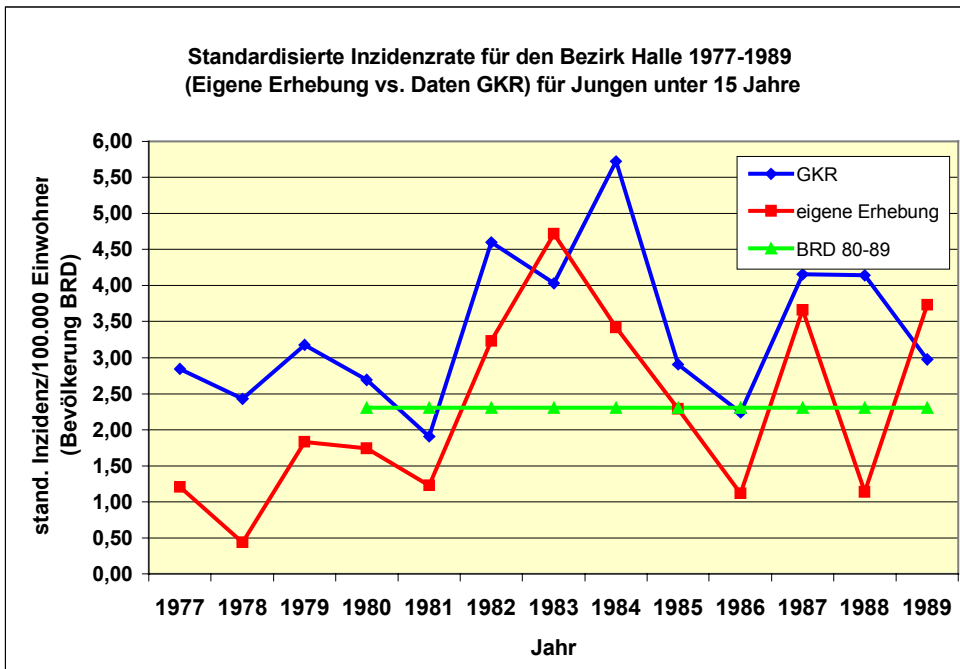


Abb. 9: Vergleich der standardisierten Inzidenzraten für Jungen unter 15 Jahre für den ehemaligen Bezirk Halle aus der eigenen Erhebung ($p= 0,3823$) und der des GKR's ($p= 0,0546$) von 1977-1989 vs. der vom DKKR Mainz erfaßten Erkrankungsfälle von 1980-1989

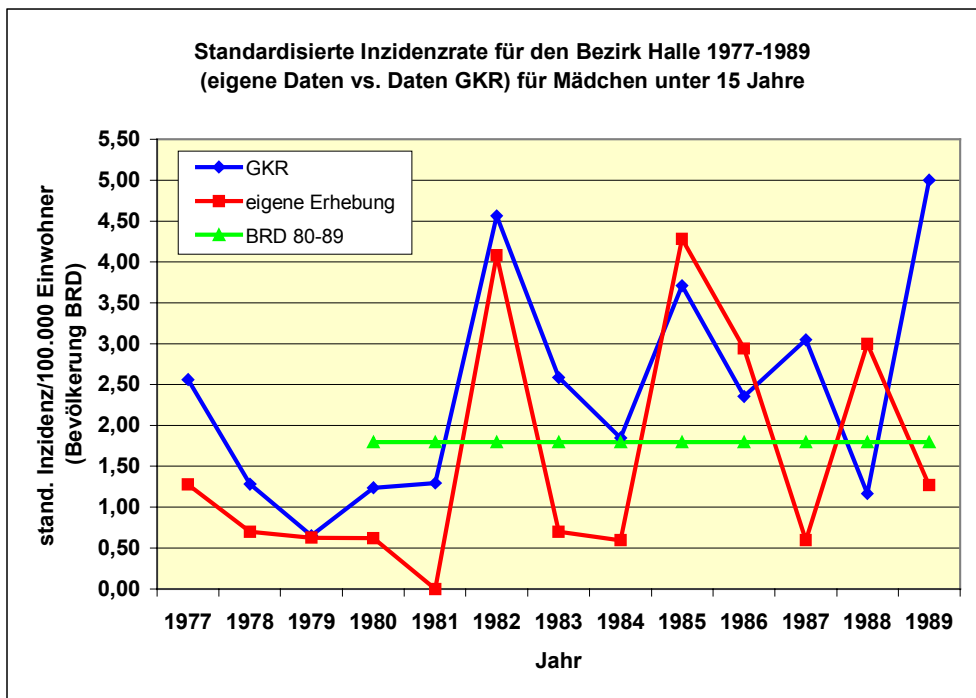


Abb. 10: Vergleich der standardisierten Inzidenzraten für Mädchen unter 15 Jahre für den ehemaligen Bezirk Halle aus der eigenen Erhebung ($p=0,0365$) und der des GKR's ($p=0,034$) von 1977-1989 vs. der vom DKKR Mainz erfaßten Erkrankungsfälle von 1980-1989

In der Tabelle 5 wird der Vergleich gezogen zwischen den standardisierten mittleren jährlichen Inzidenzen des DKKR Mainz, des GKR für den Bezirk Halle und den Ergebnissen dieser Arbeit standardisiert auf die Altersverteilung der BRD-Bevölkerung 1987. Der Betrachtungszeitraum lag für alle Angaben zwischen 1980 und 1989. Die Erkrankungsfälle waren alle unter 15 Jahre alt. In die standardisierte mittlere jährliche Inzidenz des DKKR Mainz sind die gutartigen und malignen intrakraniellen Tumoren des ZNS eingeschlossen. Differenziert ausgewertet wurden die Angaben des GKR's hinsichtlich der standardisierten mittleren jährlichen Inzidenz für die malignen intrakraniellen ZNS-Tumoren und die Gesamtfallzahl der intrakraniellen ZNS-Tumoren (gutartige, bösartige oder indifferentes Verhalten), die das GKR aus dem ehemaligen Bezirk Halle aufgezeichnet hat.

| | | männlich | weiblich | gesamt |
|----------------------------|-------------|----------|----------|--------|
| BRD (DKKR Mainz) | gesamt | 2,3 | 1,8 | 2 |
| Bez. Halle (GKR) | nur maligne | 3,49 | 2,65 | 3,08 |
| | gesamt | 4,3 | 2,84 | 3,59 |
| Bez. Halle (Schubert 2002) | nur maligne | 2,58 | 1,81 | 2,2 |

Tabelle 5: Vergleich der standardisierten mittleren jährlichen Inzidenzen 1980 – 1989 (auf 100.000 der Bevölkerung)

3.5. Inzidenz der ZNS-Tumoren im Alter von 0 bis <15 Lebensjahre im Zeitraum 1980 bis 1989 in der BRD

| Altersgruppen | Geschlecht | | gesamt |
|--------------------|------------|----------|--------|
| | männlich | weiblich | |
| 0<1 Lebensjahre | 2,2 | 1,8 | 2,0 |
| 1<5 Lebensjahre | 2,8 | 2,3 | 2,6 |
| 5<10 Lebensjahre | 2,4 | 1,9 | 2,2 |
| 10 <15 Lebensjahre | 1,7 | 1,2 | 1,5 |
| Gesamt | 2,3 | 1,8 | 2,0 |

Tabelle 6: Inzidenz der ZNS-Tumoren im Alter 0 bis <15 Lebensjahre im Zeitraum 1980 bis 1989 in der BRD entsprechend DKKR Mainz

In der Tabelle 6 ist die Inzidenz der Erkrankungsfälle mit einem intrakraniellen Tumor des ZNS im Alter 0 bis <15 Lebensjahre im Zeitraum von 1980 bis 1989 in der BRD aufgelistet. Die Ergebnisse stammen aus dem DKKR Mainz und schließen alle intrakraniellen ZNS-Tumorarten ein, die entweder ein gutartiges, bösartiges oder unklares pathohistologisches Verhalten aufweisen.

Zur Ermittlung der standardisierten Inzidenz pro 100.000 Einwohner der Bevölkerungsgruppe 0 bis <15 Lebensjahre wurde die Zahl der westdeutschen Wohnbevölkerung von 1987 zu Grunde gelegt. In der letzten Zeile der Tabelle 6 ist die Inzidenz gesamt gemittelt aus allen Altersgruppen (0 bis <15 Lebensjahre) aufgeführt, die für das weibliche Geschlecht 1,8/100.000 und für das männliche Geschlecht 2,3/100.000 betrug. Für beide Geschlechter gesamt betrachtet, betrug die standardisierte Inzidenz der ZNS-Tumoren der Altersgruppe 0 bis <15 Lebensjahre 2,0/100.000 für den betrachteten Zeitraum.

3.6. Fallzahlen des DKKR Mainz für die BRD im Zeitraum 1980 bis 1989 im Alter von 0 bis <15 Lebensjahre

In der Tabelle 7 sind die altersspezifischen Fallzahlen der BRD aus dem Zeitraum 1980 bis 1989 enthalten, die in diesem genannten Zeitraum an das DKKR Mainz gemeldet worden sind. In dem Zeitraum wurden insgesamt 1829 Fälle, davon 783 weibliche und 1046 männliche Fälle von Erkrankungen an intrakraniellen ZNS-Tumoren im Alter < 15 Jahre an das DKKR Mainz gemeldet. Da es sich bei dem Betrachtungszeitraum um die Anfangsjahre des DKKR Mainz handelt, gilt es zu berücksichtigen, daß der Erfassungsgrad Anfang der 80er Jahre gering ausfiel.

| Altersgruppe | männlich | weiblich | gesamt |
|------------------------|----------|----------|--------|
| 0<1 Lebensjahre | 65 | 51 | 116 |
| 1<5 Lebensjahre | 321 | 260 | 581 |
| 5<10 Lebensjahre | 355 | 271 | 626 |
| 10 bis <15 Lebensjahre | 305 | 201 | 506 |

Tabelle 7: Fallzahlen ZNS-Tumoren des DKKR Mainz für die BRD 1980 bis 1989

4. Diskussion der Ergebnisse

4.1. Epidemiologie

Die Epidemiologie der Tumoren des ZNS wird durch mehrere kritische Faktoren beeinflusst. Auf der einen Seite spielt die pathohistologische Bestätigung der Tumordiagnose eine wesentliche Rolle und auf der anderen Seite ist es ebenso wichtig, den Primärtumor genau von metastatischen Prozessen zu unterscheiden. Eine weitere Schwierigkeit stellt die Differenzierung zwischen malignen und benignen Tumoren dar und als viertes Problem ist die ätiologische Abklärung der Erkrankung schwierig.

Der Krankheitsverlauf ist von entscheidenden Kriterien abhängig. Dazu zählt die Operabilität des Tumors. Eine entsprechende intrakranielle Lokalisation des Hirntumors kann eine neurochirurgische Operation zur Tumorresektion verhindern. Dies trifft für Tumoren zu, die im Bereich des Hirnstammes, Thalamus, motorischen Zentrums oder in der Substantia nigra diagnostiziert werden. Jedoch gelingt es unter Nutzung der speziellen neurochirurgischen Methode der stereotaktischen Operation sogar in den intrakraniellen Arealen Biopsiematerial aus dem Tumorrand zu gewinnen, wo eine Tumorresektion unmöglich ist. In einem geringen Prozentsatz kann trotz dieser Operationsmethode kein Biopsiematerial gewonnen werden, so daß eine pathohistologische Diagnosestellung unmöglich wird. Dies ist entscheidend für den Patienten, da nur nach entsprechender pathohistologischer Diagnosesicherung die adäquate Therapie eingeleitet werden kann. Die Art und der Umfang der Therapien sind neben der Tumorart wesentlich dafür verantwortlich, wie hoch die Überlebenschance des Patienten ist. In einem weiteren geringen Prozentsatz kann die Diagnose histopathologisch nicht verifiziert werden, wenn im Biopsiematerial kein Tumorgewebe enthalten ist. Das Fehlen der pathohistologischen Diagnose erhöht das Risiko, Metastasen oder benigne Tumoren fälschlich als bösartig zu diagnostizieren. Dieser Gesichtspunkt stellt eine Schwierigkeit dar, wenn Unterschiede zwischen den Populationen untersucht werden sollen und ätiologische Fragestellungen vergleichend betrachtet werden. Die epidemiologischen Studien werden beeinflusst durch die pathohistologische Verschiedenartigkeit der ZNS-Tumoren. Einen weiteren Einflußfaktor stellt die Anzahl der verschiedenen Klassifikationssysteme dar, die weltweit zu unterschiedlichen Zeitpunkten verwendet worden sind (GILES & GONZALES 1995).

In der Literatur liegen verschiedene Schätzungen zum Anteil der bösartigen primären ZNS-Tumoren an allen bösartigen Tumoren im Kindesalter vor. GUTJAHR (1993) gibt diesen Anteil mit achtzehn bis zwanzig Prozent an.

KELLER AND WISKOTT geben an, daß in den ersten fünfzehn Lebensjahren die Leukämieerkrankungen einen Anteil von 30-40%, die Hirntumoren von 10-15% an der Gesamtzahl der kindlichen Tumorerkrankungen haben (KELLER & WISKOTT 1991).

Die Tumoren des ZNS wurden unter allen Neoplasien im Kindesalter mit einem Anteil von 17% bis 25% bei Kindern in Nordamerika, dem überwiegenden Teil in Europa, Australien und unter der nicht zu den Maoris gehörenden Population in Neuseeland beobachtet (PARKIN ET AL. 1988). In den übrigen Teilen Amerikas und Asiens mit der Ausnahme von Israel und Japan kommen die ZNS-Tumoren mit einem deutlich geringeren Anteil von 8-15% unter allen Neoplasien im Kindesalter vor. Der Anteil für Israel beträgt 18% und Japan 20% (PARKIN ET AL. 1988).

In den meisten afrikanischen Populationen traten die ZNS-Tumoren während der 70er Jahre des zwanzigsten Jahrhunderts mit einem maximalen Anteil von 5% unter allen Neoplasien im Kindesalter auf. Eine Ausnahme stellen dabei die afrikanischen Länder Zimbabwe und Namibia dar. Für beide zuvor genannten afrikanischen Länder betrug zwischen 1963-1977 der relative Anteil der ZNS-Tumoren unter den Neoplasien im Kindesalters 18%. Dieser Anteil hatte sich in den beiden Ländern im Zeitraum zwischen 1983 bis 1988 unwesentlich um 1% auf 17% verringert (PARKIN ET AL. 1988, WESSELS & HESSELING 1996).

Im Auftrag der japanischen Regierung wurden Daten aus den einzelnen nationalen Krebsregistern in Japan ausgewertet. Der Studienzeitraum umfaßte die Jahre von 1960 bis 1994. Innerhalb dieser Studie wurden die Hirntumoren im Kindesalter zwischen 0 bis <14 Lebensjahre untersucht. Auf Grund ungenügender Meldungen an die verschiedenen nationalen Krebsregister ist festzustellen, daß die einzelnen nationalen Krebsregister in Japan über einen sehr unterschiedlichen Erfassungsgrad verfügen. So liegt die Registrierungsrate des *Japan Children's Cancer Registry* bei 40% in dem zuvor genannten Zeitraum. In der Hokkaido Prefectur wurde seit 1969 die Registrierung der kindlichen Tumorerkrankungen durchgeführt. Seit 1980 hat dieses Register einen Erfassungsgrad von über 95% bei den kindlichen Tumorerkrankungen. Über den Zeitraum von 1969 bis 1996 wurden allein 3663 Erkrankungsfälle mit Tumorerkrankungen im Alter zwischen 0 bis <14 Lebensjahre aufgezeichnet. Von diesen Fällen hatten 640 Erkrankungsfälle (17,5 %) einen Tumor des ZNS. In dem untersuchten Zeitraum von 1969 bis 1996 wurde eine ständige Zunahme der Inzidenz der kindlichen Hirntumorerkrankungen beobachtet (Nishi 1999).

Für die USA ist festzustellen, daß sich in den letzten 22 Jahren der Anteil der Todesfälle von allen Tumorerkrankungen, die durch einen ZNS-Tumor bedingt waren, nahezu verdoppelt hat. Die jährliche Mortalität der Kinder unterhalb des 15. Lebensjahres, die auf einen ZNS-Tumor zurückzuführen war, hat sich im Zeitraum von 1973 bis 1995 etwas verringert. Im Jahr 1973 betrug die jährliche Mortalität noch 1,0 / 100.000 und im Jahr 1995 0,8 / 100.000. Im gleichen Zeitraum sank die jährliche Mortalität aller Krebserkrankungen im Kindesalter von 5,5 / 100.000 auf 2,7 / 100.000 (BLEYER 1999).

Die Bewertung der geographischen Unterschiede und zeitlichen Entwicklungen der Inzidenzangaben der ZNS-Tumoren des Kindesalters wird durch verschiedene Faktoren erschwert. An erster Stelle als Ursache ist anzuführen, daß in einigen Ländern in den 70`er Jahren des letzten Jahrhunderts die neurochirurgische Versorgung der Bevölkerung kapazitiv eingeschränkt war und daher diese Erkrankung in dem Betrachtungszeitraum unterdiagnostiziert worden ist (STILLER & NECTOUX 1994).

Die Abweichungen in den zuvor genannten regionalen Häufigkeiten kindlicher intrakranieller ZNS-Tumoren könnte unter anderem durch die Unterschiede der ethnischen Zugehörigkeit und Unterschiede in der Exposition in Bezug auf Umwelttoxine begründet sein. Als weitere Ursache der wahrgenommenen Inzidenzzunahme der ZNS-Tumoren im Kindesalter können auch die verfeinerten diagnostischen Möglichkeiten wie z. B. die Etablierung der Computertomographie in den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts und die Einführung der Magnetresonanztomographie in den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts sein. Diese technischen Fortschritte haben die Möglichkeit der vollständigen Abklärung eines Krankheitsbildes verbessert und führten somit auch zu einer genaueren Diagnosestellung. Problematisch blieb es noch, daß diese diagnostischen Möglichkeiten nicht gleichzeitig weltweit zur Verfügung stehen konnten und sich somit auch erst zeitlich verzögert die präziserte Diagnosestellung in den Angaben der regionalen Krebsregister bemerkbar machen konnte.

Weltweit erkranken jährlich 30.000 - 40.000 Kinder an einem ZNS-Tumor. Davon überlebt die Mehrheit der Kinder die Erkrankung nicht (BLEYER 1999).

Im Vergleich zu den vom Mainzer Krebsregister dokumentierten Ergebnissen haben die Hirntumoren im Kindesalter in den USA einen Anteil weniger als 20% von den Tumorerkrankungen des Kindesalters und treten jährlich mit 1,7 Erkrankungsfällen pro 100.000 Kinder unterhalb des 15. Lebensjahres auf (MOLGAARD 1993).

In Deutschland erkrankt jeweils ein Kind von 2000-3000 Kindern zwischen der Geburt und Vollendung des 16. Lebensjahres an einem primären ZNS-Tumor (GUTJAHR 1993).

Bei den primären ZNS-Tumoren im Kindesalter unterhalb des 15. Lebensjahres ist das männliche Geschlecht doppelt so häufig von einer Erkrankung betroffen wie das weibliche Geschlecht. Vom Autor wird keine Aussage zur Bezugspopulation getroffen (SCHEFFNER 1991). GUTJAHR (1993) stellte fest, daß in Deutschland bis zum 15. Lebensjahr Jungen unter den Patienten mit einem ZNS-Tumor gegenüber dem weiblichen Geschlecht mit 1,3:1,0 überwiegen. Hirntumoren können bereits im Neugeborenenalter auftreten. Etwa 7% treten konnatal auf und 15% im 1.-2. Lebensjahr. Die Verteilung der Hirntumoren unter den Geschlechtern ist von der Tumorart abhängig (GUTJAHR 1993).

Im Vergleich zum Erwachsenenalter treten im Kindesalter vorwiegend Tumoren der hinteren Schädelgrube (z.B. Medulloblastome, pilozytische Astrozytome und Ependymome), Großhirnastrozytome niederen Malignitätsgrads und dysontogenetische Tumoren auf (HORN ET AL. 1999).

Die relativen Häufigkeiten der einzelnen Tumoren des ZNS weisen im Vergleich zwischen Kindesalter und Erwachsenenalter deutliche Unterschiede auf. Im Erwachsenenalter überwiegen deutlich die Glioblastome und Meningeome, wohingegen es im Kindesalter Medulloblastome, Kleinhirnastrozytome, Kraniopharyngeome und Ependymome sind (BARTLET 1971, KOPELSON 1982, GEORGES ET AL. 1983).

Alle bekannten Tumoren des zentralen Nervensystems werden auch bereits im ersten Lebensjahr diagnostiziert. An erster Stelle der im ersten Lebensjahr vorkommenden Tumoren des ZNS rangieren die Astrozytome, das Plexuspapillom und das Teratom (HJALMARS ET AL. 1999).

In den USA liegt der Erkrankungsgipfel bei den kindlichen Hirntumoren zwischen dem sechsten und neunten Lebensjahr (MOLGAARD 1993). Für Deutschland konnte kein besonderer Altersgipfel für die Erkrankungshäufigkeit an ZNS-Tumoren im Kindesalter festgestellt werden (GERLACH ET AL. 1982, GUTJAHR 1993).

Zu einem besonders großen Anteil fielen Plexuspapillome und Teratome unter den 742 Kindern auf, deren pathohistologische Diagnose am Pathologischen Institut der Medizinischen Akademie in Erfurt gesichert worden war. Diese Kinder waren innerhalb des ersten Lebensjahres entweder an einem pathohistologisch gesicherten Hirntumor erkrankt oder die mit dem Hirntumor in Verbindung zu bringenden Symptome ließen sich bis in das erste Lebensjahr zurückverfolgen, jedoch lag der Zeitpunkt der pathohistologischen Diagnosesicherung nach der Vollendung des ersten Lebensjahres. Der hohe Anteil der Chorioideplexuspapillome mit 16,3% und der Teratome mit 11,1% ist besonders

bemerkenswert, da in allen anderen Altersgruppen diese Tumoren besonders selten auftreten (SCHREIBER ET AL. 1982).

Die Internationale Agentur für Krebsforschung sammelte Inzidenzangaben über Hirntumoren im Kindesalter aus 50 Ländern. Dabei betrug die mittlere Inzidenzrate der Hirn- und Rückenmarkstumoren 2,5 / 100.000 Kinder pro Jahr (PARKIN ET AL. 1988).

Die skandinavischen Länder hatten die höchste Inzidenz zwischen 3,0 und 3,4 / 100.000 Kinder/Jahr (PARKIN ET AL. 1988). Seit über dreißig Jahren besteht in Westschweden ein hohes Erkrankungsrisiko für Hirntumoren im Kindesalter. Im Beobachtungszeitraum zwischen 1970-1984 betrug die jährliche Inzidenz für Hirntumorerkrankungen im Kindesalter 3,5 / 100.000. Das Alter der Kinder lag zwischen 0 bis <16,9 Jahre (LANNERING ET AL. 1990).

Vergleichbar mit Westschweden konnten erhöhte Inzidenzraten für intrakranielle ZNS-Tumoren im Kindesalter in Dänemark aufgezeichnet werden. In Dänemark betrug die jährliche Inzidenz 3,2 / 100.000 Kinder. Der Studienzeitraum lag zwischen 1960-1984. Innerhalb dieser 25jährigen Periode konnte ein leichter Anstieg der jährlichen Inzidenz für intrakranielle ZNS-Tumoren festgestellt werden. Die Kinder waren alle im Alter zwischen 0 bis <15 Lebensjahre. Es wurden 911 Erkrankungsfälle dokumentiert, von denen 180 (20%) als Medulloblastom diagnostiziert wurden (GJERRIS ET AL. 1998, AGERLIN ET AL. 1999).

DE NULLY BROWN ET AL erfassten in Dänemark zwischen 1943-1984 insgesamt 5790 Kinder mit einer Tumorerkrankung im Alter zwischen 0 bis <14 Lebensjahre. Diese Kinder wurden im nationalen Krebsregister aufgezeichnet. Der bereits bekannte Anstieg aller Krebserkrankungen unter den Jungen im Vergleich zu den Mädchen war hauptsächlich auf das um 90% erhöhte Vorkommen der Lymphome, ein um 30% erhöhtes Vorkommen der Leukämien und einer 15%igen Zunahme bei den Tumorerkrankungen des ZNS zurückzuführen (DE NULLY BROWN ET AL. 1989).

In einer später veröffentlichten Arbeit von GJERRIS ET AL. 1998 wurden die epidemiologischen und prognostischen Aspekte von 911 Kindern über den Zeitraum von 1960-1984 in Dänemark untersucht. Die 911 an einem intrakraniellen Tumor erkrankten Kinder waren alle jünger als 15 Lebensjahre. Die jährliche Inzidenz an einem intrakraniellen Tumor des ZNS zu erkranken, betrug für diesen Zeitraum 3,2 / 100.000 Kinder im Alter unter 15 Lebensjahre. In dem Zeitraum von 1960-1984 war die Inzidenz in Dänemark langsam angestiegen.

Für Deutschland wurde die Inzidenz der Hirntumorerkrankungen mit 2,6 / 100.000 Kindern pro Jahr angegeben (KAATSCH ET AL. 1995). Zwischen 1984 und 1988 betrug die jährliche

Inzidenz für Hirntumoren im Kindesalter in Deutschland 2,2 / 100.000 Kinder. Das bedeutet, daß pro Jahr 250-300 Neuerkrankungen in Deutschland aufgetreten sind (GUTJAHR 1993).

Von SWENSEN AND BUSHHOUSE wurden von 1988 bis 1994 die Angaben zu Krebserkrankungen des Kindesalter in Minnesota (USA) vom *Minnesota Cancer Surveillance System (MCSS)* dokumentiert. Ziel dieser Arbeit war es, einen nationalen Vergleich der Angaben zur Inzidenz der Kreberkrankungen des Kindesalters zu ermöglichen. Gleichzeitig sollten Trends in der Entwicklung der Inzidenzangaben aufgezeichnet werden. Alle registrierten Krebserkrankungen im Kindesalter wurden unter Verwendung der *International Classification of Childhood Cancer* und der *International Classification of Diseases for Oncology coding system* in die pathohistologischen Gruppen unterteilt. Es wurden insgesamt 1093 pathohistologisch gesicherte Kreberkrankungen im Kindesalter unterhalb des 15. Lebensjahres vom *MCSS* dokumentiert. Von diesen Erkrankungsfällen waren 637 männlichen und 503 weiblichen Geschlechts. Davon hatten 25,3% der Jungen und 23,9% der Mädchen eine Tumorerkrankung des ZNS. Für das männliche Geschlecht wurde die höchste Inzidenz der Tumorerkrankung des ZNS im 6. Lebensjahr mit 6,5 / 100.000 festgestellt. Im Vergleich der beiden Geschlechter untereinander ist festzustellen, daß für das weibliche Geschlecht die höchste Inzidenz einer Tumorerkrankung des ZNS im 14. Lebensjahr mit 5,2 / 100.000 liegt (SWENSEN AND BUSHHOUSE 1998).

Von 1974 bis 1989 wurde die Inzidenz der Hirntumorerkrankungen im Kindesalter in den USA in einer weiteren Arbeit untersucht. Dabei konnte die jährliche Inzidenz der Hirntumorerkrankungen von 2,8 / 100.000 Kinder festgestellt werden (GURNEY ET AL. 1995B).

DEVESA ET AL zeichnen die Inzidenz für Hirntumorerkrankungen im Kindesalter in den USA zwischen 1987 bis 1991 auf. Dabei konnten die Inzidenzen für das männliche Geschlecht mit 3,6 / 100.000 Kinder/Jahr und für das weibliche Geschlecht mit 3,1 / 100.000 Kinder/Jahr dokumentiert werden (DEVESA ET AL.1995).

In den USA wurden über den Zeitraum zwischen 1973 und 1994 die nationalen Mortalitäts- und Inzidenzzahlen vom *SURVEILLANCE, EPIDEMIOLOGY, AND END RESULTS PROGRAMM (SEER)* registriert. Das Erkrankungsalter der Kinder lag zwischen der Geburt und der Vollendung des fünfzehnten Lebensjahres. Die Inzidenz der ZNS-Tumoren im Kindesalter hatte sich im Zeitraum von 1973 von 2,4 Fällen pro 100.000 Kindern auf 3,5 Fälle pro 100.000 Kinder im Jahr 1994 erhöht (BLEYER 1999).

Von SWENSEN & BUSHHOUSE (1998) sind die regionalen Fallzahlen der Neuerkrankungen an Tumoren des ZNS im Kindesalter in dem Zeitraum von 1988 bis 1994 für den Bundesstaat

Minnesota/USA dokumentiert worden. Grundlage für diese Studie waren die Inzidenzdaten des *MINNESOTA CANCER SURVEILLANCE SYSTEM (MCSS)* im Zeitraum von 1988-1994. Mit diesem System wurden unter anderem Daten zu Hirntumorerkrankungen zusammengetragen. Im Jahr 1996 konnte durch ein externes Audit festgestellt werden, daß die von diesem System erfassten Daten zu über 99% vollständig sind. Weitere Anliegen dieser Arbeit waren es, die Ergebnisse aus Minnesota mit anderen nationalen Ergebnissen in den USA zu vergleichen und Trends in der Inzidenz kindlicher Tumorerkrankungen des ZNS in Minnesota zu erfassen. Dabei wurden die *International Classification of Childhood Cancer (ICCC)* und die *International Classification of Diseases for Oncology coding systems* als Klassifikationsgrundlagen verwendet. Die Bevölkerungszahlen stammen vom U.S. Census 1990 und zwischenzeitlichen Schätzungen für den Zeitraum von 1988-1989 und 1991-1994, um die nationalen Inzidenzzahlen der Krebserkrankungen einschätzen zu können. In dieser Studie wurden ZNS-Tumoren mit benignem oder unbestimmtem Verhalten ausgeschlossen, da diese Fälle zuvor nicht erfasst worden waren. Die Fallzahlen wurden alterstandardisiert für jedes Lebensjahr einzeln analysiert. Weitere Unterscheidungskriterien waren die pathohistologische Diagnose und das Geschlecht. Dadurch werden die schon sehr geringen Fallzahlen noch weiter unterteilt. Auf Grund der schwankenden und sehr geringen Fallzahlen sind Inzidenzschwankungen der ZNS-Tumorerkrankungen im Kindesalter in Minnesota festgestellt worden. Die Inzidenz von ZNS-Tumoren im Kindesalter in Minnesota im Zeitraum zwischen 1988-1994 schwankte für das männliche Geschlecht zwischen 2,1 / 100.000 innerhalb des ersten Lebensjahres und 6,5 / 100.000 im 6. Lebensjahr. Für das weibliche Geschlecht variieren die Angaben zur Inzidenz in den untersuchten Altersgruppen mit dem niedrigsten Wert im 13. Lebensjahr mit 1,8 / 100.000 und dem höchsten Wert im 14. Lebensjahr mit 5,2 / 100.000 (SWENSEN & BUSHHOUSE 1998).

Ähnlich den Angaben aus den USA konnte für Schottland die Inzidenz für Hirntumoren im Kindesalter in der Höhe von 2,9 / 100.000 Kinder/Jahr festgestellt werden. Dazu wurden über den Zeitraum 1975 bis 1990 die registrierten Hirntumorerkrankungen im Kindesalter hinsichtlich epidemiologischer Fragestellungen ausgewertet (MCKINNEY 1994, COUNSELL ET AL. 1996).

Die Inzidenz für Hirntumoren im Kindesalter im Bundesstaat Manitoba/Canada fiel mit 4,0 / 100.000 Kinder pro Jahr im Vergleich zu anderen Ländern sehr hoch aus. Das *Manitoba Cancer Foundation Tumor Register* hatte über einen siebenjährigen Studienzeitraum Patientendaten von Kinderneurologen, Autopsien, Dokumentationen der Operationen und

Patientenakten in den Krankenhäusern ausgewertet. Die dokumentierten Erkrankungsfälle waren alle unter 18 Jahre alt (MILTENBURG ET AL. 1996).

In einem Vergleich von neun italienischen Krebsregistern konnte festgestellt werden, daß die Inzidenzraten zwischen 2,4 und 3,3 / 100.000 Kinder pro Jahr lagen (ZANETTI & CROSIGNANI 1992, BRUNETTI ET AL. 1997). Deutlich höher als in der zuvor angeführten Arbeit mit Inzidenzangaben aus verschiedenen Gegenden Italiens fiel die Inzidenz der ZNS-Tumoren im Kindesalter in der Lombardei (Italien) aus. Die altersstandardisierte Rate betrug 4,0 / 100.000 Erkrankungsfälle pro Jahr für Kinder unter 14 Lebensjahre. In den 6 Jahren der Studiendauer (1988 bis 1993) blieb die Inzidenzrate und pathohistologische Diagnosesicherung konstant, so daß von zuverlässigen Angaben auszugehen ist (FARINOTTI 1998). Diese Inzidenzrate ist eine der höchsten in der Welt und liegt noch deutlich über der in Westschweden.

Im Gegensatz dazu wird über deutlich niedrigere Inzidenzraten für beide Geschlechter in Kanada berichtet. Dabei fällt auf, daß die Inzidenzrate bei den nach 1910 geborenen Jahrgängen in der Höhe gleichbleibend stabil war mit Ausnahme der Jahrgänge, die in den letzten 45 Jahren vor 1995 geboren worden sind. Bei diesen Jahrgängen war eine geringe Abnahme der Inzidenzrate zu beobachten (PECKHAM ET AL. 1995).

In der Untersuchung des Schottischen Krebsregisters konnte über einen längeren Zeitraum von 1975 bis 1990 festgestellt werden, daß die Inzidenzrate deutlich zugenommen hatte. Im Jahre 1975 betrug die Inzidenzrate 2,0 / 100.000 Kinder/Jahr und stieg bis 1990 auf 3,8 / 100.000 Kindern pro Jahr. Damit betrug der jährliche Anstieg durchschnittlich 2,6% (MCKINNEY 1994).

In Großbritannien wurde z. B. über den Zeitraum von 1962 bis 1991 eine signifikante Erhöhung der Erkrankungen an Tumoren des ZNS im Kindesalter beobachtet. Die festgestellte jährliche prozentuale Erhöhung der Inzidenz betrug bei Kleinkindern 2,1% und bei älteren Kindern 0,6% (DRAPER ET AL. 1995).

Aus dem *MANCHESTER CHILDREN'S TUMOUR REGISTRY* in England wurden im Rahmen einer Studie insgesamt 3360 zwischen 1954 und 1988 diagnostizierte Fälle kindlicher Hirntumoren untersucht. Es konnte eine signifikante lineare Erhöhung der Inzidenz aller ZNS-Tumoren festgestellt werden, was einen Anstieg um 7% im Fünfjahresabstand darstellte. Von dieser Erhöhung waren sowohl die Jungen als auch die Mädchen betroffen (BLAIR & BIRCH 1994).

Bisher konnten keine spezifischen Risikofaktoren festgestellt werden, die den hohen Anteil der ZNS-Tumoren unter den Tumorerkrankungen im Kindesalter erklären können. Heute stellen in vielen Ländern die ZNS-Tumoren die größte Herausforderung in der pädiatrischen Onkologie dar (BLEYER 1999).

Aus einer Zusammenfassung aller bisher beobachteten Angaben über die Inzidenz von Hirntumoren im Kindesalter aus den fünf Kontinenten über einen Zeitraum von den späten 50er bis in die Mitte der 70er Jahre des zwanzigsten Jahrhunderts kann festgestellt werden, daß sich die Inzidenz in vielen Regionen wesentlich erhöht hat. Dies mag unter anderem auf die veränderten diagnostischen Methoden in der Pathologie zurückzuführen sein (BRESLOW & LANGHOLZ 1983).

Bei diesen Inzidenzangaben ist es natürlich möglich, daß diese stark differierenden Inzidenzangaben aufgrund der unterschiedlichen diagnostischen Methoden und einer unterschiedlichen pathohistologischen Bezeichnung entstanden sind. Auf jeden Fall ist es schwierig, aus den zuvor zitierten Aussagen eine abschließende Zusammenfassung zu treffen, obwohl es gravierende Unterschiede zwischen den Populationen und ethnischen Gruppen hinsichtlich der Inzidenz der ZNS-Tumoren im Kindesalter gibt. Die Möglichkeiten der Diagnostik haben sich deutlich verbessert und als eine mögliche Ursache der Inzidenzerhöhung werden auch die sich stark veränderten Umwelteinflüsse diskutiert. Bisher sind jedoch keine sicheren Anhaltspunkte für die Verursachung von ZNS-Tumoren durch Umwelteinflüsse bekannt.

| Verfasser | Veröffentlichungsjahr | Land/Region | Beobachtungszeitraum | Inzidenz/100.000 |
|----------------------|-----------------------|-----------------------------|----------------------|------------------|
| PARKIN ET AL. | 1988 | Skandinavien | | 3,0-3,4 |
| LANNERING | 1990 | Westschweden | 1970-1984 | 3,5 |
| KAATSCH | 1995 | BRD/ West | | 2,6 |
| GJERRIS ET AL. | 1998 | Dänemark | 1960-1984 | 3,2 |
| GUTJAHR | 1993 | BRD/ West | | 2,2 |
| GURNEY ET AL. | 1995 | USA | | 2,8 |
| BLEYER | 1999 | USA | 1973 | 2,4 |
| BLEYER | 1999 | USA | 1974 | 3,5 |
| MILTENBURG ET AL. | 1996 | Manitoba / Canada | 7 Jahre | 4 |
| ZANETTI & CROSIGNANI | 1992 | Italien | | 2,4-3,3 |
| FARINOTTI | 1998 | Lombardei / Italien | 1988-1993 | 4 |
| MCKINNEY | 1994 | Schottland / Großbritannien | 1975 | 2 |
| MCKINNEY | 1994 | Schottland / Großbritannien | 1990 | 3,8 |
| MCKINNEY | 1994 | Schottland / Großbritannien | 1994 | 2,9 |

Tabelle 8: Regionale Übersicht der Inzidenzangaben der intrakraniellen ZNS-Tumoren im Kindesalter

Die Tabelle 8 gibt eine regionale Übersicht der Inzidenzangaben der intrakraniellen ZNS-Tumoren im Kindesalter aus den Veröffentlichungen wieder. In den aufgelisteten Arbeiten

wurden die intrakraniellen ZNS-Tumoren (mit einem gutartigen, indifferenten und bösartigen Verhalten) gesamt betrachtet. Aus den Veröffentlichungen sind die Beobachtungszeiträume angeführt. In diesem Vergleich zwischen den genannten weltweiten Regionen fallen die Inzidenzangaben für Westschweden, Finnland und Dänemark höher aus als z. B. die Inzidenzangaben aus der BRD/ West. Ebenso auffällig hoch sind im Vergleich die Angaben aus Manitoba/Canada 1996 und aus der Lombardei/Italien 1998.

4.2. Die Rolle der Umwelteinflüsse bei der Entstehung von ZNS-Tumoren im Kindesalter und epidemiologische Aspekte

Der Zusammenhang zwischen der Einwirkung von Umwelteinflüssen und der Entstehung von ZNS-Tumoren wurde in einigen Studien untersucht. Wie bei anderen Tumorerkrankungen auch, stellt sich dies jedoch nicht unproblematisch dar, da es sich bei der Genese um einen multifaktoriellen Prozeß handelt.

Besonders für maligne Gliome konnten in mehreren Studien Wachstumsfaktoren (z.B. FGF, PDGF, EGF, TGF und IGF) und deren Rezeptoren nachgewiesen werden. Dabei wird häufig von dem jeweiligen Wachstumsfaktor auch die Proliferation von Gliomzell-Linien herbeigeführt. Somit wird eine Rückkopplung im Sinne einer autokrinen Sekretion diskutiert. Weiterhin konnten in den Gliomzellen Angiogenesefaktoren nachgewiesen werden, die die massiven Gefäßproliferate in Gliomen erklären könnten (REMMELE 1995).

Tierexperimentell ist es auf verschiedene Weise gelungen, Hirntumoren hervorzurufen. Durch die Applikation von RNS-Viren oder durch die topische Applikation von karzinogenen Kohlenwasserstoffen gelang es im Tierversuch, Hirntumoren zu induzieren. Gleiches gelang auch durch systemisch applizierte Alkylantien im Tierversuch. Durch Viren lassen sich vorwiegend Sarkome und nur selten Gliome induzieren, wohingegen es sich bei den chemisch induzierten Tumoren hauptsächlich um Gliome und um Neurinome handelte.

In weiteren tierexperimentellen Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, daß eine Induktion von ZNS-Tumoren durch die Polyoma-, Rous-, SV-, MS- und Adenoviren möglich ist. Durch diese Viren gelang eine Tumourinduktion bei Hunden, Vögeln, Nagetieren und Affen. Bei den Säugetieren kam es nachweislich nur zu einer intrakraniellen Tumorbildung, wenn die Virusinfektion unmittelbar nach der Geburt stattgefunden hatte (JÄNISCH & SCHREIBER 1969).

Die alleinige virale Genese ist bei den humanen Hirntumoren bisher nicht gesichert, jedoch gibt es mehrere Hinweise dafür, daß eine virale Beteiligung eine entscheidende Rolle spielt. Mittels der Polymerasekettenreaktion konnten DNA-Sequenzen von verschiedenen Viren festgestellt werden. So wurde jeweils in 91% der Ependymome SV 40-Virus und in 50% der Plexuspapillome SV 40-Virus mit der zuvor genannten Methode nachgewiesen (REMMELE 1995).

Um den Zusammenhang zwischen einer SV-40-Infektion und einer möglichen Hirntumorerkrankung zu prüfen, wurden 800.000 Kinder untersucht, die im Zeitraum zwischen 1959 und 1961 mit einem SV-40 verunreinigten Polioimpfstoff geimpft worden waren. Für den gleichen Zeitraum untersuchte man eine gleichgroße Kontrollgruppe, die nicht mit diesem Impfstoff geimpft worden waren. Dabei konnte festgestellt werden, daß die Kinder, die mit dem SV-40 verunreinigten Impfstoff geimpft worden waren, innerhalb von 20 Jahren nicht mehr Hirntumorerkrankungen entwickelten als die Kontrollgruppe (GEISLER & STANECZEK 1988).

In einer weiteren Arbeit wurde nach einem möglichen Zusammenhang zwischen dem Impfstatus der Kinder und der Krebserkrankung im Kindesalter gesucht. In diesem Zusammenhang wurden 74 deutsche Kinder untersucht, die zwischen 1972 und 1973 an einem Krebsleiden verstorben waren. Zu dem Impfstatus der untersuchten Kinder zählten Impfungen gegen Tetanus, Poliomyelitis, Pocken und Tuberkulose. Durch die BCG-Impfung konnte weder ein Promotoreffekt, noch ein protektiver Effekt nachgewiesen werden. Hierbei fiel auf, daß die Kontrollgruppe häufiger gegen Diphtherie geimpft worden war als die an einem Krebsleiden erkrankten Kinder (NEUMANN 1980).

Ein klarer Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Risikofaktoren und dem Auftreten eines Hirntumors, wie man es von anderen Karzinomerkrankungen kennt, ist für die Hirntumoren bisher nicht gesichert. Jedoch konnten einige Prädispositionen nachgewiesen werden, die mit einer leicht gesteigerten Inzidenz der Hirntumorerkrankung im Kindesalter einhergehen. Die Zahl des Auftretens kindlicher Hirntumoren war erhöht bei der Erstgeburtlichkeit der Mutter, einem höheren Geburtsgewicht, Einnahme von verschiedenen Medikamenten und dem Auftreten von Hormonstörungen in der Schwangerschaft. Ein gleicher Zusammenhang konnte beobachtet werden bei der Haltung von Haustieren und der Tätigkeit des Vaters in der Landwirtschaft oder einer elterlichen Tätigkeit in medizinischen Laboren. Jedoch spielen viele Faktoren eine Rolle, so daß nicht alleinig in dem Vorhandensein eines dieser zuvor beschriebenen Einflußgrößen die Ursache für das Auftreten eines Hirntumors gesehen werden kann (GIUFFRÉ ET AL. 1990, REMMELE 1995)

Um die Hypothese eines möglichen Zusammenhanges zwischen der intramuskulären Vitamin K Gabe in der Neonatalperiode und den später in der Kindheit auftretenden akuten Leukämien und anderen Tumorerkrankungen zu erhärten, wurde in England und Wales im Zeitraum zwischen 1969 und 1985 eine Studie durchgeführt. Dazu wurden die Kinder im Alter zwischen 0 bis <14 Lebensjahre untersucht, die an einer akuten Leukämie oder einem Lymphom oder einem Tumor des ZNS erkrankt waren. Diese Erkrankungsfälle wurden mit einer entsprechend großen Kontrollgruppe verglichen. Dabei wurde am Ende dieser Studie festgestellt, daß weder für die intramuskuläre Vitamin K-Gabe noch für eine orale Vitamin K-Gabe in der Neonatalperiode nachgewiesen werden konnte, daß dadurch erhöhte Erkrankungszahlen bei soliden Tumoren, ZNS-Tumoren und anderen Tumorerkrankungen des Kindesalters nachgewiesen werden konnten (PASSMORE ET AL. 1998).

In Ile de France (Region Paris) wurde in dem Zeitraum von 1985 bis 1987 eine Fall-Kontroll-Studie durchgeführt. Ziel dieser Studie sollte es sein, Risikofaktoren für die Tumorerkrankung des Gehirns im Kindesalter festzustellen. Insgesamt wurden 109 Erkrankungsfälle aufgezeichnet und 75 dieser Erkrankungsfälle konnten befragt werden. In der gleichen Region wurden 113 Kinder der Kontrollgruppe befragt. Es wurden statistisch signifikante Risikofaktoren festgestellt. Zu diesen Risikofaktoren zählen das Wohnen auf dem Bauernhof, Kratzverletzungen von Katzen, der häusliche Umgang mit Pestiziden, das Passivrauchen, eine Familienanamnese mit Krebsleiden und die Einnahme von Antihistaminika. Im Gegensatz dazu konnte bei dieser Studie festgestellt werden, daß die Einnahme von Ergänzungsvitaminen in der Kindheit in Zusammenhang steht mit einem erniedrigten Risiko einer Tumorerkrankung des Gehirns (CORDIER 1994, PRESTON-MARTIN ET AL. 1998).

Um den möglichen Zusammenhang zwischen den Krebserkrankungen im Kindesalter und der Beschäftigung des Vaters in der Landwirtschaft zu untersuchen, wurden 167.703 verstorbene Kinder im Zeitraum zwischen 1959 bis 1963, 1970 bis 1978 und 1979 bis 1990 in England und Wales erfasst. Zuvor durchgeführte Studien hatten gezeigt, daß Männer, die beruflich bedingt gegenüber Pestiziden exponiert sind, in der eigenen Nachkommenschaft ein erhöhtes Risiko haben, an einem Nierentumor (Wilm's Tumor), Hirntumor, Ewing-Sarkom oder akuten Leukämie zu erkranken. Bei Männern mit einer beruflich bedingten Exposition gegenüber Pestiziden wurden unter der Nachkommenschaft 449 Todesfälle aufgezeichnet, die auf eine Krebserkrankung im Kindesalter zurückzuführen waren. Es konnte für die Nierentumoren ein statistisch signifikanter Zusammenhang für diese Krebserkrankung bei Kindern festgestellt werden, deren Väter beruflich bedingt gegenüber Pestiziden exponiert waren (FEAR ET AL. 1998).

In einer anderen Veröffentlichung wurde ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für ZNS-Tumoren bei Zahnärzten festgestellt. Als mögliche Ursache dafür wird der Kontakt mit humanpathogenen Keimen diskutiert (AHLBOM ET AL. 1986). Für bestimmte Berufsgruppen wie medizinisches Personal, Biologen, landwirtschaftliche Forschungsmitarbeiter und Zahnärzte wurde in Schweden ein erhöhtes Risiko für eine ZNS-Tumorerkrankung festgestellt (MCLAUGHLIN ET AL. 1987A, MCLAUGHLIN ET AL. 1987B).

Weiterhin wurde eine erhöhte Erkrankungshäufigkeit für ZNS-Tumoren bei Beschäftigten in der elektronischen Industrie, in Ölraffinerien, in der Flugzeugindustrie, in der Landwirtschaft, der pharmazeutischen und chemischen Industrie und in der Gummierstellung beobachtet (DOSEMECI & BLAIR 1994, GILES ET AL. 1995).

Als mögliche Ursachen kindlicher Hirntumoren werden verschiedene Farbstoffe und Lösungen sowie Zusammenhänge zum väterlichen Beruf wie z. B. eine Tätigkeit des Vaters in der Luftfahrtindustrie, in der Papierherstellung und in der Landwirtschaft diskutiert (GUTJAHR 1993).

Bei Mitarbeitern in der Landwirtschaft und Bewohnern von ländlich gelegenen Wohnhäusern wurde ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von ZNS-Tumoren festgestellt. Hierbei wird ein ursächlicher Zusammenhang in dem Kontakt zu einer Vielzahl von chemischen Stoffen und tierpathogenen Keimen vermutet (GILES ET AL. 1995). Ebenso wie in den zuvor genannten Arbeiten konnte in Neuseeland das höchste Erkrankungsrisiko für ZNS-Tumoren bei Viehzüchtern beobachtet werden (REIF ET AL. 1989A, REIF ET AL. 1989B).

MCBRIDE berichtet über ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Hirntumoren im Kindesalter in Zusammenhang mit der Aufnahme von N-Nitrosoverbindungen mit der Nahrung (MCBRIDE 1998).

In zahlreichen Arbeiten zwischen 1979 bis 1996 konnte kein sicherer Zusammenhang zwischen dem Alter der Mutter zum Zeitpunkt der Geburt und der Erkrankung des Kindes an einem ZNS-Tumor festgestellt werden (HIRAYAMA 1979; JOHNSON ET AL. 1987; BIRCH ET AL. 1990).

Der sozioökonomische Status wurde nur in sehr geringem Umfang im Zusammenhang mit der Entstehung von ZNS-Tumoren im Kindesalter untersucht (LITTLE 1999). In einer Kohorte von 1979 Kindern wurden von 1974 bis 1995 in Yorkshire (Großbritannien) die Effekte des sozioökonomischen Status und der ethnischen Abstammung in Zusammenhang mit der Krebserkrankung im Kindesalter untersucht. Betrachtet man alle Kinder mit malignen Erkrankungen zusammen und schließt weitere Faktoren in die Betrachtung mit ein, so kommt man zu dem Schluß, daß weder der sozioökonomische Status noch die ethnische

Abstammung die Überlebenswahrscheinlichkeit zu beeinflussen scheinen (MCKINNEY ET AL. 1998).

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Antikonvulsiva während der Schwangerschaft und der Erkrankung des Kindes an einem ZNS-Tumor feststellen zu können, wurden in zwei verschiedenen Arbeiten Untersuchungen durchgeführt. Eine Studie beobachtete 177 Kinder, die in Rochester (Minnesota) zwischen 1939 und 1976 geboren worden waren und deren Mütter innerhalb des ersten Trimenons der Schwangerschaft Antikonvulsiva oder überwiegend Barbiturate eingenommen hatten (ANNEGERS ET AL. 1979). Die zweite Studie erfasste Mütter in New South Wales in Australien, die innerhalb der Schwangerschaft mit Antikonvulsiva oder Barbituraten therapiert worden waren (MCCREDIE ET AL. 1994A, MCCREDIE ET AL. 1994B). In keiner dieser Arbeiten konnte ein Zusammenhang zwischen der mütterlichen Einnahme von Antikonvulsiva oder Barbituraten während der Schwangerschaft und der Erkrankung des Kindes an einem ZNS-Tumor gesichert werden.

Weitere Medikamente wie Antihistaminika und Diuretika, die während der Schwangerschaft eingenommen wurden, konnten auf den Zusammenhang für die Entstehung der kindlichen Hirntumoren untersucht werden. Dabei konnte keine Verbindung zwischen der Einnahme der zuvor genannten Medikamente und der Entstehung von kindlichen ZNS-Tumoren festgestellt werden (CORDIER ET AL. 1994; MCCREDIE ET AL. 1994A).

Mit Wahrscheinlichkeit wird ein Zusammenhang der Ernährung der schwangeren Frau mit Komponenten oder Vorstufen der N-Nitrosoverbindungen und der Entstehung eines Hirntumors beim Kind angenommen. Dabei spielen als Ernährungsmittel die gepökelten Fleischsorten eine große Rolle (MCCREDIE ET AL. 1994A). Hingegen konnte der Zusammenhang zwischen der Einnahme nitrathaltiger Gemüsesorten in der Schwangerschaft wie z. B. Spinat und der Entstehung kindlicher Hirntumoren nicht festgestellt werden (PRESTON-MARTIN ET AL. 1982).

Expositionen gegenüber ionisierender Strahlung scheint ein wichtiger Risikofaktor für Tumoren des ZNS zu sein. Ein erhöhtes Risiko konnte für Kinder festgestellt werden, die in utero gegenüber ionisierender Strahlung exponiert worden sind, insbesondere dann, wenn die werdenden Mütter in der fortgeschrittenen Schwangerschaft eine Pelvimetrie hatten (LITTLE ET AL. 1998).

Innerhalb von Kohorten von Kindern, die wegen einer Tinea der Kopfhaut eine Röntgenbestrahlung erhalten hatten, wurde ein erhöhtes Risiko für eine Tumorerkrankung des ZNS festgestellt. (SHU ET AL. 1994)

Im Rahmen einer Studie wurde das Risiko der Krebsentstehung im Kindesalter unter Ausschluß der Diagnosen Leukämie und Non-Hodgkin-Lymphom unter der Wohnbevölkerung in der Nachbarschaft von Atomkraftwerken in Schottland (Großbritannien) untersucht. In diesem Zusammenhang wurden von 1975 bis 1994 alle Kinder dokumentiert, die bis zum 15. Lebensjahr an einem Krebsleiden unter Ausschluß der Diagnosen Leukämie und Non-Hodgkin-Lymphom erkrankt waren. Zur genaueren Betrachtung und Analyse wurden die erkrankten Kinder in zwei Gruppen unterteilt. Einmal in die Gruppe der Kinder mit einem Tumor des Zentralen Nervensystems und als zweites in die Gruppe der Kinder mit einer anderen Tumorerkrankung. In die Betrachtung wurden Angaben zum Alter, dem Geschlecht, dem sozialen Status und dem Wohnumfeld aufgezeichnet. Dabei wurden die Kinder, die in einem Radius von 25 Kilometern um das Atomkraftwerk wohnhaft waren, eingeschlossen. Als Ergebnis dieser Untersuchung konnte festgestellt werden, daß mehr Tumoren des Zentralen Nervensystems innerhalb des 25 Kilometerradius um das Atomkraftwerk erfasst worden waren als man zuvor erwartet hatte. Dabei hatte man an drei Orten innerhalb des Radius von 25 Kilometern unterschiedliche Fallzahlen festgestellt. Lediglich in einem Ort konnten statistisch signifikant erhöhte Fallzahlen für Tumoren des ZNS im Kindesalter unter 15 Jahre festgestellt werden (SHARP ET AL. 1999).

PRESTON-MARTIN ET AL. berichten darüber, daß ein Trauma des Kopfes während des Geburtsvorganges oder im Kleinkindesalter das Risiko für die Entstehung eines Tumors des ZNS erhöht (PRESTON-MARTIN ET AL. 1982).

In mehreren Veröffentlichungen wurde der Zusammenhang zwischen der postnatalen Exposition des Kindes oder der Exposition der Schwangeren gegenüber elektromagnetischen Feldern und der späteren Entstehung eines Hirntumors beim Kind untersucht. Zu dieser Fragestellung wurden an der Westküste der USA zwischen 1984 – 1991 insgesamt 540 Kinder und Jugendliche jünger als 19 Jahre aufgezeichnet, die innerhalb dieses Zeitraumes an einem Hirntumor erkrankt waren (Gruppe 1). Die Kontrollgruppe bestand aus 801 Kindern, die nicht an einem Hirntumor erkrankt waren (Gruppe 2). Als Ergebnis dieser Studie konnte die Hypothese, daß es einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Hirntumoren im Kindesalter und der Exposition mit 50- 60 Hz Magnetfeldern (z.B elektrischen Heizdecken, geheizten Wasserbetten) während der Schwangerschaft gibt, nicht bestätigt werden (PRESTON-MARTIN ET AL. 1996). GURNEY ET AL. dokumentierten in einer Fall-Kontrollstudie Kinder unter 20 Lebensjahren, die am Fred Hutchinson Cancer Research Center Seattle (USA zwischen 1984 – 1990 mit einem Hirntumor diagnostiziert wurden. Mit dieser Studie konnte kein Zusammenhang zwischen der Exposition der Schwangeren oder des Kindes mit

elektromagnetischen Feldern, die von elektrischen Heizungen, Wasserbetten oder Heizdecken verursacht werden und dem Auftreten einer Hirntumorerkrankung im Kindesalter festgestellt werden (GURNEY ET AL. 1996).

FEYCHTING prüfte in Schweden die Hypothese, inwieweit die Exposition des Vaters gegenüber Magnetfeldern vor der Konzeption des Kindes einen Einfluß auf die Entstehung einer Krebserkrankung im Kindesalter hat. Mit der gleichen Arbeit wurde auch die Fragestellung untersucht, ob die Exposition der Schwangeren gegenüber Magnetfeldern ein erhöhtes Risiko für eine Krebserkrankung im Kindesalter darstellt. Dazu wurden 235.635 Kinder erfasst, die in den Jahren 1976, 1977, 1981 und 1982 geboren worden waren. Die Kinder wurden bis zu ihrem 15. Geburtstag oder aber bis 1993 im Rahmen dieser Studie betreut. Es konnte für die Tumorerkrankungen des Gehirnes im Kindesalter kein erhöhtes Risiko zwischen der Magnetfeldexposition der Schwangeren oder des Vaters vor der Konzeption bei dem später geborenen Kind festgestellt werden (FEYCHTING 2000).

Ein Zusammenhang zwischen dem Zigarettenrauchen der Schwangeren und der Entstehung kindlicher Hirntumoren konnte nicht nachgewiesen werden (LITTLE 1999).

Für die Mehrheit der Tumorerkrankungen des ZNS ist, wie bereits zuvor ausgeführt, eine genetische Prädisposition nicht nachweisbar. Jedoch gibt es dabei einige Ausnahmen. So z. B. die Neurofibromatose von Recklinghausen, die tuberöse Sklerose, die familiäre Polyposis (*Turcot's Syndrom*) und das *Osler-Weber-Rendu-Syndrom* stellen eine genetische Prädisposition dar. Dabei ist zu berücksichtigen, daß das *Turcot's Syndrom* und das *Osler-Weber-Rendu-Syndrom* sehr selten vorkommen.

4.3. Vergleich der in dieser Arbeit erfassten Fälle und der an das Berliner Krebsregister gemeldeten Fälle im Zeitraum 1977 bis 1989 aus dem ehemaligen Bezirk Halle

Die vom GKR zwischen 1977 bis 1989 dokumentierten Erkrankungszahlen an ZNS-Tumoren aus dem Bezirk Halle wurden nach der *Internationalen Classification of Childhood Cancer* (ICCC) unterteilt.

Innerhalb dieser Klassifikation werden die Tumorerkrankung sowohl mit gutartigem Verhalten als auch mit bösartigem Verhalten unterteilt. Eine Grenzziehung zwischen Gutartigkeit und Bösartigkeit bei den Ependymomen, einigen Gliomen und für die unspezifischen und gemischten Neoplasmen gestaltet sich schwierig (KRAMAROVA ET AL.

1996). Bei den in dieser Arbeit untersuchten Erkrankungsfällen ist die ICD-9 Grundlage gewesen. Unter der ICD-9-Diagnose-Nr. 191 werden die bösartigen Neubildungen des Gehirns eingeordnet. Dabei sind die gutartigen Neubildungen des Gehirns nicht eingeschlossen. Bei den auf diesem Weg ermittelten Erkrankungsfällen wurde auch die Klassifizierung entsprechend ICD-M dokumentiert. Da die ICD-9-Diagnose-Nr. 191 bei der Sichtung der Krankenblätter und Sektionsprotokolle Grundlage war, konnten mit dieser Arbeit die gutartigen Neubildungen und die Neubildungen mit einem ungewissen Verhalten nicht aufgezeichnet werden.

Bei den dokumentierten 95 Erkrankungsfällen bösartigen intrakraniellen im ZNS-Tumoren Alter zwischen Geburt und dem achtzehnten Lebensjahr wurden 93 Erkrankungsfälle pathohistologisch gesichert. Bei den zwei übrigen Erkrankungen war es in einem Fall wegen des in der Menge nicht ausreichenden Präparates nicht möglich, die Diagnose pathohistologisch zu sichern und im zweiten Fall war es aus technischen Gründen nicht möglich, die pathohistologische Diagnose im Institut für Pathologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg zu bestimmen. Beide Erkrankungsfälle waren männlichen Geschlechts und wurden im Rahmen dieser Arbeit trotz der fehlenden pathohistologisch gesicherten Diagnose berücksichtigt, da beide Fälle unter der ICD-9-Diagnose-Nr. 191 im Institut für Pathologie abgeschlossen worden waren.

Insbesondere vor einer nichtoperativen Therapie ist die pathohistologische Sicherung der Diagnose von großer Bedeutung. Hierzu wird das Gewebe durch die stereotaktische Biopsie gewonnen. In höchstens 90% der Fälle kann die korrekte pathohistologische Diagnose selbst bei optimalen Bedingungen gestellt werden. Ein großes Problem bei der pathohistologischen Diagnosestellung besteht, wenn nur die perifokale entzündliche oder gliotische Reaktion oder fibrosierte oder degenerierte, nekrotische Tumoreale dem Pathologen vorliegen. Zusammenfassend ist festzustellen, daß die Qualität der pathohistologischen Diagnose wesentlich von der Menge des zu untersuchenden Tumormaterials abhängt (REMMELE 1995).

In einer Veröffentlichung aus Dänemark für den Untersuchungszeitraum von 1960 bis 1984 wird der Prozentsatz der pathohistologisch gesicherten Diagnosen unter den 911 Kindern unter 15 Jahren mit einem intrakraniellen Tumor mit 94% angegeben (GJERRIS ET AL.1998). Der Anteil, der durch eine pathohistologisch gesicherte Diagnose festgestellten intrakraniellen Tumorerkrankung liegt mit 98% in dieser Arbeit im Vergleich zu Literaturangaben hoch.

Zwischen dem 01.01.1977 und dem 31.12.1989 wurden aus dem Bezirk Halle insgesamt 126 Erkrankungsfälle mit einem intrakraniellen ZNS-Tumor unter 15 Jahren an das GKR gemeldet. Von den insgesamt 126 Erkrankungsfällen waren 76 männlichen und 50 weiblichen

Geschlechts. Die 126 Erkrankungsfälle waren ausschließlich an einem intrakraniellen ZNS-Tumor mit einem bösartigen Verhalten erkrankt.

Eine Ursache für die aufgetretenen zahlenmäßigen Unterschiede zwischen der jährlichen Anzahl der an das Berliner Krebsregister gemeldeten Erkrankungsfälle und der in dieser Arbeit erfassten Erkrankungsfälle kann der unterschiedliche Erfassungszeitpunkt der Erkrankung darstellen. Aus den vorliegenden Krankenblättern war nicht ersichtlich, zu welchem Zeitpunkt die Meldung an das GKR erfolgte. Als Erkrankungsbeginn wurde im Rahmen dieser Arbeit zum einen der Zeitpunkt der neurochirurgischen Operation mit Biopsieentnahme und nachfolgender histopathologischer Diagnosestellung definiert und im Falle der ausschließlich per Sektion gestellten Diagnose der Todestag als Erkrankungsbeginn festgelegt. Dadurch bedingt ist es möglich, daß zu einem früheren Zeitpunkt die Meldung an das GKR Berlin erfolgte als im Rahmen dieser Arbeit der Erkrankungsbeginn festgelegt worden ist. So wäre auch der Unterschied in der Verteilung der Erkrankungsfälle unter anderem erklärbar. Es wurden in dieser Arbeit alle Daten aus den Krankenblättern und Sektionsprotokollen verwendet, die nach umfangreicher und gründlicher Recherche im Archiv der Universitätsklinik, der onkologischen Ambulanz der Universitätskinderklinik, der neurochirurgischen Ambulanz der Universitätsklinik und des Archivs des Pathologischen Institutes zu eruieren waren. Da alle Sterbefälle im Kindesalter einer Sektionspflicht unterlagen, ist es auszuschließen, daß Kinder, die an einem bösartigen intrakraniellen ZNS-Tumor im Zeitraum von 1977 bis 1989 verstarben, nicht erfasst worden sind. Die einzige Einrichtung, die im ehemaligen Bezirk Halle Sektionen im Kindesalter durchführte, war das Institut für Pathologie. Die dort vorliegenden Sektionsprotokolle von den Jahren 1977 bis 1989 sind alle für diese Arbeit durchgesehen worden.

Eine mögliche Ursache der Differenzen zwischen den an das GKR gemeldeten Daten und den innerhalb dieser Arbeit erfassten Erkrankungsfälle könnte unter anderem damit erklärt werden, daß Kinder in anderen Kliniken außerhalb des ehemaligen Bezirkes Halle diagnostiziert und behandelt worden sind, so daß diese gar nicht in den Krankenblättern der Universitätsklinik in Halle erscheinen konnten. Als Beispiel dient ein Erkrankungsfall, der auf Wunsch der Eltern im Klinikum Berlin-Buch operiert und diagnostiziert wurde.

4.4. Diskussion der Ergebnisse des Deutschen Kinderkrebsregisters Mainz, geführt am Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation in Mainz

Das Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation in Mainz hat im Zeitraum von 1980 bis 1985 insgesamt 1058 Kinder im Alter von 0 bis <15 Lebensjahren mit einem intrakraniellen ZNS-Tumor (mit einem gutartigen, indifferenten oder bösartigen Verhalten) aufgezeichnet. Allein für das Jahr 1985 wurden insgesamt 184 Erkrankungsfälle (außer Retinoblastome) dokumentiert. Unter den von diesem Institut zusammengefaßten Erkrankungsfällen betrug die relative Häufigkeit für das Astrozytom 35%, für das Medulloblastom 25%, für das Ependymom 8% und für das Kraniopharyngeom 3%. Die anderen Tumorarten traten seltener als 3% auf. Die Häufigkeitsverteilung der an das Mainzer Krebsregister im Zeitraum 1980 bis 1985 gemeldeten Erkrankungsfälle (ohne Medulloblastome) ist in folgender Tabelle 9 dargestellt (KÜHL 1987).

| Diagnose | prozentualer Anteil | absolute Fallzahl |
|------------------|---------------------|-------------------|
| Astrozytom | 36,70% | 257 |
| Ependymom | 14,70% | 103 |
| Kraniopharyngeom | 8,30% | 58 |
| Gliom | 4,40% | 31 |
| Pinealom | 3,00% | 21 |
| Oligodendrogliom | 2,90% | 20 |
| Glioblastom | 2,70% | 19 |
| Sonstige | 8,40% | 59 |
| Hirntumor o.n.A. | 18,90% | 132 |

Tabelle 9: Häufigkeitsverteilung der Erkrankungsfälle gemeldet an das Mainzer Krebsregister für den Zeitraum von 1980 bis 1985 (KÜHL 1987)

4.5. Diskussion der Ergebnisse des DKKR Mainz und GKR Berlin im Vergleich mit den Ergebnissen dieser Arbeit

Für den Zeitraum von 1980 bis 1989 wurden an das DKKR Mainz 305 männliche und 201 weibliche Erkrankungsfälle mit einem intrakraniellen ZNS-Tumor (gutartigen, indifferenten oder bösartigen Verhalten) gemeldet. Das Lebensalter zum Erkrankungszeitpunkt lag unter 15 Jahren. Aus diesen Erkrankungsfallzahlen ergibt sich ein Verhältnis zwischen den männlichen und weiblichen Erkrankungsfällen von 1,5:1.

An das GKR Berlin wurden für den Zeitraum von 1977 bis 1989 aus dem ehemaligen Bezirk Halle 76 männliche Erkrankungsfälle und 50 weibliche Erkrankungsfälle mit einem bösartigen intrakraniellen Hirntumor gemeldet. Daraus ergibt sich ein Verhältnis zwischen

den männlichen und weiblichen Erkrankungsfällen von 1,5:1. Das Alter dieser Erkrankungsfälle lag genauso wie bei den in Mainz erfassten Erkrankungsfällen bei 0 bis <15 Lebensjahren.

Unter den in dieser Arbeit aufgezeichneten Erkrankungsfällen lag das Verhältnis zwischen den 51 männlichen und 33 weiblichen Erkrankungsfällen in der vergleichbaren Altersgruppe, die an einem bösartigen intrakraniellen ZNS-Tumor erkrankten, bei 1,4:1.

Die zahlenmäßigen Unterschiede im Vergleich zwischen den Erkrankungsfällen, die das GKR für den ehemaligen Bezirk Halle dokumentiert hat und die im Rahmen dieser Arbeit erfaßt worden sind, können eine wesentliche Ursache haben. Diese Ursache kann darin begründet sein, daß die einzelnen Erkrankungen zu einem anderen Zeitpunkt an das GKR gemeldet worden sind als sie in dieser Arbeit mit dem Erkrankungsbeginn definiert wurden. Für diese Arbeit mußte der Erkrankungsbeginn zur Vereinheitlichung definiert werden, da sonst eine Bearbeitung in dieser Art nicht möglich gewesen wäre. Dieser Unterschied läßt den Rückschluß zu, daß nicht alle Erkrankungsfälle, die im Zeitraum von 1977 bis 1989 erkrankten und gleichzeitig im ehemaligen Bezirk Halle wohnhaft gewesen sind, ausschließlich von den Universitätskliniken für Kinder- und Jugendmedizin und der Klinik für Neurochirurgie diagnostiziert und therapiert wurden. Ein Beispiel eines dokumentierten Erkrankungsfalles kann dies verdeutlichen. In einer Epikrise eines weiblichen Erkrankungsfalles wurde darüber berichtet, daß auf Wunsch der Eltern die neurochirurgische Operation im Klinikum Berlin Buch vorgenommen wurde und die Therapie in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin in Halle durchgeführt wurde. An die Kliniken für Kinder- und Jugendmedizin der Universitäten in Jena, Magdeburg, Leipzig und des Klinikums Berlin-Buch wurde die persönliche Anfrage gestellt, ob Erkrankungsfälle des untersuchten Zeitraumes aus dem ehemaligen Bezirk Halle in den aufgeführten Kliniken diagnostiziert oder therapiert worden sind. Dies wurde von den Kliniken verneint. Der Unterschied zwischen den erfaßten Erkrankungsfällen dieser Arbeit und den vom GKR dokumentierten Erkrankungsfällen läßt die Vermutung zu, daß Erkrankungsfälle in Kliniken außerhalb des ehemaligen Bezirkes Halle diagnostiziert und therapiert wurden.

Als Ergebnis dieser Arbeit wurde der Vergleich der standardisierten Inzidenzen der Erkrankungsfälle mit einem intrakraniellen ZNS-Tumor unter 15 Lebensjahren über den Zeitraum 1977 bis 1989 geführt. Dazu wurden die standardisierten Inzidenzraten der in dieser Arbeit erfaßten Erkrankungsfälle den standardisierten Inzidenzraten des GKR für den ehemaligen Bezirk Halle gegenübergestellt. Für diesen Vergleich ist die standardisierte Inzidenzrate des DKKR Mainz über den Zeitraum 1980 bis 1989 herangezogen worden. Die

standardisierten Inzidenzraten aus der eigenen Erhebung haben mit dem p-Wert von 0,0082 einen signifikanten Trend für den linearen Zuwachs. Einen signifikanten Trend für den linearen Zuwachs haben auch die standardisierten Inzidenzraten des GKR für den ehemaligen Bezirk Halle mit einem p-Wert von 0,0442.

In der Tabelle 5 des Ergebnisteiles werden die standardisierten mittleren jährlichen Inzidenzen zwischen 1980 – 1989 bezogen auf 100.000 der Bevölkerung vergleichend dargestellt. Für das DKKR Mainz lag nur die Gesamtfallzahl der intrakraniellen ZNS-Tumoren vor. Eine Aussage zur Inzidenz der bösartigen intrakraniellen ZNS-Tumoren konnte nicht getroffen werden. Eine getrennte Bewertung der Inzidenzen zwischen den bösartigen intrakraniellen ZNS-Tumoren und der Gesamtfallzahl ist für die an das GKR für den ehemaligen Bezirk Halle gemeldeten Fälle möglich. Die für alle intrakraniellen ZNS-Tumorarten dokumentierte standardisierte mittlere jährliche Inzidenz liegt deutlich über der, die vom DKKR Mainz aufgezeichnet worden ist. In der vergleichenden Betrachtung sind die Ergebnisse dieser Arbeit für den ehemaligen Bezirk Halle gegenübergestellt. Da nur die malignen Erkrankungsfälle aufgezeichnet worden sind, ist davon auszugehen, daß die gesamte standardisierte mittlere jährliche Inzidenz für alle intrakraniellen ZNS-Tumoren (incl. gutartigem, indifferentem, bösartigem Verhalten) deutlich höher liegt. Im Vergleich zwischen den Ergebnissen des DKKR Mainz und den Ergebnissen dieser Arbeit fällt auf, daß die Inzidenz für die malignen Erkrankungsfälle männlichen Geschlechts aus dieser Arbeit über der Inzidenz aller Erkrankungsfälle des DKKR Mainz liegt. Jedoch ist zu berücksichtigen, daß Anfang der achtziger Jahre der Erfassungsgrad der Erkrankungsfälle durch das Mainzer Kinderkrebsregister noch gering war und erst gegen Ende der achtziger Jahre einen ausreichenden Umfang erreichte.

In der Literatur wird immer wieder darauf verwiesen, daß die Zunahme der Inzidenz der intrakraniellen ZNS-Tumorerkrankungen im Kindesalter auf die verbesserten diagnostischen Möglichkeiten wie z. B. MRT und CT zurückzuführen seien. Im Gegensatz zu dieser Feststellung treffen MCNALLY ET AL. die Aussage, daß in dem untersuchten Zeitraum von 1954 bis 1998 eine reale Zunahme der intrakraniellen ZNS-Tumoren im Kindesalter in Nordwest-England zu beobachten war. Diese Zunahme ist nach seiner Annahme nicht nur mit den verbesserten diagnostischen Methoden zu begründen (MCNALLY ET AL. 2001).

Wenn die erfassten Inzidenzangaben verglichen werden sollen, so ist es immer wichtig, die Grenzen der Interpretation zu kennen und zu berücksichtigen. So ist es z. B. bedeutungsvoll anzuerkennen, daß bei der Betrachtung der Inzidenzangaben Rückschlüsse auf die Risikofaktoren, durch die die Erkrankung hervorgerufen wird, nicht möglich sind. Im Rahmen

dieser retrospektiven Studie wurden bei den vorhandenen Erkrankungsfällen die möglichen Risikofaktoren für die Erkrankung an einem intrakraniellen ZNS-Tumor nicht erfasst. Es verbietet sich daher in diesem Zusammenhang eine Kausalitätsaussage in Bezug auf intrakranielle ZNS-Tumoren, da dies unweigerlich zu einer Fehlinterpretation der Inzidenzangaben führen würde (KREIENBROCK & SCHACH 2000).

5. Schlußfolgerungen

Mit dieser Arbeit wurde es möglich, einen Vergleich der standardisierten Inzidenz zwischen dem GKR in Berlin, dem DKKR Mainz und den aus dem ehemaligen Bezirk Halle erfaßten Erkrankungsfällen im Alter unter 15 Jahren durchzuführen. Ein Vergleich in dieser Art ist nur möglich durch die gesetzliche Meldepflicht der Krebserkrankungen. Jedoch ist diese Meldepflicht in den Bundesländern nicht einheitlich geregelt. Nur durch eine einheitlich geregelte Meldepflicht kann der vollständige Erfassungsgrad der Krebsregister gewährleistet werden. Dies wäre eine notwendige Voraussetzung für zukünftige umfassende epidemiologische Studienarbeiten .

Mit den aus den Patientenunterlagen erfaßten Angaben zur klinischen Epidemiologie konnte eine Auswertung durchgeführt werden. Das GKR Berlin und das DKKR Mainz erfassen keine Angaben zur klinischen Epidemiologie, so daß von den Krebsregistern zu dieser Fragestellung keine Aussage getroffen werden kann. Es ist daher zu überlegen, ob in die Meldepflicht Angaben zur klinischen Epidemiologie eingeschlossen werden sollten, um eine Auswertung in Studienarbeiten zu ermöglichen.

6. Zusammenfassung

Die ZNS-Tumoren sind nach den Leukämieerkrankungen die zweithäufigste Tumorerkrankung im Kindes- und Jugendalter.

Das Anliegen dieser Arbeit besteht darin, alle Fälle mit einem bösartigen intrakraniellen ZNS-Tumor im Alter unter 18 Jahren mit Wohnsitz im Bezirk Halle unter klinischen und epidemiologischen Gesichtspunkten aufzuarbeiten. Mit dieser Arbeit sollte festgestellt werden, inwieweit die im Krebsregister der ehemaligen DDR für den Beobachtungszeitraum registrierten inzidenten Erkrankungsfälle mit den Fallzahlen der o. g. Einrichtungen übereinstimmen. Zusätzlich wurden als Vergleichswerte die Inzidenzen an intrakraniellen ZNS-Tumoren im Kindesalter < 15 Jahre der Jahre 1980 bis 1989 aus dem Gebiet der alten Bundesrepublik hinzugezogen. Die Erkrankungsfälle wurden am DKKR in Mainz aufgezeichnet. Am ausgewerteten Patientengut werden Aussagen zur differenzierten Klassifikation, zur diagnostischen Methode und Sicherung sowie zur Erstsymptomatik abgeleitet.

Aus dem Zeitraum vom 01.01.1977 bis zum 31.12.1989 wurde das Patientengut der Universitätsklinik und Poliklinik für Neurochirurgie (Universitätsklinik für Neurochirurgie), Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin (Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin) sowie das Sektionsgut des Institutes für Pathologie im Alter von 0 bis < 18 Lebensjahren ausgewertet. Als Inzidenzzeitpunkt wurde das Datum der neurochirurgischen Operation definiert bzw. das Todesdatum. Dabei war die Abschlußdiagnose im Krankenblatt bzw. Sektionsprotokoll mit der ICD-9-Diagnose-Nr. 191 (bösartige Neubildung des Zentralen Nervensystems) entscheidend. Die Diagnosearten der Erkrankungsfälle wurden entsprechend ICCD-Diagnosegruppe und ICD-M dokumentiert.

Von den erfaßten 95 Erkrankungsfällen mit einem bösartigen intrakraniellen ZNS-Tumor im Alter zwischen 0 bis <18 Jahre waren insgesamt 56 (59%) männlichen und 39 (41%) weiblichen Geschlechts. Das Verhältnis zwischen den männlichen und den weiblichen Erkrankungsfällen dieser Altersgruppe beträgt 1,4:1.

Die standardisierte Inzidenz wurde getrennt nach den Geschlechtern für jedes einzelne Jahr des Untersuchungszeitraums errechnet. Um die Vergleichbarkeit mit anderen Krebsregistern zu gewährleisten, wurde als Standardbevölkerung die Wohnbevölkerung von 1987 verwendet. Zur klinischen Epidemiologie wurden Angaben zu den Erstsymptomen, den verwendeten diagnostischen Methoden und der Art der Materialgewinnung zur pathohistologischen Diagnosesicherung aufgezeichnet.

Insgesamt wurden in der Altersgruppe von 0 bis <15 Lebensjahren 84 Fälle aufgezeichnet, von denen 51 männlichen Geschlechts und 33 weiblichen Geschlechts waren. Die Krebsregister in Berlin und Mainz betrachten immer Kinder im Alter von 0 bis <15 Lebensjahren. Deshalb wurden die in dieser Arbeit dokumentierten Erkrankungsfälle in gleiche Altersgruppen unterteilt. Damit sollte die Vergleichbarkeit zwischen den Daten dieser Arbeit, des GKR und des DKKR Mainz gewährleistet sein.

Von den insgesamt dokumentierten Erkrankungsfällen ist in der ICCC - Diagnosegruppe Astrozytom für das männliche (48,2 %) und das weibliche (61,6 %) Geschlecht der größte Anteil an der Gesamtfallzahl festzustellen. Den zweitgrößten Anteil an der Gesamtfallzahl nehmen die Primitiven Neuroektodermalen Tumoren (PNET) mit 25,9 % für das männliche und 23,1 % für das weibliche Geschlecht ein.

Ein vergleichender Überblick zwischen den standardisierten Inzidenzen dieser Arbeit, des GKR und des DKKR Mainz wird in den Abbildungen 7, 8 und 9 gegeben.

Die Unterschiede in der Zahl der erfaßten Erkrankungsfälle im Vergleich zwischen den Erkrankungsfällen, die das GKR für den ehemaligen Bezirk Halle dokumentiert hat und die im Rahmen dieser Arbeit erfaßt worden sind, kann eine wesentliche Ursache haben. Diese Ursache kann darin begründet sein, daß die einzelnen Erkrankungen zu einem anderen Zeitpunkt an das GKR gemeldet worden sind als sie in dieser Arbeit mit dem Erkrankungsbeginn definiert wurden. Für diese Arbeit mußte der Erkrankungsbeginn zur Vereinheitlichung definiert werden, da sonst eine Bearbeitung in dieser Art nicht möglich gewesen wäre. Die Differenzen in der Anzahl der mit dieser Arbeit erfaßten Erkrankungsfälle und der über den gleichen Zeitraum vom GKR aufgezeichneten Erkrankungsfälle lassen den Rückschluß zu, daß nicht alle Erkrankungsfälle, die im Zeitraum von 1977 bis 1989 erkrankten und gleichzeitig im ehemaligen Bezirk Halle wohnhaft gewesen sind, ausschließlich von den Universitätskliniken für Kinder- und Jugendmedizin und der Klinik für Neurochirurgie diagnostiziert und therapiert wurden.

Die standardisierten Inzidenzraten haben aus der eigenen Erhebung mit dem p-Wert von 0,0082 einen signifikanten Trend für den linearen Zuwachs. Dies trifft auch für die standardisierten Inzidenzraten des GKR für den ehemaligen Bezirk Halle mit einem p-Wert von 0,0442 zu. Mit diesen Ergebnissen zeichnet sich ein Anstieg der standardisierten Inzidenzraten über den betrachteten Zeitraum ab.

7. Anhang:

| an das GKR Berlin gemeldete Erkrankungsfälle aus dem Bezirk Halle | | | | | | | | | | | | |
|---|----------|----------|--------|----------|----------|--------|----------|----------|--------|----------|----------|--------|
| Kalenderjahr | 1977 | | | 1978 | | | 1979 | | | 1980 | | |
| Geschlecht | männlich | weiblich | gesamt | männlich | weiblich | gesamt | männlich | weiblich | gesamt | männlich | weiblich | gesamt |
| Altersgruppen | | | | | | | | | | | | |
| unter 1 Jahr | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1 < 5 Jahre | 2 | 2 | 4 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 0 | 2 | 2 |
| 5 < 10 Jahre | 2 | 2 | 4 | 2 | 1 | 3 | 2 | 0 | 2 | 2 | 0 | 2 |
| 10 < 15 Jahre | 1 | 0 | 1 | 3 | 0 | 3 | 3 | 1 | 4 | 4 | 0 | 4 |
| Kalenderjahr | 1981 | | | 1982 | | | 1983 | | | 1984 | | |
| Geschlecht | männlich | weiblich | gesamt | männlich | weiblich | gesamt | männlich | weiblich | gesamt | männlich | weiblich | gesamt |
| Altersgruppen | | | | | | | | | | 0 | | |
| unter 1 Jahr | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| 1 < 5 Jahre | 1 | 1 | 2 | 1 | 4 | 5 | 4 | 0 | 4 | 2 | 0 | 2 |
| 5 < 10 Jahre | 2 | 1 | 3 | 3 | 2 | 5 | 2 | 2 | 4 | 2 | 1 | 3 |
| 10 < 15 Jahre | 1 | 1 | 2 | 3 | 2 | 5 | 5 | 2 | 7 | 7 | 2 | 9 |
| Kalenderjahr | 1985 | | | 1986 | | | 1987 | | | 1988 | | |
| Geschlecht | männlich | weiblich | gesamt | männlich | weiblich | gesamt | männlich | weiblich | gesamt | männlich | weiblich | gesamt |
| Altersgruppen | | | | | | | 0 | | | 0 | | |
| unter 1 Jahr | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 1 < 5 Jahre | 1 | 1 | 2 | 3 | 2 | 5 | 4 | 2 | 6 | 3 | 0 | 3 |
| 5 < 10 Jahre | 3 | 3 | 6 | 2 | 3 | 5 | 1 | 2 | 3 | 2 | 2 | 4 |
| 10 < 15 Jahre | 1 | 2 | 3 | 0 | 0 | 0 | 4 | 1 | 5 | 2 | 0 | 2 |
| Kalenderjahr | 1989 | | | | | | | | | | | |
| Geschlecht | männlich | weiblich | gesamt | | | | | | | | | |
| Altersgruppen | 0 | | | | | | | | | | | |
| unter 1 Jahr | 0 | 0 | 0 | | | | | | | | | |
| 1 < 5 Jahre | 3 | 3 | 6 | | | | | | | | | |
| 5 < 10 Jahre | 1 | 2 | 3 | | | | | | | | | |
| 10 < 15 Jahre | 2 | 3 | 5 | | | | | | | | | |

Tabelle I: Erkrankungsfälle aus dem ehemaligen Bezirk Halle, die aus dem Zeitraum 1977 bis 1989 an das Krebsregister der ehemaligen DDR gemeldet wurden

ZNS-Tumorerkrankungen aus dem ehemaligen Bezirk Halle registriert vom Gemeinsamen Krebsregister Berlin

| Dg.-Jahr | Geschlecht | alle ZNS-Tumoren (incl. gutartige und ungewöhnliches Verhalten) | | | | | darunter gutartige u. ungewöhnliches Verhalten | | | | |
|-----------|------------|---|-----|------|-------|--------|--|-----|------|-------|--------|
| | | Altersgruppen | | | | | Altersgruppen | | | | |
| | | 0<1 | 1<5 | 5<10 | 10<15 | gesamt | 0<1 | 1<5 | 5<10 | 10<15 | gesamt |
| 1977 | m | | 2 | 2 | 1 | 5 | | | | | |
| | w | | 2 | 2 | | 4 | | | | | |
| 1978 | m | | | 2 | 3 | 5 | | | | | |
| | w | | 1 | 1 | | 2 | | | | | |
| 1979 | m | | 1 | 2 | 3 | 6 | | | | | |
| | w | | 1 | | 1 | 2 | | | | 1 | 1 |
| 1980 | m | | | 2 | 4 | 6 | | | | 1 | 1 |
| | w | | 2 | | | 2 | | | | | |
| 1981 | m | | 1 | 2 | 1 | 4 | | | | 1 | 1 |
| | w | | 1 | 1 | 1 | 3 | | | | 1 | 1 |
| 1982 | m | | 1 | 3 | 3 | 7 | | | | | |
| | w | | 4 | 2 | 2 | 8 | | | 1 | | 1 |
| 1983 | m | 2 | 4 | 2 | 5 | 13 | 2 | | 1 | 3 | 6 |
| | w | | | 2 | 2 | 4 | | | | | |
| 1984 | m | | 2 | 2 | 7 | 11 | | | 1 | | 1 |
| | w | | | 1 | 2 | 3 | | | | | |
| 1985 | m | | 1 | 3 | 1 | 5 | | | | | |
| | w | | 1 | 3 | 2 | 6 | | | | | |
| 1986 | m | | 3 | 2 | | 5 | | | 1 | | 1 |
| | w | | 2 | 3 | | 5 | | 1 | | | 1 |
| 1987 | m | | 4 | 1 | 4 | 9 | | | | 2 | 2 |
| | w | | 2 | 2 | 1 | 5 | | | | | |
| 1988 | m | 1 | 3 | 2 | 2 | 8 | | 1 | | | 1 |
| | w | | | 2 | | 2 | | | | | |
| 1989 | m | | 3 | 1 | 2 | 6 | | | | 1 | 1 |
| | w | | 3 | 2 | 3 | 8 | | | | | |
| 1977-1989 | m | 3 | 25 | 26 | 36 | 90 | 2 | 1 | 3 | 8 | 14 |
| 1977-1989 | w | | 19 | 21 | 14 | 54 | | 1 | 1 | 2 | 4 |

Tabelle II: ZNS-Tumoren im Kindesalter im ehemaligen Bezirk Halle (0 bis <15 Lebensjahre) der Jahre 1977 bis 1989, gemeldet an das GKR

| Standardisierte Inzidenzen für den Bezirk Halle | | | | | | |
|---|-------------|-----------------|-----------------|-------------|-----------------|-----------------|
| | | | | | | |
| Jahr | 1977 | | | 1978 | | |
| | | männlich | weiblich | | männlich | weiblich |
| Inzidenz | | 1,21 | 1,28 | | 0,44 | 0,70 |
| | | | | | | |
| Jahr | 1979 | | | 1980 | | |
| | | männlich | weiblich | | männlich | weiblich |
| Inzidenz | | 1,83 | 0,63 | | 1,74 | 0,62 |
| | | | | | | |
| Jahr | 1981 | | | 1982 | | |
| | | männlich | weiblich | | männlich | weiblich |
| Inzidenz | | 1,23 | 0,00 | | 3,23 | 4,08 |
| | | | | | | |
| Jahr | 1983 | | | 1984 | | |
| | | männlich | weiblich | | männlich | weiblich |
| Inzidenz | | 4,72 | 0,70 | | 3,42 | 0,60 |
| | | | | | | |
| Jahr | 1985 | | | 1986 | | |
| | | männlich | weiblich | | männlich | weiblich |
| Inzidenz | | 2,29 | 4,28 | | 1,12 | 2,94 |
| | | | | | | |
| Jahr | 1987 | | | 1988 | | |
| | | männlich | weiblich | | männlich | weiblich |
| Inzidenz | | 3,66 | 0,60 | | 1,14 | 3,00 |
| | | | | | | |
| Jahr | 1989 | | | | | |
| | | männlich | weiblich | | | |
| | | | | | | |
| Inzidenz | | 3,73 | 1,27 | | | |

Tabelle III: Standardisierte Inzidenzen der Erkrankungsfälle im Alter zwischen 0 bis <15 Lebensjahren aus dem ehemaligen Bezirk Halle

Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation 1979

Histological Classification of Tumours of the Central Nervous System

A. Astrocytic Tumours

1. Astrocytoma
 - a) fibrillary
 - b) protoplasmic
 - c) gemistocytic
2. Pilocytic astrocytoma
3. Subependymal giant cell astrocytoma (ventricula tumours of tuberous sclerosis)
4. Astroblastoma

5. Anaplastic (malignant) astrocytoma

B. Oligodendroglial Tumours

1. Oligodendroglioma
2. Mixed oligo-astrocytoma
3. anaplastic (malignant) oligodendroglioma

C. Ependymal and Choroid Plexus Tumours

1. Ependymoma

Variants:

- a) Myxopapillary ependymoma
 - b) Papillary ependymoma
 - c) Subependymoma
2. Anaplastic (malignant) ependymoma
 3. Choroid plexus papilloma
 4. Anaplastic (malignant) choroid plexus papilloma
 5. Neuroblastoma

F. Poorly Differentiated and Embryonal Tumours

1. Glioblastoma

Variants:

- a) Glioblastoma with sarcomatous (mixed glioblastoma and sarcoma)
- b) Giant cell glioblastoma

2. Medulloblastoma

Variants:

- a) Desmoplastic medulloblastoma
 - b) Medullomyoblastoma
3. Medulloepithelioma
 4. Primitiv polar spongioblastoma
 5. Gliomatosis cerebri

8. Literaturverzeichnis:

1. ADAM J:
Einführung in die medizinische Biometrie.
Gustav Fischer Verlag Jena Stuttgart, 1992
2. AGERLIN N, GJERRIS F, BRINCKER H, HAASE J, LAURSEN H, MOLLER KA, OVESEN N, RESKE-NIELSEN E, SCHMIDT K:
Childhood medulloblastoma in Denmark 1960-1984: A population-based study.
Child's Nerv Syst 15 (1999) 29-37
3. AHLBOM A, NAVIER IL, NORELL S, OLIN R, SPANNARE B:
Nonoccupational risk indicators for astrocytomas in adults
Am J Epidemiol 124 (1986) 334-7
4. ANNEGERS JF, KURLAND LT, HAUSER WA:
Brain tumors in children exposed to barbiturates
J Natl Cancer Inst 63(1) (1979) 3
5. ASAI A, HOFFMAN HJ, HENDRICK EB, HUMPHREYS RP, BECKER LE:
Primary intracranial neoplasms in the first year of life.
Child's Nerv Syst 5 (1989) 230-233
6. BARTLET JR:
Craniopharyngiomas – a summary of 85 cases.
J Neurol Neurosurg Psychiat 34 (1971) 37-41
7. BECKER N, WAHRENDORF J: Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland 1981-1990.
2. Auflage Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1997, S. 532-540
8. BIRCH JM, HARTLEY AL, TEARE MD, BLAIR V, MCKINNEY PA, MANN JR, STILLER CA, DRAPER GJ, JOHNSTON HE, CARTWRIGHT RA ET AL.:
The inter-regional epidemiological study of childhood cancer (IRESCC): case-control study of children with central nervous system tumours.
Br J Neurosurg 4 (1990) 17-25
9. BLAIR V, BIRCH JM:
Patterns and temporal trends in the incidence of malignant disease in children: II. Solid tumours of childhood.
Eur J Cancer 10 (1994) 1498-511
10. BLEYER WA:
Epidemiologic impact of children with brain tumors.
Child's Nerv Syst 15 (1999) 758-763
11. BRESLOW NE, LANGHOLZ B:
Childhood cancer incidence: geographical and temporal variations.
Int J Cancer 6 (1983) 703-16

12. BRUNETTI D, TAMARO P, CAVALLIERI F, STANTA G:
Cancer risk in first-degree relatives of children with malignant tumours (Province of Trieste, Italy).
Int J Cancer 6 (1997) 822-7
13. CAMPBELL JW, POLLACK IF:
Cerebellar astrocytoma in children.
Journal of Neurooncology 28 (1996) 223-231
14. CHIN HW, MARUYAMA Y, TIBBS P, MARKESBERY W, YOUNG B:
Cerebellar glioblastoma in childhood
Journal of Neurooncology 2 (1984) 79-84
15. COHEN ME, DUFFNER PK:
Brain tumours in children.
Raven Press New York 1984
16. CORDIER S, IGLESIAS MJ, Le GOASTER C, GUYOT MM, MANDEREAU L, HEMON D:
Incidence and risk factors of childhood brain tumors in the Ile de france.
Int J Cancer 6 (1994) 776-82
17. COUNSELL CE, COLLIE DA, GRANT R:
Incidence of intracranial tumours in the Lothian region of Scotland, 1989-90.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2 (1996) 143-150
18. CRIST WM, KUN LE:
Common solid tumors of childhood.
The New England Journal of Medicine 7 (1991) 461-471
19. DEISENHAMMER E, GATTRINGER B:
Zum Problem der Frühdiagnose von Hirntumoren bei Kindern.
Wiener Medizinische Wochenschrift 25-27 (1975) 386-388
20. De NULLY BROWN P, HERTZ H, OLSEN JH, YSSING M, SCHEIBEL E, JENSEN OM:
Incidence of Childhood cancer in Denmark 1943-1984.
Int J Epidemiol 3 (1989) 546-55
21. DEUTSCH M:
Medulloblastoma: Staging and treatment outcome.
Int J Radiation Oncology Biol Phys 14 (1988) 1103-1107
22. DEVESA SS, BLOT WJ, STONE BJ, MILLER BA, TARONE RE, FRAUMENI JF:
Recent cancer trends in the United States.
J Nat Cancer Inst 3 (1995) 175-82
23. DI ROCCO C, CEDDIA A, IANNELLI A:
Intracranial tumours in the first year of life. A report on 51 cases.
Acta Neurochir 123 (1993) 14-24

24. DOHRMANN GJ, FARWELL JR, FLANNERY JT:
Glioblastoma multiforme in children.
J Neurosurg 44 (1976) 442-448
25. DOSEMECI M, BLAIR A:
Occupational cancer mortality among women employed in the telephone industry.
J Occup Med 11 (1994) 1204-9
26. DRAPER GJ:
Childhood cancer: Trends in incidence, survival and mortality.
Eur J Cancer 5 (1995) 653-4
27. ERTEL IJ:
Brain tumors in children.
CA-A Cancer Journal for Clinicians 6 (1980) 307-321
28. FARINOTTI M, FERRARINI M, SOLARI A, FILIPPINI G:
Incidence and survival of childhood CNS tumours in the region of Lombardy, Italy.
Brain 8 (1998) 1429-36
29. FEAR NT, ROMAN E, REEVES G, PANNETT B:
Childhood cancer and paternal employment in agriculture: The role of pesticides.
Br J Cancer 5 (1998) 825-9
30. FEYCHTING M, FLODERUS B, AHLBOM A:
Parenteral occupational exposure to magnetic fields and childhood cancer (Sweden).
Cancer Causes Cintro 2 (2000) 151-6
31. GARCIA DM, LATIFI HR, SIMPSON JR, PICKER S:
Astrocytomas of the cerebellum in children.
J Neurosurg 71 (1989) 661-664
32. GEISSLER E, STANECZEK W:
SV40 and human brain tumors.
Arch Geschwulstforsch 2 (1988) 129-34
33. GEORGES PM, NOTERMAN J, FLAMENT-DURAND J:
Glioblastoma of the cerebellum in children and adolescents.
Journal of Neurooncology 1 (1983) 275-278
34. GERLACH H, JÄNISCH W, SCHREIBER D:
ZNS-Tumoren der Perinatalperiode.
Zentralbl Allg Pathol 1 (1982) 23-8
35. GILES GG, GONZALES MF: Epidemiology of brain tumors and factors in prognosis.
In: KAYE HA, LAWS ER JR (Hrsg): Brain Tumors An Encyclopedic Approach.
Churchill Livingstone Edinburgh, Hong Kong, London, Madrid, Melbourne, New York
and Tokyo, 1995, S. 47-59

36. GILES G, WATERS K THURSFIELD V, FARRUGIA H:
Childhood Cancer in Victoria, Australia, 1970-1989.
Int J Cancer 6 (1995) 794-7
37. GIUFFRÉ R, LICCARDO G, PASTORE FS, SPALLONE A, VAGNOZZI R:
Potential risk factors for brain tumors in children.
Child's Nerv Syst 6 (1990) 8-12
38. GJERRIS F, AGERLIN N, BORGESSEN SE, BUHL L, HAASE J, KLINKEN L,
MORTENSEN AC, OLSEN JH, OVESEN N, RESKE-NIELSEN E, SCHMIDT K:
Epidemiology and prognosis in children treated for intracranial tumours in Denmark 1960-
1984.
Childs Nerv Syst 7 (1998) 302-11
39. GOLDWEIN JW, GLAUSER TA, PACKER RJ, FINLAY JL, SUTTON LN, CURRAN
WJ, LAEHY JM, RORKE LB, SCHUT L, D'ANGIO GJ:
Recurrent intracranial ependymomas in children.
Cancer 66 (1990) 557-563
40. GRAF N, BREITENMOSER M, JOBKE A, KAATSCH P:
Malignome in Familien mit krebserkrankten Kindern.
Klin Pädiatr 202 (1990) 282-287
41. A) GURNEY JG, DAVIS S, SCHWARTZ SM, MUELLER BA, KAUNE WT, STEVENS
RG:
Childhood cancer occurrence in relation to power line configurations: a study of potential
selection bias in case-control studies.
Epidemiol 1 (1995) 31-5
42. B) GURNEY JG, SEVERSON RK, DAVIS S, ROBISON LL:
Incidence of cancer in children in the United States. Sex-, race-, and 1-year age-specific
rates by histologic type.
Cancer 8 (1995) 2186-95
43. GURNEY JG, MUELLER BA, DAVIS S, SCHWARTZ SM, STEVENS RG, KOPECKY
KJ:
Childhood brain tumor occurrence in relation to residential power line configurations,
electric heating sources, and electric appliance use.
Am J Epidemiol 2 (1996) 120-8
44. GUTJAHR P:
Krebs bei Kindern und Jugendlichen.
3. bearbeitete und erweiterte Auflage
Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, 1993
45. HALPERIN EC:
Pediatric brain stem tumors: Patterns of treatment failure and their implications for
radiotherapy.
Int J Radiation Oncology Biol Phys 11 (1985) 1293-1298

46. HJALMARS U, KULLDORFF M, WAHLQUIST YNGVE, LANNERING B:
Increased incidence rates but no space-time clustering of childhood astrocytoma in Sweden 1973-1992.
Cancer 85 (1999) 2077-90
47. HORN B, HEIDEMAN R, GEYER R, POLLACK I, PACKER R, GOLDWEIN J, TOMITA T, SCHOMBERG P, ATER J, LUCHTMAN-JONES L, RIVLIN K, LAMBORN K, PRADOS M, BOLLEN A, BERGER M, DAHL G, MCNEIL E, PATTERSON K, SHAW D, KUBALIK M, RUSSO C:
A multi-institutional retrospective study of intracranial ependymoma in children: Identification of risk factors.
Journal of Pediatric Hematology/Oncology 3 (1999) 203-211
48. HIRAYAMA T:
Cancer epidemiology in Japan.
Environ Health Perspect 32 (1979) 11-5
49. HIRSCH JF, RENIER D, CZERNICHOW P, BENVENISTE L, PIERRE-KAHN A:
Medulloblastoma in Childhood. Survival and functional results.
Acta Neurochirurgica 48 (1979) 1-15
50. HOPPE-HIRSCH E, RENIER D, LELLOUCH-TUBIANA A, SAINTE-ROSE C, PIERRE-KAHN A, HIRSCH JF:
Medulloblastoma in childhood: progressive intellectual deterioration.
Child's Nerv Syst 6 (1990) 60-65
51. JENKIN D, GODDARD K, ARMSTRONG D, BECKER L, BERRY M, CHAN H, DOHERTY M, GREENBERG M, HENDRICK B, HOFFMAN H, HUMPHREYS R, SONLEY M, WEITZMAN S, ZIPURSKY A:
Posterior fossa medulloblastoma in childhood: Treatment results and a proposal for a new staging system.
Int J Radiation Oncology Biol Phys 19 (1990) 265-274
52. JOHNSON CC, ANNEGERS JF, FRANKOWSKI RF, SPITZ MR, BUFFLER PA:
Childhood nervous system tumors- an evaluation of the association with paternal occupation exposure to hydrocarbons.
Am J Epidemiol 4 (1987) 605-13
53. KAATSCH P, KALETSCHEK U, MICHAELIS J:
Jahresbericht 1994 des Deutschen Kinderkrebsregisters.
Johannes Gutenberg-Universität, Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation, Mainz 1995
54. KOPELSON G:
Cerebellar Glioblastoma.
Cancer 50 (1982) 308-311
55. KRAMAROVA E, STILLER CA, FERLAY J, PARKIN DM, DRAPER GJ, MICHAELIS J, NEGLIA J, QURESHI S:
International Classification of Childhood Cancer 1996
IARC Technical Report No. 29, Lyon 1996

56. KREIENBROCK L, SCHACH S:
Epidemiologische Methoden, 3. Auflage
Spektrum Akademie Verlag Heidelberg, Berlin 2000
57. KÜHL J:
Arbeitsgruppe für Hirntumoren im Kindesalter
Einführung, Begründung und Zielsetzung
Klein Pädiat 199 (1987) 196-199
58. LANNERING B, MARKY I, NORDBORG C:
Brain tumors in Childhood and Adolescence in West Sweden 1970-1984.
Cancer 66 (1990) 604-609
59. LEINER F, GAUS W, HAUX R:
Medizinische Dokumentation
2. Auflage
Schattauer-Verlag Stuttgart, New York, 1997
60. LITTLE, J:
Epidemiology of childhood cancer
International Agency for Research on Cancer Lyon, France 1999
61. LITTLE MP, DE VATHAIRE F, CHARLES MW, HAWKINS MM, MUIRHEAD CR:
Variations with time and age in the risks of solid cancer incidence after radiation exposure
in childhood.
Stat Med 12 (1998) 1341-55
62. McBRIDE ML:
Childhood cancer and environmental contaminants.
Can J Public Health 89 Suppl 1 (1998) 53-68
63. A) McCREDIE M, MAISONNEUVE P, BOYLE P:
Antenatal risk factors for malignant brain tumours in New South Wales children.
Int J Cancer 1 (1994) 6-10
64. B) McCREDIE M, MAISONNEUVE P, BOYLE P:
Perinatal and early postnatal risk factors for malignant brain tumours in New South Wales
children.
Int J Cancer 1 (1994) 11-5
65. McKINNEY PA, IRONSIDE JW, HARKNESS EF, ARANGO JC, DOYLE D, BLACK
RJ: Registration quality and descriptive epidemiology of childhood brain tumours in
Scotland 1975-90.
Br J Cancer 70 (1994) 973-979
66. McKINNEY PA, PARSLOW RC, LANE SA, BAILEY CC, LEWIS I, PICTON S
CARTWRIGHT RA:
Epidemiology of childhood brain tumours in Yorkshire, UK, 1974-95: geographical
distribution and changing patterns of occurrence.
Br J Cancer 7 (1998) 974-979

67. A) McLAUGHLIN JK, THOMAS TL, STONE BJ, BLOT WJ, MALKER HS, WIENER JA, ERICSSON JL, MALKER BK:
Occupational risks for meningiomas of the CNS in Sweden.
J Occup Med 1 1987 66-8
68. B) McLAUGHLIN JK, MALKER HS, BLOT WJ, MALKER BK, STONE BJ, WEINER JA, ERICSSON JL, FRAUMENI JF:
Occupational risks for intracranial gliomas in Sweden.
J Natl Cancer Inst 2 1987 253-7
69. McNALLY RJ, KELSEY AM, CAIRNS DP, TAYLOR GM, EDEN OB, BIRCH JM:
Temporal increases in the incidence of childhood solid tumors seen in Northwest England (1954-1998) are likely to be real
Cancer 7 2001 1967-76
70. MENNEL HD, SOLCHER H:
Spezielle pathologische Anatomie Bd. 13/III Pathologie des Nervensystems, Entzündliche Erkrankungen und Geschwülste.
Springer-Verlag Berlin Heidelberg (1988)
71. MILTENBURG D, LOUW DF, SUTHERLAND GR:
Epidemiology of childhood brain tumors.
Can J Neurol Sci 2 (1996) 118-22
72. MOLGAARD CA:
Neuroepidemiology
Theory and Method
Academic Press, Inc. 1993
73. NEUMANN G:
Relation of vaccination to childhood malignancy.
Med Klein 2 (1980) 72-5
74. NISHI M, MIYAKE H, TAKEDA T, HATAE Y:
Epidemiology of childhood brain tumors in Japan
Int J Oncology 15 (1999) 721-725
75. PARKIN DM, STILLER CA, DRAPER GJ, BIEBER CA:
The international incidence of childhood cancer.
Int J Cancer 4 (1988) 511-20
76. PASSMORE SJ, DRAPER G, BROWNBILL P, KROLL M:
Case-control studies of relation between childhood cancer and neonatal vitamin K administration.
BMJ (1998) 316(7126) 178-84
77. PECKHAM M, PINEDO H and VERONESI U:
OXFORD TEXTBOOK OF ONCOLOGY
Oxford University Press, Oxford, New York, Tokyo, (1995)

78. PRESTON-MARTIN S, POGODA JM, MUELLER BA, LUBIN F, MODAN B, HOLLY EA, FILIPPINI G, CORDIER S, PERIS-BONET R, CHOI W, LITTLE J, ARSLAN A:
Results from an international case-control study of childhood tumors: the role of prenatal vitamin supplementation.
Environ Health Perspect (1998); 106 Suppl 3: 887-92
79. A) REIF J, PEARCE N, FRASER J:
Occupational risks for brain cancer: a New Zealand Cancer Registry-based study.
J Occup Med 10 (1989) 863-7
80. B) REIF J, PEARCE N, FRASER J:
Cancer risks in New Zealand farmers.
Int J Epidemiol 4 (1989) 768-74
81. REMMELE W:
Pathologie
2. Auflage
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg 1995
82. A) RORKE LB:
Classification and grading of childhood brain tumors. overview and statement of the problem.
Cancer 56(7 Suppl) (1985) 1848-9
83. B) RORKE LB, GILLES FH, DAVIS RL, BECKER LE:
Revision of the World Health Organization classification of the brain tumors for childhood brain tumors.
Cancer 56(7 Suppl) (1985) 1869-86
84. SCHEFFNER DKF : Raumfordernde Prozesse. In: KELLER, WISKOTT: Lehrbuch der Kinderheilkunde
6., neubearbeitete und erweiterte Auflage
Thieme Verlag Stuttgart 1991
85. SHARP L, McKINNEY PA, BLACK RJ:
Incidence of childhood brain and other non-haematopoietic neoplasms near nuclear sites in Scotland, 1975-94
Occup Environ Med 56 (1999) 308-314
86. SHU XO, JIN F, LINET MS, ZHENG W, CLEMENS J, MILLS J, GAO YT:
Diagnostic X-ray and ultrasound exposure and risk of childhood cancer.
Br J Cancer 70 (1994) 531-536
87. STILLER CA, NECTOUX J:
International incidence of childhood brain and spinal tumours.
Int J Epidemiol 3 (1994) 458-64
88. SWENSEN AR, BUSHHOUSE SA:
Childhood cancer incidence and trends in Minnesota, 1988-1994.
Minnesota Medicine 12 (1998) 27-32

89. WESSELS G, HESSELING PB:
Unusual distribution of childhood cancer in Namibia.
Pediatr Hematol Oncol 13 (1996) 9-20
90. ZÜLCH KJ:
Biologie und Pathologie der Hirngeschwülste
In: Handbuch Neurochirurgie, Bd. 3, 1-702
Springer-Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg 1956
91. ZÜLCH KJ:
Histological typing of tumours of the central nervous system
Geneva: World Health Organization. 1979
92. ZÜLCH KJ:
Intracranial tumours of infancy and childhood.
In: VOTH D, GUTJAHR P, LANGMAID C (Hrsg): Tumours of the Central Nervous System in Infancy and Childhood. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1982, S. 1-16

Weiterführende Literatur:

- Internationale Klassifikation der Krankheiten, Verletzungen und Todesursachen (ICD-9):
Bd.1. Teil A: Systematisches Verzeichnis der dreistelligen allgemeinen Systematik und der vierstelligen ausführlichen Systematik. In der Fassung der vom Bundesministerium für Gesundheit hrsg. 9. Revision. 1986
Bd.1. Teil B: Zusätzliche Systematiken und Klassifizierungsregeln. In der Fassung der vom Bundesministerium für Gesundheit hrsg. 9. Revision. 1986
- Gesetzblatt der DDR Nr. 103 vom 01. August 1952: Verordnung über die Meldung von Geschwulsterkrankungen vom 24. Juli 1952
- Gesetzblatt der DDR Nr. 154 vom 05. November 1952: Erste Durchführungsbestimmung zur Verordnung über die Meldung von Geschwulsterkrankungen vom 20. Oktober 1952
- Gesetzblatt der DDR Nr. 154 vom 05. November 1952: Zweite Durchführungsbestimmung zur Verordnung über die Meldung von Geschwulsterkrankungen vom 28. Oktober 1952
- Gesetzblatt der DDR Teil 1 vom 16. Juni 1956: Verordnung zur Verbesserung der Behandlung von Geschwulsterkrankungen vom 17. Mai 1956
- Gesetzblatt der DDR Teil 1 vom 16. Juni 1956: Verordnung zur Verbesserung der Behandlung von Geschwulsterkrankungen vom 17. Mai 1956
- Gesetzblatt der DDR Teil 1 Nr. 54 vom 16. Juni 1956: Erste Durchführungsbestimmung zur Verordnung zur Verbesserung der Behandlung von Geschwulsterkrankungen vom 17. Mai 1956
- Gesetz zur Änderung des Gesundheitsdienstgesetzes vom 14. Juni 2000

Thesen zur Arbeit

Inzidenz und klinische Epidemiologie bösartiger kindlicher intrakranieller Hirntumoren im Bezirk Halle 1977 – 1989

1. Die ZNS-Tumoren sind nach den Leukämieerkrankungen die zweithäufigste Tumorerkrankung im Kindes- und Jugendalter.
2. Es handelt sich um eine retrospektive Arbeit, die zwischen 1977 und 1989 95 Patienten mit einem bösartigen intrakraniellen ZNS-Tumor im Alter 0 bis kleiner 18 Jahre ausgewertet hat. Diese Patienten waren alle zum Erkrankungsbeginn im ehemaligen Bezirk Halle wohnhaft.
3. Ausgangspunkt der Patientenerfassung war die ICD-9 –Nr. 191: bösartige intrakranielle Raumforderung. Aus Epikrisen und Sektionsprotokollen konnten die Angaben zur Einstufung entsprechend ICD-M und International Classification of Childhood Cancer übernommen werden.
4. In dem dokumentierten Patientengut war das Astrozytom (ICD-M-Nr: 9400/ 3) an erster Stelle für beide Geschlechter vertreten. Die Diagnose Medulloblastom (ICD-M-Nr: 9470/3) wurde für 26 % (n= 54) Fälle männlichen Geschlecht und 23 % (n=39) Fälle weiblichen Geschlecht gestellt. Für zwei Fälle konnte keine pathohistologische Diagnose gestellt werden.
5. Im Rahmen der neurochirurgischen Operation wurde das Biopsiematerial bei 40 (42%) männliche und 29 (31%) weibliche Fälle entnommen. Für 11 (11%) männlich und 5 (5%) weibliche Fälle wurde die zuvor gestellt Diagnose des ZNS-Tumors durch die Autopsie nochmals bestätigt. Allein durch die Sektion konnte für 10 Fälle (pro Geschlecht jeweils 5% der Gesamtfallzahl) der ZNS-Tumor festgestellt werden.
6. Die Angaben zur klinischen Epidemiologie (Erstsymptome, diagnostische Methoden und Art der Diagnosestellung) stammen aus den Epikrisen und Sektionsprotokollen. So wurde bei 96% die augenärztliche Untersuchung des Fundus, 94 % die Elektroencephalographie,

31 % die Computertomographie, bei 25 % der Erkrankungsfälle die Magnetresonanztomographie des Schädels durchgeführt. Alle Fälle erhielten eine Laboruntersuchung des Blutes.

7. Die Verteilung der Erstsymptome innerhalb des Patientengutes konnten dokumentiert werden. 82% der Patienten klagten über Kopfschmerzen, 81% hatten Erbrechen und 75% der Patienten litten unter Übelkeit. Mit jeweils 52% beschrieben die Patienten Doppelbilder und fielen Gangstörungen auf. In geringeren Anteilen wurden Symptome wie Schwindel, Verhaltensveränderungen, Krampfanfälle, Kopfschiefhaltung und Berührungsempfindlichkeit beschrieben.
8. In dem dokumentierten Patientengut war das Astrozytom (ICD-M-Nr: 9400/ 3) an erster Stelle für beide Geschlechter vertreten. Die Diagnose Medulloblastom (ICD-M-Nr: 9470/3) wurde für 26 % (n= 54) Fälle männlichen Geschlecht und 23 % (n=39) Fälle weiblichen Geschlecht gestellt. Für zwei Fälle konnte keine pathohistologische Diagnose gestellt werden.
9. Von 1977 bis 1989 dokumentierte das Gemeinsame Krebsregister Berlin 144 Erkrankungsfälle unter 15 Jahre mit einem intrakraniellen ZNS-Tumor aus dem ehemaligen Bezirk Halle. Davon waren 90 männlichen und 54 weiblichen Geschlechts. Insgesamt wiesen davon 18 Erkrankungsfälle ein gutartiges oder ungewöhnliches Verhalten auf.
10. Im Vergleich der standardisierten Inzidenzraten (auf 100. 000 der Bevölkerung) für Kinder unter 15 Jahre zwischen den Ergebnissen des Mainzer Kinderkrebsregisters (gesamt 2), dem Gemeinsamen Krebsregister Berlin (gesamt 3,59, nur maligne 3,08) und den eigenen Ergebnissen (nur maligne 2,2) zwischen 1980-1989 konnten Unterschiede festgestellt werden. Mit dem Beginn des Mainzer Kinderkrebsregisters 1980 wurde in den ersten Jahren eine Untererfassung der Erkrankungsfälle festgestellt. Es gab zwischen den Krebsregistern wesentliche Unterschiede in der Meldepraxis.

Lebenslauf

Name: Schubert
Geburtsname: Schwarzer
Vorname: Regina
Geburtsdatum: 22.10.1967
Geburtsort: Magdeburg
Familienstand: verheiratet

Ausbildung:

1986 Abitur an der Bertolt-Brecht-Schule Halberstadt
1986-1987 einjähriges Vorpraktikum in der Chirurgischen Klinik des St. Salvator Krankenhauses Halberstadt
1987-1989 Vorklinische Ausbildung im Rahmen des Medizinstudiums an der Medizinischen Fakultät der Humboldt-Universität Berlin
1989-1992 Klinische Ausbildung im Rahmen des Medizinstudiums an der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
1992-1993 PJ in der Universitätsaugenklinik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg und in der Inneren und Chirurgischen Klinik des Krankenhauses „Bergmannstrost“ Halle
1993-1995 Ärztin im Praktikum in der Inneren Klinik des Krankenhauses Oranienbaum
1995-1996 Assistenzärztin in der Inneren Klinik des Krankenhauses Oranienbaum
1995 viermonatige Tätigkeit als Assistenzärztin in der Inneren Klinik des Krankenhauses Blankenburg
09/1996-06/1999 Assistenzärztin für Arbeitsmedizin TÜV Mensch und Arbeit GmbH Regionalbereich Halle/Saale
07/1999-02/2001 Tätigkeit als Fachärztin für Arbeitsmedizin TÜV Mensch und Arbeit GmbH Regionalbereich Halle/Saale

seit 03/2001

Fachärztin für Arbeitsmedizin/Betriebsärztin der SIEMENS AG,
Zweigniederlassung Leipzig

Qualifikationen:

Approbation

Fachärztin für Arbeitsmedizin

Fachkunde Arzt im Rettungsdienst

Sonographie Abdomen, Retroperitoneum und Schilddrüse

Schlaflabordiagnostik

Berufsgenossenschaftliche Ermächtigungen entsprechend G8, G20, G23, G24, G25, G26,
G35, G37, G39, G40, G41, G42

Ermächtigung nach Strahlenschutz- u. Röntgenverordnung

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, daß die vorgelegte Arbeit „Inzidenz und klinische Epidemiologie bösartiger kindlicher Hirntumoren im Bezirk Halle 1977 – 1989“ von mir selbständig und nur unter Verwendung der angegebenen Hilfsmittel und Literatur angefertigt wurde. Die den Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen sind als solche kenntlich gemacht.

Diese Arbeit wurde keiner anderen Universität oder Hochschule vorgelegt.

Regina Schubert

Leipzig, im April 2002

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich, daß ich den Antrag auf Eröffnung des Promotionsverfahrens erstmalig an die Medizinische Fakultät der Martin Luther Universität Halle-Wittenberg stelle.

Regina Schubert

Leipzig im April 2002

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. J. Haerting, dem Direktor des Institutes für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik der Medizinischen Fakultät der Martin Luther Universität Halle-Wittenberg.

Ebenso bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr.med.habil. Holzhausen für die umfangreichen Anregungen bei der Bearbeitung dieses Themas.

An die Mitarbeiter des Gemeinsamen Krebsregisters in Berlin und des Kinderkrebsregisters in Mainz möchte ich einen besonderen Dank richten für die zur Verfügung gestellten Daten.

Weiterhin danke ich ganz herzlich Frau Dr. Lautenschläger für ihre wertvollen Anregungen und Hinweise bei der Lösung fachlicher Fragen und Darstellungen.

Außerdem danke ich den Mitarbeitern des Archivs des Klinikums Kröllwitz der Medizinischen Fakultät der Martin Luther Universität Halle-Wittenberg für die Zusammenstellung der benötigten Patientenakten.