

**Neurologischer Langzeitverlauf
des Opsoklonus-Myoklonus-Syndroms
bei Kindern mit assoziiertem Neuroblastom**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Ingolf Hardy Geza Juhasz-Böss
aus Temeschburg
Gießen 2007

Aus der
Klinik für Neurologie
des Uniklinikums Gießen und Marburg
Standort Gießen

Direktor: Prof. Dr. med. M. Kaps

Gutachter: Priv.-Doz. Dr. F. Blaes

Gutachter: Prof. Dr. B. Neubauer

Tag der Disputation: 29.10.2007

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| 1. Einleitung | 6 |
| 1.1. Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom | 6 |
| 1.1.1. Historisches | 6 |
| 1.1.2. Definition | 6 |
| 1.1.3. Klinik..... | 7 |
| 1.1.4. Ätiologie..... | 7 |
| 1.1.5. Diagnostik | 8 |
| 1.1.6. Therapie..... | 9 |
| 1.2. Neuroblastom | 9 |
| 1.2.1. Definition | 9 |
| 1.2.2. Ätiologie..... | 10 |
| 1.2.3. Diagnostik | 10 |
| 1.2.4. Stadieneinteilung..... | 12 |
| 1.2.5. Therapie..... | 12 |
| 1.2.5.1. Operation / Biopsie..... | 12 |
| 1.2.5.2. Chemotherapie | 13 |
| 1.2.5.3. Megatherapie | 13 |
| 1.2.5.4. Immuntherapie | 14 |
| 1.2.5.5. Radiotherapie | 14 |
| 1.2.5.5.1. mIBG Therapie..... | 14 |
| 1.2.6. Prognose | 15 |
| 1.3. Zielsetzung der Arbeit..... | 16 |
| 2. Patienten und Methoden | 17 |
| 2.1. Patienten | 17 |
| 2.2. Der OMS-Score..... | 18 |
| 2.3. Statistische Datenauswertung..... | 19 |
| 3. Ergebnisse | 21 |
| 3.1. Epidemiologische Daten..... | 21 |
| 3.1.1. Erkrankungsalter, Geschlecht..... | 21 |
| 3.1.2. Familienanamnese | 22 |

| | |
|---|-----------|
| 3.2. Klinik und Verlauf des Opsoklonus-Myoklonus-Syndroms | 24 |
| 3.2.1. Initialsymptome | 24 |
| 3.2.2. Neurologischer Verlauf des OMS | 27 |
| 3.3. Tumordaten | 29 |
| 3.3.1. Tumorlokalisierung | 30 |
| 3.3.2. N-myc Amplifikation / Histologie | 31 |
| 3.3.3. Tumormarker | 31 |
| 3.3.4. Tumorthherapie | 32 |
| 3.3.5. Tumoroutcome | 32 |
| 3.4. OMS und Therapie | 33 |
| 3.4.1. Therapiebeginn | 33 |
| 3.4.2. Therapie des Opsoklonus-Myoklonus-Syndroms | 34 |
| 3.4.2.1. Chemotherapie | 35 |
| 3.4.2.2. Kortikoid-Therapie | 38 |
| 3.4.2.3. Immunglobulin-Therapie | 40 |
| 4. Diskussion | 43 |
| 4.1. Onkologische Parameter | 44 |
| 4.2. Verlauf des OMS | 47 |
| 4.3. OMS-Therapie | 51 |
| 5. Zusammenfassung / Summary | 56 |
| 5.1. Zusammenfassung | 56 |
| 5.2. Summary | 58 |
| 6. Literaturverzeichnis | 60 |
| Anhang | 65 |
| Tabelle mit Gesamtdaten | |
| Lebenslauf | |
| Publikationsliste | |
| Danksagung | |

1. Einleitung

1.1. Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom

1.1.1. Historisches

Das Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom (OMS) wurde erstmals 1962 von Kinsbourne beschrieben [1]. Nach dem Erstbeschreiber wird die Erkrankung auch „Kinsbourne-Enzephalopathie“ genannt, auch der Ausdruck „dancing eyes syndrome“ wird im angloamerikanischen Sprachraum häufig verwendet. [2]. Nach dem ersten Fallbericht von 1968 erschienen zahlreiche Fallbeschreibungen und Fallserien die detailliertere Informationen zur Klinik, insbesondere zur Assoziation mit kindlichen Tumoren, und einige wenige Daten zur Therapie und zum Outcome liefern konnten [3-12].

1.1.2. Definition

Das OMS ist eine neurologische Erkrankung, gekennzeichnet durch die Klinik bestehend aus Opsoklonien, Myoklonien und Ataxie [11]. Opsoklonien sind ungeordnete, unwillkürliche, sakkadenartige, oszillierende und multidirektionale Augenbewegungen, die nicht willkürlich beeinflusst werden können [13]. Die Myoklonien sind arhythmische Muskelzuckungen, die bevorzugt am Rumpf, der Zunge und am Kopf auftreten [14, 15]. Ataxien sind Koordinationsstörungen von Bewegungsabläufen, beim OMS sind vor allem Stand-, Gang- und Rumpfataxien vermehrt beschrieben worden [14]

Das OMS kann in jedem Lebensalter auftreten, es kann als primäre Erkrankung oder in Assoziation mit einer viralen Erkrankung, einer degenerativen Erkrankung oder einer Neoplasie in Erscheinung treten [1, 16, 17]. Bei Kindern ist das OMS in Assoziation mit Neuroblastomen und in einigen Fällen mit renalen Tumoren beschrieben worden [18]. Etwa 1,3-3 % aller Neuroblastome sind mit einem OMS assoziiert [11, 19-21]. Bei Kindern sind etwa 50 % der OMS-Fälle mit einem Neuroblastom assoziiert [22]. Wenn die Symptome in Zusammenhang mit einer Neoplasie auftreten und weder metastasenbedingt noch durch direkte Tumordinvasion zustandekommen, bezeichnet man diese Funktionsstörung oder diesen Krankheitszustand als paraneoplastisches Syndrom [14].

1.1.3. Klinik

Die klassischen Symptome des OMS sind Opsoklonien, Myoklonien und Ataxie. Weitere Symptome, die alleine oder in Kombination auftreten können, sind hohe Irritabilität, Verhaltensauffälligkeiten und Sprach- und Sprechstörungen [1, 11, 21]. Bei wenigen Patienten wurden auch Bewusstseinsstörungen in der Akutphase beschrieben [11].

Kinder erkranken am OMS v.a. zwischen dem ersten und dritten Lebensjahr, das mittlere Erkrankungsalter beträgt 18-22 Monate. Kinder mit OMS mit oder ohne assoziiertem Neuroblastom beklagen in der akuten oder subakuten Phase der Erkrankung Ataxien mit z.T. Verlust der Geh- und / oder Sitzfähigkeit. Diese Symptome können einen oder mehrere Tage oder gar Wochen andauern. Begleitende Akutsymptome sind die Irritabilität und Opsoklonien, wobei diese häufig ein bis zwei Tage nach den ersten motorischen Symptomen auftreten [23].

Der klinische Verlauf des OMS bei Kindern variiert sehr, er reicht von prompten Remissionen nach der Tumorsektion bis hin zu progressiven Verläufen unabhängig vom Verlauf der Tumorerkrankung. Etwa ein Drittel dieser Patienten erleiden motorische und / oder sprachliche Entwicklungsverzögerungen oder gar –rückschritte, auch neuropsychologische Defizite im Sinne einer mentalen Retardierung werden beschrieben [2, 3, 7, 8, 11, 24].

1.1.4. Ätiologie

Das OMS wird in zwei Formen unterschieden: paraneoplastisch und idiopathisch. Die genaue Ätiologie des OMS ist unbekannt. In der Literatur wird diskutiert, dass das OMS eine immunvermittelte Erkrankung ist [11, 19]. Diese Vermutung wird durch verschiedene experimentelle Daten und das gute Ansprechen der Erkrankung auf verschiedene immunsuppressive Therapien bekräftigt:

Das Vorhandensein verschiedener Autoantikörper (antineuronaler IgG- und IgM-Antikörper, Antineurofilament-Antikörper und anti-Hu-Antikörper) bei pädiatrischen OMS-Patienten lässt, analog zu adulten paraneoplastischen neurologischen Erkrankungen die Vermutung zu, dass die Patienten Antikörper gegen den Tumor bilden und diese in Kreuzreaktion mit neuronalen Zellen die akuten neurologischen Dysfunktionen bedingen [11].

Verschiedene Daten weisen darauf hin, dass das Ziel dieser Autoimmunreaktion möglicherweise Strukturen des Kleinhirns sind [25]. Es konnte gezeigt werden, dass Autoantikörper von OMS-Patienten an die Zelloberfläche zerebellärer Körnerzellen binden.

Histopathologische Untersuchungen der Kleinhirne betroffener Patienten zeigten einen Verlust der Purkinje-Zellen, sowie eine peridentale Demyelination, Gliosis und perivaskuläre Rund-Zell-Infiltration [26-28]. Einige bildgebende und neuropathologische Studien konnten nur uneinheitliche fokale Abnormalitäten im Gehirn von Patienten mit Neuroblastom und OMS zeigen [29-31]. Pranzatelli et al. konnten eine erhöhte B-Zell-Antwort im Liquor der OMS-Patienten nachweisen. Die Anzahl der B-Zellen im Liquor können ein möglicher Marker für die Aktivität des OMS sein, die B-Zellen korrelieren mit dem Schweregrad und der Dauer des OMS, unabhängig von einer vorab verabreichten Chemo- oder Immunotherapie. Zudem können die B-Zellen ein mögliches neues Therapieziel sein, in Fallberichten konnten bereits mit B-Zell-Antikörpern Erfolge verzeichnet werden [32, 33].

Kinder mit einem Neuroblastom und assoziiertem OMS haben ein besseres Langzeit-Überleben als Kinder mit einem Neuroblastom ohne assoziiertem OMS [2, 3, 34]. Dies wird zum einen auf die prognostisch besseren Tumoreigenschaften wie zum Beispiel niedrigeres Tumorstadium und niedrigeres Erkrankungsalter bei Kindern mit OMS zurückgeführt. Zum anderen werden die oben erwähnten Autoantikörper bzw. eine zellulär vermittelte antitumorale Immunreaktion als Ursache für ein günstigeres Outcome diskutiert [20].

1.1.5. Diagnostik

Bei Patienten mit OMS ist bei Beginn der Erkrankung keine klinische oder laborchemische Unterscheidung zwischen idiopathischem oder paraneoplastischem OMS möglich. Vielmehr muss bei jedem OMS-Patienten eine sorgfältige Tumorsuche durchgeführt werden. Dies ist bei Kindern vor allem das Neuroblastom und bei Erwachsenen das kleinzellige Bronchialkarzinom oder das Mammakarzinom. [16, 35]. Selten ist das adulte OMS in Zusammenhang mit nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen, Adenokarzinomen des Magens, Nierenkarzinomen, Ovarialkarzinomen, Schilddrüsenkarzinomen und Lymphomen beschrieben worden [36-39]. Eine Ausnahme ist der Nachweis von anti-Ri-Antikörper bei Patienten mit OMS und Mammakarzinom oder anti-Hu Antikörpern bei Patienten mit OMS und kleinzelligem Bronchialkarzinom [35, 40]. Beide Autoantikörper haben eine hohe Spezifität zur Erkennung einer paraneoplastischen Form [35]. Bei Kindern wurden Serumantikörper in Form antineuronaler IgG- und IgM-Antikörper, Antineurofilament-Protein-Antikörper und anti-Hu-Antikörper beschrieben [41-43]. Der Nachweis antineuronaler Antikörper bei Patienten mit OMS unterstützt auch die Hypothese, dass das OMS eine möglicherweise immunvermittelte Erkrankung ist.

Die Diagnose des Neuroblastoms bei Kindern mit OMS erfolgt zum Teil verspätet, da zum einen die Symptome durch mangelnde Erfahrung bei dieser seltenen Erkrankung oft erst spät in Verbindung mit dem Tumor gebracht werden, oder aber zum anderen der Tumor bei der Suche noch zu klein ist und damit unter der Nachweisgrenze bildgebender Verfahren liegt [7].

1.1.6. Therapie

Das OMS wird mit immunsuppressiven oder immunmodulatorischen Substanzen behandelt, die Behandlung erfolgt meist über mehrere Monate. Berichtet wird von Rückbildungen der akuten Symptome unter der Therapie mittels Kortikosteroiden und/oder Adrenocorticotropem-Hormon (ACTH) [2, 7, 11, 20, 21, 36]. Ebenso werden Immunglobuline (IVIG) intravenös verabreicht, sei es in der Alleingabe oder in Kombination mit Kortikosteroiden [10, 41, 44]. Desweiteren wird verschiedentlich vermutet, dass die Chemotherapie des Neuroblastoms eine günstige Wirkung auf das begleitende OMS hat [2].

Weitere in der Literatur beschriebene Therapien sind die Gaben von Azathioprin, Valproinsäure und Propranolol, wobei Valproinsäure und Propranolol keine Immuntherapeutika sind, sondern als symptomatische Therapie der Myoklonien und des Opsoklonus eingesetzt werden [2]. Im Vergleich zwischen idiopatischem und paraneoplastischem OMS konnte bisher kein unterschiedliches Ansprechen auf die verschiedenen Immuntherapien nachgewiesen werden. Zudem erschweren gelegentliche Spontanremissionen eine genaue Interpretation der wenigen Daten [36].

1.2. Neuroblastom

1.2.1. Definition

Das Neuroblastom ist der häufigste solide Tumor im Kindesalter (7,3% aller Malignome). Er tritt besonders bei Säuglingen und Kleinkindern auf [45]. 90% aller Erkrankungen werden in den ersten 5 Lebensjahren diagnostiziert. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 2 Jahren [2]. Das Neuroblastom ist histologisch definiert durch seine Ähnlichkeit zu embryonalen sympathischen Neuroblasten, wobei der Differenzierungsgrad der neuronalen Tumorzellen sehr unterschiedlich sein kann [45, 46]. Biologisch und molekulargenetisch ist das

Neuroblastom heterogen. Die Grenzen zwischen hochmaligner Erkrankung, langsam progredientem Tumor und Spontanregression sind auch unter Zuhilfenahme molekularbiologischer Parameter noch undeutlich.

Auffällig wird das Neuroblastom bei den Kindern überwiegend durch die Raumforderung im Abdomen. Etwa die Hälfte der Kinder (50-60 %) haben zum Zeitpunkt der Diagnose bereits Metastasen und damit ein ungünstiges Outcome [2].

1.2.2. Ätiologie

Die genaue Ätiologie des Neuroblastoms ist noch nicht sicher bekannt. Es ist bekannt, dass es in allen Altersgruppen mindestens zwei Neuroblastom-Typen gibt. So haben Patienten mit lokalisierter Erkrankung (Stadien 1-3) eine deutlich bessere 10-Jahres-Überlebensrate als Patienten mit metastasiertem Neuroblastom (Stadium 4) (81 ± 2 vs. 22 ± 3 %) [45]. Histologisch und biochemisch sind beide Neuroblastom-Typen nicht zu unterscheiden. Prognostisch ungünstige Tumore (Stadium 4 und Hochrisiko-Stadium 3) weisen jedoch typischerweise gegenüber den anderen Tumoren einige molekulargenetische Veränderungen auf, so zum Beispiel die N-myc-Amplifikation [45, 47]. Auch wird zur Zeit noch untersucht, ob der prognostisch ungünstige Typ regelhaft aus Neuroblastomen mit zunächst besserer Prognose hervorgeht oder eine eigene Krankheitsentität darstellt. Klinisch werden jedoch unabhängig vom zeitlichen und molekularen Ablauf der Neuroblastom-Onkogenese drei Entitäten unterschieden [45]:

1. Spontan regrediente Tumoren als späte embryonale Residuen mit verzögertem Involutionsprozeß („Beobachtungspatienten“, zum Beispiel Stadien 4S und ein Teil der Säuglinge der Stadien 1-3)
2. Neuroblastome mit geringer Progressionstendenz („Standardrisiko-Patient“, zum Beispiel nichtresektable Tumoren jenseits des Säuglingsalters)
3. Neuroblastome mit hochgradiger Progressionstendenz („Hochrisiko-Patienten“, zum Beispiel Stadium 4)

1.2.3. Diagnostik

Die Diagnosekriterien des internationalen Neuroblastomstadiensystems (INSS) für das Neuroblastom sind:

1. Zweifelsfreie histologische Diagnose aus Tumorgewebe oder

2. Nachweis charakteristischer Tumorzellen im Knochenmarkaspirat oder Knochenbiopsat (zum Beispiel Tumorzellnester oder immunzytologisch positive Zellansammlungen) und erhöhter Katecholaminmetabolite (Vanillinmandelsäure, Homovanillinsäure, Dopamin) in Serum oder Urin

Weitere spezielle Diagnostikverfahren sind bildgebende Verfahren, szintigraphische Verfahren und Tumormarker.

Als bildgebende Verfahren werden die Sonographie und die Magnetresonanztomographie (MRT) oder Computertomographie (CT) angewandt. Sie dienen primär zur Lokalisation des Tumors und zur Bestimmung des Tumorumfanges, diese Verfahren werden auch für Verlaufsuntersuchungen angewandt.

Szintigraphische Verfahren sind die ¹²³Jod-Metajodbenzylguanidin-Szintigraphie (mIBG-Szintigraphie) und die Technetium-Szintigraphie. mIBG reichert sich über die Katecholaminrezeptoren der Neuroblastomzellen im Tumorgewebe an und kann daher sowohl Primärtumor als auch Metastasen spezifisch darstellen. Die mIBG-Szintigraphie gehört stets zur Initialdiagnostik. Ein Skelettszintigramm ist nur bei Metastasennachweis durch das mIBG-Szintigramm erforderlich. Deckungsgleiche Anreicherung im mIBG- und Technetium-Szintigramm definiert Knochenmetastasen. Eine weitere Indikation für ein Skelettszintigramm ist ein mIBG-negatives Neuroblastom. Als Routineuntersuchung kommt die Skelettszintigraphie aufgrund der relativ hohen Strahlenbelastung der Epiphysen insbesondere im Säuglingsalter nicht in Frage.

Tumormarker beim Neuroblastom sind Vanillinmandelsäure (VMA), Homovanillinsäure (HVA), Dopamin, Neuronenspezifische Enolase (NSE), Laktatdehydrogenase (LDH) und Ferritin. Die Tumormarker unterscheiden sich hinsichtlich Spezifität, prognostischer Bedeutung und ihrer Eignung als Verlaufsparemeter. So haben VMA, HVA, Dopamin und NSE eher diagnostischen Nutzen und dienen auch zur Verlaufbestimmung, wohingegen LDH und Ferritin eher von prognostischem Nutzen sind. Die Häufigkeit pathologischer Werte korreliert mit dem Tumorstadium. Normalbefunde von Katecholaminmetaboliten und neuronenspezifischer Enolase schließen daher das Vorhandensein eines Neuroblastoms nicht aus. Im Urin werden 10-15% mehr pathologisch erhöhte Werte als im Serum gemessen. Spontanurinproben sind im Vergleich zu 24h-Sammelurinproben gleich aussagekräftig und deswegen im Alltag der aufwändigeren 24h-Sammelurinprobe vorzuziehen. Wenn auch die Serumkatecholaminmetabolite initial erhöht, sind sie in gleicher Weise wie die Urinproben zur Verlaufskontrolle geeignet [45].

1.2.4. Stadieneinteilung

Das internationale Neuroblastomstadiensystem (INSS) löst die ältere Evans-Klassifikation ab [48] und klassifiziert den Tumor nach chirurgischen und histologischen Kriterien (Tabelle 1).

Tabelle 1: Internationales Neuroblastomstadiensystem (INSS)

| | |
|-------------|---|
| Stadium 1: | lokalisierter Tumor mit makroskopisch kompletter Entfernung (mit oder ohne mikroskopischem Resttumor); repräsentative ipsi- und kontralaterale Lymphknoten sind histologisch ohne Tumorbefall. Lediglich unmittelbar am Tumor adhärente, chirurgisch entfernte Lymphknoten dürfen positiv sein. Auch bilaterale Tumoren, die makroskopisch komplett exstirpiert werden können und keinen regionalen Lymphknotenbefall aufweisen, gehören zum Stadium 1. |
| Stadium 2a: | Unilateraler Tumor mit makroskopisch inkompletter Entfernung. Repräsentative ipsi- oder kontralaterale (nicht am Tumor adhärente) Lymphknoten sind histologisch ohne Tumorbefall. |
| Stadium 2b: | Unilateraler Tumor; regionale, ipsilaterale, nichtadhärente Lymphknoten zeigen Tumorbefall, kontralaterale Lymphknoten sind histologisch negativ. |
| Stadium 3: | Nichtresektabler unilateraler Tumor mit Überschreiten der Mittellinie mit oder ohne Lymphknotenbefall oder unilateral lokalisierter Tumor mit kontralateralem Lymphknotenbefall oder nichtresektabler Mittellinientumor mit bilateraler Ausdehnung durch Infiltration oder durch Lymphknotenbefall. (Das Überschreiten der Mittellinie ist definiert durch infiltratives Erreichen/Überschreiten der Wirbelkante der Gegenseite) |
| Stadium 4: | Disseminierung des Tumors zu Knochenmark, Knochen, entfernten Lymphknoten, Leber, Haut und/oder anderen Organen. |
| Stadium 4S: | Lokalisierter Primärtumor wie bei Stadium 1, 2a oder 2b und Disseminierung nur in Leber, Haut und/oder Knochenmark. Nur Säuglinge im 1. Lebensjahr. Die Knochenmarkinfiltration ist gering (weniger als 10% Tumorzellen im Ausstrich, mIBG für Knochenmark negativ). |

1.2.5. Therapie

1.2.5.1. Operation / Biopsie

Ziel der Operation beziehungsweise der Biopsie ist die Gewinnung von Tumorgewebe für die Histologie, die Bestimmung von N-myc und weiterer molekulargenetischer Marker. Ein weiteres Ziel der Operation ist die möglichst vollständige Tumorentfernung beziehungsweise weitgehende Reduktion des Tumolvolumens (therapeutische Tumorexstirpation), jedoch ohne

den Patienten oder ein Organ zu gefährden. Die Operation dient auch der Festlegung des Stadiums (Mittellinienüberschreitung, Lymphknoteninfiltration) und Beschreibung von Größe und Lokalisation eines eventuell verbliebenen Resttumors.

Ein Zweiteingriff ist bei Kindern mit radiologisch nachweisbarem Resttumor am Ende der Beobachtungszeit und bei allen älteren Kindern mit Verdacht auf Progression oder Lokalrezidiv geplant. Ziel des Zweiteingriffes ist es, Gewebe zur histologischen Beurteilung von Regression oder Reifung und zur molekulargenetischen Analyse zu gewinnen (Biopsie). Zweites, aber nicht immer erreichbares Ziel des Zweiteingriffes ist die Tumorexstirpation (therapeutischer Eingriff). Je nach Lokalisation des Primärtumors sollten die regionalen Lymphknoten exstirpiert werden [45].

1.2.5.2. Chemotherapie

Alle der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie in Köln gemeldete Neuroblastom Patienten sind gemäß den jeweiligen Neuroblastom-Studien in Risikogruppen klassifiziert worden. Abhängig von der Zuteilung erhielten die Patienten eine Chemotherapie, die Kombination der einzelnen Zytostatika und die Anzahl der verabreichten Zyklen war von der jeweiligen Studie und der Zuteilung der Patienten in die einzelne Therapiearme abhängig [45]. Indikationen für eine Chemotherapie gemäß der Neuroblastomstudie NB 97 waren alle Kinder mit einem Neuroblastom Stadium 4 und alle Patienten mit einer N-myc-Amplifikation („Hochrisiko-Patienten“). Zudem erhielten alle „Standardrisiko-Patienten“ eine Chemotherapie. Hierzu gehören Säuglinge mit Neuroblastom der Stadien 2 und 3 mit bedrohlicher Symptomatik, jedoch ohne N-myc-Amplifikation; Kinder > 1 Jahr mit Neuroblastom der Stadien 2 (mit einem Tumorrest > 10% des Ausgangsvolumens) und 3 und ohne N-myc-Amplifikation; sowie Patienten aus der Beobachtungsgruppe, die während der Beobachtungszeit Progression und klinische Symptomatik (Säuglinge) oder Progression (> 1 Jahr) oder ungenügende Regression am Ende der Beobachtungszeit zeigen.

1.2.5.3. Megatherapie

Die Megatherapie ist eine myeloablative Therapie gefolgt von der Rückgabe der autologen, positiv-selektierten Stammzellen. Eine Megatherapie erhalten Hochrisikopatienten, die in diesen Therapiearm randomisiert werden. Die myelobalative Therapie besteht nur aus Chemotherapie, eine Ganzkörperbestrahlung wird aufgrund der massiven Nebenwirkungen

und mangels in Studien belegter Vorteile nicht durchgeführt. Sind bei der Erhebung des Krankheitsstatus noch mIBG-anreichernde, aktive Knochenmetastasen nachweisbar, soll unmittelbar vor der myeloablativen Therapie eine mIBG-Behandlung in der individuell berechneten Höchstdosis mit ¹³¹Jod vorgeschaltet werden [45].

1.2.5.4. Immuntherapie

Die Immuntherapie besteht aus der Anwendung des monoklonalen anti-GD2-Antikörpers ch 14.18. In der Neuroblastomstudie NB 97 erhielten die Patienten der Hochrisikogruppe diese Therapie über einen einjährigen Zeitraum nach Abschluß der Chemo- bzw. Megatherapie. Die Behandlung mit dem Antikörper ch 14.18 besteht aus 6 Zyklen, die innerhalb eines Jahres in zweimonatigen Abständen gegeben werden [45].

1.2.5.5. Radiotherapie

Die Radiotherapie wird unmittelbar vor oder nach der Megatherapie durchgeführt, jedoch stets nach Abschluss der Chemotherapie und operativen Behandlung. Vorgesehen ist nur eine lokale Radiotherapie für Primärtumoren von Hochrisiko-Patienten, sofern noch vorhandene Residuen nach 6 Blöcken Chemotherapie und Zweitoperation Kontrastmittel aufnehmen und/oder mIBG speichern. Die zu applizierende Gesamtzielvolumen-Richtdosis beträgt 36-40 Gy [45].

1.2.5.5.1. mIBG Therapie

Die mIBG Behandlung ist Bestandteil des Megatherapieprotokolls, wenn nach Ende der Chemotherapie (6 Blöcke) noch mIBG-speichernde Knochenmetastasen nachweisbar sind. Es handelt sich dabei um eine palliative Bestrahlung mit ¹³¹Jod-mIBG bei Hochrisikopatienten. Die maximale mIBG Dosis berechnet sich individuell aus der Belastung des Ganzkörpers, die zwischen 1,36 und 2,11 Gy nach Applikation von 4,0-10,3 GBq liegt [45].

1.2.6. Prognose

Die Prognose von Neuroblastompatienten ist abhängig vom Tumorstadium, dem Erkrankungsalter, der Korrelation zwischen Tumorstadium und Erkrankungsalter und abhängig von der N-myc-Amplifikation.

Die 5-Jahres-Überlebensrate für alle Tumorstadien beträgt 62 ± 3 %. Die Prognose der Einzelstadien (INSS) nach der NB 90-Studie ergibt ein 5-Jahres-Überleben von 99 ± 1 % im Stadium 1, 93 ± 3 % im Stadium 2, 80 ± 4 % im Stadium 3, 31 ± 4 % im Stadium 4 und 77 ± 5 % im Stadium 4S [45].

In Bezug auf das Erkrankungsalter sind sowohl bei lokalisierter (Stadien 1-3) als auch bei metastasierter (Stadium 4) Erkrankung die Überlebenschancen im Säuglingsalter besser. Mit zunehmendem Tumorstadium steigt der Altersmedian, dies spiegelt sich in einer sehr unterschiedlichen Stadienverteilung zwischen Säuglingen und älteren Kindern wieder. Im Säuglingsalter überwiegen mit 87 % die prognostisch günstigen Stadien (1, 2, 3, 4S), während bei der Mehrzahl (55 %) der über einjährigen Kinder das prognostisch ungünstige Stadium 4 vorkommt [45].

Als bester molekularer Parameter zur Risikodiskriminierung hat sich die N-myc-Untersuchung im Tumorgewebe erwiesen [49]. N-myc-Amplifikation fand sich in 11 % der Fälle mit lokalisiertem, in 30 % der Fälle mit disseminiertem Stadium und in 13 % mit 4S-Neuroblastom (NB 79-90). In allen Stadien weisen Patienten mit einer N-myc-Amplifikation eine schlechtere Prognose auf [45].

1.3. Zielsetzung der Arbeit

In dieser Arbeit wird retrospektiv der neurologische Verlauf von Kindern mit einem OMS und assoziiertem Neuroblastom beschrieben.

Es sollen folgende Fragen untersucht werden:

- 1.) Wie sind die neurologischen Akut- und Langzeitsymptome des OMS initial und im Verlauf?
- 2.) Ist die neurologische Entwicklung der OMS-Patienten von Tumoreigenschaften des Neuroblastoms abhängig?
- 3.) Ist das neurologische Outcome mit bestimmten Eigenschaften des Neuroblastoms assoziiert?
- 4.) Gibt es eine unterschiedliche neurologische Entwicklung in Abhängigkeit von der erhaltenen Therapie inklusive Tumorthherapie?

2. Patienten und Methoden

2.1. Patienten

Die in dieser Arbeit ausgewerteten Daten konnten anhand der Patientenakten entweder im Archiv der Onkologischen Abteilung der Universitätskinderklinik zu Köln oder im Archiv der jeweiligen Kliniken gefunden werden, in denen die Kinder betreut wurden. Dies waren im einzelnen die kideronkologischen Einrichtungen folgender Universitätskliniken: Aachen, Bonn, Dresden, Düsseldorf, Erlangen, Frankfurt, Freiburg, Gießen, Halle, Hamburg, Hannover, Heidelberg, Mainz, Mannheim, München, Münster, Tübingen, Ulm und Würzburg und die kideronkologischen Einrichtungen folgender Kinderkliniken in städtischer oder anderer Trägerschaft: Bayreuth, Berlin-Buch, Bielefeld, Braunschweig, Datteln, Hannover, Karlsruhe, Konstanz, Neunkirchen, Nürnberg und Saarbrücken. Insgesamt melden 94 kideronkologische Einrichtungen aus Deutschland, Österreich, der Schweiz und den Niederlanden ihre Neuroblastom-Patienten an die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie in Köln. Bis zum 31.12.2002 wurden 61 Patienten mit der Angabe Opsoklonus / Ataxie an die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie in Köln gemeldet. So war folglich die Auswertung von 61 Akten notwendig. Bei der Durchsicht dieser Akten mussten bei allen Patienten 3 von 4 folgenden OMS-Diagnosekriterien nachweisbar sein, um die Diagnose eines OMS zu stellen und in diese Studie aufgenommen zu werden: (1) Opsoklonus, (2) Myoklonus/Ataxie, (3) Verhaltensauffälligkeiten und (4) Neuroblastom. Am 31.12.2002 endete die Datenerhebung, danach gemeldete Neuerkrankungen und Daten von bis dahin gemeldeten Patienten, die nach dem 31.12.2002 erhoben wurden, fanden keine Verwertung in dieser Arbeit.

2.2. Der OMS-Score

In Anlehnung an den Score, der im Rahmen des OMS-Workshops in Genua 2004 erstellt worden ist [50], verwendeten wir eine modifizierten Score zur Objektivierung aller Akut- und Langzeitsymptome des OMS sowie deren Ausprägung und Verläufe. Dieser Score wird im Folgenden als OMS-Score bezeichnet.

Der OMS-Score erfasst fünf Merkmale. Zu jeweils gleicher Gewichtung (jeweils 1/5) gingen folgende Symptome/Merkmale des OMS in den Score ein: Opsoklonus, Ataxie, Lernbehinderung, Sprache und Verhaltensauffälligkeiten. Jedes dieser Symptome wurde mit einer Zahl von 0 bis 3 bewertet, wobei 0 keine Symptome, 1 leichte, 2 mittlere und 3 stark ausgeprägte Symptome bedeutet. Diese fünf Symptomgruppen wurden chronologisch untersucht. Die Symptome wurden in ihrer initialen Ausprägung und im Verlauf nach 3 Monaten, nach 1 Jahr, nach 2 Jahren und nach 5 Jahren beobachtet und bewertet. Zu diesen einzelnen Untersuchungszeitpunkten wurden die Zahlen der einzelnen Symptome addiert und durch ihre Anzahl geteilt. War also zu jedem der fünf Symptome eine Bewertung zwischen 0 und 3 bekannt, so wurden diese fünf Zahlen addiert und durch fünf geteilt. Dies ergibt wiederum eine Zahl zwischen 0 und 3 und wird als OMS-Score bezeichnet. Waren nicht zu allen fünf Symptomgruppen Angaben bzw. Zahlen bekannt, so wurde nur durch die Anzahl der bekannten Symptomgruppen dividiert. In der Tabelle 10 im Anhang dieser Arbeit sind die Gesamtdaten des OMS-Scores aller Patienten aufgelistet.

Im Folgenden werden für jede einzelne der fünf Symptomgruppen die neurologischen Auffälligkeiten beschrieben, aus denen der OMS-Score berechnet wurde. In der Gruppe „Opsoklonus“ wurden die Opsoklonien bewertet. In der Gruppe „Ataxie“ wurden die Myoklonien, die Ataxie, das Gangbild und die Feinmotorik zu einem Wert zusammengefasst. In der Gruppe „Lernbehinderung“ wurde die motorische, geistige und schulische Entwicklungsverzögerung bewertet. In der Gruppe „Sprache“ wurde die Sprachentwicklung, die Artikulation, der Wortschatz und der Verlust der bereits erlernten Sprachentwicklung bewertet. In der Gruppe „Verhaltensauffälligkeiten“ wurden Auffälligkeiten wie zum Beispiel die Aggressivität, die Irritabilität, die Gereiztheit, die Schreckhaftigkeit und das Aufmerksamkeitsdefizit bewertet.

Der OMS-Score erfaßt somit sowohl die neurologischen Akut- als auch alle Langzeitsymptome. Um gezielter die Langzeitsymptome zu untersuchen und zu bewerten wurde eine Subauswertung der Langzeitsymptome aus dem OMS-Score vorgenommen. Dazu wurden nur die drei Symptomgruppen „Lernbehinderung“, „Sprache“ und „Verhaltensauffälligkeiten“ ausgewertet. Diese Daten werden im Folgenden als Langzeit-Score beschrieben.

Ziel des OMS-Scores ist die messbare und damit vergleichbare Darstellung des Schweregrades des OMS. Da die überwiegende Anzahl der Akten in unterschiedlichen Kliniken geführt wurden und die Erfassung der einzelnen Symptome und deren Ausprägung auch im Verlauf subjektiv dokumentiert wurden, war eine Vereinheitlichung der Daten notwendig. Diese Vereinheitlichung der Symptomatik ermöglicht eine interindividuelle Vergleichbarkeit der neurologischen Symptome sowie eine bessere intraindividuelle Vergleichbarkeit der einzelnen Symptome im zeitlichen Verlauf. Der OMS-Score ermöglicht desweiteren eine Vergleichbarkeit der Symptomausprägung in Abhängigkeit von weiteren bekannten Daten, zum Beispiel Tumorstadium, Alter der Patienten, Erkrankungsbeginn, etc. Der OMS-Score ist für jeden Patienten von zwei Untersuchern getrennt bestimmt worden. Im Anschluss daran wurden diese Werte hinsichtlich ihrer Interuntersucherreliabilität verglichen.

2.3. Statistische Datenauswertung

Die statistische Auswertung aller relevanten Daten wurde mit dem Statistikprogramm SPSS[®] 13.0 durchgeführt. Je nach Eigenschaft wurden die quantitativen Merkmale in stetig und diskret verteilte unterschieden. Bei stetig verteilten Merkmalen wurden der arithmetische Mittelwert und die Standardabweichung (s) sowie bei Bedarf der größte und kleinste Wert bestimmt. Bei diskret verteilten Merkmalen wurden die absolute und die relative Häufigkeit der Merkmalsausprägung ermittelt.

Als Testverfahren wurden für die stetig verteilten Merkmale der ungepaarte zweiseitige Student-T-Test oder die einfache Varianzanalyse angewandt. Zur Untersuchung der diskreten Merkmale wurde der Chi-Quadrat-Test oder der Vier- oder Mehrfeldertest durchgeführt. Bei allen angewandten Testverfahren wurde ein $p < 0,05$ als statistisch signifikant bezeichnet.

Bei der graphischen Darstellung der Ergebnisse umfassen die Boxplots die Werte zwischen der 25. und 75. Perzentile, der Querbalken innerhalb der Boxplots stellt den Median dar und die T-Balken stellen die 5. und 95. Perzentile dar.

In dieser Arbeit wurden die neurologischen Verläufe von 41 Patienten beschrieben. Von 18 Patienten sind Follow-up Daten über mindestens 5 Jahre bekannt. Die statistische und graphische Auswertung aller in dieser Arbeit dargestellten 5-Jahres Verläufe wurde sowohl für diese 18 Patienten durchgeführt, als auch für alle 41 Patienten. Hierzu wurden bei allen Patienten ohne bekanntem 5-Jahres Follow-up die fehlenden Werte (z.B. des OMS-Scores) durch die letzten bekannten Werte ergänzt. Stets wurde die statistische Auswertung der gleichen Variablen sowohl für die Fallzahl 18 (Patienten mit bekanntem 5-Jahres Verlauf) als auch für die Fallzahl 41 (alle Patienten, mit ergänzten Werten) miteinander verglichen. Dabei konnte nie ein wesentlicher Unterschied festgestellt werden, so dass im Folgenden bei allen statistischen und graphischen Darstellungen stets alle 41 Patienten ausgewertet wurden.

3. Ergebnisse

3.1. Epidemiologische Daten

Insgesamt wurden im Zeitraum 1975-2002 61 Patienten mit der Angabe „Ataxie / Opsoklonus“ an die „Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie“ in Köln gemeldet. Alle Patienten hatten ein histologisch gesichertes Neuroblastom. Nach Durchsicht aller Akten konnte bei 41 Patienten die Diagnose eines paraneoplastischen OMS retrospektiv bestätigt werden. Bei den übrigen 20 Patienten fanden sich entweder multiple Metastasen (12 Patienten) und / oder ein intraspinaler Befall des Tumors (6 Patienten) als Ursache der Ataxie. Metastasen waren auch die Ursache der Sehstörungen, die bei 3 Patienten fälschlicherweise als Opsoklonien gemeldet wurden. Bei 2 der 20 Patienten waren keine neurologischen Symptome in den Akten erwähnt. Alle Neuerkrankungen bis zum 31.12.2002 wurden in diese Arbeit aufgenommen, ebenso alle Follow-up-Daten bereits gemeldeter Patienten bis zu diesem Stichtag. Im folgenden werden die klinischen Daten und Verläufe dieser Patienten beschrieben.

3.1.1. Erkrankungsalter, Geschlecht

17 Patienten (41,5 %) waren männlich und 24 Patienten (58,5%) weiblich. Das mittlere Erkrankungsalter aller Patienten am OMS betrug $21,6 \pm 11,9$ Monate (Mittelwert \pm Standardabweichung). Das mittlere Erkrankungsalter aller Patienten am Neuroblastom betrug $23,5 \pm 11,4$ Monate. Eine Übersicht über die Erkrankungsalter in den einzelnen Tumorstadien gibt Tabelle 3. In 38 Fällen (92,7 %) trat das OMS vor Entdeckung des Tumors auf, in 3 Fällen (7,3 %) danach.

In der Abbildung 1 sind die neurologischen Verläufe der Patienten nach dem Erkrankungsalter am OMS aufgelistet. Dabei wurden die Patienten mit einem Erkrankungsalter kleiner gleich 14 Monate ($n = 13$) getrennt von den Patienten mit einem Erkrankungsalter zwischen 15 und 24 Monaten ($n = 15$) sowie den Patienten mit einem Erkrankungsalter von 25 Monaten und mehr ($n = 13$) untersucht. Der 5-Jahres Verlauf des OMS-Score nimmt in allen 3 Gruppen im Zeitverlauf ab, er unterscheidet sich aber zwischen diesen drei Gruppen signifikant zu Gunsten älterer Patienten ($p = 0,016$). Die

Tumorstadienverteilung unterschied sich in diesen 3 Altersgruppen nicht signifikant voneinander ($p = 0,591$, siehe Tabelle 2).

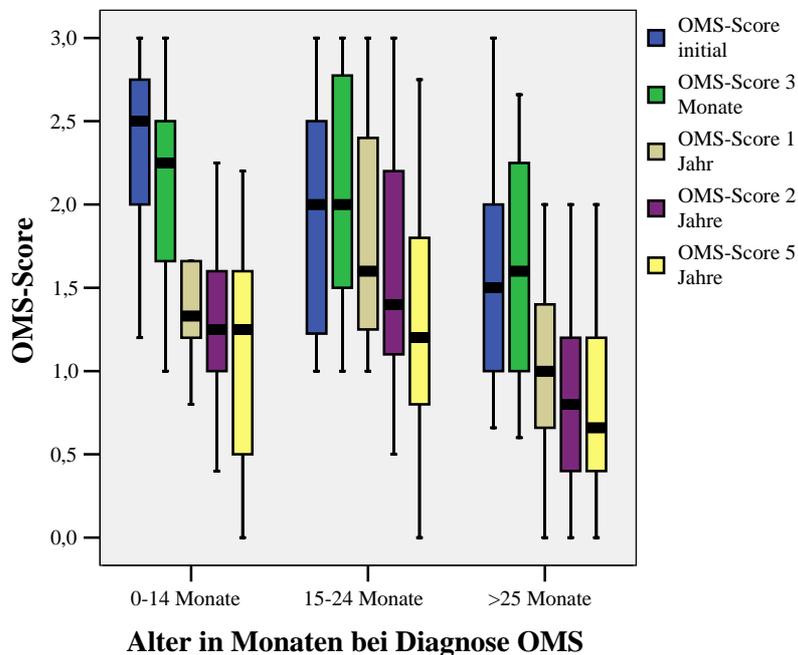


Abbildung 1: 5-Jahres Verlauf des OMS-Scores in Abhängigkeit des OMS-Erkrankungsalters: alle 3 Altersgruppen (Erkrankungsalter OMS: 0-14, 15-24 sowie älter als 25 Monate) weisen im Zeitverlauf eine Verbesserung des OMS-Scores auf. Ältere Patienten haben gegenüber jüngeren Patienten überwiegend niedrigere OMS-Score-Werte. Die Gruppen unterscheiden sich signifikant untereinander hinsichtlich des 5-Jahres Verlauf des OMS-Scores zu Gunsten älterer Patienten ($p = 0,016$).

Tabelle 2: Tumorstadienverteilung des Neuroblastoms innerhalb der 3 Altersgruppen bei Diagnose des OMS. Zwischen den Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,591$).

| Neuroblastom-Stadium (INSS) | 0 – 14 Monate | 15 – 24 Monate | > 25 Monate |
|-----------------------------|---------------|----------------|-------------|
| 1 | 17 (41,5 %) | 22,1 | 20,6 |
| 2 | 6 (14,6 %) | 24,0 | 22,0 |
| 3 + 4 | 6 (14,6 %) | 22,2 | 18,8 |

3.1.2. Familienanamnese

Untersucht wurden alle Patienten auf eine positive Familienanamnese in Bezug auf eine Autoimmunerkrankung bei Verwandten ersten Grades. Insgesamt konnten von 36 Patienten Angaben zur Familienanamnese gewonnen werden. Davon hatten 30 Patienten (83,3 %) eine

unauffällige Familienanamnese, lediglich eine Allergie bei zumindest einem Verwandten ersten Grades war bei drei Patienten und einmal bei dem Patienten selbst beschrieben worden. In 6 Fällen (16,6 %) ist eine Autoimmunerkrankung bei einem Verwandten ersten Grades bekannt. In einem Fall hat die Mutter einen Lupus erythematodes. Bei einem weiteren Patienten leidet die Mutter an Morbus Bechterew und der Vater sowie alle Geschwister des Vaters an einer autoimmunen Schilddrüsenerkrankung. Zwei Patienten haben ein Geschwisterkind mit je einmal Diabetes mellitus Typ 1 und einmal Asthma bronchiale. In einem Fall ist mütterlicherseits eine OP bei einem nicht näher beschriebenen Schilddrüsenknoten bekannt, der Vater dieses Patienten leidet an einer malignen Hyperthermie. In einem weiteren Fall ist väterlicherseits eine Psoriasis vulgaris bekannt. Die familiäre Karzinombelastung wurde nicht näher untersucht.

3.2. Klinik und Verlauf des Opsoklonus-Myoklonus-Syndroms

3.2.1. Initialsymptome

Alle Krankengeschichten wurden hinsichtlich der Symptome untersucht, durch die die Kinder neurologisch auffällig wurden. Ebenso sind die Symptome dokumentiert worden, die erst im Verlauf der Erkrankung hinzukamen. All diese Symptome sind in der Tabelle 3 aufgelistet inklusive der Angabe, wie häufig diese zu Beginn beziehungsweise erst im Verlauf der Erkrankung aufgetreten sind. Die Kombination einzelner Symptome und deren Ausprägung variierten stark. Der Verlauf und die Ausprägung der Symptomatik werden unter 3.2.2 näher beschrieben.

Tabelle 3: Initialsymptome und im Verlauf aufgetretene Symptome des OMS sowie deren Häufigkeit

| Symptome | Gesamt (n) | Initial (n) | Im Verlauf aufgetreten (n) |
|------------------------------|-------------|-------------|----------------------------|
| Opsoklonus | 75,6 % (31) | 63,4 % (26) | 12,2 % (5) |
| Myoklonus | 68,3 % (28) | 63,4 % (26) | 4,9 % (2) |
| Ataxie | 97,6 % (40) | 92,7 % (38) | 4,9 % (2) |
| Schreckhaftigkeit/weinerlich | 21,9 % (9) | 9,8 % (4) | 12,2 % (5) |
| Aggressivität | 36,6 % (15) | 14,6 % (6) | 21,9 % (9) |
| Irritabilität | 48,8 % (20) | 19,5 % (8) | 29,3 % (12) |
| Reizbarkeit | 14,6 % (6) | 7,3 % (3) | 7,3 % (3) |
| Entwicklungsrückschritt | 75,6 % (31) | 24,4 % (10) | 51,2 % (21) |
| Aufmerksamkeitsdefizit | 46,3 % (19) | 12,2 % (5) | 34,1 % (14) |
| Lernbehinderungen | 17,1 % (7) | 2,4 % (1) | 14,6 % (6) |
| Sprachprobleme | 73,2 % (30) | 26,8 % (11) | 46,3 % (19) |
| Verändertes Schlafverhalten | 46,3 % (19) | 26,8 % (11) | 19,5 % (8) |
| Erhöhter Speichelfluß | 14,6 % (6) | 0 % (0) | 14,6 % (6) |
| Übermäßiges Schwitzen | 4,9 % (2) | 2,4 % (1) | 2,4 % (1) |
| Erbrechen | 24,4 % (10) | 21,9 % (9) | 2,4 % (1) |
| Grippales Vorstadium/Impfung | 53,7 % (22) | 53,7 % (22) | - |
| Verschlechterung bei Infekt | 34,1 % (14) | - | 34,1 % (14) |
| Tremor | 48,8 % (20) | 43,9 % (18) | 4,9 % (2) |
| Muskuläre Hypotonie | 14,6 % (6) | 14,6 % (6) | 0 % (0) |
| Ptosis | 4,9 % (2) | 4,9 % (2) | 0 % (0) |
| Strabismus | 14,6 % (6) | 0 % (0) | 14,6 % (6) |

Insgesamt wiesen nur 24 Kinder (58,5 %) das klassische Bild eines OMS (Opsoklonien, Myoklonien und Ataxie) auf. Bei 10 Kindern (24,4 %) ließ sich trotz Vorliegen der anderen Symptome und eines Neuroblastoms kein Opsoklonus nachweisen. Nach derzeit gängiger Meinung (Expertenkommission) wird die Diagnose eines OMS beim Vorliegen von 3 von 4

Diagnosekriterien gestellt: (1) Opsoklonus, (2) Myoklonus/Ataxie, (3) Verhaltensauffälligkeiten und (4) Neuroblastom [23]. In der Tabelle 4 sind die Kinder mit beziehungsweise ohne Opsoklonus hinsichtlich verschiedener Parameter gegenübergestellt. Dabei zeigte sich, dass die Kinder ohne Opsoklonus signifikant später sowohl am OMS als auch am Neuroblastom erkrankten ($p = 0,001$ bzw. $p < 0,001$). In der Abbildung 2 ist der neurologische Verlauf zwischen den beiden Gruppen miteinander verglichen: in beiden Gruppen nimmt der OMS-Score im Zeitverlauf ab, es konnte ein signifikanter Unterschied im 5-Jahres Verlauf des OMS-Scores zu Gunsten der Kinder ohne Opsoklonus festgestellt werden ($p < 0,001$). Wenn man die häufigsten Symptome getrennt betrachtet, ist nur der Myoklonus signifikant häufiger bei den Kindern mit Opsoklonus vertreten (80,6 vs. 30 %, $p = 0,005$). Die Ataxie ist in beiden Gruppen in etwa gleich häufig vertreten (96,8 vs. 100 %, $p = 1,0$), ebenso bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich der Entwicklungsverzögerung und der Sprachprobleme (87,1 vs. 60 % und 77,4 vs. 60 %, $p = 0,082$ und $p = 0,413$). Die Geschlechterverteilung ist in beiden Gruppen in etwa gleich, ebenso die Stadienverteilung des Tumors. Kinder ohne Opsoklonus sind zwar um etwa einen Monat später therapiert worden (2,6 vs. 3,63 Monate), allerdings ist diese Lücke zwischen Diagnose des OMS und Therapiebeginn nicht signifikant ($p = 0,349$).

Tabelle 4: Neuroblastom- und OMS-Eigenschaften bei Kindern mit bzw. ohne Opsoklonus (t-Test bzw. Mehrfeldetest)

| | mit Opsoklonus (n=31) | ohne Opsoklonus (n=10) | p |
|-----------------------------|--------------------------|---------------------------|------------------|
| m/w (1) | 13m/18w | 4m/6w | 1,0 |
| Erkrankungsalter NB (2) | 19,48 ± 7,81 | 36,10 ± 12,04 | <0,001 |
| Erkrankungsalter OMS (3) | 18,10 ± 8,44 | 32,30 ± 14,94 | 0,001 |
| Tumorstadium | | | 0,975 |
| 1 | 41,9 % (13 / 31) | 40,0 % (4 / 10) | |
| 2 | 29,0 % (9 / 31) | 30,0 % (3 / 10) | |
| 3, 4 und 4s | 25,8 % (8 / 31) | 30,0 % (3 / 10) | |
| unbekannt | 3,2 % (1 / 31) | 0 % (0 / 10) | |
| Lücke Diagnose/Therapie (4) | 2,60 ± 2,75 | 3,63 ± 2,56 | 0,349 |
| Weitere Symptome | | | |
| Myoklonus | 80,6 % (25 / 31) | 30,0 % (3 / 10) | 0,005 |
| Ataxie | 96,8 % (30 / 31) | 100 % (10 / 10) | 1,0 |
| Entwicklungsrückschritt | 87,1 % (27 / 31) | 60,0 % (6 / 10) | 0,082 |
| Sprachprobleme | 77,4 % (24 / 31) | 60,0 % (6 / 10) | 0,413 |

(1) m = männlich, w = weiblich

(2) Erkrankungsalter Neuroblastom in Monaten: Mittelwert ± Standardabweichung

(3) Erkrankungsalter OMS in Monaten: Mittelwert ± Standardabweichung

(4) Zeit zwischen Diagnose OMS und Therapiebeginn in Monaten: Mittelwert ± Standardabweichung; in der Gruppe „mit Opsoklonus“ hat ein Patient keine Therapie erhalten, in der Gruppe „ohne Opsoklonus“ haben zwei Patienten keine Therapie erhalten

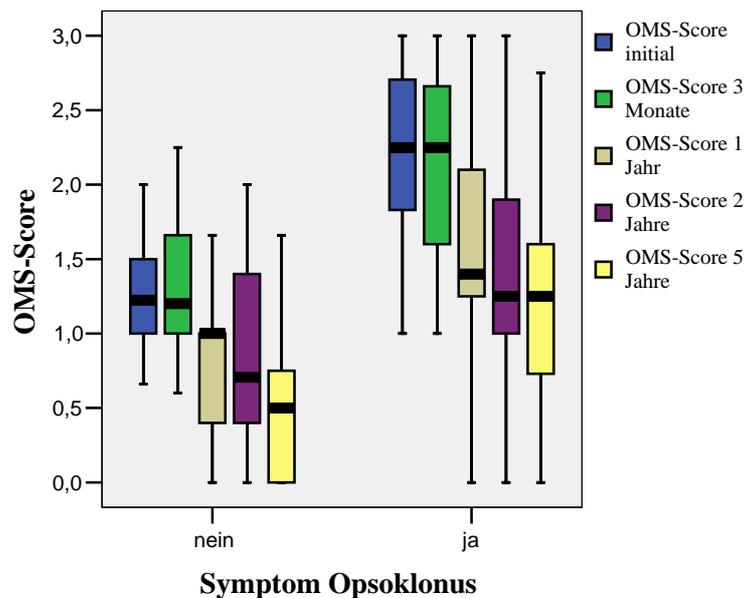


Abbildung 2: 5-Jahres Verlauf des OMS-Scores in Abhängigkeit eines initial oder im Verlauf aufgetretenen Opsoklonus: In beiden Gruppen (Opsoklonus vorhanden vs. nicht vorhanden) nimmt der OMS-Score im Zeitverlauf ab. Es konnte initial und im Verlauf ein signifikant niedrigerer OMS-Scores bei Kindern ohne Opsoklonus festgestellt werden ($p < 0,001$).

3.2.2. Neurologischer Verlauf des OMS

Für alle 41 Patienten wurde der OMS-Score zum Zeitpunkt des OMS-Beginns sowie nach 3, 12, 24 und 60 Monaten Follow-up berechnet. Im Falle fehlender Werte wurde für die statistische Berechnung der Score von der letzten Untersuchung übernommen. Im Anhang dieser Arbeit findet sich eine Tabelle mit den Gesamtdaten, unter anderem die OMS-Scores für alle 41 Patienten. Abbildung 3 zeigt den Verlauf des OMS-Scores über einen Zeitraum von 5 Jahren. Der OMS-Score nimmt über diesen Zeitraum signifikant ab ($p < 0,001$).

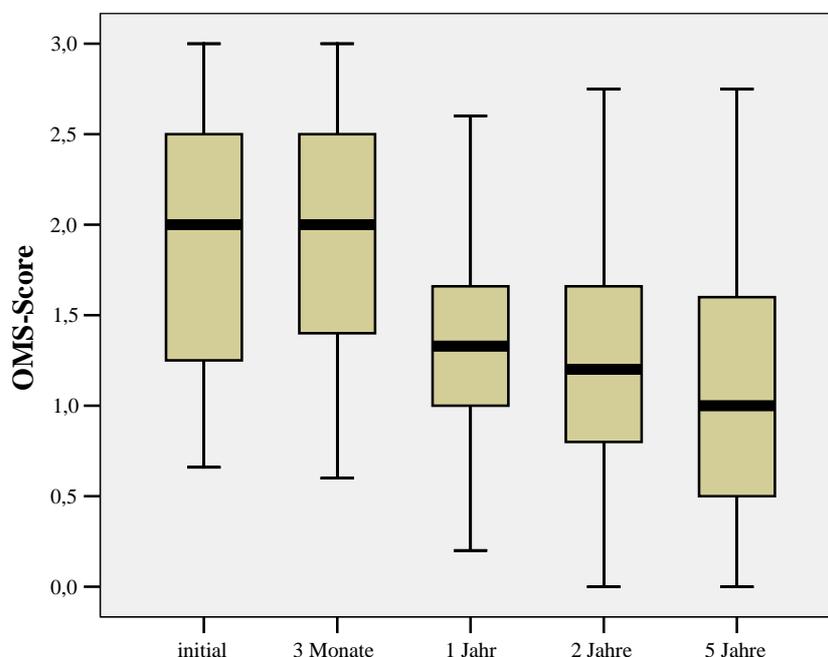


Abbildung 3: 5-Jahres Verlauf des OMS-Scores aller 41 Patienten. Der OMS-Score nimmt im Zeitverlauf signifikant ab ($p < 0,001$).

In den Abbildungen 4 und 5 wird über den Zeitraum von 5 Jahren der neurologische Verlauf getrennt für die Akutsymptome (Opsoklonus, Myoklonus und Ataxie / Abbildung 3) und für die Langzeitsymptome (Sprachprobleme, Lernbehinderungen und Verhaltensauffälligkeiten / Abbildung 4) dargestellt. Die Untersuchung der Scores der Akutsymptome ergibt eine signifikante Besserung dieser Symptome im Verlauf der 5 Jahre ($p < 0,001$). Die Scores der Langzeitsymptome zeigen eine Tendenz zur Besserung, verbessern sich aber nicht signifikant in diesem Zeitraum ($p = 0,128$).

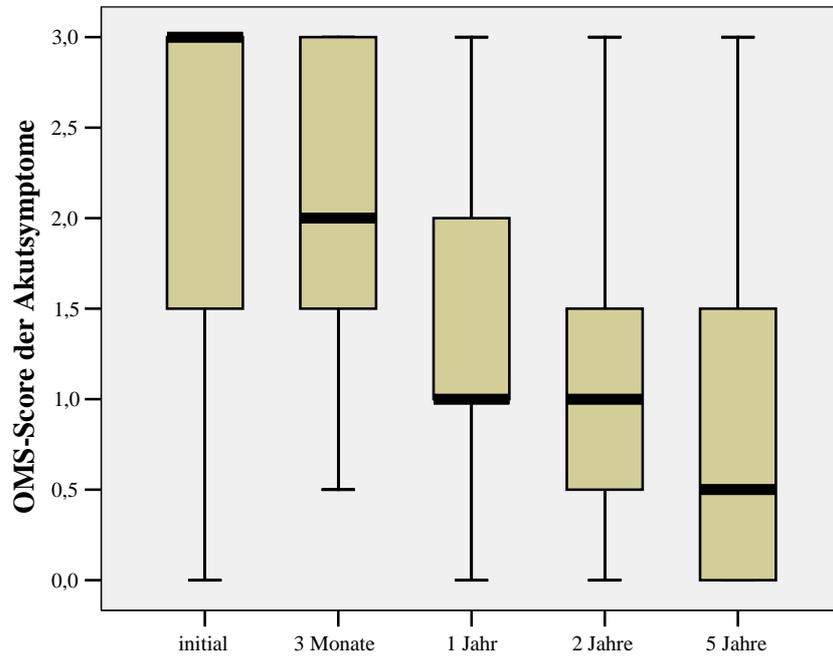


Abbildung 4: 5-Jahres-Verlauf der OMS-Akutsymptome (Opsoklonus, Myoklonus und Ataxie) aller 41 Patienten. Der Score nimmt im Zeitverlauf signifikant ab ($p < 0,001$).

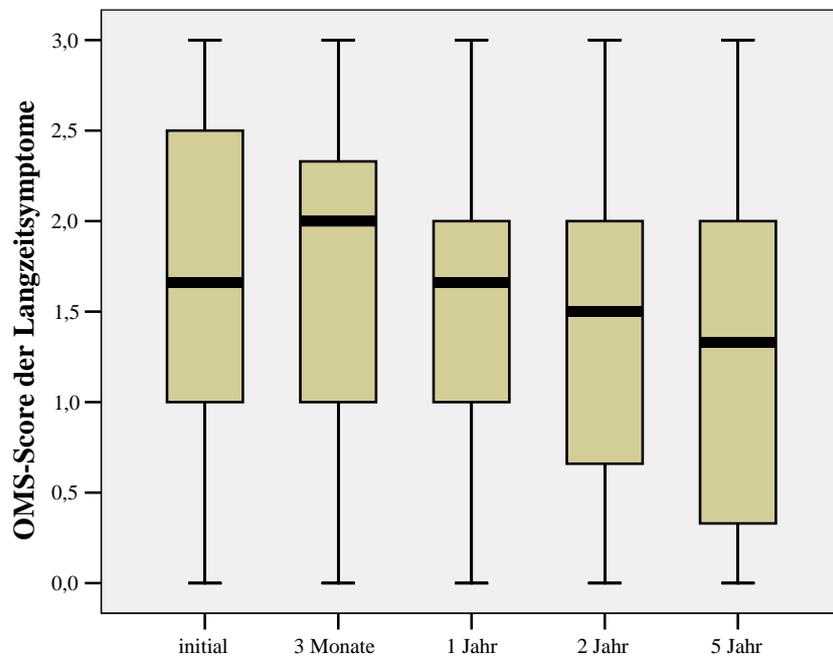


Abbildung 5: 5-Jahres-Verlauf der OMS-Langzeitsymptome (Sprachprobleme, Lernbehinderungen und Verhaltensauffälligkeiten) aller 41 Patienten. Der Score nimmt im Zeitverlauf nicht signifikant ab ($p = 0,128$), zeigt jedoch eine Tendenz zur Besserung.

3.3. Tumordaten

Die Stadieneinteilung des Neuroblastoms erfolgte für die 41 Patienten mit gesichertem OMS gemäß der Internationalen Stadieneinteilung INSS und ist in der Tabelle 5 aufgeführt. Bei einem Patienten konnte aufgrund der mangelnden Angaben aus den Krankenakten keine genaue Stadieneinteilung erfolgen.

Tabelle 5: Stadienverteilung des Neuroblastoms sowie mittleres Erkrankungsalter am OMS und Neuroblastom aufgeschlüsselt nach Tumorstadien (n = 41).

| Neuroblastom-Stadium (INSS) | Anzahl Patienten n=41 (%) | Mittleres Erkrankungsalter (in Monaten) | |
|-----------------------------|------------------------------|---|------|
| | | Neuroblastom | OMS |
| 1 | 17 (41,5 %) | 22,1 | 20,6 |
| 2a | 6 (14,6 %) | 24,0 | 22,0 |
| 2b | 6 (14,6 %) | 22,2 | 18,8 |
| 3 | 6 (14,6 %) | 27,2 | 28,2 |
| 4 | 4 (9,8 %) | 30,5 | 24,3 |
| 4s | 1 (2,4 %) | 11 | 10 |
| Unbekannt | 1 (2,4 %) | 17 | 14 |

In der Abbildung 6 ist der Verlauf des OMS-Scores in Abhängigkeit des Neuroblastom-Tumorstadiums dargestellt. Hierzu wurden die Patienten in drei Tumorstadiengruppen unterteilt. Die niedrigen Tumorstadien, Stadium 1 (n = 17) und Stadium 2 (n = 12), bilden jeweils eine Gruppe für sich, wobei in der Stadium 2 Gruppe nicht weiter nach Stadium 2a und 2b unterschieden wird. Die beiden höheren Tumorstadien, Stadium 3 und Stadium 4 (inkl. Stadium 4s), werden zu einer Gruppe (n = 10) zusammengefasst. Der Patient mit dem unbekanntem Tumorstadium wurde nicht berücksichtigt. Der OMS-Score nimmt in allen drei Tumorstadiengruppen im 5-Jahres Verlauf ab. Zwischen den Tumorstadiengruppen konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des OMS-Scores verzeichnet werden (p = 0,588).

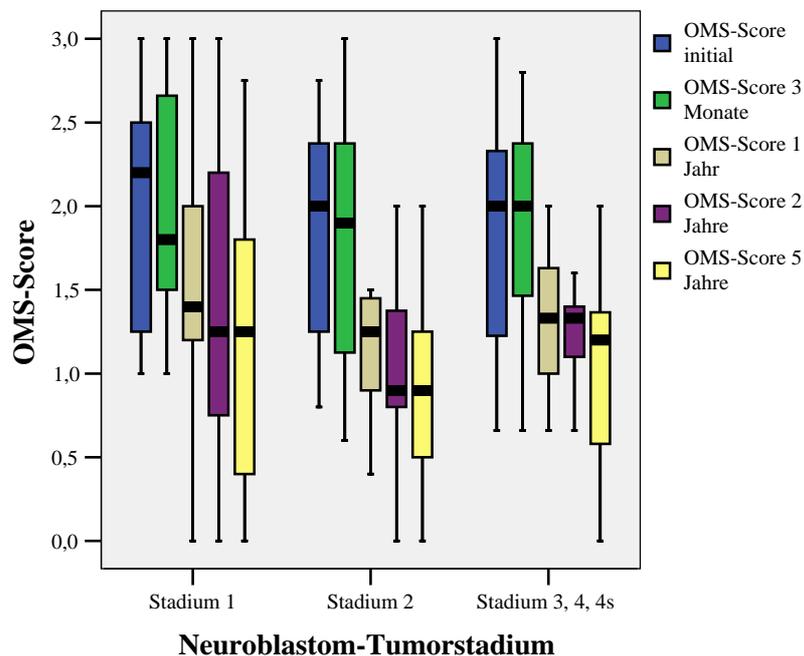


Abbildung 6: 5-Jahres Verlauf des OMS-Scores in Abhängigkeit des Neuroblastom-Tumorstadiums: Gruppe 1 = Tumorstadium 1 (n = 17), Gruppe 2 = Tumorstadium 2 (n = 12) sowie Gruppe 3 = Tumorstadium 3, 4 und 4s (n = 10). Der Patient mit dem unbekanntem Tumorstadium wurde nicht berücksichtigt. Der OMS-Score nimmt in allen 3 Gruppen im Zeitverlauf ab. Zwischen den Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied im OMS-Score-Verlauf verzeichnet werden (p = 0,588).

3.3.1. Tumorlokalisation

Bei 16 Patienten (39,0 %) war der Primärtumor im Thorax / Mediastinum lokalisiert. In 24 Fällen war der Primärtumor im Bereich des Abdomens lokalisiert, wobei in 10 Fällen (24,4 %) entlang der Mittellinie und in 14 Fällen (34,1 %) an den Nebennieren. Bei einem Patienten (2,4 %) lag der Primärtumor sowohl im Thorax / Mediastinum als auch im Abdomen entlang der Mittellinie. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose hatten 5 Patienten (12,2 %) bereits Metastasen, in 3 Fällen lagen Knochenmarkmetastasen vor, in einem Fall Lymphknotenmetastasen und ein Patient hatte sowohl Knochenmark- als auch Lymphknotenmetastasen. Diese fünf Patienten sind die Stadium 4 und 4S Patienten.

3.3.2. N-myc Amplifikation / Histologie

Alle 41 Patienten haben ein histologisch gesichertes Neuroblastom. Das Ergebnis der N-myc Untersuchung ist bei 26 Patienten bekannt. Lediglich ein einziger Patient weist eine N-myc Amplifikation auf, dies ist der Stadium 4s Patient. Alle anderen 25 Patienten haben keine N-myc Amplifikation. Bei den restlichen 15 Patienten ist die N-myc Amplifikation nicht bekannt beziehungsweise nicht bestimmt worden.

3.3.3. Tumormarker

Die Tumormarker wurden in unterschiedlichen Laboratorien bestimmt, daher sind verschiedene, laborspezifische Normwerte vorhanden. Im weiteren wird lediglich beschrieben, ob die Tumormarker im Normbereich oder pathologisch waren. Die initialen HVA Konzentrationen im 24-Stunden Sammelurin lagen bei 12 Patienten (29,3 %) im Normbereich, bei 7 Patienten (17,1 %) war der Wert pathologisch und bei den restlichen 22 Patienten (53,7 %) wurde der Wert nicht bestimmt bzw. waren keine Angaben aus den Unterlagen nachvollziehbar. Die initialen VMA Konzentrationen im 24-Stunden Sammelurin lagen bei 10 Patienten (24,4 %) im Normbereich, bei 9 Patienten (21,9 %) war der Wert pathologisch und bei den restlichen 22 Patienten (53,7 %) wurde der Wert nicht bestimmt bzw. waren keine Angaben aus den Unterlagen nachvollziehbar. Die HVA Werte im Serum waren bei 13 Patienten (31,7 %) im Normbereich, bei 5 Patienten (12,2 %) pathologisch und bei 23 Patienten (56,1 %) nicht durchgeführt oder keine Werte nachvollziehbar. Die VMA Werte im Serum waren zum Zeitpunkt der Tumordiagnose bei 11 Patienten (26,8 %) im Normbereich, bei 7 Patienten (17,1 %) pathologisch und bei 23 Patienten (56,1 %) nicht durchgeführt worden bzw. nicht aus den Krankenakten ersichtlich. Das LDH war bei 20 Patienten (48,8 %) im Normbereich, bei 10 Patienten (24,4 %) pathologisch und bei 11 Patienten (26,8 %) ist kein Wert bekannt bzw. bestimmt worden. NSE war in 11 Fällen (26,8 %) initial im Normbereich, in 15 Fällen (36,6 %) pathologisch und in 15 Fällen (36,6 %) ist kein Wert bestimmt bzw. in den Unterlagen übermittelt worden. Ferritin war bei 22 Patienten (53,7 %) im Normbereich, lediglich bei 2 Patienten (4,9 %) pathologisch und ist bei 17 Patienten (41,5 %) nicht bestimmt worden. Die neuronalen Antikörper Anti-Ri und -Hu wurden bei 6 Patienten (14,6 %) bestimmt, diese waren alle negativ.

3.3.4. Tumorthherapie

Die Therapie des Neuroblastoms bestand bei allen 41 Patienten aus einer stadiengerechten OP und Tumorexstirpation. 25 Patienten (61 %) erhielten eine Chemotherapie, wobei diese bei allen Patienten als Tumorthherapie verabreicht wurde. Kein Patient hat aufgrund des OMS eine Chemotherapie erhalten. Die Art der Chemotherapie entsprach den jeweiligen Studienprotokollen, wonach die Patienten behandelt worden sind. 8 Patienten (19,5 %) erhielten eine Radiatio. Jeweils 2 Patienten (4,9%) erhielten im Rahmen der Tumorthherapie eine Knochenmarkstransplantation (MEGA) und eine mIBG-Therapie.

15 Patienten (36,6 %) erhielten im Rahmen der OMS-Therapie eine Immunglobulingabe und 21 Patienten (51,2 %) eine Glukokortikoidtherapie.

3.3.5. Tumoroutcome

Die mittlere Neuroblastom-Nachbeobachtungszeit (Follow up) beträgt $70,6 \pm 58,6$ Monate. Insgesamt konnten 18 Patienten über mehr als 5 Jahre retrospektiv erfasst werden. Drei Patienten sind früh verstorben, sie konnten nicht über einen längeren Zeitraum beobachtet werden. Bei den restlichen 20 Patienten ist erst in den letzten Jahren das OMS aufgetreten, zum Abschluss der Datenerfassung am 31.12.2002 waren diese Patienten noch keine 5 Jahre krank.

Insgesamt sind von den 41 Patienten vier verstorben (9,7 %). Berücksichtigt man die Patienten, die über 5 Jahre beobachtet werden konnten, ist aus dieser Gruppe ($n = 18$) ein Patient verstorben. Dies ergibt eine 5-Jahres-Überlebensrate von 94,4 % ($1 / 18$). Die Todesursache war in zwei Fällen ein Neuroblastom, in einem Fall ein Zweitmalignom (chronisch-myeloisch-monozytäre Leukämie) und in einem weiteren Fall eine schwere Pneumonie. Zum Abschluss der Datenerhebung waren zwei Patienten in Progression bezüglich des Tumorgeschehens.

3.4. OMS und Therapie

3.4.1. Therapiebeginn

Untersucht wurde die Zeit zwischen Diagnosestellung des OMS und Therapiebeginn. Als Therapie wurde die Gabe von Chemotherapeutika, Glukokortikoiden, ACTH, Immunglobulinen und die Plasmapherese gezählt. Es sei hier nochmals erwähnt, dass alle Patienten die Chemotherapie im Rahmen der Tumortherapie erhalten haben. Bei keinem Patienten war die Chemotherapie Bestandteil der OMS-Therapie. Insgesamt erhielten 38 Patienten (92,7 %) eine Therapie. Die initiale Therapie war in 18 Fällen (43,9 %) eine Chemotherapie, in 12 Fällen (29,3 %) eine Glukokortikoid-Therapie, in 2 Fällen (4,9 %) eine ACTH-Therapie, 12 Patienten (29,3 %) erhielten Immunglobuline und 1 Patient (2,4 %) erhielt eine Plasmapherese. Sieben Patienten (17,1 %) erhielten bereits initial eine Kombinationstherapie. Diese bestand in 3 Fällen (7,3 %) aus der Gabe von Immunglobulinen und Glukokortikoiden, in 2 Fällen (4,9 %) aus der Gabe von Immunglobulinen und Chemotherapie und jeweils einmal (2,4 %) die Kombination aus ACTH und Chemotherapie und einmal (2,4 %) die Kombination von Immunglobulinen und Plasmapherese. Bei 3 Patienten (7,3 %) wurde gar keine Therapie durchgeführt.

Die mittlere Zeit zwischen der Diagnosesicherung des OMS und Therapiebeginn betrug $2,8 \pm 2,7$ Monate. In der Abbildung 7 wurden die Patienten in drei Gruppen unterteilt. Dabei wurde der neurologische Verlauf für die Patienten mit einem umgehenden Therapiebeginn, also gleich nach Diagnosesicherung oder ein Monat später ($n = 16$), getrennt von den Patienten mit einem Therapiebeginn 2 bis 4 Monate nach Diagnosesicherung ($n = 14$), sowie getrennt von den Patienten mit einem Therapiebeginn nach > 5 Monaten ($n = 11$, inkl. 3 Patienten ohne Therapie), untersucht. In allen 3 Gruppen nahm der OMS-Score im Zeitverlauf ab. Im Vergleich der OMS-Scores zwischen diesen 3 Gruppen konnte im 5-Jahres Verlauf kein signifikanter Unterschied vermerkt werden ($p = 0,549$).

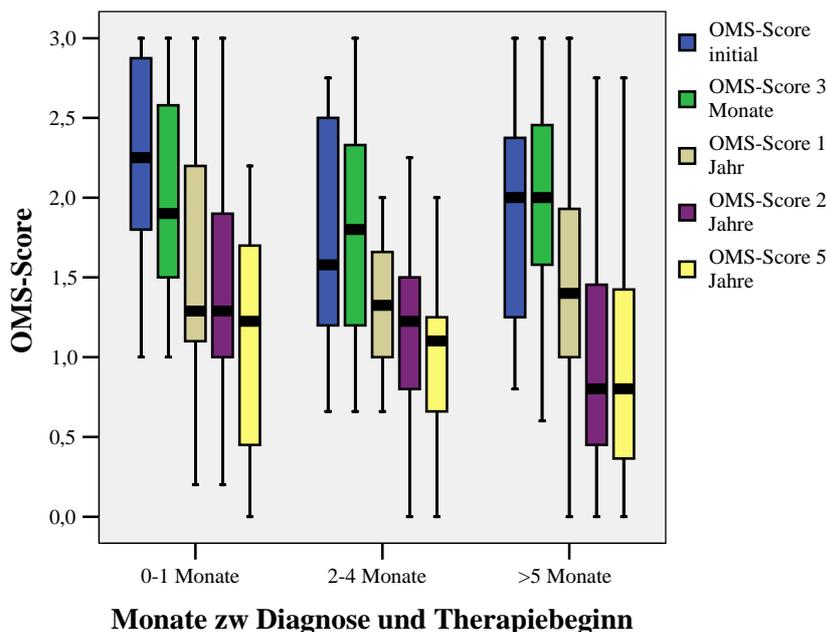


Abbildung 7: 5-Jahres Verlauf des OMS-Scores in Abhängigkeit vom Therapiebeginn. Gruppe 1 = Therapiebeginn 0-1 Monate (n = 16), Gruppe 2 = Therapiebeginn 2-4 Monate (n = 14) und Gruppe 3 = Therapiebeginn > 5 Monate (n = 11 inkl. 3 Patienten ohne Therapie) nach Diagnosesicherung des OMS. In allen 3 Gruppen nimmt der OMS-Score im Zeitverlauf ab, zwischen den 3 Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied verzeichnet werden (p = 0,549).

3.4.2. Therapie des Opsoklonus-Myoklonus-Syndroms

Insgesamt erhielten von den 41 Patienten 25 Patienten (61,0 %) eine Chemotherapie, 15 Patienten (36,6 %) eine Immunglobulingabe und 21 Patienten (51,2 %) eine Glukokortikoid- / ACTH-Therapie. Im folgenden werden nur diese 3 Therapien berücksichtigt. Eine Kombination dieser Therapien war bei mehreren Patienten der Fall, dies wird weiter unten näher beschrieben. Als weitere Therapien erhielten 8 Patienten (19,5 %) eine Radiatio, 2 Patienten (4,9 %) eine Plasmapherese, 2 Patienten (4,9 %) eine MEGA, 2 Patienten (4,9 %) eine mIBG und 1 Patient (2,4 %) eine Antikörpertherapie. Für jeden Patienten aus dem Gesamtkollektiv sind alle erhaltenen Therapien in der Gesamtdaten-Tabelle aufgelistet (siehe Anhang). Dies geschah unabhängig davon, ob es sich primär um eine Tumor- oder OMS-Therapie gehandelt hat.

3.4.2.1. Chemotherapie

Insgesamt erhielten 25 Patienten (61,0 %) im Rahmen der Tumorthherapie eine Chemotherapie. Diese wurde gemäß den jeweiligen Studienprotokollen der „Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie“ verabreicht. Bei keinem Patienten wurde die Chemotherapie aufgrund des OMS indiziert.

In der Abbildung 8 werden die neurologischen Verläufe des OMS gemäß dem OMS-Score für die Patienten mit bzw. ohne Chemotherapie dargestellt. Bei Patienten, die eine Chemotherapie erhalten haben, nimmt der OMS-Score im 5-Jahres Verlauf im signifikant ab ($p < 0,001$). Bei Patienten, die keine Chemotherapie erhalten haben, nimmt der OMS-Score im 5-Jahres Verlauf nicht signifikant ab ($p = 0,14$).

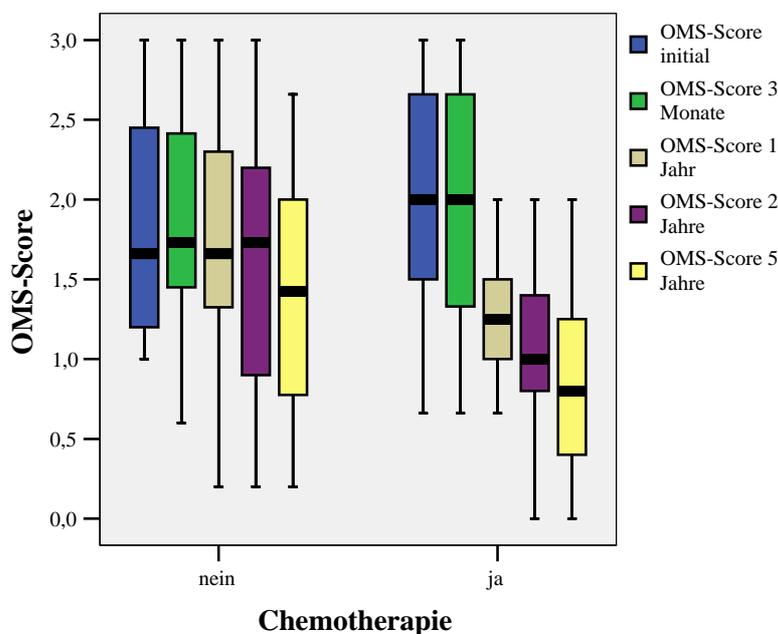


Abbildung 8: 5-Jahres Verlauf des OMS-Scores aller 41 Patienten in Abhängigkeit einer erhaltenen Chemotherapie im Rahmen der Tumorthherapie. Der OMS-Score nimmt bei Patienten mit Chemotherapie ($n = 25$) im 5-Jahres Verlauf signifikant ab ($p < 0,001$), im Gegensatz zu Patienten ohne Chemotherapie ($n = 16$), hier nimmt der OMS-Score im 5-Jahres Verlauf nicht signifikant ab ($p = 0,14$).

Die beiden Patientengruppen, also jene die eine Chemotherapie erhalten beziehungsweise nicht erhalten haben, wurden hinsichtlich einer unterschiedlichen Zusammensetzung untersucht. Die Daten sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Sowohl das Erkrankungsalter für das Neuroblastom (23,6 vs. 23,5 Monate) als auch das Erkrankungsalter für das OMS (20,9 vs. 22,6 Monate) war in beiden Gruppen in etwa gleich, ein signifikanter Unterschied konnte

nicht festgestellt werden ($p = 0,987$ bzw. $p = 0,672$). In beiden Gruppen überwogen leicht die Mädchen, ein signifikanter Unterschied in der Geschlechterverteilung konnte nicht verzeichnet werden (11 Jungs und 14 Mädchen in der Gruppe der chemotherapierten Patienten vs. 6 Jungs und 10 Mädchen in der Gruppe der nicht chemotherapierten Patienten, $p = 0,753$). Im Vergleich der Stadienverteilung des Neuroblastoms konnte zwischen beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,003$). Untersucht wurde auch das Tumoroutcome in beiden Therapiegruppen. Alle 4 verstorbenen Patienten waren in der Gruppe der chemotherapierten Patienten, hier ist kein statistisch signifikantes Ergebnis zu verzeichnen ($p = 0,143$), auch nicht im Vergleich der Zeitlücken zwischen Diagnose des OMS und Therapiebeginn (3,0 vs. 2,5 Monate, $p = 0,655$). Untersucht wurden beide Therapiegruppen hinsichtlich zusätzlicher Therapien, die die Patienten erhalten haben. In der Gruppe der chemotherapierten Patienten haben 10 Patienten (40 %) eine Kortikoid-Therapie und 6 Patienten (24 %) eine Immunglobulin-Therapie erhalten. In der Chemotherapie negativen Gruppe haben 11 Patienten (68,8 %) eine Glukokortikoid- und 9 Patienten (56,3 %) eine Immunglobulin-Therapie erhalten (Chemotherapie und Kortikoid-Therapie: $p = 0,111$ bzw. Chemotherapie und Immunglobulin-Therapie: $p = 0,051$)

Tabelle 6: Neuroblastom- und OMS-Eigenschaften in Abhängigkeit einer erhaltenen Chemotherapie

| | Chemotherapie erhalten (n=25) | keine Chemotherapie erhalten (n=16) | p |
|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|--------------|
| m/w (1) | 11m/14w | 6m/10w | 0,753 |
| Erkrankungsalter NB (2) | 23,6 ± 11,6 | 23,5 ± 10,8 | 0,987 |
| Erkrankungsalter OMS (3) | 20,9 ± 12,3 | 22,6 ± 10,8 | 0,672 |
| Tumorstadium | | | 0,003 |
| 1 | 24,0 % (6 / 25) | 68,8 % (11 / 16) | |
| 2 | 28,0 % (7 / 25) | 31,3 % (5 / 16) | |
| 3, 4 und 4s | 44,0 % (11 / 25) | 0 % (0 / 16) | |
| unbekannt | 4,0 % (1 / 25) | 0 % (0 / 16) | |
| Tumoroutcome (4) | 84,0 % (21 / 25) | 100 % (16 / 16) | 0,143 |
| Therapie (5) | | | |
| GK | 40,0 % (10 / 25) | 68,8 % (11 / 16) | 0,111 |
| IG | 24,0 % (6 / 25) | 56,3 % (9 / 16) | 0,051 |
| Lücke Diagnose/Therapie (6) | 3,0 ± 2,4 | 2,5 ± 3,1 | 0,655 |

(1) m = männlich, w = weiblich

(2) Erkrankungsalter Neuroblastom in Monaten: Mittelwert ± Standartabweichung

(3) Erkrankungsalter OMS in Monaten: Mittelwert ± Standartabweichung

(4) Tumoroutcome: Überlebensrate in %

(5) weitere Therapien: GK = Glukokortikoide, IG = Immunglobuline

(6) Zeit zwischen Diagnose OMS und Therapiebeginn in Monaten: Mittelwert ± Standartabweichung; in der Gruppe CHT- haben drei Patienten keine Therapie erhalten

Unterteilt man die Gruppe der chemotherapierten Patienten ($n = 25$) in zwei Subgruppen, eine die zusätzlich eine Glukokortikoid-Therapie erhalten hat ($n = 10$, 40 %) und eine zweite Subgruppe, die keine Glukokortikoid-Therapie erhalten hat ($n = 15$, 60 %), so kann man im 5-Jahres Verlauf keinen signifikanten Unterschied im OMS-Score zwischen beiden Subgruppen feststellen ($p = 0,156$, siehe Abbildung 9).

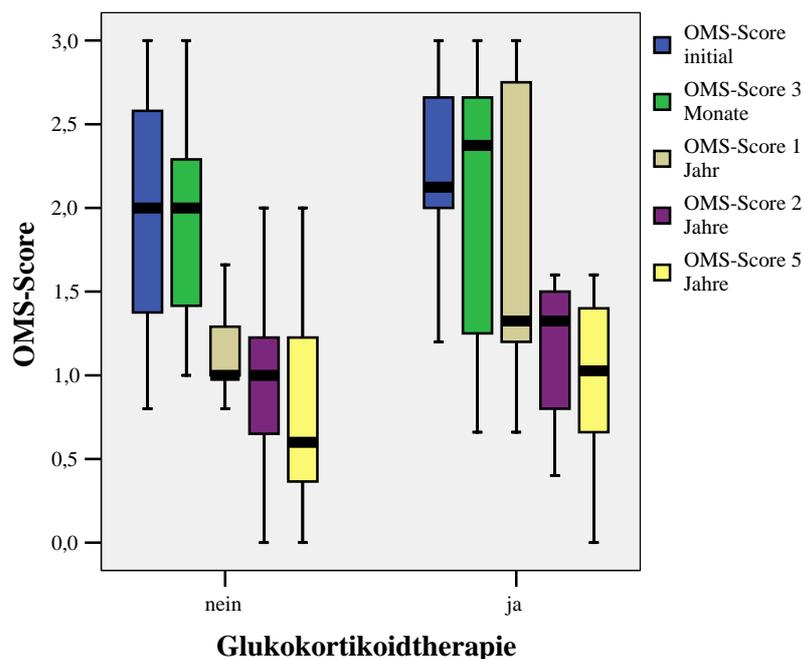


Abbildung 9: 5-Jahres Verlauf des OMS-Scores aller chemotherapierten Patienten ($n = 25$) in Abhängigkeit einer zusätzlichen Glukokortikoid-Therapie (Glukokortikoid-Therapie erhalten: $n = 10$, keine Glukokortikoid-Therapie erhalten: $n = 15$). In beiden Subgruppen verbessert sich der OMS-Scores im Zeitverlauf, jedoch unterscheidet sich der OMS-Score nicht signifikant zwischen beiden Gruppen ($p = 0,156$).

Vergleichbare Ergebnisse erhält man auch bei der Subgruppenanalyse chemotherapierter Patienten hinsichtlich einer zusätzlichen Immunglobulin-Therapie. Zwischen Patienten mit einer zusätzlichen Immunglobulin-Therapie ($n = 6$) und Patienten ohne einer Immunglobulin-Therapie ($n = 19$) konnte kein signifikanter Unterschied im 5-Jahres Verlauf der OMS-Scores festgestellt werden ($p = 0,975$).

3.4.2.2. Kortikoid-Therapie

Von den 41 Patienten erhielten 21 Patienten (51,2 %) eine Kortikoid-Therapie. Als Kortikoid-Therapie wurde die Gabe von Glukokortikoiden und die Gabe von ACTH zur Induktion der Kortikoidsynthese zusammengefasst, wobei in unserem Patientengut der Großteil der Patienten (18 / 21) Glukokortikoide erhielt. In den beiden Patientengruppen, also die Gruppe der 21 Patienten mit Kortikoid-Therapie (51,2 %) und die Gruppe der 20 Patienten (48,8 %) ohne Kortikoid-Therapie, wurde der neurologische Verlauf des OMS mittels OMS-Score über fünf Jahre beobachtet. In beiden Gruppen verbessert sich der OMS-Score im Zeitverlauf signifikant ($p = 0,029$ bei Patienten mit Kortikoid-Therapie vs. $p = 0,001$ bei Patienten ohne Kortikoid-Therapie). Zwischen den beiden Patientengruppen unterscheidet sich die Verbesserung des OMS-Scores im 5-Jahres Verlauf signifikant zu Gunsten der Patienten ohne Kortikoid-Therapie ($p = 0,012$, siehe Abbildung 10).

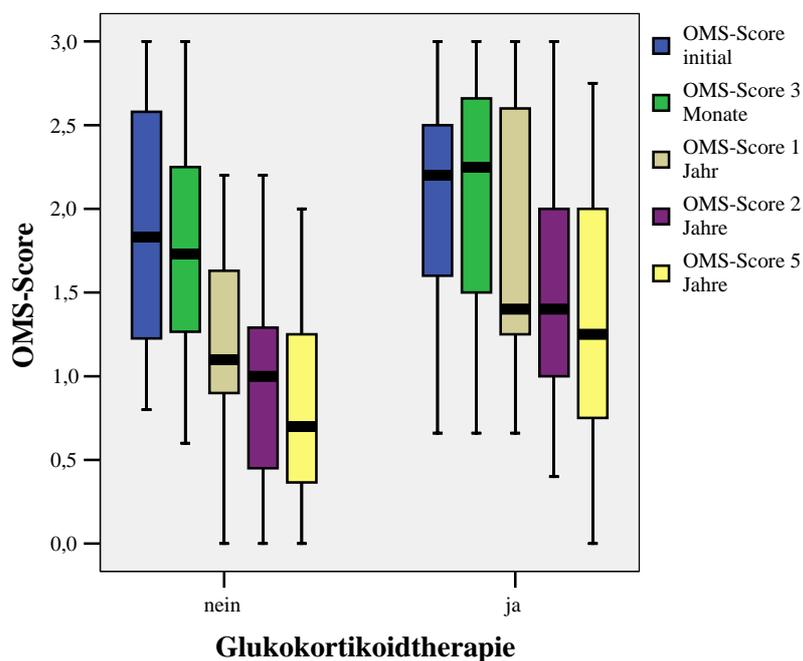


Abbildung 10: 5-Jahres Verlauf des OMS-Scores aller 41 Patienten in Abhängigkeit einer erhaltenen Kortikoid-Therapie (Kortikoid-Therapie erhalten: $n = 21$, keine Kortikoid-Therapie erhalten: $n = 20$). Der OMS-Score nimmt in beiden Gruppen im Zeitverlauf signifikant ab ($p = 0,029$ bei Patienten mit Kortikoid-Therapie und $p = 0,001$ bei Patienten ohne Kortikoid-Therapie).

Die beiden Patientengruppen, also jene die eine Kortikoid-Therapie erhalten bzw. nicht erhalten haben, wurden auf Unterschiede in der Zusammensetzung untersucht. Beide Gruppen wurden auf die Geschlechterverteilung, das Alter bei Erstdiagnose des Neuroblastoms und des OMS, die Stadienverteilung, das Tumoroutcome, die weiteren Therapien und die zeitliche Lücke zwischen Diagnose OMS und Therapiebeginn untersucht. Die Daten sind in Tabelle 7 zusammengefasst. Statistisch signifikant unterscheiden sich die beiden Gruppen nur hinsichtlich der zusätzlichen Immunglobulin-Therapie ($p = 0,009$). Hier haben 57,1 % ($n = 12$) der Patienten aus der Gruppe der Kortikoid-Therapie zusätzlich eine Immunglobulin-Therapie erhalten, wohingegen aus der Gruppe der Patienten ohne Kortikoid-Therapie nur 15% ($n = 3$) eine Immunglobulin-Therapie erhalten haben. Der mittlere OMS-Score in den beiden Subgruppen der Kortikoid-therapierten Patienten mit bzw. ohne zusätzlicher Immunglobulin-Therapie beträgt initial: 1,82 vs. 2,34, nach 3 Monaten: 1,86 vs. 2,14, nach 1 Jahr: 1,75 vs. 1,62, nach 2 Jahren: 1,49 vs. 1,5 sowie nach 5 Jahren: 1,11 vs. 0,72. Im 5 Jahres Verlauf konnte kein signifikanter Unterschied bzgl. des OMS-Scores zwischen diesen beiden Subgruppen festgestellt werden ($p = 0,349$, siehe Abbildung 11).

Tabelle 7: Neuroblastom- und OMS-Eigenschaften in Abhängigkeit einer erhaltenen Kortikoid-Therapie

| | Kortikoid-Therapie erhalten (n=21) | keine Kortikoid-Therapie erhalten (n=20) | p |
|-----------------------------|------------------------------------|--|--------------|
| m/w (1) | 8m/13w | 9m/11w | 0,756 |
| Erkrankungsalter NB (2) | 22,6 ± 10,7 | 24,5 ± 11,8 | 0,605 |
| Erkrankungsalter OMS (3) | 20,0 ± 10,7 | 23,2 ± 12,6 | 0,411 |
| Tumorstadium | | | 0,546 |
| 1 | 42,9 % (9 / 21) | 40,0 % (8 / 20) | |
| 2 | 33,3 % (7 / 21) | 25,0 % (5 / 20) | |
| 3, 4 und 4s | 23,8 % (5 / 21) | 30,0 % (6 / 20) | |
| unbekannt | 0 % (0 / 21) | 5,0 % (1 / 20) | |
| Tumoroutcome (4) | 90,5 % (19 / 21) | 90,0 % (18 / 20) | 1,0 |
| Therapie (5) | | | |
| CHT | 47,6 % (10 / 21) | 75,0 % (15 / 20) | 0,111 |
| IG | 57,1 % (12 / 21) | 15,0 % (3 / 20) | 0,009 |
| Lücke Diagnose/Therapie (6) | 2,5 ± 2,2 | 3,2 ± 3,1 | 0,468 |

(1) m = männlich, w = weiblich

(2) Erkrankungsalter Neuroblastom in Monaten: Mittelwert ± Standardabweichung

(3) Erkrankungsalter OMS in Monaten: Mittelwert ± Standardabweichung

(4) Tumoroutcome: Überlebensrate in %

(5) weitere Therapien: CHT = Chemotherapie, IG = Immunglobuline

(6) Zeit zwischen Diagnose OMS und Therapiebeginn in Monaten: Mittelwert ± Standardabweichung; in der Gruppe GK- haben drei Patienten keine Therapie erhalten

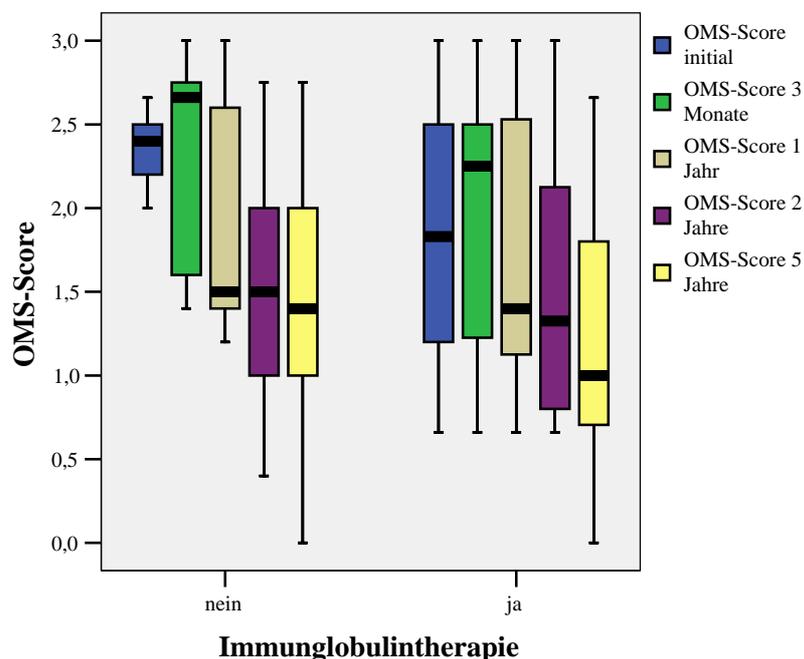


Abbildung 11: 5-Jahres Verlauf des OMS-Scores Kortikoid-therapierter Patienten ($n = 21$) in Abhängigkeit einer zusätzlichen Immunglobulintherapie (Immunglobulintherapie erhalten: $n = 12$, keine Immunglobulintherapie erhalten: $n = 9$). Der OMS-Score nimmt in beiden Gruppen im Zeitverlauf ab, zwischen den beiden Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,349$).

3.4.2.3. Immunglobulin-Therapie

Von den 41 OMS-Patienten erhielten 15 Patienten (36,6 %) eine Immunglobulin-Therapie. Abbildung 12 zeigt den neurologischen Verlauf in Form der Verbesserung des OMS-Scores für die 15 Patienten mit Immunglobulin-Therapie und die 26 Patienten (63,4 %) ohne Immunglobulin-Therapie. In beiden Gruppen nimmt der OMS-Score im Zeitverlauf signifikant ab ($p = 0,012$ bei Patienten mit Immunglobulin-Therapie sowie $p < 0,001$ bei Patienten ohne Immunglobulin-Therapie). Zwischen den beiden Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied im 5-Jahres Verlaufes des OMS-Scores verzeichnet werden ($p = 0,58$).

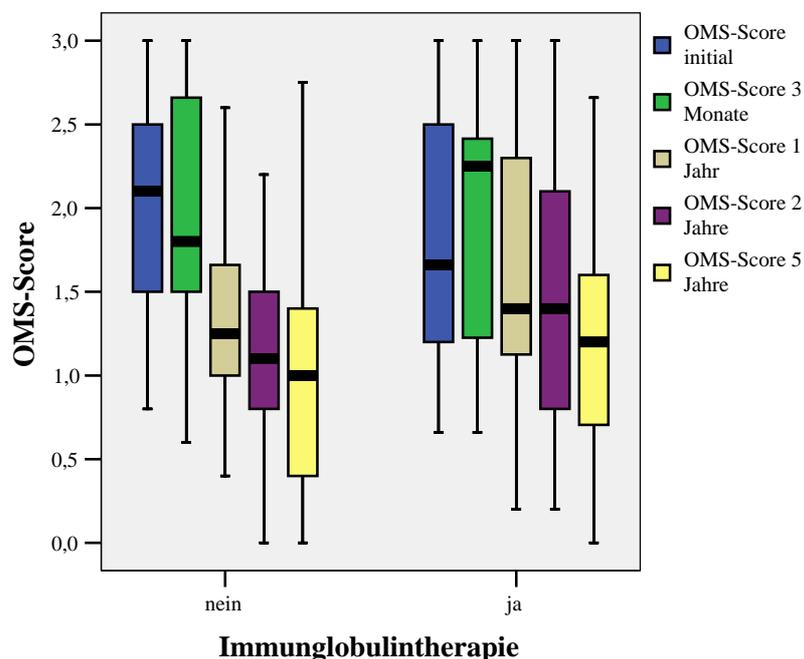


Abbildung 12: 5-Jahres Verlauf des OMS-Scores aller 41 Patienten in Abhängigkeit einer Immunglobulin-Therapie (Immunglobulin-Therapie erhalten: n = 15, keine Immunglobulin-Therapie erhalten: n = 26). Der OMS-Score nimmt in beiden Gruppen im Zeitverlauf signifikant ab ($p = 0,012$ bei Patienten mit Immunglobulin-Therapie erhalten und $p < 0,001$ bei Patienten ohne Immunglobulin-Therapie).

Die beiden Patientengruppen, also jene die eine Immunglobulin-Therapie erhalten beziehungsweise nicht erhalten haben, wurden auf Unterschiede in der Zusammensetzung untersucht. Beide Gruppen wurden auf die Geschlechterverteilung, das Alter bei Erstdiagnose des Neuroblastoms und des OMS, die Stadienverteilung, das Tumoroutcome, die weiteren Therapien und die zeitliche Lücke zwischen Diagnose OMS und Therapiebeginn untersucht. Die Daten sind in Tabelle 8 zusammengefasst. Lediglich bei der zusätzlichen Therapie mittels Chemotherapie oder Kortikoiden konnte ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Subgruppen festgestellt werden. So haben 80 % der Patienten (12 / 15) zusätzlich zur Immunglobulin-Therapie auch eine Kortikoid-Therapie erhalten, wohingegen in der Subgruppe ohne Immunglobulin-Therapie nur 34,6 % (9 / 26) eine Kortikoid-Therapie erhielten ($p = 0,009$). Desweiteren haben 40 % der Patienten (6 / 15) zusätzlich zur Immunglobulin-Therapie auch eine Chemotherapie erhalten, wohingegen in der Subgruppe ohne Immunglobulin-Therapie 73,1 % (19 / 26) eine Chemotherapie erhielten ($0,051$).

Tabelle 8: Unterschiede der Patientengruppen mit beziehungsweise ohne Immunglobulin-Therapie

| | Immunglobulin- Therapie erhalten (n=15) | keine Immunglobulin- Therapie erhalten (n=26) | p |
|-----------------------------|--|--|--------------|
| m/w (1) | 8m/7w | 9m/17w | 0,328 |
| Erkrankungsalter NB (2) | 25,7 ± 14,5 | 22,3 ± 8,7 | 0,371 |
| Erkrankungsalter OMS (3) | 22,7 ± 14,8 | 20,9 ± 9,5 | 0,638 |
| Tumorstadium | | | 0,937 |
| 1 | 40,0 % (6 / 15) | 42,3 % (11 / 26) | |
| 2 | 33,3 % (5 / 15) | 26,9 % (7 / 26) | |
| 3, 4 und 4s | 26,6 % (4 / 15) | 26,9 % (7 / 26) | |
| unbekannt | 0 % (0 / 15) | 3,8 % (1 / 26) | |
| Tumoroutcome (4) | 93,3 % (14 / 15) | 88,4 % (23 / 26) | 1,0 |
| Therapie (5) | | | |
| CHT | 40,0 % (6 / 15) | 73,1 % (19 / 26) | 0,051 |
| GK | 80,0 % (12 / 15) | 34,6 % (9 / 26) | 0,009 |
| Lücke Diagnose/Therapie (6) | 3,4 ± 3,1 | 2,4 ± 2,2 | 0,289 |

(1) m = männlich, w = weiblich

(2) Erkrankungsalter Neuroblastom in Monaten: Mittelwert ± Standardabweichung

(3) Erkrankungsalter OMS in Monaten: Mittelwert ± Standardabweichung

(4) Tumoroutcome: Überlebensrate in %

(5) weitere Therapien: CHT = Chemotherapie, GK = Glukokortikoide

(6) Zeit zwischen Diagnose OMS und Therapiebeginn in Monaten: Mittelwert ± Standardabweichung; in der Gruppe IG- haben drei Patienten keine Therapie erhalten

4. Diskussion

Das Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom ist eine seltene, teils idiopatische, teils paraneoplastische, neurologische Erkrankung, die sowohl bei Kindern, als auch bei Erwachsenen auftreten kann. Die Erkrankung wurde erstmals 1962 von Kinsbourne beschrieben. Die klassischen Symptome des OMS sind Opsoklonien, Myoklonien und Ataxien. Weitere Symptome, die alleine oder in Kombination auftreten können, sind hohe Irritabilität, Verhaltensauffälligkeiten und Sprach- und Sprechstörungen. Bis zu 3% der Kinder mit einem Neuroblastom erkranken am OMS. Neben akuten neurologischen Symptomen (Opsoklonien, Myoklonien, Ataxien) beklagen die Kinder vor allem Langzeitfolgen (z.B. Lernbehinderungen, Sprach-, Entwicklungs- und Verhaltensauffälligkeiten). Die Ätiologie ist vermutlich immunvermittelt, immunsuppressive Therapien können eine Linderung der OMS-Symptome bewirken.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 41 Kindern mit OMS und assoziiertem Neuroblastom retrospektiv ausgewertet. Zur Objektivierung der neurologischen Symptome wurde der OMS-Score entwickelt, dieser erfasst sowohl die Akut-, als auch die Langzeitsymptome.

Das mediane Erkrankungsalter der 41 in dieser Arbeit beschriebener Patienten liegt beim OMS bei 18 Monaten und beim Neuroblastom bei 19 Monaten und ist damit früher als im Gesamtkollektiv aller Neuroblastompatienten, deren medianes Erkrankungsalter liegt bei 2 Jahren. Unsere Daten werden auch von Russo et al. [2] bestätigt, das mediane Erkrankungsalter der von ihrer Arbeitsgruppe untersuchten 29 OMS-Patienten lag bei 18 Monaten. Die Geschlechterverteilung liegt bei unseren Patienten bei 41,5% männlichen vs. 58,5% weiblichen Patienten. Plantaz et al. [21] beschreibt unter seinen 21 untersuchten OMS-Patienten gar eine 2 zu 1 Verteilung zu Gunsten weiblicher Patienten. Diese unterschiedliche Geschlechterverteilung wird von Russo et al. [2] nicht bestätigt. Betrachtet man erneut das Gesamtkollektiv aller Neuroblastompatienten, so ist hier die Geschlechterverteilung ausgeglichen [51].

4.1. Onkologische Parameter

In der Literatur wird Patienten mit einem Neuroblastom und begleitendem OMS eine sehr gute Prognose hinsichtlich des Tumorleidens zugeschrieben [2, 3, 7, 8, 12]. In mehreren Studien konnte ein Tumorüberleben zwischen 90 und 100% bestätigt werden [3, 7, 9, 10, 41, 52]. Selbst Kinder mit einem Neuroblastom im fortgeschrittenen Stadium und OMS haben eine 2-Jahres-Überlebensrate von 71% [3]. Betrachtet man die 5-Jahres-Überlebensrate aller Neuroblastompatienten, so liegt diese zwischen 55 und 65% [3, 45, 53]. In unserem Kollektiv sind von 41 Patienten insgesamt vier verstorben: zwei am Neuroblastom, einer an einem Zweitmalignom und einer an einer Pneumonie. Dies ergibt eine Gesamtüberlebensrate von 90,2%. Berücksichtigt man die 18 Patienten, von denen ein Follow-up von mindestens 5 Jahren vorhanden ist, so ergibt sich eine 5-Jahres-Überlebensrate von 94,4%. Vergleichbar gutes Tumorüberleben berichten auch Russo et al., hier wird bei 29 Patienten mit einem Neuroblastom und OMS lediglich ein Todesfall beschrieben [2]. Die gleiche Arbeitsgruppe beschreibt auch eine Stadienverteilung zu Gunsten der lokalisierten Tumore. Das überwiegende Vorliegen lokalisierter Tumore bei Neuroblastom- und OMS-Patienten wurde bereits von Pranzatelli [19] berichtet und von anderen Studien bestätigt [3]. Auch in unserer Untersuchung konnten vergleichbare Ergebnisse gewonnen werden. So haben 41,5% der Patienten einen Tumor im INSS-Stadium 1, 29,2% haben einen Tumor im Stadium 2 und 24,4% haben einen Tumor in den fortgeschrittenen Stadien 3 und 4. Ein Patient hat das Tumorstadium 4s und von einem Patienten ist aufgrund mangelnder Daten das Tumorstadium nicht bekannt (je 2,4%). Damit haben über 70% unserer Patienten ein Tumor im Stadium 1 oder 2. Betrachtet man das Gesamtkollektiv aller Kinder mit einem Neuroblastom, so ist die Prognose Alters- und Stadienabhängig: je geringer das Alter bei Diagnose und je geringer das Tumorstadium, um so besser ist das 5-Jahres-Überleben [45]. Daher ist die gute Prognose der Neuroblastompatienten mit OMS möglicherweise auf diesen Faktor zurückzuführen. Dies wird auch von Russo et al. postuliert, die bei stadienkorrigierter Auswertung keinen Überlebensvorteil der Neuroblastompatienten mit OMS nachweisen konnten [2].

Patienten mit einem Neuroblastom, welches im Hals, Thorax oder Becken lokalisiert ist, haben ein besseres Outcome als jene Patienten, deren Neuroblastom im Abdomen lokalisiert ist. Das schlechteste Outcome haben diejenigen Patienten, deren Neuroblastom an der Nebenniere lokalisiert ist [54-56]. Altman und Baehner berichten, dass bei Patienten mit einem Neuroblastom und OMS der Tumor in 53% der Fälle extraabdominal lokalisiert ist [3].

Ähnlich ist die Tumorlokalisation von Russo et al. beschrieben worden [2]. Im Gegensatz dazu sind unsere Angaben eher vereinbar mit den Berichten der französischen Arbeitsgruppe um Plantaz et al. [21]. Diese berichten über einen Anteil von 66,6% an intraabdominal gelegenen Primärtumoren. In unserem Kollektiv lag der Anteil der intraabdominal gelegenen Primärtumoren bei 61%, wobei dieser in 34,1% der Gesamtfälle sogar an der Nebenniere lokalisiert war, in 26,8% der Gesamtfälle lag der Tumor vor allem entlang der Mittellinie. In der Literatur werden in großen Neuroblastom-Kollektiven lediglich bei 14% der Patienten die Primärtumoren extraabdominal beschrieben [57].

Die N-myc-Amplifikation ist ein wichtiger klinischer Prognosefaktor, das Fehlen dieser Gen-Amplifikation wird als prognostisch gut gewertet [2, 7, 11, 20, 21]. Die N-myc-Amplifikation ist vor allem mit fortgeschrittenen Tumoren und rascher Tumorprogression korreliert [58-60]. Die Häufigkeit der n-myc-Amplifikation bei OMS-Patienten im Vergleich zu Neuroblastompatienten ohne OMS wird kontrovers diskutiert. In einigen Studien hatten OMS-Patienten seltener eine N-myc-Amplifikation als Kontrollgruppen [11, 61]. Im Gegensatz dazu konnten Plantaz et al. keinen signifikanten Unterschied nachweisen [21]. In der Literatur sind vereinzelt OMS-Patienten mit einer N-myc-Amplifikation beschrieben worden, diese hatten alle eine schlechtere Prognose als OMS-Patienten ohne N-myc Amplifikation [11, 21, 62]. In unserem Patientenkollektiv ist von 26 Patienten eine N-myc Untersuchung bekannt, hiervon hatten 25 Patienten keine N-myc Amplifikation. Lediglich ein einziger Patient (3,8 %, 1 / 26) weist eine N-myc Amplifikation auf, dies ist der Stadium 4s Patient. Dieser Patient war zum Zeitpunkt der Datenerhebung aus onkologischer Sicht unauffällig und neurologisch beschwerdefrei. Die N-myc Amplifikation im Gesamtkollektiv aller Neuroblastompatienten ist stadienabhängig und liegt zwischen 11-30 % [45].

Ungefähr 95% aller Neuroblastompatienten haben erhöhte Werte von Katecholaminmetaboliten im Urin [63]. Die Häufigkeit pathologischer Werte korreliert mit dem Tumorstadium, im Urin werden 10-15% mehr pathologisch erhöhte Werte als im Serum gemessen [45]. In mehreren Studien sind diese Katecholaminmetaboliten im Urin auch bei den Patienten mit OMS und Neuroblastom untersucht worden. So beschrieb Koh et al. die initialen VMA-Werte im Urin in 60% der Fälle als erhöht, die HVA war in 10% der Fälle erhöht [7]. Senelick et al. beschrieb bei 47% der Patienten mit OMS und Neuroblastom eine erhöhte VMA Ausscheidung im Urin [34]. In unserer Studie sind von 19 Patienten die initialen HVA und VMA Konzentrationen im 24-Stunden Sammelurin bekannt. Die initiale

HVA im Urin war in unserem Kollektiv bei 36,8% der Patienten erhöht, die initiale VMA Konzentration war bei 47,4% der Patienten im Urin erhöht. Zu vergleichbarem Ergebnis gelang die Arbeitsgruppe um Plantaz, hier waren bei 43% der Patienten die initialen Katecholaminmetaboliten im Urin erhöht gewesen [21].

Ferritin in war in unserem Kollektiv bei 2 von 22 Patienten und damit in 8,3% der Fälle erhöht. Im Patientenkollektiv von Koh et al. war bei allen 10 Patienten das Ferritin im Normbereich [7]. Der Vollständigkeit halber sollen hier auch die Ergebnisse der weiteren Tumormarker nochmals genannt werden. Diese Tumormarker sind die Konzentrationen der HVA im Serum, der VMA im Serum, der LDH und der NSE. Die initialen HVA- und VMA-Konzentrationen im Serum waren in unserem Kollektiv bei 18 Patienten bekannt und waren in 27,8% (HVA) bzw. 38,9% (VMA) der Fälle initial erhöht und damit pathologisch. Die LDH war in 33,3% der Fälle initial erhöht und die NSE in 57,7%. In der Literatur fehlen in vergleichbaren Studien Angaben zu diesen weiteren Tumormarkern bei Kindern mit Neuroblastom und OMS [2, 7, 11, 20, 21, 36].

Die Ursache des OMS ist weitgehend unbekannt. Es ist vor allem ein paraneoplastisches Phänomen bei Patienten mit einem Lymphom, Bronchial-, Mamma- oder Ovarialkarzinom. Bisherige Untersuchungen konnten keinen für das OMS typischen Antikörper nachweisen [64], es konnten jedoch antineuronale und vereinzelt antimitochondriale Antikörper nachgewiesen werden [25, 65, 66]. Korfei et al. untersuchten Antikörper bei Kindern mit OMS mit und ohne assoziiertem Neuroblastom sowie bei Kindern mit Neuroblastom ohne OMS. Dabei wurden bei allen Kindern mit OMS IgG-Antikörper gegen intrazelluläre und oberflächenbindende Antigene gefunden, wohingegen diese Antikörper bei Kindern ohne OMS kaum nachweisbar waren. Zudem konnten Korfei et al. einen erhöhten antiproliferativen und zytotoxischen Effekt dieser Antikörper auf Neuroblastomzellen nachweisen [66]. In unserem Patientenkollektiv sind bei 6 Patienten die neuronalen Antikörper anti-Yo, anti-Ri und anti-Hu bestimmt worden, diese waren alle negativ. Ein weiterer Hinweis auf eine immunvermittelte Pathogenese der Erkrankung ist eine erhöhte B-Zell-Antwort im Liquor von OMS-Patienten. Die Anzahl der B-Zellen im Liquor können ein möglicher Marker für die Aktivität des OMS sein, da B-Zellen mit dem Schweregrad und der Dauer des OMS korrelieren, unabhängig von einer vorab verabreichten Chemo- oder Immuno-Therapie [32]. Auch immunhistochemisch zeigte sich in Ganglioneuroblastomen von OMS-Patienten eine Anzahl- und Größen-mäßig vermehrte Lymphozyteninfiltration im Tumor [20, 67].

4.2. Verlauf des OMS

Wir entwickelten einen Score (OMS-Score), um die neurologischen Akut- und Langzeitsymptome des OMS sowie deren Ausprägung und Verläufe zu objektivieren. Hierzu wurde der OMS-Score in Anlehnung an den Score modifiziert, der im Rahmen des OMS-Workshops in Genua 2004 erstellt worden ist [23].

Der OMS-Score erfasst die neurologischen Symptome und Merkmale des OMS: Opsoklonien, Ataxie, Lernbehinderung, Sprach- und Verhaltensauffälligkeiten. Diese fünf Symptomgruppen wurden chronologisch untersucht. Die Symptome wurden in ihrer initialen Ausprägung und im Verlauf nach 3 Monaten, nach 1 Jahr, nach 2 Jahren und nach 5 Jahren ausgewertet. Der OMS-Score erfasst somit sowohl die neurologischen Akut- als auch alle Langzeitsymptome. Um gezielter die Akut- und Langzeitsymptome zu untersuchen und zu bewerten, wurde eine Subauswertung sowohl für die Akut-, als auch für die Langzeitsymptome aus dem OMS-Score vorgenommen. Anhand des OMS-Scores konnten wir für jeden einzelnen Patienten objektiv die neurologischen Symptome des OMS beschreiben. Der OMS-Score ermöglicht zudem eine objektive intra- und interindividuelle Verlaufskontrolle der neurologischen Symptome.

Der OMS-Score aller 41 Patienten fällt im Verlauf über den gesamten Beobachtungszeitraum von 5 Jahren signifikant ab ($p < 0,001$). Es erfolgt somit eine stete Besserung aller neurologischen Beschwerden im Zeitverlauf. In der Literatur wird eine Besserung der gesamten neurologischen Entwicklung im Zeitverlauf von fast allen Autoren bestätigt, auf die einzelnen Arbeiten wird weiter unten näher eingegangen.

Ein weiteres Ziel unserer Arbeit ist es jedoch auch gewesen, die neurologische Entwicklung getrennt nach Akut- und Langzeitsymptomen zu untersuchen. Betrachtet man bei allen Patienten den Verlauf des Scores nur für die Akutsymptome (Opsoklonus, Myoklonus und Ataxie), so nimmt dieser Score im 5-Jahres Verlauf signifikant ab ($p < 0,001$). Das heisst, dass diese Akutsymptome im Zeitverlauf in ihrer Ausprägung milder werden oder gar nicht mehr vorhanden sind. In der Literatur beschreiben die wenigsten Autoren die neurologische Entwicklung getrennt nach den einzelnen neurologischen Symptomen. In den Arbeiten, in denen ebenfalls die Akutsymptome analog zu unseren Untersuchungen ausgewertet wurden, konnten ähnlich gute neurologische Verläufe für diese Symptome beobachtet werden. Neun der Patienten aus der Arbeit von Telander et al. hatten ein Follow-up kleiner drei Jahre, hier

hatten nach 12 Monaten noch 4 Patienten neurologische Symptome in Form von Opsoklonien, Myoklonien oder Ataxien, nach 24 Monaten waren es noch 2 Patienten und nach 36 Monaten hatte nur noch ein Patient cerebelläre Symptome. Die 8 Patienten mit einem Follow-up von mindestens 4 Jahren waren alle symptomfrei [12]. Ähnliche Ergebnisse berichten Koh et al., hier hatten nur 2 von 10 Patienten postoperativ noch nach 41 beziehungsweise 51 Monaten neurologische Symptome in Form von Opsoklonien, Myoklonien oder Ataxien [7]. Russo et al. beschreiben bei 11 von 29 Patienten persistierende Opsoklonien oder Myoklonien bei einem medianen Follow-up von 3 Jahren, 9 Patienten hatten eine komplette neurologische Remission [2].

Betrachtet man in unserer Arbeit während der neurologischen Entwicklung nur die Langzeitsymptome (Sprachprobleme, Lernbehinderungen und Verhaltensauffälligkeiten), so nimmt dieser Score im 5-Jahres Verlauf nicht signifikant ab (0,128). Der Score für die Langzeitsymptome zeigt jedoch eine Tendenz zur Besserung, dieser Effekt könnte evtl. bei einer höheren Fallzahl statistisch signifikant sein. Bei vorliegenden Daten muss jedoch davon ausgegangen werden, dass sich die Langzeitsymptome im Zeitverlauf nicht signifikant verbessern. Eine Vielzahl an Autoren berichten über persistierende neurologische Spätfolgen. Die meisten Autoren unterscheiden nicht strikt zwischen neurologischer und allgemeiner Entwicklung. In diesen Studien wird wenig auf die motorische, sprachliche und kognitive Langzeitentwicklung eingegangen. Es wird jedoch von vielen Autoren mehr oder minder beiläufig berichtet, dass viele Kinder neurologische Langzeitprobleme inklusive Defizite in der geistigen und körperlichen Entwicklung aufweisen [8, 12, 34]. Koh et al. berichten zum Beispiel, dass unter den beschriebenen 10 Patienten nur ein einziger eine komplett unauffällige Entwicklung hat. Alle weiteren Patienten haben kognitive und neurologische Entwicklungsdefizite sowie Sprach- und Verhaltensauffälligkeiten unterschiedlicher Ausprägung [7]. Russo et al. beschreiben bei 20 von 29 Patienten (69%) persistierende neurologische Symptome, unter anderem in der Sprachentwicklung, in der motorischen Entwicklung, sowie kognitive Defizite und Verhaltensauffälligkeiten. Leider wird auf die Ausprägung dieser Symptome sowie deren zeitlichen Verlauf nicht näher eingegangen. Es wird jedoch erwähnt, dass die meisten Patienten eine Kombination der oben erwähnten neurologischen Defizite hatten und dass diese Symptome zu einer signifikanten Einschränkung der Lebensqualität führten. Wie diese Daten erfasst wurden, wird nicht näher erläutert [2]. Vergleichbare Ergebnisse liefern auch Rudnick et al. und Plantaz et al., hier haben bis zu 63% der Patienten Probleme mit der Sprachentwicklung oder der motorischen

oder kognitiven Entwicklung [11, 21]. Über deutlich bessere Ergebnisse berichtet hingegen eine italienische Studie über 15 Kinder mit einem OMS und assoziiertem Neuroblastom. Bei einem medianen Follow-up von 78 Monaten werden lediglich bei 3 von 13 lebenden Patienten neurologische Spätsymptome berichtet. Diese sind in einem Fall eine persistierende Ataxie und in zwei Fällen eine kognitive Entwicklungsverzögerung [20]. Ein Vergleich der Ergebnisse aus anderen Arbeitsgruppen mit unseren Ergebnissen über den neurologischen Verlauf der Langzeitsymptome fällt schwer, da in den meisten Arbeiten die Beschreibung der Symptome in Ausprägung und Verlauf nur spärlich und uneinheitlich ist. Wir konnten am bisher größten Patientenkollektiv zeigen, dass die Langzeitsymptome im 5-Jahres Verlauf eine Tendenz zur Besserung zeigen, wenn auch nicht signifikant, was evtl. durch eine zu geringe Fallzahl bedingt sein kann.

Wir untersuchten auch den Einfluss des Erkrankungsalters der Kinder am OMS auf die neurologische Entwicklung. Hierzu unterteilten wir die Patienten in fallzahlmäßig etwa drei gleich große Altersgruppen: Erkrankungsalter 0-14 Monate, 15-24 Monate und älter als 25 Monate. Wir konnten altersunabhängig in allen 3 Gruppen eine Verbesserung des OMS-Scores im 5-Jahres Verlauf nachweisen. Auffällig ist aber der Unterschied zwischen den Altersgruppen, hier konnten wir einen signifikant niedrigeren OMS-Score bei älteren Patienten feststellen. Wir konnten am bisher größten Patientenkollektiv zeigen, dass jüngere Patienten (Erkrankungsalter 0-14 Monate) einen initial und im 5-Jahres Verlauf höheren OMS-Score als Kinder aus der Altersgruppe 15-24 Monate und als Kinder älter als 25 Monate haben. Die Tumorstadienverteilung war in allen drei Altersgruppen vergleichbar. In der Literatur wird die Rolle des Erkrankungsalters am OMS hinsichtlich der neurologischen Entwicklung kontrovers diskutiert. Einige Studien berichten, dass ältere Patienten ein besseres neurologisches Outcome haben, vermutlich aufgrund einer bei Krankheitsbeginn bereits voll entwickelten motorischen und kognitiven Leistung [11, 68]. In anderen Studien wird Gegenteiliges behauptet. So berichten Bataller et al. über neurologische Spätschäden in Form von Ataxien oder persistierenden Opsoklonien vor allem bei älteren Patienten mit einem idiopathischen OMS [36]. In der gleichen Arbeit werden 14 Erwachsene Patienten mit einem paraneoplastischen OMS beschrieben, hier waren 3 Patienten neurologisch unauffällig, 6 Patienten hatten leichte Spätschäden in Form einer milden Ataxie und 5 Patienten sind an der Folge der Enzephalopathie verstorben. Welcher Art diese Enzephalopathie genau war wird nicht erläutert, ebenso wenig weitere neurologische Symptome wie etwa Sprachveränderungen, Verhaltensauffälligkeiten oder kognitive Defizite. Bataller vertritt die

Ansicht, dass Patienten mit einem paraneoplastischen OMS eine weniger ausgeprägte neurologische Symptomatik aufweisen als Patienten mit einem idiopathischen OMS. Plantaz et al. konnten bei 21 Kinder mit einem OMS und Neuroblastom keine Korrelation zwischen dem neurologischen Outcome und dem Diagnosealter nachweisen [21]. Aufgrund der inhomogenen Datenlage müssen weitere, prospektive Studien mit möglichst größeren Patientenkollektiven folgen, um die altersabhängige neurologische Entwicklung zu untersuchen.

Wir haben den 5-Jahres Verlauf des OMS-Scores auch in Abhängigkeit des Symptoms „Opsoklonus“ untersucht. Hier konnten wir zeigen, dass bei 10 Kindern trotz vorliegen anderer neurologischer Symptome und eines Neuroblastoms zu keinem Zeitpunkt ein Opsoklonus aufgetreten ist. Wir konnten erstmals nachweisen, dass diese Kinder initial und im Verlauf eine signifikant bessere neurologische Entwicklung als Kinder mit Opsoklonien haben (5-Jahres Verlauf des OMS-Scores: $p < 0,001$). Dieser Unterschied ist weniger ein Effekt der OMS-Score-Berechnung, denn in die Berechnung des OMS-Scores geht auch das Symptom Opsoklonus einher, vielmehr fällt auf, dass Patienten ohne Opsoklonien signifikant seltener Myoklonien aufweisen und damit neurologisch leichter betroffen sind. Zudem sind OMS-Patienten ohne Opsoklonien älter, und ältere Patienten haben altersbedingt einen signifikant besseren 5-Jahres Verlauf des OMS-Scores (siehe oben). Das Auftreten eines Opsoklonus und der damit verbundene ausgeprägtere neurologische Befall könnte ein Hinweis eine besonders schwere Ausprägung der Kleinhirnstörung sein. In der Literatur wurde die neurologische Entwicklung bisher noch nicht in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Opsoklonien untersucht.

Eine weitere Fragestellung unserer Arbeit war die neurologische Entwicklung in Abhängigkeit vom Neuroblastom-Tumorstadium. Hierzu untersuchten wir die neurologische Entwicklung für Patienten im Stadium 1 getrennt von Patienten im Stadium 2 und getrennt von Patienten in höheren Tumorstadien (3 und 4). Wir konnten zeigen, dass in allen drei Gruppen eine Verbesserung des OMS-Scores vorliegt und dass die Verbesserung des OMS-Scores unabhängig vom Tumorstadium stattfindet ($p = 0,588$). In der Literatur wurde neurologische Entwicklung in Abhängigkeit vom Tumorstadium bisher nicht untersucht.

4.3. OMS-Therapie

Die Therapie des idiopathischen und paraneoplastischen OMS erfolgt überwiegend mit immunsuppressiven oder immunmodulatorischen Substanzen, wobei die Medikation meist über mehrere Monate verabreicht wird. Berichtet wird von Rückbildungen der neurologischen Symptome unter der Therapie mittels Kortikosteroiden und/oder ACTH [2, 7, 11, 20, 21, 36]. Ebenso werden Immunglobuline, entweder in Alleingabe oder in Kombination mit Kortikosteroiden, verabreicht [10, 41, 44]. Es wird vermutet, dass die Chemotherapie im Rahmen der Neuroblastom-Therapie eine günstige Wirkung auf das begleitende OMS hat [2]. In der Literatur werden aber auch Spontanremissionen beschrieben [36].

In unserem Patientekollektiv erhielten insgesamt 38 Patienten (92,7 %) eine Therapie des OMS. Von den insgesamt 41 Patienten erhielten 25 Patienten (61,0 %) eine Chemotherapie im Rahmen der Neuroblastom-Therapie, 15 Patienten (36,6 %) eine Immunglobulingabe und 21 Patienten (51,2 %) eine Glukokortikoid- / ACTH-Therapie. Ein Großteil der Patienten erhielt eine Kombination aus diesen Therapien. Weitere Therapien (z.B. Radiatio, Plasmapherese, mIBG, Antikörpertherapie, usw.), die einige Patienten erhalten haben, werden wegen der geringen Fallzahl nicht weiter berücksichtigt.

Ein umgehender Therapiebeginn nach Diagnose des OMS lässt die Vermutung zu, zu einem besseren neurologischen Outcome zu führen, sei es durch mildere Beschwerden oder auch eine kürzere Symptombdauer. Um den Effekt der Zeitlücke zwischen Diagnose des OMS und Therapiebeginn auf das neurologische Outcome zu untersuchen, unterteilten wir unser Patientekollektiv in etwa fallzahlmäßig drei Gruppen: Therapiebeginn unmittelbar oder 1 Monat nach Diagnosesicherung, 2-4 Monate und mehr als 5 Monate nach Diagnose des OMS. In allen 3 Gruppen nahm der OMS-Score im 5-Jahres Verlauf ab, es konnte jedoch kein signifikanter Unterschied bzgl. des OMS-Scores zwischen den 3 Gruppen gesichtet werden ($p = 0,549$). Wir konnten zeigen, dass der neurologische Verlauf unabhängig vom Therapiebeginn ist. In der Literatur wurde diese Fragestellung bisher nicht untersucht. Lediglich Rudnick et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen der initialen Reaktion der neurologischen Symptomatik auf eine Therapie und den neurologischen Langzeitschäden: sie konnten keinen Zusammenhang feststellen [11].

In unserem Kollektiv erhielten 25 Patienten (61,0 %) im Rahmen der Tumorthherapie eine Chemotherapie, wobei bei keinem Patienten die Chemotherapie aufgrund des OMS indiziert wurde. Während bei Patienten ohne Chemotherapie der OMS-Score im 5-Jahres Verlauf nicht statistisch signifikant abfällt ($p = 0,14$), ist bei Patienten mit Chemotherapie die Verbesserung des OMS-Scores im gleichen Zeitraum statistisch signifikant ($p < 0,001$). Zur genaueren Deutung dieser unterschiedlichen neurologischen Entwicklung wurden die beiden Patientengruppen auf eine unterschiedlichen Zusammensetzung hin untersucht. Während die Gruppen hinsichtlich des Erkrankungsalters am Neuroblastom und am OMS, hinsichtlich der Geschlechterverteilung und den zusätzlich erhaltenen Therapien (Kortikoid- und Immunglobulin-Therapien) homogen sind, unterscheiden sich die beiden Gruppen lediglich bzgl. der Tumorstadienverteilung signifikant untereinander. Patienten, die eine Chemotherapie erhalten haben, haben signifikant höhere Tumorstadien ($p = 0,003$). Dieser Unterschied ist jedoch fraglich relevant, da wir keinen Einfluss der Tumorstadien auf den Verlauf des OMS-Scores feststellen konnten (siehe oben). In der Literatur wird die Rolle der Chemotherapie in Bezug auf das neurologische Outcome kontrovers diskutiert. Eine Studie beschrieb 29 Patienten, wovon 10 Patienten eine Chemotherapie erhielten. Diese erbrachte einen Benefit bezüglich des neurologischen Outcomes: alle 10 chemotherapierten Patienten hatten eine rückläufige neurologische Symptomatik, 6 wurden sogar beschwerdefrei. Von den anderen 19 Patienten ohne Chemotherapie hatten lediglich 8 Patienten eine rückläufige neurologische Symptomatik und insgesamt wurden nur 3 Patienten neurologisch unauffällig. Als weitere Therapieoption wurde die intravenöse Gabe von IgG beschrieben. 6 Patienten erhielten diese Therapie, worunter 2 Patienten eine komplette neurologische Remission aufwiesen, allerdings erhielten diese beiden Patienten auch eine Chemotherapie [2]. Andere Ergebnisse zeigen Rudnick et al. Hier erhielten 9 von 21 Patienten eine Chemotherapie, davon hatten wiederum 7 eine Besserung der neurologischen Symptomatik. Im Vergleich zu den anderen 14 Patienten ohne Chemotherapie konnte jedoch kein signifikanter Unterschied bezüglich der neurologischen Entwicklung festgestellt werden [11]. Auch in der französischen Arbeitsgruppe um Plantaz, in der insgesamt 9 von 21 Patienten eine Chemotherapie erhalten haben, konnte kein Vorteil für die Chemotherapie in Bezug auf die neurologische Entwicklung gezeigt werden [21].

Eine Kortikoid-Therapie erhielten in unserem Kollektiv insgesamt 21 Patienten (51,2 %). Als Kortikoid-Therapie wurde die Gabe von Glukokortikoiden und die Gabe von ACTH zur Induktion der Kortikoidsynthese zusammengefasst, wobei in unserem Patientengut 85,7 % der

Patienten (18 / 21) Glukokortikoide erhielt. In beiden Patientengruppen, also der Gruppe der 21 Patienten mit Kortikoid-Therapie und der Gruppe der 20 Patienten ohne Kortikoid-Therapie, nahm der OMS-Score im 5-Jahres Verlauf signifikant ab ($p = 0,029$ vs. $p = 0,001$), jedoch unterscheidet sich der OMS-Scores signifikant zwischen den beiden Patientengruppen zu Gunsten der Patienten ohne Kortikoid-Therapie ($p = 0,012$). Dies lässt sich dadurch erklären, dass Patienten mit initial ausgeprägteren neurologischen Beschwerden bzw. höherem OMS-Score eher eine Kortikoid-Therapie indiziert bekommen und erhalten haben. Nach Erhalt der Kortikoid-Therapie ist die neurologische Symptomatik zwar ebenfalls rückläufig und der OMS-Score fällt, jedoch ist dieser meist höher als bei Patienten ohne Kortikoid-Therapie. Wir untersuchten die Patientengruppen mit bzw. ohne Kortikoid-Therapie auf eine etwa inomogene Zusammensetzung, die möglicherweise den Effekt der unterschiedlichen OMS-Scores erklären könnte. Beide Patientengruppen unterscheiden sich jedoch nicht signifikant hinsichtlich der Geschlechterverteilung, des Erkrankungsalters am OMS oder Neuroblastom, der Tumorstadienverteilung, dem Tumorüberleben, der Zeitlücke zwischen Diagnose und Therapiebeginn und einer zusätzlich erhaltenen Chemotherapie. Lediglich bzgl. einer zusätzlich erhaltenen Immunglobulin-Therapie konnte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden: Patienten mit einer Kortikoid-Therapie haben signifikant häufiger auch eine Immunglobulin-Therapie erhalten. Dies deutet ebenfalls auf die initial und im Verlauf ausgeprägteren neurologischen Beschwerden und damit Ursache der höheren OMS-Scores bei Patienten mit Kortikoid-Therapie hin. In der Literatur werden fast einheitlich die Vorteile der Kortikoid-Therapie auf die neurologische Entwicklung von allen Autoren bestätigt [7, 11, 21]. Es sei nochmals erwähnt, dass im anglo-amerikanischen Raum überwiegend ACTH verabreicht wird, wohingegen in den meisten zentraleuropäischen Kliniken primär Kortikosteroide aufgrund des geringeren Nebenwirkungsprofils gegeben werden. Bataller et al. haben unter anderem auch 10 idiopathische OMS Fälle in ihrer Arbeit beschrieben. Auch bei diesen Patienten zeigte sich nach der Therapie mit Kortikosteroiden und/oder IgG ein rascherer Rückgang der neurologischen Symptome als bei den nicht therapierten Patienten. Dies ist vor allem deswegen beachtenswert, da Patienten mit idiopathischem OMS keine Tumortherapie im Sinne einer Operation oder Chemotherapie erhalten haben [36].

Von den 41 OMS-Patienten in unserem Kollektiv erhielten 15 Patienten (36,6 %) eine Immunglobulin-Therapie. Der OMS-Scores nimmt sowohl für die 15 Patienten mit Immunglobulin-Therapie und die 26 Patienten ohne Immunglobulin-Therapie im 5-Jahres

Verlauf signifikant ab ($p = 0,012$ vs. $p < 0,001$). Zwischen den beiden Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied im 5-Jahres Verlaufes des OMS-Scores verzeichnet werden ($p = 0,58$). Wir untersuchten auch hier die Patientengruppen auf eine unterschiedliche Zusammensetzung und konnten bis auf einen signifikanten Unterschied bzgl. einem zusätzlichen Erhalt einer Kortikoid-Therapie (siehe oben) keinen Unterschied feststellen. Somit scheinen die Patienten in unserem Kollektiv nicht von einer Immunglobulin-Therapie zu profitieren. In der Literatur wird zwar der günstige Effekt der Immunglobulin-Therapie auf die neurologische Entwicklung mehrfach beschrieben [2, 11, 21], allerdings sind Immunglobuline fast immer in Kombination mit weiteren Therapeutika, allen voran Kortikoiden und Chemotherapeutika, verabreicht worden. Zudem waren in allen anderen Arbeiten die Patientenkollektive deutlich kleiner.

Wir haben in dieser Arbeit die neurologische Entwicklung von Patienten mit OMS und assoziiertem Neuroblastom in Abhängigkeit von Tumoreigenschaften und der angewandten Therapie am bisher größten Patientenkollektiv beschrieben. Bis zum heutigen Zeitpunkt gab es keine systematische Arbeit, die gezielt die neurologische Langzeitentwicklung dieser Patienten untersuchte. Anhand des OMS-Scores konnten wir für jeden einzelnen Patienten die neurologischen Symptome des OMS sowohl für die Akut- als auch für die Langzeitsymptomatik objektivieren. Der OMS-Score ermöglichte zudem eine objektive intra- und interindividuelle Verlaufskontrolle der neurologischen Symptome. Anhand der Unterteilung unseres Patientenkollektives in Subgruppen konnten wir das neurologische Outcome in Abhängigkeit von Tumoreigenschaften und erhaltenen Therapien beschreiben. Wir konnten zeigen, dass der OMS-Score sich über den Zeitraum von 5 Jahren signifikant verbessert, v.a. die Akutsymptome. Zudem stellten wir fest, dass die neurologische Entwicklung abhängig vom Erkrankungsalter der Kinder ist. Ältere Kinder haben einen signifikant niedrigeren OMS-Score. Dieser Effekt liegt möglicherweise daran, dass das Gehirn in der frühen Phase vulnerabler ist. Wir konnten erstmals die prognostische Rolle der Opsoklonien beschreiben: Kinder, die initial oder im Verlauf Opsoklonien hatten, hatten signifikant häufiger Myoklonien sowie einen signifikant schlechteren OMS-Score. Der Therapiebeginn nach Diagnosestellung des OMS und das Neuroblastom-Tumorstadium hingegen haben keinen Einfluss auf den OMS-Score bzw. die neurologische Entwicklung. Auch konnten wir am bisher größten Patientenkollektiv die Rolle der einzelnen Therapien auf die neurologische Entwicklung näher beschreiben. Patienten, die eine Chemotherapie erhalten haben, verbessern sich im Gegensatz zu Patienten ohne Chemotherapie signifikant im 5-

Jahres Verlauf. Die Immunglobulin-Therapie hat keinen signifikanten Effekt auf den 5-Jahres Verlauf des OMS-Score. Patienten, die eine Kortikoid-Therapie erhalten haben, haben einen signifikant höheren OMS-Score als Patienten, die keine Kortikoid-Therapie erhalten haben. Hier konnten wir den Benefit der Kortikoid-Therapie bestätigen, da sich bei diesen Patienten trotz initial erhöhtem OMS-Score der Score unter Kortikoid-Therapie im 5-Jahres Verlauf signifikant verbesserte. Patienten mit einer Kortikoid- oder Immunglobulin-Therapie erhielten zudem diese signifikant häufiger in Kombination mit der anderen.

5. Zusammenfassung / Summary

5.1. Zusammenfassung

Das Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom (OMS) ist eine seltene, teils idiopatische, teils paraneoplastische, neurologische Erkrankung. Bis zu 3% der Kinder mit einem Neuroblastom erkranken am OMS. Neben akuten neurologischen Symptomen (Opsoklonien, Myoklonien, Ataxien) beklagen die Kinder vor allem Langzeitfolgen (z.B. Lernbehinderungen, Sprach-, Entwicklungs- und Verhaltensauffälligkeiten) Aufgrund des Ansprechens auf immunsuppressive Therapien und dem Nachweis von Autoantikörpern wird eine Autoimmunpathogenese angenommen. Ziel dieser Studie ist es, den neurologischen Verlauf und das neurologische Outcome von Kindern mit einem Neuroblastom und assoziiertem OMS zu beschreiben und in Abhängigkeit von Tumoreigenschaften und den erhaltenen Therapien zu untersuchen.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 41 Kindern mit OMS und assoziiertem Neuroblastom retrospektiv ausgewertet. Dabei wurden alle Patienten erfasst, die im Rahmen der Deutschen Neuroblastomstudie beginnend mit den 70er Jahren bis 31.12.2002 gemeldet wurden. Zur Objektivierung der neurologischen Symptome wurde der OMS-Score entwickelt, dieser erfasst sowohl die Akutsymptome (z.B. Opsoklonien, Myoklonien und Ataxien) als auch die Langzeitsymptome (z.B. Lernbehinderungen, Sprach-, Entwicklungs- und Verhaltensauffälligkeiten). Der OMS-Score wurde für jeden einzelnen Patienten für die Symptome initial sowie deren Verlauf nach 3 Monaten, 1, 2 und 5 Jahren bestimmt. Ausgewertet wurden neben dem neurologischen Outcome das Tumoroutcome sowie die erhaltenen Therapien.

Der OMS-Score nimmt über den Zeitraum von 5 Jahren signifikant ab ($p < 0,001$). Hierbei zeigt sich dass Akutsymptome sich über den Zeitraum von 5 Jahren signifikant bessern ($p < 0,001$), nicht jedoch die Langzeitsymptome ($p = 0,128$). Der 5-Jahres Verlauf des OMS-Scores ist abhängig vom Erkrankungsalter, ältere Kinder haben einen signifikant niedrigeren OMS-Score ($p = 0,016$). Kinder, die initial oder im Verlauf Opsoklonien hatten (75,6%), hatten signifikant häufiger Myoklonien ($p = 0,005$) sowie einen signifikant schlechteren OMS-Score ($p < 0,001$), der sich jedoch auch im 5-Jahres Verlauf besserte. Ein umgehender Therapiebeginn nach Diagnosestellung des OMS hat gegenüber einem Therapiebeginn nach mehreren Monaten keinen signifikanten Einfluss auf den OMS-Score ($p = 0,549$). Das

Neuroblastom-Tumorstadium hat keinen signifikanten Einfluss auf den 5-Jahres Verlauf des OMS-Scores ($p = 0,588$). Insgesamt erhielten von den 41 Patienten 25 Patienten (61,0%) eine Chemotherapie im Rahmen der Tumorthherapie, 15 Patienten (36,6%) eine Immunglobulin-Therapie und 21 Patienten (51,2%) eine Kortikoid-Therapie. Bei chemotherapierten Patienten verbessert sich der OMS-Score im 5-Jahres Verlauf signifikant ($p < 0,001$), wohingegen bei nicht-chemotherapierten Patienten sich der OMS-Score im gleichen Zeitraum nicht signifikant verbessert ($p = 0,14$). Chemotherapierte Patienten haben signifikant höhere Tumorstadien ($p = 0,003$). Patienten, die eine Kortikoid-Therapie erhalten haben, haben einen signifikant höheren OMS-Score als Patienten, die keine Kortikoid-Therapie erhalten haben ($p = 0,012$), allerdings verbessert sich der OMS-Score in beiden Gruppen im 5-Jahres Verlauf signifikant ($p = 0,029$ bzw. $p = 0,001$). Patienten mit oder ohne Immunglobulin-Therapie unterscheiden sich nicht signifikant hinsichtlich des OMS-Scores ($p = 0,58$), in beiden Gruppen nimmt der OMS-Score im 5-Jahres Verlauf signifikant ab ($p = 0,012$ und $p < 0,001$). Patienten mit einer Kortikoid- oder Immunglobulin-Therapie erhielten diese signifikant häufiger in Kombination mit der anderen ($p = 0,009$).

Wir haben in dieser Arbeit die neurologische Entwicklung von OMS-Patienten mit assoziiertem Neuroblastom in Abhängigkeit von Tumoreigenschaften und der angewandten Therapie am bisher größten Patientenkollektiv beschrieben. Wir konnten zeigen, dass sich die Akutsymptome im Gegensatz zu den Langzeitsymptomen im Zeitverlauf deutlich bessern. Die neurologische Symptomatik und Entwicklung ist altersabhängig, ältere Kinder haben einen niedrigeren OMS-Score. Kinder mit Opsoklonien haben eine ausgeprägtere neurologische Symptomatik, Opsoklonien treten gehäuft in Kombination mit Myoklonien auf. Wir konnten zudem zeigen, dass der Zeitpunkt des Therapiebeginns nach Diagnosesicherung des OMS keinen Einfluss auf die neurologische Entwicklung hat. Der 5-Jahres Verlauf des OMS-Scores verbessert sich in allen Therapiegruppen im Zeitverlauf signifikant, lediglich bei Patienten ohne Chemotherapie tritt keine Verbesserung des OMS-Scores im 5-Jahres Verlauf ab. Patienten, die eine Kortikoidtherapie erhalten haben, haben eine ausgeprägtere neurologische Symptomatik. Diese Patienten haben zudem häufiger eine Immunglobulingabe erhalten.

5.2. Summary

Opsoclonus-myoclonus syndrome (OMS) is a rare idiopathic or paraneoplastic neurological disease in childhood, affecting 2-3% of children with neuroblastoma. OMS is characterized by acute onset of rapid and chaotic eye movements, myoclonic jerking of the limb and trunk, ataxia, speech delay, motor delay, behavioral problems and cognitive deficits. The etiology of this condition is thought to be immune mediated, immunosuppressive therapies may ameliorate the acute symptoms. The aim was to describe neurologic outcome in children with neuroblastoma and OMS relating to prognostic factors and treatment of neuroblastoma.

A retrospective data collection was performed on 41 children diagnosed with neuroblastoma and opsoclonus-myoclonus until 2002 from German Pediatric Oncology Study Group. An OMS-Score was evaluated to objectify the neurologic symptoms and outcome. The OMS-Score records the acute symptoms (opsoclonies, myoclonies, ataxia) and long term symptoms (speech delay, motor delay, behavioral problems and cognitive deficits) of OMS at diagnosis and after 3, 12, 24 and 60 months of follow-up for each patient. Correlation between OMS-Score and clinical and biological patient as well as neuroblastoma characteristics was performed.

The OMS-Score decreased significantly after 5 years follow-up ($p < 0,001$). In contrast to the long term symptoms of OMS, the acute symptoms decreased significantly ($p < 0,001$). Developing of OMS-Score depends from patients age at diagnosis, older children showed a significant lower OMS-Score ($p = 0,016$). Children with opsoclonies (75,6 %) showed frequently myoclonies ($p = 0,005$) and higher OMS-Scores ($p < 0,001$). The time between diagnosis and start of therapy had no effect on OMS-Score ($p = 0,549$), also the neuroblastoma stage ($p = 0,588$). 25 patients (61,0 %) received a chemotherapy as part of their neuroblastoma treatment, 15 patients (36,6 %) received an immunotherapy and 21 patients (51,2 %) received a corticoidtherapy. Patients with chemotherapy showed in contrast to patients without chemotherapy a significantly lower OMS-Score after 5 years follow up ($p < 0,001$ and $p = 0,14$ respectively). Immunotherapy showed no effect on the OMS-Score ($p = 0,58$ respectively). Patients with corticoidtherapy had significantly higher OMS-Scores than patients without corticoidtherapy ($p = 0,012$), in both subgroups the OMS-Score was after 5 years follow up significantly lower ($p = 0,029$ and $p = 0,001$ respectively).

We showed on until today's largest patient collective the neurologic long term effects of patients with OMS and neuroblastoma. Our data show, that acute symptoms of OMS

decreased significantly in contrast to long term symptoms. Neurologic affection depends on patients age at diagnosis, older children showed a lower affection. Children with opsoclonies deplore frequently myoclonies and had a higher neurological affection. Neurological development is independent from stage of neuroblastoma, time between diagnosis and start of therapy and independent from received immunotherapy. Patients with received chemotherapy showed in contrast to patients without chemotherapy a significantly lower OMS-Score after 5 years follow up. Patients with corticoidtherapy showed higher neurological affection and received frequently immunotherapy.

6. Literaturverzeichnis

1. Kinsbourne, M., *Myoclonic encephalopathy of infants*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1962. **25**: p. 271-276.
2. Russo, C., et al., *Long-term neurologic outcome in children with opsoclonus-myoclonus associated with neuroblastoma: a report from the Pediatric Oncology Group*. Med Pediatr Oncol, 1997. **28**(4): p. 284-8.
3. Altman, A.J. and R.L. Baehner, *Favorable prognosis for survival in children with coincident opso-myoclonus and neuroblastoma*. Cancer, 1976. **37**(2): p. 846-52.
4. Boltshauser, E., T. Deonna, and H.R. Hirt, *Myoclonic encephalopathy of infants or "dancing eyes syndrome". Report of 7 cases with long-term follow-up and review of the literature (cases with and without neuroblastoma)*. Helv Paediatr Acta, 1979. **34**(2): p. 119-33.
5. Brandt, S., et al., *Encephalopathia myoclonica infantilis (Kinsbourne) and neuroblastoma in children. A report of three cases*. Dev Med Child Neurol, 1974. **16**(3): p. 286-94.
6. Janss, A., et al., *Opsoclonus/myoclonus: paraneoplastic syndrome of neuroblastoma*. Med Pediatr Oncol, 1996. **26**(4): p. 272-9.
7. Koh, P.S., et al., *Long-term outcome in children with opsoclonus-myoclonus and ataxia and coincident neuroblastoma*. J Pediatr, 1994. **125**(5 Pt 1): p. 712-6.
8. Mitchell, W.G. and S.R. Snodgrass, *Opsoclonus-ataxia due to childhood neural crest tumors: a chronic neurologic syndrome*. J Child Neurol, 1990. **5**(2): p. 153-8.
9. Nickerson, B.G. and J.J. Hutter, Jr., *Opsomyoclonus and neuroblastoma. Response to ACTH*. Clin Pediatr (Phila), 1979. **18**(7): p. 446-8.
10. Petruzzi, M.J. and P.A. de Alarcon, *Neuroblastoma-associated opsoclonus-myoclonus treated with intravenously administered immune globulin G*. J Pediatr, 1995. **127**(2): p. 328-9.
11. Rudnick, E., et al., *Opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome in neuroblastoma: clinical outcome and antineuronal antibodies-a report from the Children's Cancer Group Study*. Med Pediatr Oncol, 2001. **36**(6): p. 612-22.
12. Telander, R.L., W.A. Smithson, and R.V. Groover, *Clinical outcome in children with acute cerebellar encephalopathy and neuroblastoma*. J Pediatr Surg, 1989. **24**(1): p. 11-4; Discussion 14.
13. Leigh, R. and D. Zee, *The neurology of eye movements*. New York: oxford University Press, 1999. **3rd ed.**
14. Pschyrembel, *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*. de Gruyter, 1998. **258**.

15. Caviness, J.N., et al., *The movement disorder of adult opsoclonus*. *Mov Disord*, 1995. **10**(1): p. 22-7.
16. Anderson, N.E., et al., *Opsoclonus, myoclonus, ataxia, and encephalopathy in adults with cancer: a distinct paraneoplastic syndrome*. *Medicine (Baltimore)*, 1988. **67**(2): p. 100-9.
17. Kuban, K.C., et al., *Syndrome of opsoclonus-myoclonus caused by Coxsackie B3 infection*. *Ann Neurol*, 1983. **13**(1): p. 69-71.
18. De Luca, S., et al., *Opsoclonus-myoclonus syndrome as a paraneoplastic manifestation of renal cell carcinoma. a case report and review of the literature*. *Urol Int*, 2002. **68**(3): p. 206-8.
19. Pranzatelli, M.R., *The neurobiology of the opsoclonus-myoclonus syndrome*. *Clin Neuropharmacol*, 1992. **15**(3): p. 186-228.
20. Gambini, C., et al., *Neuroblastic tumors associated with opsoclonus-myoclonus syndrome: histological, immunohistochemical and molecular features of 15 Italian cases*. *Virchows Arch*, 2003. **442**(6): p. 555-62.
21. Plantaz, D., et al., *Opsoclonus-myoclonus syndrome associated with non-metastatic neuroblastoma. Long-term survival. Study of the French Society of Pediatric Oncologists*. *Arch Pediatr*, 2000. **7**(6): p. 621-8.
22. Salomon, G. and A. Chutorian, *Opsoclonus an occult neuroblastoma*. *N Engl J Med*, 1968(279): p. 475-7.
23. Matthay, K.K., et al., *Opsoclonus myoclonus syndrome in neuroblastoma a report from a workshop on the dancing eyes syndrome at the advances in neuroblastoma meeting in Genoa, Italy, 2004*. *Cancer Lett*, 2005. **228**(1-2): p. 275-82.
24. Pohl, K.R., J. Pritchard, and J. Wilson, *Neurological sequelae of the dancing eye syndrome*. *Eur J Pediatr*, 1996. **155**(3): p. 237-44.
25. Blaes, F., et al., *Surface-binding autoantibodies to cerebellar neurons in opsoclonus syndrome*. *Ann Neurol*, 2005. **58**(2): p. 313-7.
26. Ross, A.T. and W. Zeman, *Opsoclonus, occult carcinoma, and chemical pathology in dentate nuclei*. *Arch Neurol*, 1967. **17**(5): p. 546-51.
27. Ellenberger, C., Jr., J.F. Campa, and M.G. Netsky, *Opsoclonus and parenchymatous degeneration of the cerebellum. The cerebellar origin of an abnormal ocular movement*. *Neurology*, 1968. **18**(11): p. 1041-6.
28. Furneaux, H.M., et al., *Selective expression of Purkinje-cell antigens in tumor tissue from patients with paraneoplastic cerebellar degeneration*. *N Engl J Med*, 1990. **322**(26): p. 1844-51.
29. Bray, P.F., et al., *The coincidence of neuroblastoma and acute cerebellar encephalopathy*. *J Pediatr*, 1969. **75**(6): p. 983-90.

30. Moe, P.G. and G. Nellhaus, *Infantile polymyoclonia-opsoclonus syndrome and neural crest tumors*. Neurology, 1970. **20**(8): p. 756-64.
31. Ziter, F.A., P.F. Bray, and P.A. Cancilla, *Neuropathologic findings in a patient with neuroblastoma and myoclonic encephalopathy*. Arch Neurol, 1979. **36**(1): p. 51.
32. Pranzatelli, M.R., et al., *CSF B-cell expansion in opsoclonus-myoclonus syndrome: a biomarker of disease activity*. Mov Disord, 2004. **19**(7): p. 770-7.
33. Pranzatelli, M.R., et al., *Immunologic and clinical responses to rituximab in a child with opsoclonus-myoclonus syndrome*. Pediatrics, 2005. **115**(1): p. e115-9.
34. Senelick, R.C., et al., *Neuroblastoma and myoclonic encephalopathy: two cases and a review of the literature*. J Pediatr Surg, 1973. **8**(5): p. 623-32.
35. Luque, F.A., et al., *Anti-Ri: an antibody associated with paraneoplastic opsoclonus and breast cancer*. Ann Neurol, 1991. **29**(3): p. 241-51.
36. Bataller, L., et al., *Clinical outcome in adult onset idiopathic or paraneoplastic opsoclonus-myoclonus*. Brain, 2001. **124**(Pt 2): p. 437-43.
37. Jongen, J.L., et al., *Anti-Ri positive opsoclonus-myoclonus-ataxia in ovarian duct cancer*. J Neurol, 1998. **245**(10): p. 691-2.
38. Dropcho, E. and R. Payne, *Paraneoplastic opsoclonus-myoclonus. Association with medullary thyroid carcinoma and review of the literature*. Arch Neurol, 1986. **43**: p. 410-5.
39. Ducrocq, X., et al., *Paraneoplastic opsoclonus-myoclonus syndrome revealing T-cell lymphoma*. Presse Med, 1999. **28**(7): p. 330-3.
40. Dalmau, J., et al., *The expression of the Hu (paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy) antigen in human normal and tumor tissues*. Am J Pathol, 1992. **141**(4): p. 881-6.
41. Fisher, P.G., D.S. Wechsler, and H.S. Singer, *Anti-Hu antibody in a neuroblastoma-associated paraneoplastic syndrome*. Pediatr Neurol, 1994. **10**(4): p. 309-12.
42. Connolly, A.M., et al., *Serum autoantibodies in childhood opsoclonus-myoclonus syndrome: an analysis of antigenic targets in neural tissues*. J Pediatr, 1997. **130**(6): p. 878-84.
43. Noetzel, M.J., et al., *Anti-neurofilament protein antibodies in opsoclonus-myoclonus*. J Neuroimmunol, 1987. **15**(2): p. 137-45.
44. Veneselli, E., et al., *Effect of steroid and high-dose immunoglobulin therapy on opsoclonus-myoclonus syndrome occurring in neuroblastoma*. Med Pediatr Oncol, 1998. **30**(1): p. 15-7.
45. Berthold, F. and B. Hero, *Neuroblastomstudie NB 97*. Studienprotokoll, 1998.
46. Hughes, M., H.B. Marsden, and M.K. Palmer, *Histologic patterns of neuroblastoma related to prognosis and clinical staging*. Cancer, 1974. **34**(5): p. 1706-11.

47. Brodeur, G.M., *Molecular basis for heterogeneity in human neuroblastomas*. Eur J Cancer, 1995. **31A**(4): p. 505-10.
48. Brodeur, G.M., et al., *Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment*. J Clin Oncol, 1993. **11**(8): p. 1466-77.
49. Christiansen, H., et al., *Comparison of DNA aneuploidy, chromosome 1 abnormalities, MYCN amplification and CD44 expression as prognostic factors in neuroblastoma*. Eur J Cancer, 1995. **31A**(4): p. 541-4.
50. Matthay, K.K., et al., *Opsoclonus myoclonus syndrome in neuroblastoma a report from a workshop on the dancing eyes syndrome at the advances in neuroblastoma meeting in Genoa, Italy, 2004*, in *Cancer Lett*. 2005. p. 275-82.
51. Rubie, H., et al., *N-Myc gene amplification is a major prognostic factor in localized neuroblastoma: results of the French NBL 90 study*. Neuroblastoma Study Group of the Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique. J Clin Oncol, 1997. **15**(3): p. 1171-82.
52. Pranzatelli, M.R., *The immunopharmacology of the opsoclonus-myoclonus syndrome*. Clin Neuropharmacol, 1996. **19**(1): p. 1-47.
53. Bernstein, M.L., et al., *A population-based study of neuroblastoma incidence, survival, and mortality in North America*. J Clin Oncol, 1992. **10**(2): p. 323-9.
54. Coldman, A.J., et al., *Neuroblastoma: influence of age at diagnosis, stage, tumor site, and sex on prognosis*. Cancer, 1980. **46**(8): p. 1896-1901.
55. Filler, R.M., et al., *Favorable outlook for children with mediastinal neuroblastoma*. J Pediatr Surg, 1972. **7**(2): p. 136-43.
56. Oppedal, B.R., et al., *Prognostic factors in neuroblastoma. Clinical, histopathologic, and immunohistochemical features and DNA ploidy in relation to prognosis*. Cancer, 1988. **62**(4): p. 772-80.
57. Jaffe, N., *Neuroblastoma: review of the literature and an examination of factors contributing to its enigmatic charcter*. Cancer Treat Rev, 1976. **3**(2): p. 61-82.
58. Brodeur, G.M., et al., *Amplification of N-myc in untreated human neuroblastomas correlates with advanced disease stage*. Science, 1984. **224**(4653): p. 1121-4.
59. Schwab, M., et al., *Enhanced expression of the human gene N-myc consequent to amplification of DNA may contribute to malignant progression of neuroblastoma*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1984. **81**(15): p. 4940-4.
60. Seeger, R.C., et al., *Association of multiple copies of the N-myc oncogene with rapid progression of neuroblastomas*. N Engl J Med, 1985. **313**(18): p. 1111-6.
61. Cohn, S.L., et al., *Single copies of the N-myc oncogene in neuroblastomas from children presenting with the syndrome of opsoclonus-myoclonus*. Cancer, 1988. **62**(4): p. 723-6.

62. Hiyama, E., et al., *Poor outcome in patients with advanced stage neuroblastoma and coincident opsomyoclonus syndrome*. Cancer, 1994. **74**(6): p. 1821-6.
63. Laug, W.E., et al., *Initial urinary catecholamine metabolite concentrations and prognosis in neuroblastoma*. Pediatrics, 1978. **62**(1): p. 77-83.
64. Bataller, L., et al., *Autoantigen diversity in the opsoclonus-myoclonus syndrome*. Ann Neurol, 2003. **53**(3): p. 347-53.
65. Blaes, F., et al., *Adult paraneoplastic opsoclonus-myoclonus syndrome associated with antimitochondrial autoantibodies*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2003. **74**(11): p. 1595-6.
66. Korfei, M., et al., *Functional characterisation of autoantibodies from patients with pediatric opsoclonus-myoclonus-syndrome*. J Neuroimmunol, 2005. **170**(1-2): p. 150-7.
67. Cooper, R., et al., *Opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome in neuroblastoma: histopathologic features-a report from the Children's Cancer Group*. Med Pediatr Oncol, 2001. **36**(6): p. 623-9.
68. Papero, P.H., et al., *Neurobehavioral and psychosocial functioning of children with opsoclonus-myoclonus syndrome*. Dev Med Child Neurol, 1995. **37**(10): p. 915-32.

Anhang

Tabelle mit Gesamtdaten

| Pat NR | SEX (1) | INS (2) | Erkr. alter NB (3) | Erkr. alter OMS (3) | Follow up OMS (3) | TH-Beginn (4) | Primär-TH (5) | OMS-Score Initial (6) | OMS-Score 3 Monate (6) | OMS-Score 1 Jahr (6) | OMS-Score 2Jahre (6) | OMS-Score 5Jahre (6) | CT (7) | RT (8) | IG (9) | GK (10) | PP (11) | MEGA (12) | MIBG (13) |
|--------|---------|---------|--------------------|---------------------|-------------------|---------------|---------------|-----------------------|------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------|--------|--------|---------|---------|-----------|-----------|
| 1 | M | 1 | 15 | 14 | 111 | 3 | CT | 2,5 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2 | W | 1 | 19 | 18 | 20 | k | | 3 | 1,66 | 1,66 | 1,25 | k.A. | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3 | M | 3 | 16 | 12 | 99 | 4 | IG, CT | 2,75 | 2,25 | 1,66 | 1,4 | 1,25 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4 | W | 3 | 44 | 51 | 36 | 5 | CT | 2 | 2,66 | 1 | 0,33 | k.A. | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5 | M | 2a | 35 | 31 | 38 | 5 | IG | 2,25 | 2,25 | 1,4 | 0,8 | k.A. | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 6 | M | ? | 17 | 14 | 55 | 6 | CT | 3 | k.A. | k.A. | 1 | 0,66 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 7 | M | 2a | 16 | 16 | 0 | 1 | CT | 1 | k.A. | k.A. | k.A. | k.A. | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 8 | M | 2a | 32 | 22 | 19 | 9 | GK | 2 | 2,25 | 1,25 | 0,8 | k.A. | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 9 | W | 4 | 27 | 27 | 8 | 1 | CT | 1,2 | 1,6 | 1,2 | k.A. | k.A. | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 10 | M | 1 | 21 | 19 | 54 | 2 | IG | 1,2 | 1,6 | 1,4 | 1,2 | k.A. | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 11 | W | 1 | 20 | 18 | 24 | 1 | GK | 2,2 | 1,4 | 2 | 2 | k.A. | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 12 | W | 2b | 11 | 10 | 19 | 2 | GK, IG | 2 | 1,25 | k.A. | k.A. | k.A. | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 13 | M | 4 | 42 | 19 | 50 | 4 | GK | 1,2 | 1,2 | 1 | 1,4 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| 14 | W | 1 | 15 | 14 | 179 | 4 | GK | 1,2 | 2,33 | 1,66 | 2,25 | 2,2 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 15 | W | 3 | 27 | 27 | 127 | 1 | ACTH | 2 | 1,6 | 1,4 | 1,4 | k.A. | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 16 | M | 2b | 23 | 20 | 108 | 3 | GK | 2,5 | 1,5 | 1,25 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 17 | M | 2b | 13 | 12 | 47 | 0 | GK | 2,75 | 2,5 | 2,4 | 2 | k.A. | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 18 | W | 4 | 12 | 12 | 5 | 0 | CT | 2 | 1,33 | k.A. | k.A. | k.A. | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 19 | W | 1 | 26 | 25 | 102 | 0 | GK | 1,6 | 1,8 | 1,4 | 1,8 | k.A. | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 20 | M | 3 | 20 | 17 | 149 | 3 | CT | 1,25 | 2,8 | 1,6 | 1,2 | 0,8 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 21 | W | 2b | 37 | 32 | 123 | 4 | CT | 1,5 | 2 | 1 | 0,8 | 0,6 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 22 | W | 1 | 16 | 12 | 3 | k | | 1,66 | 1,66 | k.A. | k.A. | k.A. | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 23 | W | 1 | 16 | 15 | 53 | 1 | IG | 3 | k.A. | k.A. | k.A. | 0,66 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 24 | W | 1 | 29 | 28 | 246 | 1 | CT | 3 | 2,33 | 1,25 | 1 | 0,4 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 25 | M | 1 | 17 | 11 | 177 | 1 | GK | 2,25 | 2,66 | 1,2 | 0,4 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 26 | W | 2a | 29 | 33 | 21 | k | | 1 | 0,6 | 0,4 | k.A. | k.A. | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 27 | M | 1 | 20 | 16 | 165 | 5 | CT | 1,5 | 1,5 | 1 | 0,5 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 28 | W | 2a | 16 | 15 | 24 | 2 | IG | 1,66 | 3 | 2,66 | 2,66 | k.A. | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 29 | M | 4 | 41 | 39 | 11 | 2 | CT | 2 | 2,25 | 2 | k.A. | k.A. | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 30 | W | 2b | 34 | 25 | 137 | 9 | CT | 0,8 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 31 | W | 4s | 11 | 10 | 104 | 1 | CT | 2,66 | 2 | 1 | 1 | 0,5 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 32 | W | 3 | 7 | 6 | 69 | 1 | PP, IG | 3 | 2,5 | 3 | 1,6 | 1,6 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 33 | W | 1 | 15 | 14 | 75 | 1 | CT | 3 | 3 | 1,25 | k.A. | k.A. | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 34 | W | 3 | 49 | 56 | 90 | 2 | IG, GK | 0,66 | 0,66 | k.A. | k.A. | k.A. | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 35 | M | 1 | 19 | 19 | 65 | 12 | IG | 1 | 2 | 2,2 | 2,2 | 1,6 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 36 | W | 1 | 19 | 16 | 4 | 5 | ACTH, CT | 2,5 | 2,75 | k.A. | k.A. | k.A. | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 37 | W | 2a | 16 | 15 | 118 | 2 | IG, CT | 2,66 | 2,66 | 1,5 | 1,5 | 1,25 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 38 | W | 1 | 38 | 37 | 41 | 2 | IG, GK | 1 | 1 | 1 | 0,75 | k.A. | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 39 | M | 1 | 55 | 54 | 15 | 1 | IG | 1,25 | 1,2 | 0,2 | k.A. | k.A. | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 40 | W | 1 | 15 | 19 | 40 | 0 | GK | 2,4 | 2,8 | 2,6 | 2,2 | k.A. | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 41 | M | 2b | 15 | 14 | 64 | 1 | CT | 2,25 | 1,8 | 0,8 | 0,8 | 0,4 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

I. Juhasz-Böss: Neurologischer Langzeitverlauf des Opsoklonus-Myoklonus-Syndroms bei Kindern mit assoziiertem Neuroblastom

Legende zur Tabelle mit Gesamtdaten:

(1) M = männlich, W = weiblich

(2) ? = Tumorstadium unbekannt

(3) Erkrankungsalter Neuroblastom (NB) / OMS: Angaben in Monaten

(4) Therapiebeginn: Angaben in Monaten, k = keine Therapie

(5) Primärtherapie: CT = Chemotherapie, IG = Immunglobulintherapie, GK = Glukokortikoidtherapie, PP = Plasmapherese, ACTH = ACTH-Therapie

(6) k.A. = keine Angabe

(7) CT = Chemotherapie, 1 = erhalten, 0 = nicht erhalten

(8) RT = Radiotherapie, 1 = erhalten, 0 = nicht erhalten

(9) IG = Immunglobulintherapie, 1 = erhalten, 0 = nicht erhalten

(10) GK = Glukokortikoidtherapie, 1 = erhalten, 0 = nicht erhalten

(11) PP = Plasmapherese, 1 = erhalten, 0 = nicht erhalten

(12) MEGA = MEGA-Therapie, 1 = erhalten, 0 = nicht erhalten

(13) MIBG = MIBG-Therapie, 1 = erhalten, 0 = nicht erhalten

Lebenslauf

Ingolf Hardy Geza Juhasz-Böss, Arzt, ledig, römisch-katholisch

Geboren am 17.05.1976 in Temeschburg, Rumänien

Eltern: Mutter: Dr. Karin Böss, Kinderärztin, verstorben
Vater: Dr. Geza Juhasz, Tierarzt, verstorben

Schulbildung:

1982 - 1991 Deutschsprachige Grundschule / Gymnasium in Hatzfeld, Rumänien
1991 – 1992 Nikolaus-Lenau-Lyzeum in Temeschburg, Rumänien
1992 – 1995 Alte Landesschule Korbach mit Abschluss Abitur

Wehrdienst:

1995 – 1996 Fernspähkompanien in Fritzlar und Sontra

Studium:

1996 – 2002 Studium der Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität Gießen
Physikum 1999
1. Staatsexamen 2000
2. Staatsexamen 2002
2002 – 2003 Praktisches Jahr an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
2003 3. Staatsexamen und Approbation

Ärztliche Tätigkeit:

Seit 01.10.2003 Arzt im Praktikum und Assistenzarzt an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität Regensburg unter der Leitung von Professor Dr. O. Ortman

Wissenschaftliche Tätigkeit:

02/05 – 09/05 Experimentelle Arbeit im Labor für molekulare Onkologie der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität Regensburg unter Anleitung von Prof. Dr. Malik (DFG-Projekt MA 2391/1-1)
10/06 - heute Wissenschaftlicher Schwerpunkt: Expression und Funktion von Östrogenrezeptor- β und seinen Splicevarianten in präneoplastischen und malignen Erkrankungen des Endometriums unter Anleitung von Dr. rer. nat. Treeck und Prof. Dr. Ortman
07/07 „ReForM-A-Antrag“ für Forschungsförderung an der Universität Regensburg eingereicht (Fördervolumen 41.000 €)

Publikationsverzeichnis

Originalarbeiten

1. Juhasz-Böss I, Staede A, Treeck O, Ortmann O, Malik E
Zyklische Expression von Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF),
Angiopoetin 1 und 2 im Endometrium
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 2006; 66: 876-881
2. Krasenbrink I, Fühlhuber V, Juhasz-Boess I, Stolz E, Hahn A, Kaps M, Hero B,
Blaes F
Increased prevalence of autoimmune disorders and autoantibodies in
parents of children with opsoclonus-myoclonus syndrome (OMS)
Neuropediatrics, *submitted*
3. Treeck O, Juhasz-Böss I, Lattrich C, Goerse R, Ortmann O
Effects of exon-deleted estrogen receptor β transcript variants on growth,
apoptosis and gene expression of human breast cancer cell lines
submitted
4. Juhasz-Böss I, Hofele A, Ortmann O, Malik E
Vergleich der Matrixmetalloproteinase-1- und Matrixmetalloproteinase-2-
mRNA-Expression des Endometriums von Patientinnen mit und ohne
Endometriose unter Zuhilfenahme des Modells der Chorioallantoismembran
in preparation

Übersichtsarbeiten

1. Juhasz-Böss I, Horn F, Ortmann O
Aromatase-Hemmstoffe in der Therapie des Mammakarzinoms: Grundlagen der
Wirkung
Journal Onkologie 2004, S09: 18-21
2. Lattrich C, Juhasz-Böss I, Horn F, Ortmann O
Antitumorale Wirkungen und Nebenwirkungen von Aromatasehemmern
Gynäkologische Endokrinologie 2005, 3: 271-276
3. Juhasz-Böss I, Treeck O, Malik E, Ortmann O
Aromatasehemmer in der Therapie der Endometriose
Gynäkologische Endokrinologie 2006, 4: 174-180
4. Juhasz-Böss I, Malik E, Ortmann O
Aromatasehemmer zur Endometriosetherapie
Gynäkologische Praxis 2007, akzeptiert 04/07

Fallberichte

1. Juhasz-Böss I, Hanzlick J, Schwarz S, Ortmann O
Inguinales Leiomyom – ein Fallbericht
Frauenarzt, akzeptiert 12/2006

Buchbeiträge

1. Juhasz-Böss I: Leitsymptom Endometriumkarzinom
In: Facharztprüfung, Gynäkologie und Geburtshilfe in Fällen, Fragen und Antworten. Hrsg.: Felberbaum RE, Diedrich K, Jonat W, Ortmann O, Crohns C, Hußlein E-M, Urban & Fischer, 2007: im Druck
2. Juhasz-Böss I: Leitsymptom seltene Genitalkarzinome
In: Facharztprüfung, Gynäkologie und Geburtshilfe in Fällen, Fragen und Antworten. Hrsg.: Felberbaum RE, Diedrich K, Jonat W, Ortmann O, Crohns C, Hußlein E-M. Urban & Fischer, 2007: im Druck

Abstracts

1. Fühlhuber V, Krasenbrink I, Juhasz-Böss I, Klotz M, Kaps M, Blaes F
Autoantibodies in children and adults with paraneoplastic Opsoclonus-myoclonus syndrome
Poster
6th Dresden Symposium on Autoantibodies, 04.-07.09.2002, Dresden
2. Juhasz-Böss I, Gembruch U, Geipel A, Berg C, Ortmann O, Germer U
Referenzbereiche der Wachstumsunterschiede von Zwillingen im 1. Trimenon
Freier Vortrag
2. Symposium Mehrlingsschwangerschaften, 22.-23.04.2005, Wien
3. Juhasz-Böss I, Gembruch U, Geipel A, Berg C, Ortmann O, Germer U
Wachstumsunterschiede bei Gemini im Ersttrimesterscreening als Hinweis auf chromosomale Störungen
Poster
11. Kongress Deutsche Gesellschaft für Pränatal und Geburtsmedizin, 05.-07.05.2005, Nürnberg
4. Juhasz-Böss I, Ortmann O, Germer U
Fetale Therapie in der Frühgravidität
Poster
Jahrestagung 2005 der OEGGG und BGGF, 25.-28.05.2005, Salzburg

I. Juhasz-Böss: Neurologischer Langzeitverlauf des Opsoklonus-Myoklonus-Syndroms bei Kindern mit assoziiertem Neuroblastom

5. Malik E, Juhasz-Böss I, Meyhöfer-Malik A, Ortmann O
Gefäßflächenindex und Gefäßdichteindex des Endometriums von Patientinnen mit und ohne Endometriose auf der Chorioallantoismembran
Poster
Jahrestagung 2005 der OEGGG und BGGF, 25.-28.05.2005, Salzburg
6. Frimmel T, Juhasz-Böss I, Krapp M, Axt-Fliedner R, Geipel A, Berg C, Gembruch U, Ortmann O, Germer U
Qualitätssicherung in der Pränataldiagnostik - Pränatale Diagnose bei Feten mit Anencephalus
Poster
Jahrestagung 2005 der OEGGG und BGGF, 25.-28.05.2005, Salzburg
7. Juhasz-Böss I, Ortmann O, Modrow S, Hartmann A, Germer U
Diagnostik und Therapieoptionen fetaler Parvovirus-B19-Infektionen in der Frühgravidität
Poster
Euroson 2005, Dreiländertreffen Ultraschall, 25.-28.09.2005, Genf
8. Juhasz-Böss I, Meyhöfer-Malik A, Ortmann O, Malik E
Gefäßflächenindex (GFI) und Gefäßdichteindex (GDI) des Endometriums von Patientinnen mit und ohne Endometriose auf der Chorioallantoismembran (CAM)
Freier Vortrag und Poster
6. Deutscher Endometriose Kongress, 28.09.-01.10.2005, Villach
9. Frimmel T, Juhasz-Böss I, Gembruch U, Krapp M, Axt-Fliedner R, Geipel A, Ortmann O, Germer U
Qualitätssicherung in der Pränataldiagnostik – pränatale Diagnose bei Feten mit Gastroschisis
Poster
XIX. Akademische Tagung deutschsprechender Hochschullehrer in der Gynäkologie und Geburtshilfe, 14.-15.10.2005, Basel
10. Juhasz-Böss I, Meyhöfer-Malik A, Ortmann O, Malik E
Gefäßflächenindex und Gefäßdichteindex des Endometriums von Patientinnen mit und ohne Endometriose auf der Chorioallantoismembran
Poster
XIX. Akademische Tagung deutschsprechender Hochschullehrer in der Gynäkologie und Geburtshilfe, 14.-15.10.2005, Basel
11. Juhasz-Böss I, Frimmel-Müller T, Gembruch U, Geipel A, Berg C, Germer U
Biometrische Parameter bei Gemini im Ersttrimesterscreening als Hinweis auf chromosomale Störungen
Poster
XII. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pränatal- und Geburtsmedizin, 18.-20.05.2006, Bonn

12. Frimmel-Müller T, Juhasz-Böss I, Krapp M, Axt-Fliedner R, Geipel A, Berg C, Gembruch U, Ortmann O, Germer U
Qualitätssicherung in der Pränataldiagnostik – Pränatale Diagnose bei Feten mit Spina bifida
Poster
XII. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pränatal- und Geburtsmedizin, 18.-20.05.2006, Bonn
13. Scharpf B, Hehr U, Frimmel-Müller T, Juhasz-Böss I, Görse R, Ortmann O, Germer U
Diagnose einer fetalen Phokomelie in der 13+6 Schwangerschaftswoche – ein Fallbericht
Poster
XII. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pränatal- und Geburtsmedizin, 18.-20.05.2006, Bonn
14. Juhasz-Böss I, Frimmel-Müller T, Gembruch U, Geipel A, Berg C, Germer U
Biometrische Parameter im Ersttrimesterscreening als Hinweis auf chromosomale Störungen bei Gemini
Freier Vortrag
6. Bayerischer Gynäkologentag, 25.-27.05.2006, Miesbach/Tegernsee
15. Frimmel-Müller T, Juhasz-Böss I, Gembruch U, Axt-Fliedner R, Geipel A, Berg C, Germer U
Qualitätssicherung in der Pränataldiagnostik – Pränatale Diagnose bei Feten mit Gastroschisis
Poster
6. Bayerischer Gynäkologentag, 25.-27.05.2006, Miesbach/Tegernsee
16. Juhasz-Böss I, Frimmel-Müller T, Spieß K, Modrow S, Hartmann A, Ortmann O, Germer U
Fetal therapie in the first trimester
Poster
16. World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, ISUOG 2006, 3.-7.09.2006, London
17. Germer U, Frimmel-Müller T, Juhasz-Böss I, Axt-Fliedner R, Krapp M, Geipel A, Berg C, Gembruch U
Prenatal diagnosis of fetal spina bifida in a German tertiary centre of prenatal medicine
Poster
16. World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, ISUOG 2006, 3.-7.09.2006, London

18. Juhasz-Böss I, Frimmel-Müller T, Modrow S, Hartmann A, Ortmann O, Germer U
Fetale Parvovirus-B19-Infektionen im ersten Trimenon - Diagnostik und Therapieoptionen
Poster
56. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 19.-22.09.2006, Berlin
19. Stimmler P, Juhasz-Böss I, Piso P, Malik E, Ortmann O
Endometriose des Zwerchfells
Poster
56. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 19.-22.09.2006, Berlin
20. Juhasz-Böss I, Meyhöfer-Malik A, Ortmann O, Malik E
Progesteroneinfluss auf den Gefäßflächenindex und Gefäßdichteindex des humanen Endometriums auf der Chorioallantoismembran
Poster
Reproduktionsmedizin, 10.2006, Regensburg
21. Juhasz-Böss I, Frimmel-Müller T, Gembruch U, Geipel A, Berg C, Germer U
Haben Längenunterschiede bei Gemini im Ersttrimesterscreening einen prädiktiven Wert für eine Diskrepanz der Geburtsgewichte?
Poster
Ultraschall 2006, 30. Dreiländertreffen, 18.-21.10.2006, Graz
22. Juhasz-Böss I
Aromatasehemmer in der Therapie der Endometriose
Abstract
„Der Gynäkologe Spezial 2007“
23. Juhasz-Böss I, Treeck O, Ortmann O, Malik E
Progesteroneffekt auf den Gefäßflächen- und Gefäßdichteindex des ektopen Endometriums von Patientinnen mit und ohne Endometriose auf der Chorioallantoismembran
Poster
Gemeinsame Tagung – Bayerische Gesellschaft für Geburtshilfe und Frauenheilkunde e.V. (BGGF) – Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG), 07.-09.06.2007, München
24. Klappenberger S, Juhasz-Böss I, Hanzlick J, Schwarz S, Ortmann O
Inguinales Leiomyom – ein Fallbericht
Poster
Gemeinsame Tagung – Bayerische Gesellschaft für Geburtshilfe und Frauenheilkunde e.V. (BGGF) – Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG), 07.-09.06.2007, München

25. Frimmel-Müller T, Juhasz-Böss I, Ortmann O, Germer U
Referenzwerte für das Nasenbein im ersten Trimenon
Poster
Gemeinsame Tagung – Bayerische Gesellschaft für Geburtshilfe und Frauenheilkunde e.V. (BGGF) – Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG), 07.-09.06.2007, München
26. Frimmel-Müller T, Juhasz-Böss I, Gembruch U, Axt-Fliedner R, Geipel A, Germer U
Qualitätssicherung in der Pränataldiagnostik – pränatale Diagnose bei Feten mit Omphalozele
Freier Vortrag
Gemeinsame Tagung – Bayerische Gesellschaft für Geburtshilfe und Frauenheilkunde e.V. (BGGF) – Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG), 07.-09.06.2007, München
27. Lattrich C, Juhasz-Böss I, Ortmann O, Treeck O
Effects of exon-deleted estrogen receptor β transcript variants on growth, apoptosis and gene expression of human breast cancer cell lines
Poster
27. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie, 21-23.06.2007, Lübeck

Preise

1. Juhasz-Böss I, Frimmel-Müller T, Gembruch U, Geipel A, Berg C, Germer U
Haben Längenunterschiede bei Gemini im Ersttrimesterscreening einen prädiktiven Wert für eine Diskrepanz der Geburtsgewichte?
DEGUM-Posterpreis (bestes Poster)
30. Dreiländertreffen der DEGUM, Ultraschall 2006, 18.-21.10.2006, Graz

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, bedanken. An erster Stelle danke ich Herrn Privatdozenten Dr. med. F. Blaes, meinem Doktorvater, für das interessante Thema dieser Arbeit, die fortwährende Unterstützung, seine Geduld und das in mich gesetzte Vertrauen. Ich danke Herrn Professor Dr. med. M. Kaps für die Möglichkeit, in seiner Klinik diese Arbeit durchzuführen. Danken möchte ich auch Frau Dr. med. B. Hero sowie Herrn Professor Dr. med. F. Berthold von der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie für die Betreuung und die fachliche Unterstützung während der Akteneinsicht in Köln.

Zuletzt möchte ich meinen Eltern und meiner Familie für die Ermöglichung des Studiums und ihre stete Unterstützung von Herzen danken.