

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 Tumorinduktion 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 (MCCLAUGHLIN ET AL. 1987A, MCCLAUGHLIN 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).