

## 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: Ca<sup>2+</sup> 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 km<sup>2</sup> und eine Bevölkerungsdichte von 206 Einwohnern / km<sup>2</sup>. 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.