

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie - Radioonkologie  
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Normann Willich-

## **Die Langerhanszell-Histiozytose**

Eine retrospektive Aufarbeitung von Risikofaktoren und den  
Therapiemöglichkeiten dieser seltenen Erkrankung

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae dentium

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

**vorgelegt von**

Sandra Simon

aus Paderborn

**2010**

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Normann Willich

2. Berichterstatter: PD Dr. med. Oliver Micke

Tag der mündlichen Prüfung: 29.03.2010

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie – Radioonkologie  
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Normann Willich-  
Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Normann Willich  
Koreferent: PD Dr. med. Oliver Micke

## **ZUSAMMENFASSUNG**

### Die Langerhanszell-Histiozytose

Eine retrospektive Aufarbeitung von Risikofaktoren und den Therapiemöglichkeiten  
dieser seltenen Erkrankung

Sandra Simon

Unter dem Begriff der Langerhanszell-Histiozytose versteht man die Proliferation pathologisch veränderter Langerhanszellen und deren Ansammlung in verschiedenen Organsystemen. Das klinische Bild dieser seltenen Erkrankung, welche sich in bis zu 75% vor der 1. Lebensdekade manifestiert, variiert zwischen einer lokalisierten Form mit recht guter Prognose und einer disseminierten Form mit multiplen Läsionen und Organdysfunktionen, deren Verlauf nicht voraussagbar ist. Die Therapiemodalitäten werden im individuellen Einzelfall nach den Kriterien Befallsmuster, Lokalisation und Alter des Patienten ausgewählt. Ziel dieser Studie ist ein Vergleich der vielen unterschiedlichen Therapiemöglichkeiten und deren Wirksamkeit, sowie die Detektion möglicher Risikofaktoren. Retrospektiv wurden 36 LCH-Patientenfälle aus dem UKM aus den Jahren 1979 bis 2005 ausgewertet. Die Altersspanne reicht von einem Monat bis zu 80 Jahren (Median 11,5 Jahre). In dem Kollektiv zeigt sich eine besondere Fokussierung auf den Kopf-/Halsbereich, hier manifestieren sich allein 1/3 der Gesamtläsionen. Eine hohe Reaktivierungsrate ist bei Multisystembefall zu verzeichnen. Des Weiteren stellt ein erhöhter Nikotinkonsum bei diesen Patienten ein erhebliches Risiko für die Ausbildung einer Lungenbeteiligung dar. Die Strahlentherapie zeigt bei primärem Lymphknotenbefall, sowie kutanen und meningealen Herden gute Wirksamkeit. Hier konnte bei 6 von 17 Patienten eine völlige Remission verzeichnet werden. Bei lokalisiertem Knochenbefall stellt die Kortikoidinstillation die Therapie der Wahl dar.

Schlüsselwörter: Langerhanszell-Histiozytose, Prognose, Risikofaktoren, Therapie

Tag der mündlichen Prüfung: 29.03.2010

## Summary

### The Langerhans Cell Histiocytosis

A retrospective analysis of risk factors and treatments concerning this rare disease

The Langerhans cell histiocytosis represents a special group of rare disorders that are characterized by proliferation and accumulation of pathological mutated histiocytes within various tissues. 75 % of the clinical occurrence appears before the 1<sup>st</sup> decade and its characteristic ranges from monosystemic lesions with a good prognosis to multisystem disease that can be associated with morbidity and mortality especially in children. Choosing the treatment depends on distribution, localisation and age of the patient. Therapeutic options vary from expectant waiting to irradiation- or chemotherapy and surgical treatments.

Aim of this study is the comparison of several different treatment options concerning their efficiency and the detection of risk factors. This retrospective study analyses 36 cases of LCH during the years 1979 and 2005. The age ranges from one month to 80 years and shows a median age of 11.5 years. 1/3 of all lesions are focused on head and neck independently of the involved tissue. High rates of reactivations are shown by multisystem-diseases. Smoking increases the decay of the lung. Irradiation therapy is efficient in primary lymph node affection and cutaneous or meningeal courses. There are 6 of 17 patients, who gained complete remission. People with localized bone lesions benefit from surgical treatment and steroid instillation.

Key words: Langerhans cell histiocytosis, prognosis, risk factor, treatment

**In liebevoller Erinnerung an meine Mama**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung und Zielsetzung</b>	<b>9</b>
1.1	Historische Einordnung	9
1.2	Physiologie der Langerhanszellen	11
1.3	Äthiologie und Pathogenese der Langerhanszell-Histiozytose	12
1.4	Epidemiologie der Langerhanszell-Histiozytose	14
1.5	Einteilung der Langerhanszell-Histiozytose	16
1.6	Klinisches Erscheinungsbild	18
1.7	Diagnostik und Differentialdiagnosen	21
1.8	Therapiemöglichkeiten der Langerhanszell-Histiozytose	26
1.9	Prognose	32
<b>2.</b>	<b>Patienten und Methoden</b>	<b>33</b>
2.1	Patientengut	33
2.2	Datenerhebung	34
2.3	Statistische Auswertung der Daten	35
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>36</b>
3.1	Alter und Geschlecht	36
3.2	Ausdehnung der Langerhanszell-Histiozytose	39
3.3	Klinische Untersuchungen und Befunde	41
3.4	Diagnostische Untersuchungen	46
3.5	Therapie	49
3.5.1	Chirurgisches Vorgehen	49
3.5.2	Bestrahlung	52
3.5.3	Chemotherapie	56
3.6	Therapieergebnisse	59
3.7	Kasuistik	63

<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>68</b>
<b>5.</b>	<b>Konklusion</b>	<b>75</b>
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>76</b>
<b>7.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>82</b>
<b>8.</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>84</b>
<b>9.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>85</b>
<b>10.</b>	<b>Curriculum vitae</b>	<b>87</b>
<b>11.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>88</b>



# 1. Einleitung und Zielsetzung

## 1.1 Historische Einordnung

Der Begriff „Langerhanszell-Histiozytose“ (LCH) bezeichnet ein seit über einhundert Jahren bekanntes Krankheitsbild, dessen verschiedene Erscheinungsformen ursprünglich als drei eigenständige Erkrankungen, benannt nach ihren Erstbeschreibern, aufgeführt wurden. Im Jahre 1893 veröffentlichte Alfred Hand Jr. die Krankengeschichte eines dreijährigen, etwas unteretzten Jungen, der unter Polydipsie und –urie, einem Exophthalmus, Hepatosplenomegalie, petechialen Einblutungen sowie einem Hautbild ähnlich der Scabies litt [29]. 1915 fasst Artur Schüller seine Beobachtungen an zwei Patienten mit Knochendefekten, Exophthalmus und einem Diabetes insipidus zusammen und konstatierte „Eine Skelettanomalie infolge von Erkrankung der Hypophyse“ [61]. Fünf Jahre später berichtete Henry A. Christian von einem kleinen Mädchen, bei dem er ausgedehnte Knochenläsionen, einen Exophthalmus und ebenfalls einen Diabetes insipidus diagnostizierte. Durch die Verabreichung eines Hypophysenextraktes besserte sich die endokrinologische Symptomatik, so dass auch Schüller von einer hypophysären Krankheitsursache ausging [13]. Ein weiterer Fall wurde 1924 von Erich Letterer publiziert. Jener beschrieb eine generalisierte Purpura, sowie eine Hepatosplenomegalie, Lymphknotenschwellungen und Anämie im Krankheitsverlauf eines Säuglings, der innerhalb von vier Tagen verstarb. Bei der Autopsie entdeckte Letterer massive Infiltrationen von „großen Zellen“ in Lymphknoten und Milz, diese bezeichnete er als Retikulumzellen, so dass er abschließend die Diagnose einer fulminanten, nichtleukämischen Erkrankung des retikuloendothelialen Systems stellte [42]. Sture Siwe berichtete von ähnlichen Symptomen bei einem seiner Patienten [64].

Drei Jahre danach fassten Arthur Abt und Edward Denenholz die Symptome des akuten und fulminanten Krankheitsbildes zur Letterer-Siwe-Erkrankung zusammen [3]. Das eosinophile Granulom des Knochens wurde 1940 zum ersten Mal von L. Lichtenstein und H. Jaffe beschrieben.

Sie fanden bei Patienten mit solitären Knochendefekten Ansammlungen von Histozyten und eingestreuten eosinophilen Granulozyten [44]. Sidney Farber erkannte als erster, dass das Hand-Schüller-Christian-Syndrom, die Letterer-Siwe-Erkrankung und das eosinophile Granulom verschiedene „klinische Manifestationen desselben pathologischen Prozesses“ darstellen [19]. Die endgültige Zusammenfassung dieser Erkrankungen zu einer Entität erfolgte 1953 durch Louis Lichtenstein, der in seiner klassischen Abhandlung die Bezeichnung „Histozytosis X“ prägte, wobei das X die unklare Genese der Erkrankung repräsentierte [43]. Christian Netzelof identifizierte im Jahre 1973 die proliferierenden Histozyten durch den elektronenmikroskopischen Nachweis von Birbeck-Granula als Langerhanszellen [51], so dass die Histiocyte Society 1987 die Bezeichnung „Histozytosis X“ durch den heute gültigen Begriff „Langerhanszell-Histozytose“ ersetzte [1].

## 1.2 Physiologie und Histologie der Langerhanszellen

Langerhanszellen, die sich unter dem Einfluss von Granulozyten-Makrophagen-Coloniestimulierenden Faktoren (GM-CSF), Interleukin-3 (IL-3) und Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ) aus CD34-positiven Knochenmarkszellen entwickeln, zählen zum Formenkreis der dendritischen Zellen und gehören somit zum Monozyten-Makrophagen-System [20], [49], [14].

Die gemeinsame Aufgabe von Langerhanszellen und anderen dendritischen Zellen besteht in der Aufnahme von pathogenen Keimen und deren Abtransport in die von T-Lymphozyten besiedelten Parakortizes der drainierenden Lymphknoten, wo sie den Zellen der Immunabwehr das antigene Material präsentieren. Während man dendritische Zellen zumeist in beinahe allen nichtlymphoiden Organen findet, so sind die Langerhanszellen im Stratum spinosum der Epidermis, sowie im Thymusepithel und der Bronchialmukosa lokalisiert [14], [17]. Langerhanszellen sind mittelgroß bis groß mit schwach basophilem Zytoplasma in der Giemsa-Färbung. Der Nukleus tritt deutlich und scharf begrenzt hervor [30].

Der Nachweis von Langerhanszellen erfolgt sowohl mittels immunzytologischer Identifizierung des Oberflächenantigens CD1a und des zytosolischen Proteins S-100, als auch durch elektronenmikroskopische Darstellung der Birbeck-Granula [30], [34]. Hierbei handelt es sich um tennisschlägerförmige, pentalaminäre Körperchen, die sowohl frei im Zytoplasma als auch adhärent an der Zellwand vorliegen [30], [34]. Es ist nur ein geringes Nachweisspektrum im Rahmen der immunhistochemischen Untersuchungen nötig, um eine Langerhanszell-Histiozytose zu verifizieren, so dass der kostspielige elektronenmikroskopische Nachweis von Birbeck-Granula kaum mehr erforderlich ist, obwohl dieses Verfahren als der sicherste Beweis für das Vorliegen einer Langerhanszell-Histiozytose gewertet werden kann [30].

Durch die phänotypische Ähnlichkeit mit den Zellen der Histiozytosis X, die auf gleichem Wege nachgewiesen werden konnten, ging man zu der offiziellen Bezeichnung „Langerhanszell-Histiozytose“ über [21].

Tab. 1: Nachweisbare Bestandteile der Langerhanszellen nach Harms et al.  
2001 [30]

Birbeck-Granula	+
CD 1a	+
S-100	+
CD 45	+
CD 68	Ø (±)
KiM1P	(±)
F. XIIIa	Ø

### 1.3 Ätiologie und Pathogenese der Langerhanszell-Histiozytose

Die Ätiologie der Langerhanszell-Histiozytose ist nach wie vor nicht eindeutig geklärt [16], [23]. Die Diskussionen bezüglich der Ursache für die Proliferation der Zellen reichen von einer somatischen Mutation, über virale Infekte bis hin zu immunologischen Dysregulationen [16], [34].

Einige Autoren führen Beweise für einen neoplastischen Prozess an. So konnten Savell et al. in ihrer Studie das Vorliegen einer Überexpression des pathologischen Protoonkogen bcl-2 bei Patienten mit Langerhanszell-Histiozytose nachweisen [60]. Auch jene Untersuchungen von Dina et al., die eine erhöhte Expression des Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) nachweisen, konstatieren einen eher neoplastischen Ursprung [17].

Unter pathohistologischen Gesichtspunkten finden sich jedoch nur geringe Mitose- und Atypieraten, so dass man auch auf ein reaktives Geschehen schließen kann [30]. Ein Zusammenhang mit einer Virusinfektion, insbesondere mit dem Herpes-Simplex-Virus 6 (HSV 6), wird in der Literatur ebenso diskutiert wie eine genetische Disposition [34].

Tendenziell geht man heute primär von einem reaktiven Prozess als von einer neoplastischen Erkrankung aus. Man vermutet einen interzellulären Kommunikationsdefekt zwischen T-Zellen und Langerhanszellen [68].

Gesichert ist, dass es sich bei der Langerhanszell-Histiozytose um ein klonales Geschehen handelt und dass Patienten mit Lungenbefall zu 90% Zigarettenraucher sind [6], [50].

Die klinischen Symptome der Erkrankung lassen sich zum einen durch die massive Gewebsinfiltration mit Langerhanszellen und zum anderen durch die Zytokinfreisetzung der migrierenden Lymphozyten und eosinophilen Granulozyten erklären. Insbesondere die erhöhten Plasmaspiegel von Prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ) und Interleukinen (IL) führen in den entsprechenden Erfolgsorganen zu Entzündungsreaktionen. Diese manifestieren sich klinisch durch die 5 Kardinalsymptome Calor, Rubor, Dolor, Tumor und Functio laesa und regen zusätzlich weitere pathologisch veränderte Langerhanszellen zur Proliferation an [46], [54].

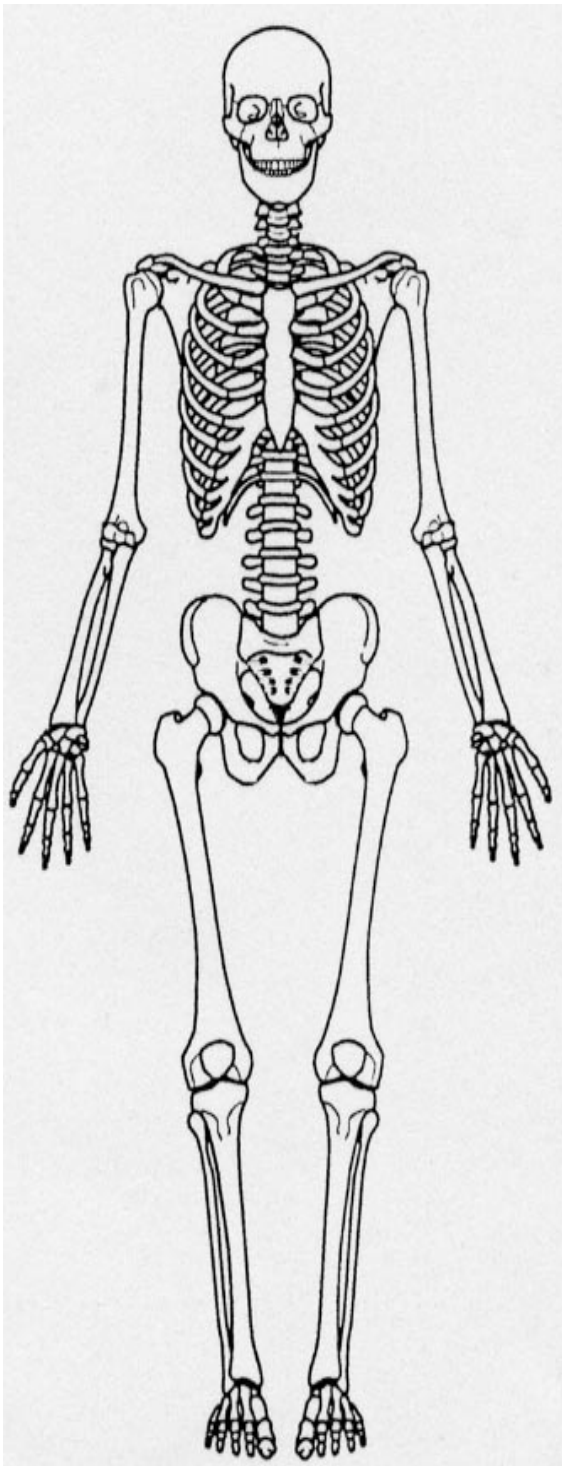
In Bezug auf die Dignität der Langerhanszell-Histiozytose lässt sich aufgrund der variablen Verlaufsformen, die von einer Spontanremission bis hin zu letalen Verläufen reichen können, keine klare Zuordnung treffen. Häufiges Problem sind pathologische Frakturen; Wirbelsäulenveränderungen und Zahnverluste infolge der Knochendestruktionen und anderweitige Organdysfunktionen. Ein letaler Verlauf ist besonders bei Beteiligung lebenswichtige Organe wie Lunge, Leber oder das hämatopoetische System zu beobachten [48], [22].

## 1.4 Epidemiologie

Die jährliche Inzidenz dieser Erkrankung liegt laut P. Kaatsch bei 0,4 (0,2 – 1,0) pro 100 000 Kinder unter 15 Jahren [36]. In einer der größten epidemiologischen Studien, welche in Dänemark in den Jahren 1975 bis 1989 unter der Leitung von Carstensen lief, stellte sich eine Inzidenz von 1,08 pro 200 000 Kindern unter 15 Jahren heraus. Beverly beschreibt ein Verhältnis von 1 : 200.000 Neuerkrankungen pro Jahr mit einem Altersgipfel zwischen dem 1. und 3. Lebensjahr [9]. Kühl beschreibt für Deutschland eine Inzidenz von 0,3 - 0,5 pro 100000 Kinder, so dass man von 50 Neuerkrankungen im Jahr ausgehen kann [39]. Sie gehört damit zu den eher seltenen Erkrankungen.

Im Kindesalter zeigt sich eine Knabenwendigkeit, die Angaben über das Verhältnis der Geschlechterverteilung variieren in der Literatur. Favara nennt ein Verhältnis von 1,3 : 1. Slater geht von einer 2 : 1 Relation aus [20], [65].

Im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich zeigt sich speziell eine gehäufte Skelettmanifestation, wobei nach Kilpatrick et al. das Neurocranium zu 27% und die Kiefer zu 11% betroffen sind. Bei einer Kieferbeteiligung ist die Mandibel, insbesondere der Kieferwinkel, häufiger betroffen als die Maxilla. Seine entsprechende Studie umfasste 263 Patienten bei denen 15% eine solche Mund-Kiefer-Gesichtsbeteiligung aufwiesen [37].



Kalotte: 27 % (n = 94)

Ober- und Unterkiefer: 11%  
(n = 56)

Scapula: 6% (n = 32)

Sternum: <1% (n = 1)

Rippen: 8% (n = 42)

Humerus: 5 % (n = 25)

Wirbelkörper: 8% (n = 41)

Becken: 10% (n = 48)

Femur: 13 % (n = 67)

Tibia: 3 % (n = 15)

Abb. 1: Verteilung der ossären Läsionen nach Kilpatrick et al. 1995 [37]

## 1.5 Einteilung der Langerhanszell-Histiozytose

Um eine einfache Zuordnung zu finden und gleichzeitig prognostische Faktoren zu berücksichtigen, teilte die „Histiocyte Society“ diese Erkrankung in „single system disease“ und „multisystem disease“ ein [2].

### Single system disease (SS)

- ? Lokalisierter Befall
  - Monostotischer Knochenbefall
  - Isolierter Hautbefall
  - Isolierter Lungenbefall
  - Isolierter ZNS-Befall
  - Solitärer Lymphknotenbefall
  
- ? Multipler Befall
  - Polyostotischer Knochenbefall
  - Multipler Lymphknotenbefall

### Multisystem disease (MS)

- ? Beteiligung von zwei oder mehreren Organen
  - Mit oder ohne Organdysfunktion



Auch J.S. Greenberger befasste sich mit der Konzipierung eines Staging-Systems, welches die Einteilung der Patienten erleichtern sollte. Hierbei berücksichtigte er nicht nur die einzelnen Organmanifestationen, sondern auch das Alter des einzelnen Patienten [26].

Tab. 2: Staging-System nach Greenberger [26].

Stadium	Definition
I a	Einzelne monostotische Knochenläsionen
I b	Multiple Knochenläsionen (in einem oder mehreren Knochen)
II	Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (ED) > 24 Monate; Diabetes insipidus (DI), Zähne und Gingiva, Lymphknoten (LK), Haut, Knochenmark, Seborrhea und/oder leichte Lungenbeteiligung
III a	< 24 Monate zum Zeitpunkt der ED mit Beteiligung eines unter II genannten Systems
III b	24 Monate; Mitbeteiligung der Leber oder Milz, massiver Lymphknotenbefall (> 5 cm x 5 cm x 5 cm) auf verschiedenen Seiten unter bzw. über dem Diaphragma, schwerwiegender Lungenbefall (Honigwabenlunge), ausgedehnte Knochenmarksbeteiligung
IV	Milz > 6 cm, unterhalb des Rippenbogens tastbar, Fieber > 1 Monat, mit und ohne Beteiligung der oben genannten Organsysteme
V	spezielle Monozyten im Differentialblutbild, Anteil > 20%; zusätzlich zu den Parametern aus III und IV

## 1.6 Klinisches Erscheinungsbild

Die klinischen Symptome sind äußerst variabel und reichen von kleinsten Veränderungen bis hin zu disseminierten Formen mit multiplem Organbefall. Dies führt häufig zu Fehldiagnosen oder einer verzögerten Diagnosestellung. Für viele Patienten hat dies zur Folge, dass sie eine lange Odyssee durch verschiedene Institutionen und Arztpraxen hinter sich haben.

Die häufigsten Gründe für das Aufsuchen eines Arztes sind Knochenschmerzen, die sich oftmals auch des Nachts äußern, Schwellungen, nässende und juckende Hautveränderungen, sowie Husten und Dyspnoe in Ruhe und bei Belastung.

Gerade bei einer ossären Beteiligung ergeben sich orthopädische Probleme, da sich bei massiven Wirbelkörperbeteiligungen das klinische Bild einer Vertebra plana festigt. Auch eine Wirbelsäulenkrümmung und damit verbundene Haltungsschäden werden beobachtet.

Im zahnärztlichen Bereich fallen massive Entzündungserscheinungen der Gingiva, sowie lokalisierte und generalisierte Osteolysen auf, die häufig zu der Fehldiagnose einer Gingivitis bzw. Parodontitis führen und für den Patienten letztendlich oftmals die Extraktion der betroffenen Zähne bedeutet [38], [59].

Eine besondere Form der Neugeborenen-Langerhanszell-Histiozytose ist die sich selbstlimitierende Hashimoto-Pritzker-Histiozytose, die sich durch nahezu isolierte kutane Manifestation auszeichnet und spontan ausheilt [8].

Tab. 3: Symptome und Befunde, die Hinweis auf eine mögliche Langerhanszell-Histiozytose geben können [38], [53]

Organ	Erscheinungsbild
Haut Schleimhaut	<ul style="list-style-type: none"> <li>? bräunliche, papulöse, nässende Läsion; sekundäre Desquamation; solitäre oder multiple Läsionen</li> <li>? ähnelt einer marginalen Parodontitis, z. T. Papillennulzeration</li> <li>? häufige Lokalisation: Stamm, Inguinalbereich, Schädel, äußerer Gehörgang</li> </ul>
Knochen	<ul style="list-style-type: none"> <li>? Osteolytische Aufhellung (Landkartenschädel); symptomlos bis schmerzhaft, nächtlich vorkommend, Spontanfrakturen</li> <li>? prämaturer Zahnverlust,</li> <li>? chronische Otitis media bei Mastoidbefall</li> <li>? ‚Vertebra plana‘</li> <li>? häufige Lokalisation: Schädel, lange Röhrenknochen, Wirbelkörper, Becken</li> </ul>
LK	? Vergrößerte Lymphknoten
Lunge	<ul style="list-style-type: none"> <li>? Retikulonoduläre Gewebsstruktur mit Zysten (Honigwabenlunge), progredient (Fibrose)</li> <li>? Belastungs- und Ruhedyspnoe, Husten, ggf. Auswurf</li> </ul>
Knochenmark	? Störung der Hämatopoese; Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie
ZNS	? Hypophysebefall (Diabetes insipidus centralis), Wachstumsstörungen
Leber/Milz	<ul style="list-style-type: none"> <li>? Hepatomegalie, Hypoproteinämie, Abnahme der Gerinnungsfaktoren, Ikterus</li> <li>? Splenomegalie</li> </ul>
Gastrointest.	? Schmerzen, Malabsorption, Diarrhoe

Die Erkrankung weist einen stadienhaften Verlauf auf und gliedert sich laut Harms et al. in drei Phasen: [30]

### Proliferatives Stadium

Dieses Stadium kennzeichnet den Beginn einer jeden Langerhanszell-Histiozytose und definiert sich über die Proliferation der Langerhanszellen. Man findet dieses Stadium hauptsächlich beim dermalen und superfiziellen Lymphknotenbefall. Teilweise kann ein Durchbrechen der Basalmembran beobachtet werden.

### Granulomatöses Stadium

Es zeigt sich ein vielfältiges Zellbild mit dem Vorkommen von Langerhanszellen, uncharakteristischen Makrophagen, osteoklastenartigen Riesenzellen, Lymphozyten, Plasmazellen, neutrophilen und eosinophilen Granulozyten, die im Zerfallsstadium als Charcot-Leyden-Kristalle in Erscheinung treten.

Aufgrund der Tatsache, dass sich Osteolysen erst ab einem fortgeschrittenem Destruktionsgrad im Röntgenbild darstellen, wird der Knochenbefall häufig erst im granulomatösen Stadium bemerkt. Zirkumskript um ossäre Herde kann es mitunter zu reaktiven Knochenneubildungen kommen.

### Xanthomatöses und Narbenstadium

Zunächst kommt es zu Lipideinlagerungen in die Histiozyten, wodurch diese als Schaumzellen imponieren. Die Diagnosestellung erweist sich nun zunehmend erschwert. In der Abheilungsphase kommt es dann zu einer unspezifischen Narbenbildung.

Speziell für den Lungenbefall entwickelten Harms et al. [30] eine eigene Stadienunterteilung, hierbei differenzieren sie zwischen:

#### Frühstadium (Stadium I)

Zellreiche, granulomatöse Infiltrate aus Langerhanszellen, eosinophilen Granulozyten, mehrkernigen Riesenzellen und Fibroblasten. Dieses Stadium entspricht einem frühen granulomatösen Stadium.

#### Intermediärstadium (Stadium II)

Fibrosierende Granulome umgeben von zeroidspeichernden Makrophagen, follikulär angeordneten Lymphozyten und stark pigmentierten Kondensatmakrophagen.

#### Fibrorestadium (Stadium III)

Sternenförmige Narbenbildung insbesondere in den Lungenoberlappen mit konsekutiver Ausbildung eines Traktions- bzw. Narbenemphysems

### **1.7 Diagnostik und Differentialdiagnosen**

Neben der ausführlichen Anamnese ist die gründliche klinische Untersuchung bei Verdacht auf Langerhanszell-Histiozytose unumgänglich. Nicht selten wird die Langerhanszell-Histiozytose erst recht spät diagnostiziert, da das Erscheinungsbild so vielschichtig ist. Umso wichtiger wird es, dass die behandelnden Ärzte den Blick nicht nur auf ihr Fachgebiet richten. Eine erste Hilfestellung soll das standardisierte obligatorische Untersuchungsprogramm bei Verdacht auf Langerhanszell-Histiozytose der Histiocyte Society bieten [1], [7], [5].

Tab. 4: Untersuchungsschema nach einer Vorlage der Histiocyte Society [1]

<p>Klinische Untersuchung</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>? Haut- und Schleimhautveränderungen</li> <li>? Otitis, Otorrhoe</li> <li>? Exophthalmus</li> <li>? Zahnlockerung („tanzende Zähne“)</li> <li>? Lymphknotenschwellungen</li> <li>? Dyspnoe, Tachypnoe, interkostale Einziehungen</li> <li>? Hepato- und/oder Splenomegalie</li> <li>? neurologische/endokrinologische Auffälligkeiten</li> </ul>
<p>Labordiagnostik</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>? Großes Blutbild</li> <li>? Gerinnung (PTT, TPZ, Fibrinogen)</li> <li>? Leberfunktionsparameter</li> <li>? Harnosmolarität</li> <li>? Vasopressinbestimmung in Serum und Harn (nach Durstversuch)</li> </ul>
<p>Bildgebende Verfahren</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>? Röntgen</li> <li>? Computertomographie (CT)</li> <li>? Magnetresonanztomographie (MRT)</li> <li>? Skelettszintigraphie</li> <li>? Sonographie</li> <li>? Ggf. Positronenemissionstomographie (PET)</li> </ul>

Ergeben sich anhand dieser Untersuchungen sichere Anhaltspunkte für eine Langerhanszell-Histiozytose, so erschließen sich weitere Vorgehensweisen hinsichtlich der Diagnosestellung.

In erster Linie ist, eine Probeentnahme (PE) oder Biopsie anzustreben, denn nur die histologische Aufarbeitung des entnommenen Gewebes kann die endgültige Diagnose sichern.

Hierbei zeichnen sich drei Methoden mit aufsteigender Signifikanz ab:

- ? Charakteristika der konventionellen Lichtmikroskopie unter mehrfach positiver Färbung auf
  - o ATPase (Gefrierschnitt)
  - o S - 100 Protein (Paraffinschnitt)
  - o a – D –Mannosidase (Paraffinschnitt)
  - o Peanut Agglutinin (Paraffinschnitt)
  
- ? Immunhistochemischer Nachweis von CD1a-Antigenen auf der Zelloberfläche
  
- ? Elektronenmikroskopischer Nachweis von Birbeck-Granula im Zellzytoplasma

Die immunhistochemischen Verfahren haben aufgrund des geringeren Kostenfaktors die Elektronenmikroskopie in den letzten 5 Jahren allerdings weitgehend abgelöst [7].

Die Sonographie von Hals, Abdomen und Becken gibt Aufschluss über Vergrößerungen von Lymphknoten, Leber und Milz, sowie Veränderungen anderer Organe. Liegt ein Verdacht auf Knochen- oder Lungenbefall vor, so bietet sich die Abklärung mittels Computertomographie (CT) an, da sich so sehr detaillierte Aufnahmen der betroffenen Areale anfertigen lassen. Auch eine Magnetresonanztomographie (MRT) sollte insbesondere bei neurologischen, visuellen oder hormonellen Auffälligkeiten in Betracht gezogen werden, ebenso bei Verdacht auf Knochenmarkbeteiligung [7]. Fakultativ sind Knochenmark-, Lungen-, Leber- und Gastrointestinalbiopsien in Erwägung zu ziehen.

Die Skelettszintigraphie hilft im Sinne eines Ganzkörperscreenings beim Aufsuchen weiterer Langerhanszell-Histiozytoseherde. Sie zeichnet sich hierbei allerdings durch eine nur mäßige Aktivitätsanreicherung im Gegensatz zur Osteomyelitis oder dem Ewing-Sarkom aus.

Bei einer Infiltration der Haut mit initial negativem Organbefall muss dieser später erneut reevaluiert werden, da die Organmanifestation weit nach den ersten Hauterscheinungen erfolgt. Dies betrifft Kinder ebenso wie Erwachsene.

Differentialdiagnostisch eröffnet sich zu der Langerhanszell-Histiozytose ein sehr breites Feld, so dass in folgender Tabelle die häufigsten und wichtigsten zusammengefasst wurden [27], [52], [31].



Tab. 5: Differentialdiagnostische Gegenüberstellung klinischer Erscheinungsformen der Langerhanszell-Histiozytose

Befund	Differentialdiagnose
Hautbefall	<ul style="list-style-type: none"> <li>? Seborrhoische Dermatitis, -Ekzeme</li> <li>? Tinea</li> <li>? Thrombozytopenische Purpura (Morbus Werlhof)</li> <li>? Juveniles Xanthogranulom</li> <li>? Lipogranulomatosis Erdheim-Chester</li> </ul>
Knochenbefall	<ul style="list-style-type: none"> <li>? Marginale Parodontitis</li> <li>? Osteolytisches Osteosarkom</li> <li>? Osteomyelitis</li> <li>? Ewing Sarkom</li> </ul>
Lungenbefall	<ul style="list-style-type: none"> <li>? Sarkoidose</li> <li>? Lungenfibrose</li> </ul>
Hepatosplenomegalie	<ul style="list-style-type: none"> <li>? Infektion (TBC, EBV, etc)</li> <li>? Neoplasien (Leukämie, Lymphom, Hepatoblastom)</li> <li>? Immundefekte (septische Granulomatose, Chediak-Higashi, etc.)</li> <li>? Speicherkrankheiten ( Morbus Gaucher)</li> </ul>
Diabetes insipidus	<ul style="list-style-type: none"> <li>? Zentraler Diabetes insipidus anderer Genese</li> <li>? Renaler Diabetes insipidus</li> <li>? Psychogener Diabetes insipidus</li> </ul>

## 1.8 Therapiemöglichkeiten der Langerhanszell-Histiozytose

So vielschichtig sich das Erscheinungsbild dieser Erkrankung darstellt, so mannigfaltig sind auch die Therapiemöglichkeiten [7]. Die Wahl und auch das Ausmaß des therapeutischen Vorgehens richten sich neben Manifestation und Ausdehnung der Erkrankung auch nach dem Alter des Patienten. [40]

### Wait-and-see

Eine rein passive Vorgehensweise, die bei leichtem Haut- bzw. geringfügigem solitären Knochenbefall eingesetzt wird und bei der man zunächst auf eine Spontanremission spekuliert [53].

### Operatives Vorgehen

Diese Form der Behandlung erfolgt zumeist bei solitärem ossären Befall. Die Veränderung ist in jenem Fall im Rahmen einer Probeexzision (PE) gut auszuschälen und wird demnach direkt entfernt. Je nach Excisionsumfang erfolgt dann eine Defektauffüllung mit autologem Knochen oder einem Kollagenvlies. Da es sich bei der Langerhanszell-Histiozytose in der Regel um einen gut abgrenzbaren Prozess handelt, ist eine radikale chirurgische Ausräumung nicht erforderlich [54].

Insbesondere bei solitären Knochenläsionen ist nach einer durchgeführten Probeentnahme in den meisten Fällen mit einer Remission innerhalb der folgenden Monate zu rechnen [53]. Eine andere Form des operativen Vorgehens ist die intraoperative Kortikoidinstillation in die Knochenherde [7], [53]. Diese Methode wird bevorzugt bei größeren, schmerzhaften Defekten und bei bestehender Gefahr einer Spontanfraktur angewandt [53]. In der Literatur finden sich Dosisangaben im Bereich von 40 mg bis 150 mg Methylprednisolon [54], [15], [53]. Zu beachten sind die kortikosteroidalen Nebenwirkungen wie Flush-Symptomatik, Osteoporose, Immunsuppression, Wundheilungsstörungen bis hin zur Abszessausbildung, die aber in Abwägung zu dem raschen Benefit

des Patienten eher in den Hintergrund treten [54], [15]. Auch bei isoliertem Lymphknotenbefall und einzelnen Hautknoten stellt deren operative Entfernung die Therapie der Wahl dar.

### Strahlentherapie (STTH)

Der Einsatz der Strahlentherapie muss immer kritisch abgewogen werden. Sie zeigt sehr gute therapeutische Erfolge bei ossärem Befall. Trotz einer hohen Effizienz konnte aber auch ein Risiko der Malignominduktion, insbesondere Leukämien und malignen Lymphomen, nach erfolgter Radiatio beobachtet werden [18], [26]. Sie ist daher angezeigt, wenn andere Lokalmaßnahmen versagen, nicht durchführbar sind oder ein schneller therapeutischer Effekt bei akuter Gefährdung kritischer Organe angestrebt wird [33]. Indikationen zur Strahlentherapie wären somit beispielsweise bei intraspinaler Ausbreitungsgefahr mit Einbruch in die Dura mater gegeben [63], [55]. Die Gesamtdosis bei Kindern sollte hierbei 6 Gray (Gy) nicht unnötig überschreiten. Diese wird dem Patienten fraktioniert in Einzeldosen von 1 bis 1,5 Gy zugeführt. Bei Erwachsenen liegt die Empfehlung bei 10 bis 20 Gy [12]. Da die Patienten sich oftmals noch im Wachstum befinden, muss die Planung und Durchführung unter Schonung der Wachstumsfugen und Risikoorganen erfolgen [33].

### Chemotherapie (CTH)

Die systemische Therapie stellt bei jedweder Form des Multisystembefalls, aber auch bei multiplen Knochenherden und massiven Hautläsionen die Therapie der Wahl dar. Im Laufe der Jahre wurden verschiedene Studien zur Kombination und Wirkung von Kortikosteroiden, Zytostatika und/oder Immunsuppressiva konzipiert und durchgeführt.

Im Folgenden werden die Therapieprotokolle in ihrer Durchführungsweise und mit dem therapeutischen Outcome aufgezeigt [22], [23], [45].

DAL HX 83/90 (Prospektive Studie)

Gruppe	Zuordnungsbedingung	Initialtherapie (6 Wochen)	Dauertherapie (12 Monate)
A	Multifokaler Knochenbefall	Prednisolon Vinblastin Etoposid	Prednisolon Vinblastin 6- Mercaptopurin
B	Knochen und Weichteil- bzw. Organbefall ohne Dysfunktion	Prednisolon Vinblastin Etoposid	Prednisolon Vinblastin 6- Mercaptopurin Etoposid
C	Disseminierte Erkrankung mit Dysfunktion	Prednisolon Vinblastin Etoposid	Prednisolon Vinblastin 6- Mercaptopurin Etoposid Methotrexat

Sehr gutes Therapieansprechen bei Patienten mit multiplen Knochenherden. Insbesondere die Ausbildung eines Diabetes insipidus schien unter Prednisolon vermindert (10%). Krankheitsbedingte Spätfolgen lagen in dieser Erhebung bei 33% und die Gesamtmortalität bei 9%. Zudem kam man aufgrund der niedrigen Anzahl von Reaktivierungen (23 %) zu dem Schluss, dass eine frühe intensive Behandlung den Krankheitsverlauf günstig beeinflusst [23].

LCH I 91/95 (Prospektive, randomisierte Studie)

Gruppe	Zuordnungsbedingung	Therapie (6 Monate)
A	Randomisiert	Initialer Puls: Methylprednisolon Vinblastin
B	Randomisiert	Initialer Puls: Methylprednisolon Etoposid

Ziel war der Vergleich zwischen Vinblastin und Etoposid bezüglich Therapieansprechen, Überlebensrate, sowie Frequenz und Häufigkeit von Spätfolgen.

Eine Monotherapie mit Vinblastin stellt keinen signifikanten Unterschied zur Monotherapie mit Etoposid dar. Patienten mit einer Beteiligung von Risikoorganen wiesen eine erhöhte Anzahl von Reaktivierungen (54%) und Spätfolgen auf.

LCH II 95/00 (Randomisierte Studie)

Gruppe	Zuordnungsbedingung	Initialtherapie (6 Wochen)	Dauertherapie (6 Monate)
Low risk	>24 Monate zum Zeitpunkt der ED; keine Beteiligung eines Risikoorganes	Prednisolon Vinblastin	Prednisolon Vinblastin
High risk – Arm A	Alle anderen, die nicht unter „low risk“ fallen		Prednisolon Vinblastin 6- Mercaptopurin
High risk – Arm B	Alle anderen, die nicht unter „low risk“ fallen		Prednisolon Vinblastin 6- Mercaptopurin Etoposid

Eine Beteiligung von Risikoorganen und Nichtansprechen auf die Initialtherapie sind wichtige prognostische Faktoren. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede in der Anwendung von 2 oder 3 Medikamenten. Die Reaktivierungsraten lagen bei der ‚low-risk‘-Gruppe bei 34 % und bei den ‚high-risk‘-Gruppen bei 39 %. Die Gesamtüberlebensrate ist mit 81 % derer der vorangegangenen Studie vergleichbar.

Gruppe	Zuordnungsbedingung	Initialtherapie (6 Wochen)	Dauertherapie (12 Monate)
MS- Risikopatient Arm A	Mind. ein Risikoorgan befallen	Prednisolon Vinblastin	Prednisolon Vinblastin 6- Mercaptopurin
MS- Risikopatient Arm B	Mind. ein Risikoorgan befallen	Prednisolon Vinblastin Methotrexat <i>wenn keine Besserung, dann 2. Initialblock</i>	Prednisolon Vinblastin 6- Mercaptopurin Methotrexat
MS-niedriges Risiko	Kein Risikoorgan befallen	Prednisolon Vinblastin <i>wenn keine Besserung, dann 2. Initialblock</i>	Prednisolon Vinblastin <i>randomisierte Zuordnung in 6 Monate oder 12 Monate</i>
Single System	Multifokaler Knochenbefall oder Monofokale Sonderlokalisation	Prednisolon Vinblastin <i>wenn keine Besserung, dann in Risiko Arm A</i>	Prednisolon Vinblastin

Ziel der Studie war eine weitere Optimierung der Therapieansätze. Von Bedeutung sind Therapiedauer, Anzahl der Reaktivierungen und Spätfolgen. Es stellt sich zudem die Frage, ob ein zweiter Intensivblock bei Nichtansprechen auf die Initialtherapie sinnvoller ist als die Einführung einer Dauertherapie. Generell weist die Langerhanszell-Histiozytose eine hohe Rate an Spontanremissionen auf, so dass ein ‚wait and see‘ bei leichten Formen meist völlig ausreicht [15]. Im Rahmen der Studien zeigte sich, dass Reaktivierungen innerhalb der ersten 24 Monate nach Therapieansprechen auftreten. Der Vergleich der Reaktivierungsraten der ersten 3 Studien zeigt einen signifikanten Unterschied im Zusammenhang mit der Therapiedauer.

## 1.9 Prognose

Die Prognose des umschriebenen Befalls, im Sinne einer Monosystemischen Erkrankung, welche die Stadien I a und I b umfasst, zeichnet sich durchweg als sehr gut aus. Als prognostisch günstig gilt ein knöcherner Befall des Stützapparates [34], [37], [24]. Die Inzidenz der Reaktivierungen ist bei einer unifokalen Form geringer als bei multifokalem Befall [55], [63]. Als prognostisch ungünstig stellte sich insbesondere bei Kleinkindern die Trias

- ? Alter unter 24 Monaten
- ? Multisystemerkrankung mit Organdysfunktion in Lunge, Leber und/oder Knochenmark
- ? Nichtansprechen auf die Therapie in den ersten 6-12 Wochen

heraus [48], [41], [55]. Die Prognose adulter Patienten verschlechtert sich, wenn hohes Alter und Organbeteiligung vorliegen [45]. Aufgrund der Variabilität des Krankheitsbildes und der bis dato nicht gänzlich geklärten Ätiologie verbleibt ein oftmals unvorhersagbarer Verlauf der Langerhanszell-Histiozytose [7]. Heyd et al. führten eine Analyse von 22 Studien der Jahre 1957 bis 1995 mit 1702 Fällen durch [33]. Hierbei zeigte sich ein durchschnittliches Gesamtüberleben von 73,1% (5,3% - 97%). Reaktivierungen der Erkrankung treten meist innerhalb der ersten 2 bis 3 Jahre auf [37], [24]. Es kann aber auch zur Ausbildung von Spätrezidiven kommen [37]. Die Mortalität liegt bei Kindern mit Multisystembefall bei 20% [48], [22], [6].



## 2. Patienten und Methoden

### 2.1 Patientengut

Es wurde eine retrospektive Auswertung anhand von 36 Patientenfällen unter dem Einschlusskriterium einer gesicherten Diagnose der Langerhanszell-Histiozytose vorgenommen.

Die Patienten wurden im Zeitraum 1979 bis 2005 an das Universitätsklinikum Münster zur Diagnosesicherung überwiesen. Da bei der Langerhanszell-Histiozytose unterschiedliche Manifestationen und auch Ausbreitungstendenzen zu verzeichnen sind, wurden die Patienten in vier verschiedenen Abteilungen vorstellig. 7 Patienten stammen aus der Mund- Kiefer- Gesichtschirurgie (MKG), 7 weitere aus der Dermatologie (D), 12 Patienten aus der Strahlenklinik (S) und 5 aus der Orthopädie (O). Zum anderen werden 4 Patienten sowohl in der Strahlenklinik als auch in der Dermatologie und ein Patient interdisziplinär von der Strahlenklinik und der Orthopädie behandelt.

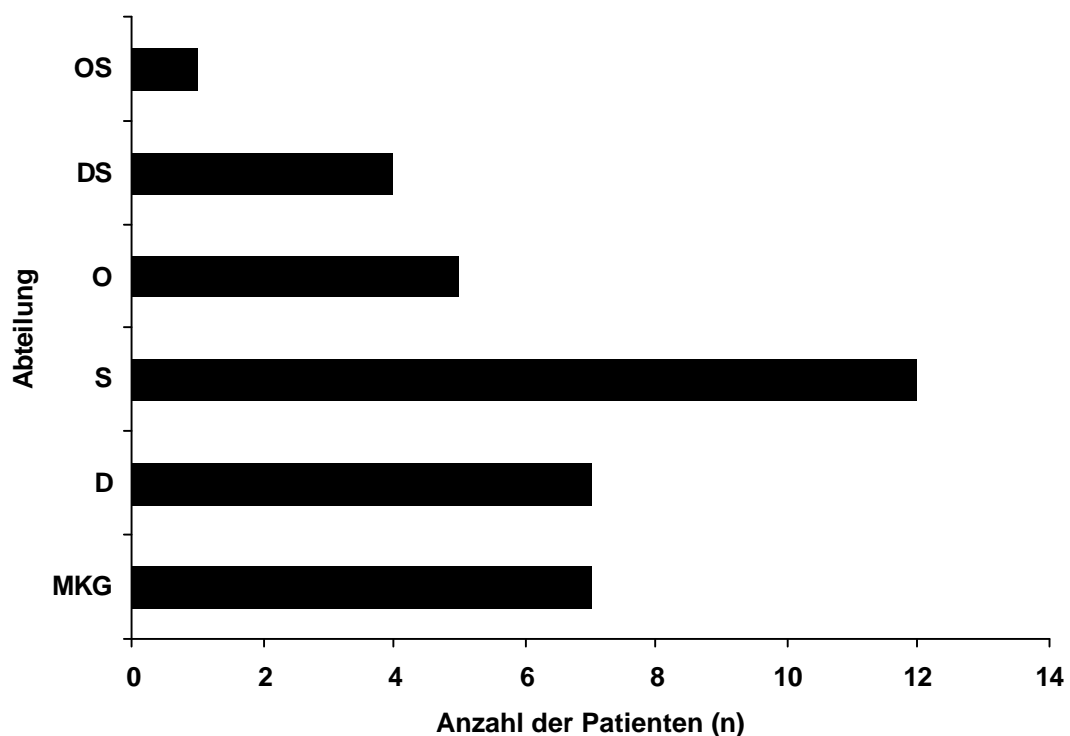


Abb. 2: Patientenverteilung auf die einzelnen Abteilungen der Uniklinik Ms

## 2.2 Datenerhebung

Aufgrund der geringen Inzidenz der Erkrankung wurden aus den 4 genannten klinischen Abteilungen des Universitätsklinikums Münster die Daten der Patienten, bestehend aus Name, Geburtsdatum und Datum der Erstaufnahme, zusammengetragen, so dass die entsprechenden Akten der Patienten aus dem Hauptarchiv der Universitätsklinik und dem Archiv der Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten heraus gesucht werden konnten. Die Datenerhebung erfolgt retrospektiv anhand der vorhandenen Patientenakten, wobei Angaben zu folgenden Merkmalen erhoben wurden:

- ? Patientencharakteristika
  - Name
  - Geschlecht
  - Alter
  - Status
  
- ? Anamnese und Untersuchungsbefunde
  - Allgemeine, Familien- und Drogenanamnese
  - Bildgebende Diagnostik
  - Histologie
  
- ? Daten zur LCH
  - Erstdiagnose
  - Greenberger-Klassifikation
  - Befallsart
  - Lokalisation
  
- ? Therapiedaten
  - Therapieauswahl
  - Therapiedauer
  - Therapiemodalitäten
  - Nebenwirkung
  - Rezidive bzw. Malignomausbildung
  - Nachsorge

### **2.3 Statistische Auswertung der Daten**

Die erhobenen Daten wurden zur weiteren Auswertung in das Programm Microsoft® Excel (Version XP) übertragen und zunächst das Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, sowie der Organbefall und die durchgeführte Diagnostik ermittelt. Des Weiteren lag ein Augenmerk auf der ausgewählten Therapieform und deren Durchführung. Auch das therapeutische Outcome und der Langzeitverlauf waren Mittelpunkt der Auswertung. Ebenso sollte eine Erhebung von möglichen Risikofaktoren erfolgen.

Für die statistische Berechnung wurde das „Statistical-Package-for-Social-Sciences“ (SPSS für Windows Version 11.5) verwendet.

Die Daten wurden deskriptiv in n (Anzahl) und Prozent dargestellt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Alter und Geschlecht

Das Patientenkollektiv setzt sich aus 12 weiblichen und 24 männlichen Personen zusammen, das entspricht einer prozentualen Verteilung von 33,3 % Frauen und 66,7 % Männern.

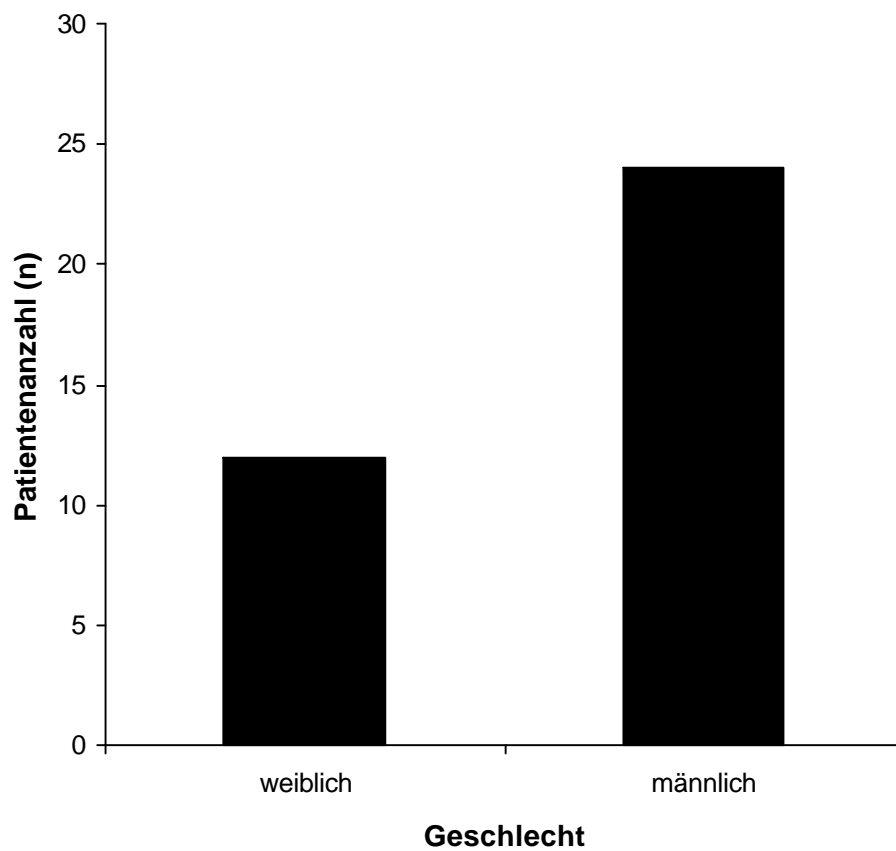


Abb. 3: Geschlechterverteilung des untersuchten Patientenkollektives

Die Altersspanne zum Zeitpunkt der Erstdiagnose reicht von einem Monat bis 80,1 Jahren, so dass sich ein medianes Alter von 11,6 Jahren ergibt.

15 von 36 Patienten, das entspricht 41,7 %, waren unter 10 Jahren als die Diagnose Langerhanszell-Histiozytose gestellt wurde, 7 Patienten (19,4 %) waren zwischen 10 und 20 Jahren und 4 erkrankte Personen (11,1%) waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zwischen 20 und 30 Jahren alt. Somit zeigt sich, dass sich bei 26 Patienten (72,2 %) die Langerhanszell-Histiozytose vor der 3. Lebensdekade manifestierte. Bei Frauen zeigt sich die Erkrankung in einem durchschnittlichen Alter von 27,7 Jahren, beim männlichen Geschlecht mit 16 Jahren.

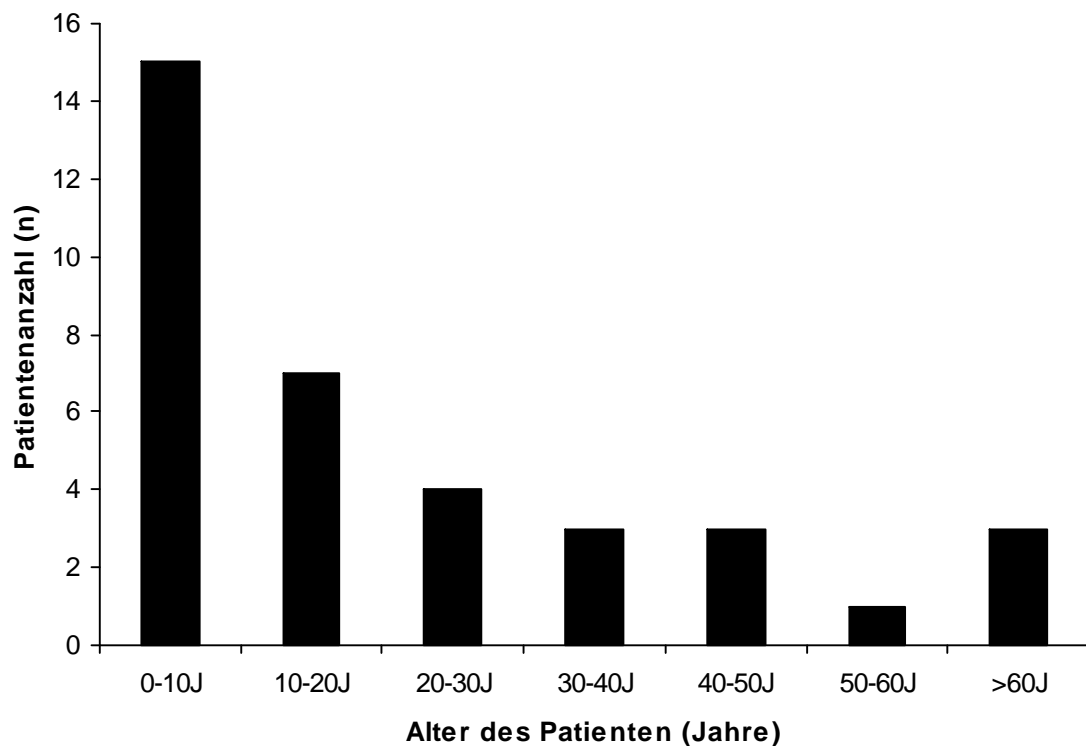


Abb. 4: Altersverteilung des Patientenkollektives

Tab. 6: Patientenübersicht zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

laufende Nummer	Geschlecht	ED-Alter [Jahre]	Befallsart	Level [Greenberger]
1	M	1	MS	III b
2	M	23	MS	II
3	M	44	ES	I b
4	W	0,6	ES	III a
5	M	16	MS	III b
6	M	0,1	ES	III a
7	M	1	MS	III a
8	M	60	ES	II
9	W	80	ES	II
10	W	13	ES	I a
11	W	7	ES	II
12	W	11	MS	III b
13	W	9	ES	III b
14	M	16	ES	II
15	W	11	MS	III b
16	W	33	ES	I a
17	M	11	ES	II
18	M	29	ES	II
19	M	1	ES	III a
20	M	29	MS	III b
21	M	32	MS	II
22	M	34	MS	III b
23	M	29	MS	III b
24	M	41	ES	I a
25	W	2	MS	II
26	M	0,1	ES	III a
27	W	66	ES	II
28	W	40	ES	II
29	W	60	MS	III b
30	M	0,11	ES	III a
31	M	0,2	ES	III a
32	M	2	ES	II
33	M	3	ES	II
34	M	2	ES	I a
35	M	12	ES	I a
36	M	8	ES	II

1 = Multisystem; 2 = Einzelsystem

### 3.2 Ausdehnung der Langerhanszell-Histiozytose

In dem untersuchten Patientengut wiesen 66,67 % (n=24) einen Einzelsystembefall und 33,33% (n=12) einen Multisystembefall auf.

Die Einordnung in Einzelsystem- oder Multisystemerkrankung erfolgte über die Dokumentation des Erkrankungsausmaßes.

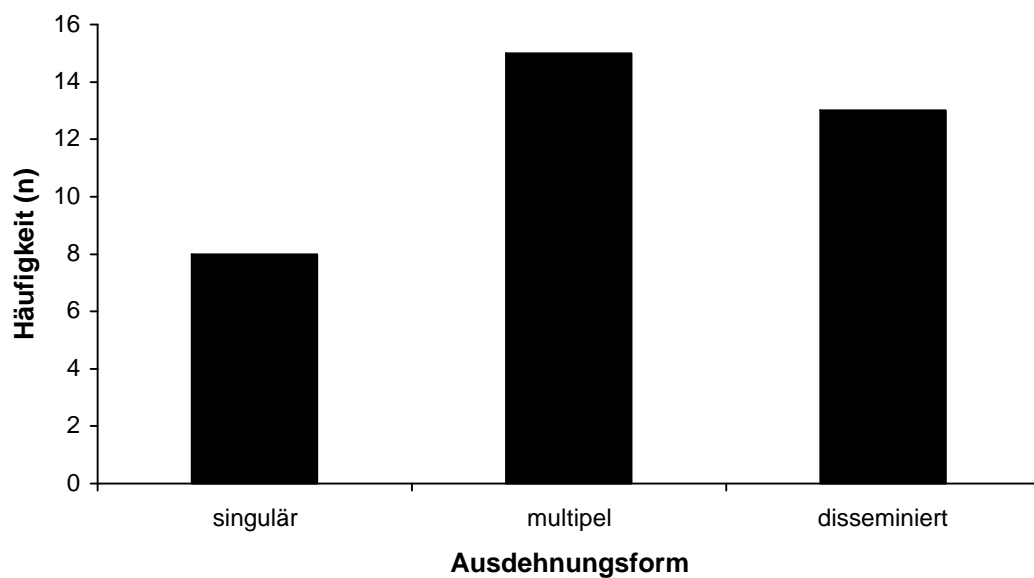


Abb. 5: Ausdehnungsformen der Langerhanszell-Histiozytose

Tab. 7: Patientenübersicht mit Darstellung der Befallsmuster

Patient	Befallsart	Knochen	Haut	LK	Lunge	ZNS	Risikoorgan
1	MS		X	X			X
2	MS	X			X		X
3	ES	X				X	
4	ES		X				
5	MS			X			X
6	ES		X			X	
7	MS			X			X
8	ES	X		X			
9	ES		X				
10	ES	X					
11	ES	X				X	
12	MS			X			X
13	ES			X			
14	ES	X				X	
15	MS			X			X
16	ES	X					
17	ES			X			
18	ES	X				X	
19	ES	X	X				
20	MS	X		X	X		X
21	MS	X	X			X	X
22	MS	X			X		X
23	MS	X		X	X		X
24	ES	X					
25	MS		X				X
26	ES		X				
27	ES		X				
28	ES		X				
29	MS		X	X			X
30	ES		X				
31	ES		X				
32	ES	X		X			
33	ES	X				X	
34	ES	X					
35	ES	X					
36	ES	X		X			



### 3.3 Klinische Untersuchungen und Befunde

Bei 32 Patienten zeigte sich die Langerhanszell-Histiozytose als Erstmanifestation. 4 Patienten begaben sich zur Behandlung eines Rezidivs in das Universitätsklinikum Münster.

In den meisten Fällen zeigen sich eher unspezifische Beschwerden, so dass sich die Zuordnung in den Formenkreis der Langerhanszell-Histiozytose recht schwierig gestaltet. Das häufigste Beschwerdebild, welches die Patienten überhaupt in die Obhut eines Arztes führte waren je zu 33,3 % Schmerzen und Hautveränderungen (n=12) und zu 19,4 % Lymphknotenschwellungen (n=7).

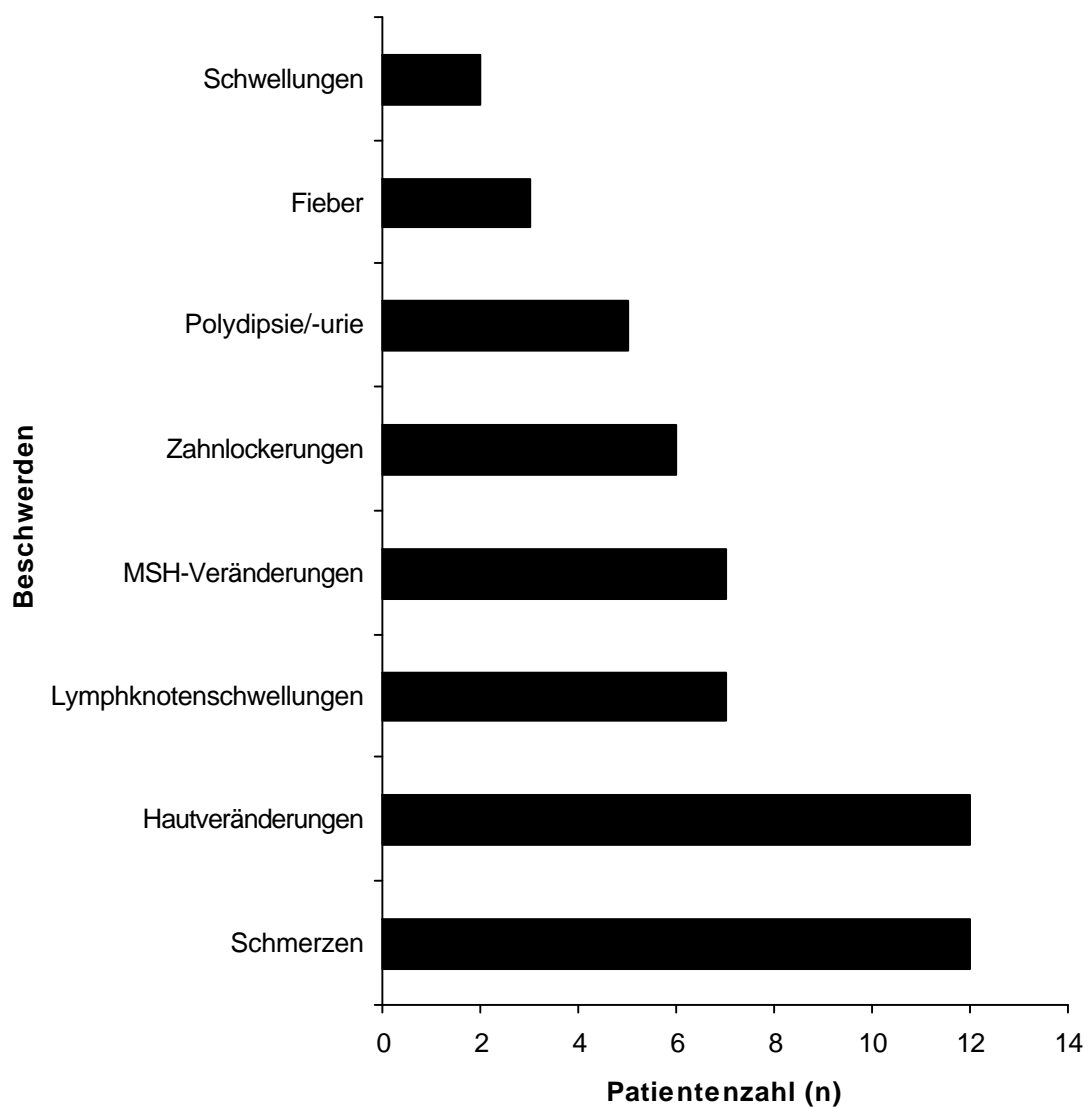


Abb. 6: Graphische Darstellung der Häufigkeit der Beschwerden

In der Abbildung 7 zeigt sich, dass 19 Patienten (52,8 %) einen ossären Befall aufweisen. Davon konnten 9 Patienten (25%) mit monostotischen und 10 Personen (27,8%) mit multiplen Läsionen identifiziert werden.

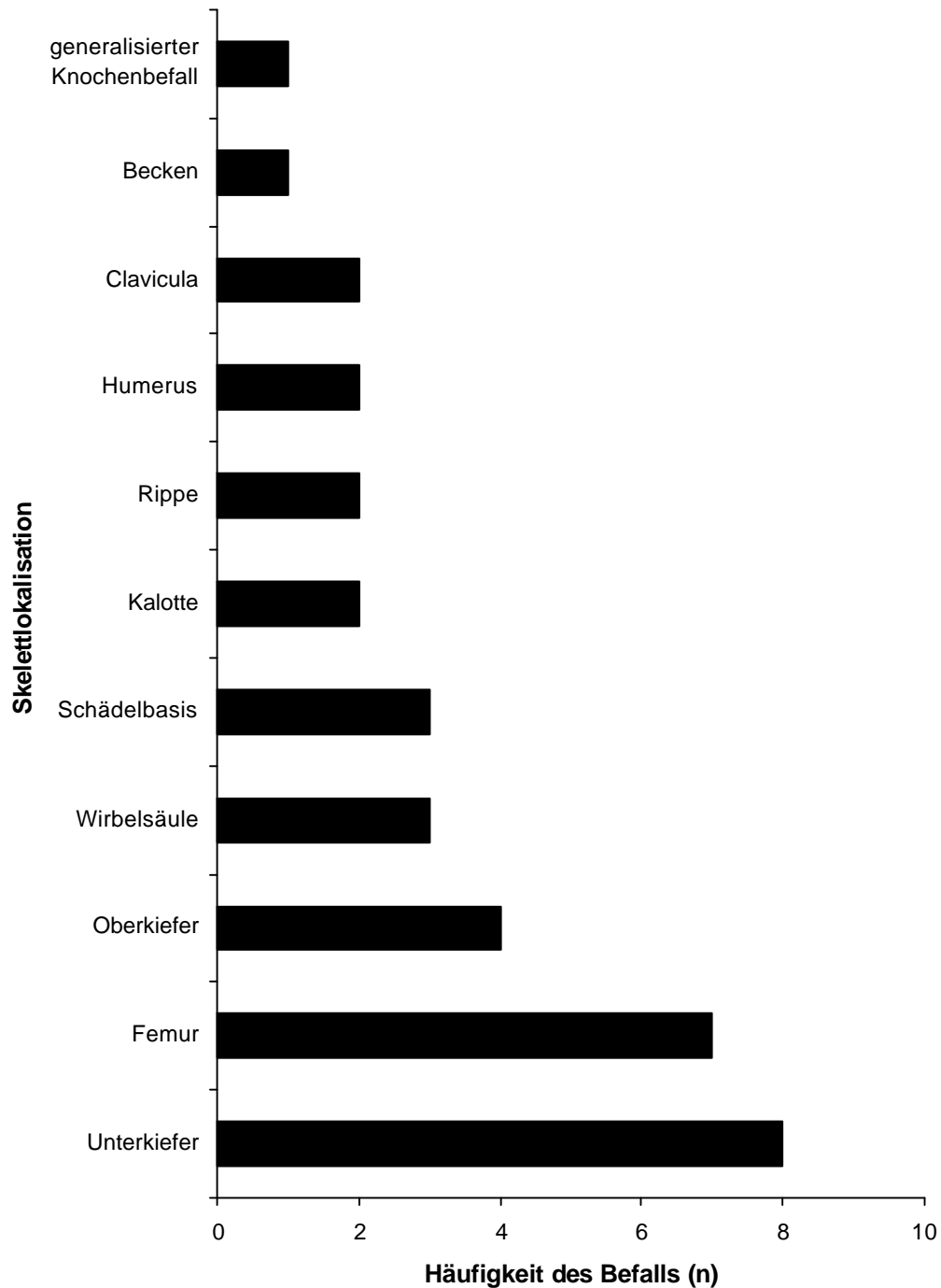


Abb. 7: Verteilung der einzelnen Läsionen im gesamten Skelettsystem

Ein Großteil der knöchernen Destruktionen manifestiert sich im Viscero- und Neurocranium. In diesem Patientenkollektiv machen die Osteolysen in beiden Kiefern, der Schädelbasis und der Kalotte mit 17 von 35 beschriebenen Läsionen bereits 48,6 % aller definierten Destruktionen im Skelettsystem aus. Bei der Betrachtung zahnbezogener Befunde fällt auf, dass die Patienten speziell bei einem ossären Befall zum Teil hohe Lockerungsgrade der Zähne aufweisen. Dies wurde bei 6 Patienten dokumentiert, wobei Lockerungsgrade von I bis III aufgenommen worden sind. Zudem ließ sich bei 3 Patienten eine ulzerierende Schleimhautveränderung und bei 4 Patienten eine Gingivitis diagnostizieren. Diese Zahlen sind nicht auf das Gesamtkollektiv bezogen da nicht bei jedem Patienten ein intraoraler Status erhoben worden ist. 10 Patienten weisen nur ossäre Läsionen auf, wobei sich bei 3 Patienten zusätzlich eine Hypophyseninfiltration mit konsekutiver Ausbildung eines Diabetes insipidus centralis zeigt. In dem gesamten Patientenkollektiv entwickelten 6 Patienten (16,7%) einen Diabetes insipidus. Bei 4 Patienten (11,1%) lag eine Beteiligung der Lunge vor, die in allen Fällen mit einem Knochenbefall, insbesondere des Schädels, kombiniert war. Diese Patienten waren allesamt starke Raucher und gaben einen durchschnittlichen Zigarettenkonsum von mindestens 20 Zigaretten pro Tag an.

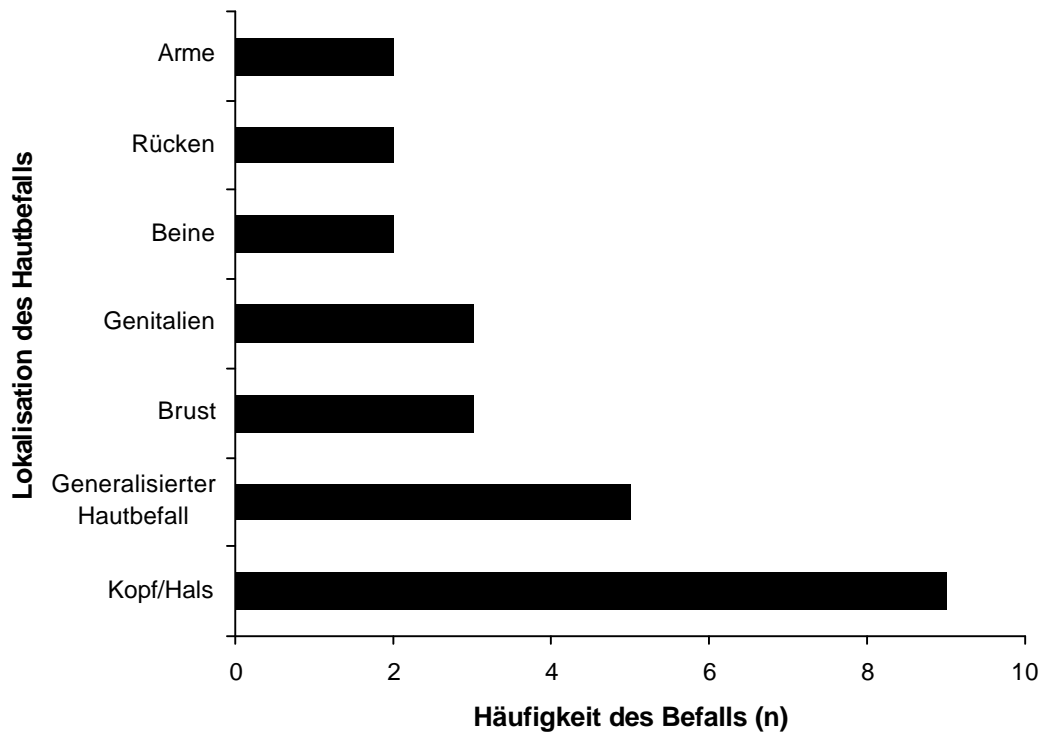


Abb. 8: Verteilung der betroffenen Hautareale

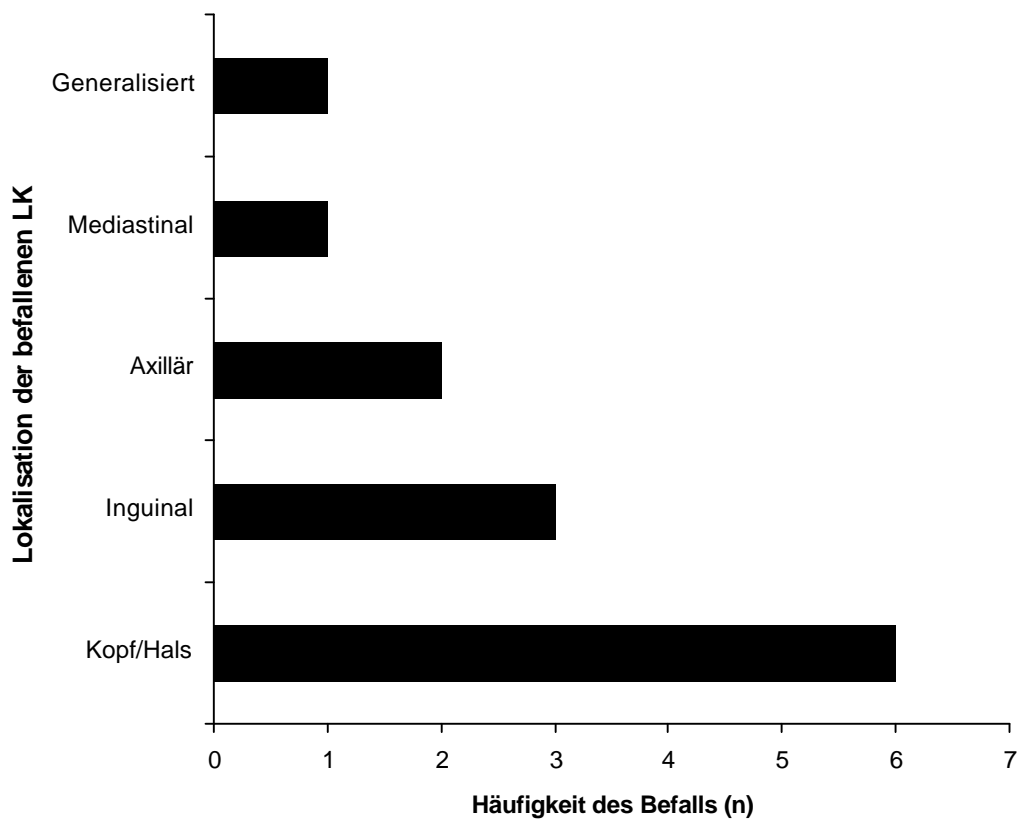


Abb. 9: Verteilung der vergrößerten Lymphknoten

Auch die Verteilung der betroffenen Hautpartien zeigt eine deutliche Präferenz des Kopf-/Halsbereiches, ebenso wie die Lokalisation der befallenen Lymphknoten. Hier manifestieren sich 9 von insgesamt 26 Hautveränderungen (34,6%) und 6 von 13 Lymphknotenvergrößerungen (46,2%). In 5 Fällen konnte ein generalisierter Hautbefall dokumentiert werden (19,2%) und bei jeweils 3 Patienten (11,5%) zeigte sich entweder eine kutane Form der Langerhanszell-Histiozytose in der Leisten- und Genitalregion oder aber im Bereich des Brustkorbes. Die inguinalen Lymphknoten waren in 3 von 13 Fällen (23,1%) und die axillären Lymphknoten in 2 von 13 Fällen (15,4%) betroffen.

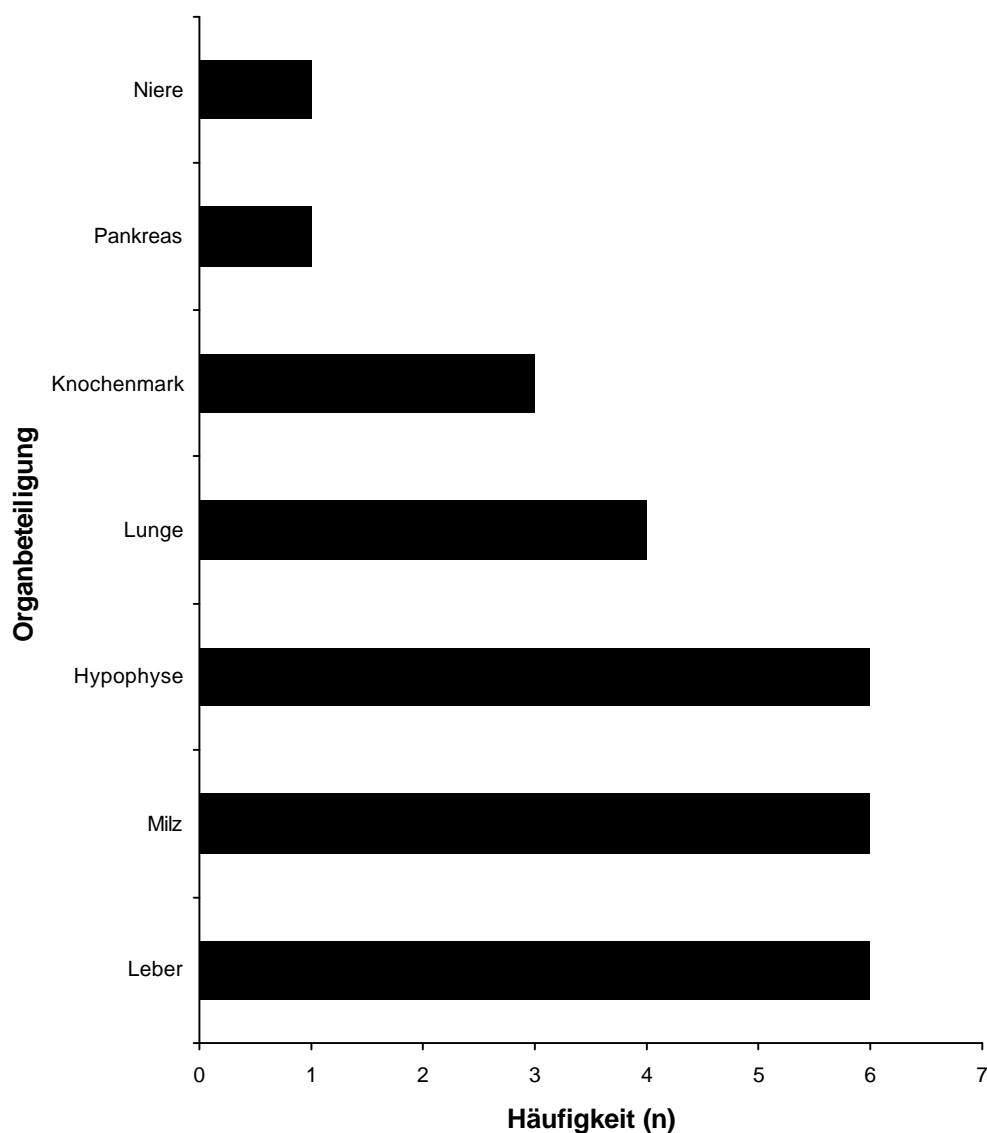


Abb. 10: Übersicht über weitere extraossäre Beteiligungen

Das Gesamtkollektiv weist 12 Patienten mit Risikoorganbeteiligungen auf, hierbei dominieren insbesondere Hepato- und Splenomegalien, die in 4 Fällen auch kombiniert vorlagen. Bei 6 beschriebenen Fällen eines Diabetes insipidus centralis lag eine Hypophyseninfiltration vor.

### 3.4 Diagnostische Untersuchungen

In dem Universitätsklinikum Münster wurde jeder Patient zunächst einer klinischen Untersuchung unterzogen, die bei 30 von 36 Patienten (80,6 %) von ersten röntgenologischen Untersuchungen begleitet war. Danach erfolgte eine weiterführende bildgebende Diagnostik in Form von Skelettszintigraphien in 16 Fällen (44,4 %), Computertomographien in 18 Fällen (52,8 %) und zuletzt wurde über entsprechende Probeentnahmen bzw. intraoperative Exzisionen eine histologische Auswertung vorgenommen, dies geschah bei 33 Patienten (91,7 %).

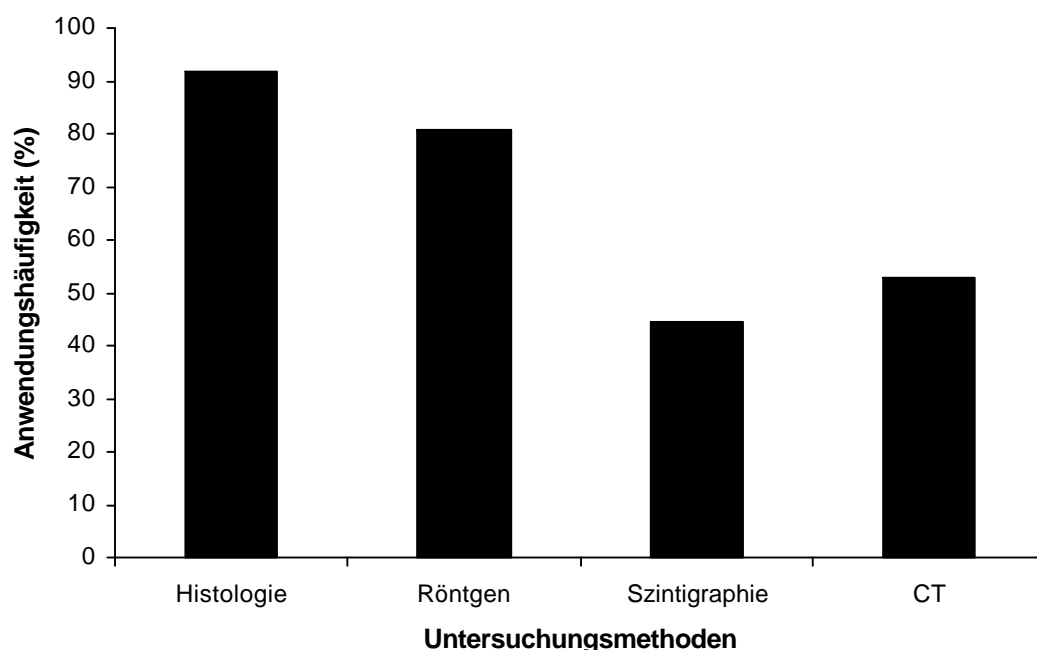


Abb. 11: Darstellung der weiterführenden diagnostischen Maßnahmen bezüglich ihrer Anwendungshäufigkeit

Tab. 8: Darstellung der durchgeführten diagnostischen Verfahren

Laufende Nummer	Histologie	Röntgen	Skelettszintigraphie	CT
1	-	-	-	-
2	X	X	X	X
3	X	X	X	X
4	X	X	-	X
5	X	X	X	-
6	X	X	X	-
7	-	-	-	X
8	X	X	-	X
9	X	X	-	X
10	X	X	X	X
11	X	X	X	X
12	X	X	-	X
13	X	-	-	-
14	X	X	X	-
15	X	-	-	X
16	X	X	-	-
17	X	X	X	X
18	X	X	-	-
19	X	X	-	X
20	X	X	-	X
21	X	X	X	X
22	X	X	-	X
23	X	X	X	X
24	-	X	-	-
25	X	X	X	-
26	X	-	-	-
27	X	-	-	-
28	X	X	-	-
29	X	X	X	X
30	X	X	-	-
31	X	-	-	-
32	X	X	X	-
33	X	X	X	X
34	X	X	-	-
35	X	X	X	-
36	X	X	X	-

Der typische röntgenologische Knochenbefund zeigt eine oder mehrere umschriebene, scharf begrenzte Aufhellungen in verschiedensten Ausdehnungen. Bei einer positiven Skelettszintigraphie sind Mehrbelegungen in den betroffenen Arealen zu verzeichnen. Da metabolische Veränderungen den morphologischen Umwandlungen in der Regel voraus gehen, hilft dieses Verfahren beim Aufsuchen weiterer zum Teil noch initialer Läsionen. Das CT unterstützt zum einen die Beurteilung knöcherner Läsionen, zum anderen die Befundung von Organmanifestation. Die pathohistologische Diagnose einer Langerhanszell-Histiozytose war Grundlage für den Einschluss ins Untersuchungskollektiv. Lediglich bei zwei Patienten ist die histologische Diagnosesicherung in einem anderen Institut vorgenommen worden. Je nach Lokalisation, Ausdehnung und Erreichbarkeit der Krankheitsherde wurden bei den Patienten Knochen- bzw. Gewebestanzeln, Hautschnitte, Probeentnahmen mittels Yamshidi-Nadel oder intraoperativ ausgeräumtes Material zur Untersuchung eingereicht und im pathohistologischen Institut des Universitätsklinikums Münster aufgearbeitet und bewertet.



### **3.5 Therapie**

Da das Erscheinungsbild der Langerhanszell-Histiozytose ein so mannigfaltiges Bild aufweist, sind die Therapieansätze ebenfalls äußerst variabel. Bei dem untersuchten Patientenkollektiv kamen chirurgische Eingriffe, sowie chemo- und strahlentherapeutisches Vorgehen zum Einsatz.

#### **3.5.1 Chirurgisches Vorgehen**

Ein operatives Vorgehen ist besonders bei gut abgrenzbaren ossären Läsionen anwendbar und man strebt in der Regel direkt die Entfernung der Läsion in toto an. Dies geschieht entweder im Rahmen der geplanten Probeentnahme oder nach erfolgter PE in einer gesonderten OP. Die Probeentnahme dient der Gewinnung von befallenem und gesundem Gewebe, welches durch die histologische Aufarbeitung in der Regel zu einer gesicherten Diagnose führt. Die Operationen bezwecken zum einen die Ausräumung der Granulome, die zum Teil große Defekte hinterlassen, so dass Defektauffüllungen mittels autologem Knochen aus Becken und Fibula oder Kollagen erfolgen sollten. Zum anderen wurden den Patienten intraoperativ Kortikoide in die Resektionshöhle instilliert.

Bei der Auswertung der Patientendaten zeigte sich, dass bei insgesamt 24 Patienten Probeentnahmen, eine Operation oder beides durchgeführt worden sind. In 12 Fällen fand eine reine Probeentnahme statt, bei 2 Patienten wurde direkt operiert und 10 weitere Patienten unterzogen sich einer PE und einer anschließenden OP.

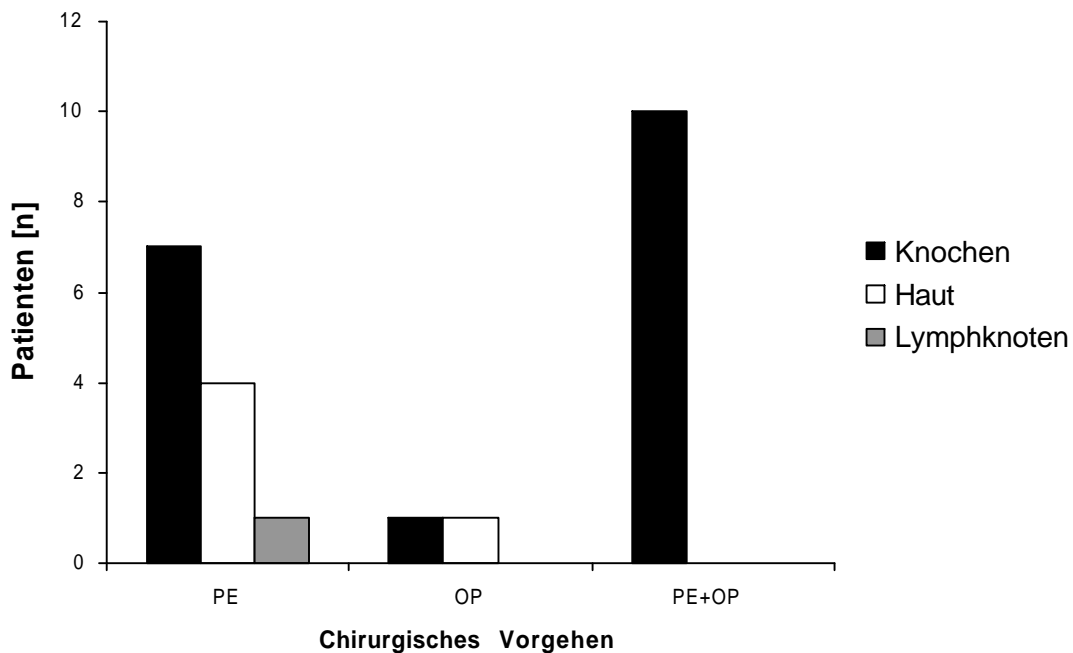


Abb. 12: Verteilung der chirurgischen Vorgehensweisen bezogen auf die Lokalisation der Läsion

Bei einem Patienten mit Hautbefall wurde eine operative Entfernung von Molluskeln durchgeführt. Die anderen 11 Operationen dienten der Entfernung granulomatöser Histiozytoseherde. Hierbei wurden 5 Exkochleationen vorgenommen, in denen 4 Defekte mittels autologem Knochen und ein Defekt durch Kollagen aufgefüllt worden sind. 2 Patienten wiesen so große Läsionen auf, dass bei einem Patienten eine Oberkiefer-Teilresektion und bei dem anderen eine Unterkiefer-Kastenresektion unumgänglich waren. Die Versorgung der Defekte erfolgte über eine plastische Deckung und im Oberkiefer zusätzlich die Anfertigung einer Obturatorprothese. In einen Unterkieferdefekt wurde Kollagenvlies eingebracht, da dieser sich als unerwartet groß darstellte. Bei 4 dieser Patienten wurden im Rahmen der Therapie aufgrund der ausgedehnten Defekte Extraktionen durchgeführt. Bei 2 Patienten zeigten sich isolierte Osteolysen in Ober- oder Unterkiefer, was eine operative Entfernung von 6 bzw. 8 Zähnen zur Folge hatte. Weitere 2 Patienten zeigten Herde in beiden Kiefern, so dass 12 bzw. 13 Zähne extrahiert werden mussten.

Tab. 9: Zahnschema mit numerischer Darstellung der extrahierten Zähne

	I		II	III	III	I	I					I	II	II	II	I
18	17	16	15	14	13	12	11		21	22	23	24	25	26	27	28
48	47	46	45	44	43	42	41		31	32	33	34	35	36	37	38
	I	II	II	III	I	I	I		I	I				I	I	

Die Darstellung der Häufigkeit der extrahierten Zähne in einem Zahnschema zeigt, dass zu 33,3% Zähne aus dem rechten Unterkiefer (n=12) extrahiert wurden. Es folgte mit 30,1% der rechte Oberkiefer (n=11), zu 22,2% der linke Oberkiefer (n=8) und mit 13,9% der linke Unterkiefer (n=5). Intraoperativ kam es während der Extraktionstherapie bei einem Patienten zu einer Mund-Antrum-Verbindung. Im Anschluss an die Granulomentfernung erfolgte bei 4 Patienten die intraoperative Instillation eines Kortikoides. Eingesetzt wurden hierbei

- ? Soludecortin 500mg
- ? Hostacortin 20mg
- ? Urbason 250mg
- ? Urbason 1000mg

Anhand der im Rahmen der Nachkontrollen angefertigten Röntgenbilder konnte bei allen diesen Patienten eine gute Verknöcherung der Femura und des Wirbelkörpers festgestellt werden. Im Rahmen der Wirbelsäuleoperation konnte nur ein Teil des Histiocytoseherdes entfernt werden und es kam intraoperativ zu einer Quetschung des Rückenmarks mit einer konsekutiven Lähmung ab dem 4.Brustwirbel. In 3 von 11 Fällen fand eine Defektauffüllung zur Stabilisierung des Knochens mittels Fibulaspänen und Beckenkammtransplantat statt. Die Durchführung der Probeentnahmen, ob nun aus der Haut oder Knochen provoziert in der Regel nur geringe Defekte, so dass hier keine stabilisierenden Einlagen oder plastische Deckungen ihren Einsatz fanden. Generell kann man anhand der Auswertungen beobachte, dass bei mono- und polyostotischem Befall durch die operative Entfernung der Granulome sehr gute Therapieergebnisse erreicht werden können.

### 3.5.2 Bestrahlung

17 Patienten des zu untersuchenden Kollektivs wurden im Rahmen der Therapie einer Radiatio unterzogen. Hierbei zeigt sich, dass die Bestrahlung in diesem Krankheitsfall in verhältnismäßig geringen Dosen und nicht so radikal wie bei Malignomen durchgeführt wird. Die Altersspanne reichte von einem Monat bis hin zu 80 Jahren, das durchschnittliche Alter beläuft sich auf 19,8 Jahre. Das Kollektiv teilt sich wie folgend auf: 4 Patienten erhielten als alleinige Therapie eine Bestrahlung, 10 Patienten wurden sowohl bestrahlt aus auch chemotherapeutisch behandelt. Ein Patient wurde operiert und anschließend nachbestrahlt. Bei den restlichen 2 Patienten wurden alle 3 Therapieoptionen angewendet.

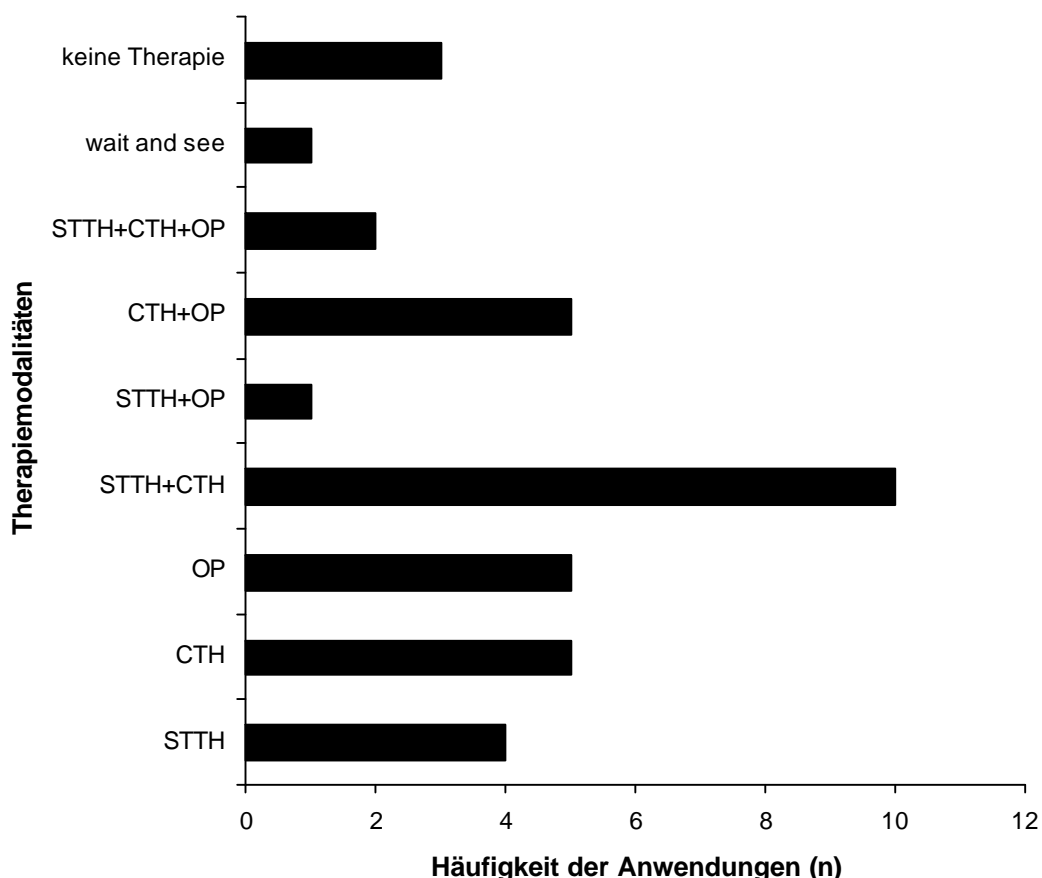


Abb. 13 : Gegenüberstellung der Therapiekombinationen  
(CTH=Chemotherapie, STTH=Strahlentherapie, OP=Operation)

Tab. 10: Strahlentherapeutisch behandelte Patienten in der Übersicht

Pat.	Zeitraum	Gesamtdosis	Einzelosis	Fraktionierung	Gerät	Areal
		[Gy]	[Gy]			
1	9/02 – 9/02	2	2	1	L <sup>1</sup>	KMT <sup>3</sup>
2	1/97 – 3/97	40	1,3	32	L	Os
3	1/88 – 2/88	30	1,8	17	Co <sup>2</sup>	Os + ZNS
4	1/00 – 1/00	7,5	1,5	5	L	Haut
5	1/88 – 2/88	18	1,5	12	L	LK <sup>4</sup>
6	5/94 – 5/94	10	2	5	L	Haut
7	1/04 – 1/04	2	2	1	L	LK
8	12/86 – 4/87	82	2	41	L	Os + LK
9	10/94 – 11/94	4	1	4	L	Haut
10	6/87 – 6/87	8	1,6	5	L	Os
11	6/99 – 6/99	15	1,5	10	L	Os
12	6/80 – 6/80	18	1,8	10	Co	LK
13	10/79 – 10/79	12	3	4	Co	LK
14	7/80 – 7/80	6	1	6	Co	Os
15	5/85 – 8/85	25	1	25	Co	LK
16	9/98 – 9/98	24	2	12	L	Os
17	6/85 – 7/85	24	2	12	Co	LK

1=Linearbeschleuniger; 2=CobaltBestrahlung; 3=Knochenmarkstransplantation;  
4=Lymphknoten

Die mediane Gesamtdosis macht 15 Gray bei einem Spektrum von 2 bis 82 Gray aus, die mediane Einzeldosis liegt bei 1,8 Gray und variiert zwischen 1 und 3 Gray. Die Fraktionierung erstreckt sich von einem Tag, vorbereitend für eine bevorstehende Knochenmarkstransplantation, bis zu 41 Tagen und zeigt einen Median von 10 Fraktionierungen. In der Regel wurden – abhängig von der Gesamtdosis und der Fraktionierungen – die Patienten dreimal pro Woche in der Radioonkologie behandelt.

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren wurden durchschnittlich mit einer Gesamtdosis von 12,3 Gy und Patienten über 18 Jahren mit 36 Gy bestrahlt.

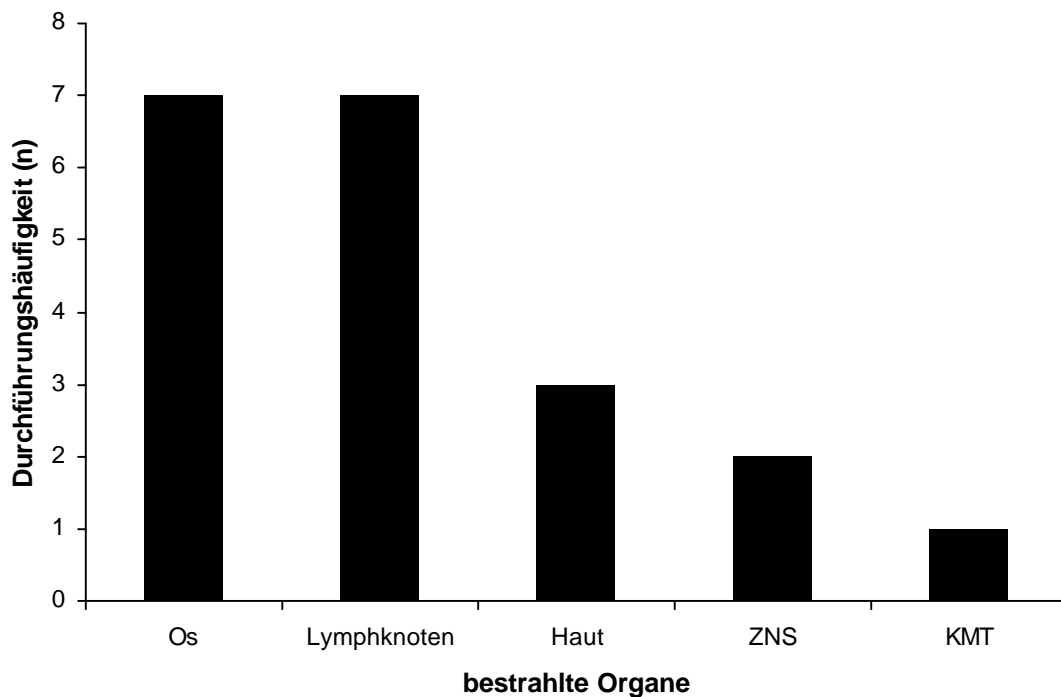


Abb. 14: Verteilungshäufigkeit der bestrahlten Areale

Eine Lymphknotenbestrahlung wurde bei 3 von 7 Patienten total nodal durchgeführt, das heißt es wurde eine Mantelfeldbestrahlung unter Einbeziehung der Milz, sowie der abdominellen und Beckenlymphknoten angewandt. In 2 Fällen wurde eine Ganzhirnbestrahlung durchgeführt, dies ergab sich zum einen aufgrund von drei aktiven Herden und zum anderen aufgrund der massiven Ausdehnung der Läsion.

Es zeigt sich, dass 10 von 17 Patienten innerhalb der ersten 5 Monate nach erfolgter Erstdiagnose in der Strahlentherapie vorstellig wurden. 3 Patienten erschienen dort erst zur Bestrahlung eines Rezidivs.

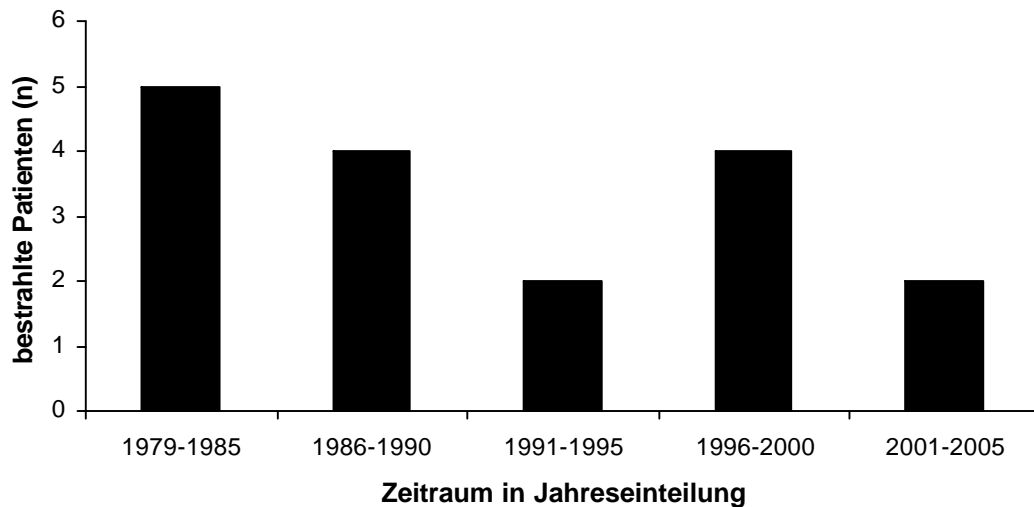


Abb. 15: Anzahl und Aufteilung der bestrahlten Patienten in den Jahren 1979 - 2005

Während in dem Zeitraum bis zum Jahre 1985 fünf Patienten mit durchschnittlich 17 Gray bestrahlt wurden, so waren es in der Zeit von 1986 – 1995 sechs Patienten mit durchschnittlich 25,3 Gray und in der Zeit von 1996 – 2005 sechs Patienten mit 15,1 Gray. In der Einzeldarstellung zeigt sich, dass die Bestrahlungsintensität und Häufigkeit der Durchführung seit dem Jahre 1999 drastisch reduziert worden ist. In 2 Fällen handelte es sich um eine einmalige Durchführung zur Vorbereitung auf eine Knochenmarktransplantation. Bei zwei Patienten wurde die Strahlentherapie kurzzeitig unterbrochen. Patient 4 setzte einen Tag aufgrund von Fieber aus. Patient 8 musste sich über die Weihnachtsfeiertage keiner Bestrahlung aussetzen. Zwei weitere Patienten (9 und 13) brachen die Bestrahlung vorzeitig wegen deutlich reduzierten Allgemeinzuständen ab. Im Bereich des Nebenwirkungsspektrums zeigen sich die häufig in der Literatur beschriebenen Beschwerden wie Alopezie im Bestrahlungsfeld, Erytheme, Xerostomie, Nausea und das Auftreten einer oralen Candidiasis.

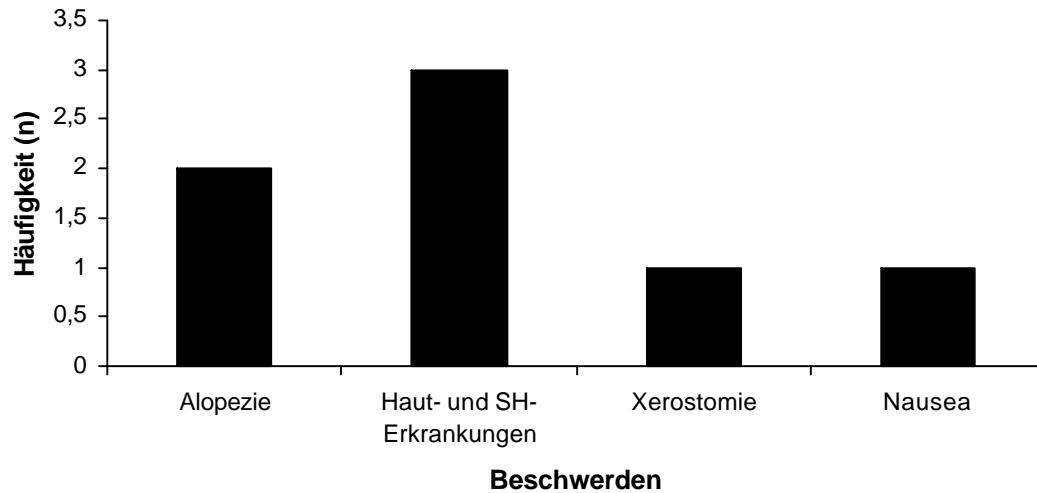


Abb. 16: Nebenwirkungsspektrum bei Radiatio

### 3.5.3 Chemotherapie

Ein chemotherapeutisches Vorgehen bietet sich als Monotherapie oder aber auch in Kombination mit den anderen beiden therapeutischen Verfahren an. In dem untersuchten Patientenkollektiv befanden sich 5 Patienten, die mittels alleiniger Chemotherapie (CTH) behandelt worden sind und insgesamt 17 Patienten, denen eine Kombinationstherapie angeordnet wurde. Von diesen Patienten wurden 10 Patienten zusätzlich bestrahlt und 2 Patienten bestrahlt und operiert. 5 Patienten unterzogen sich neben der Chemotherapie noch einer Operation. Therapiert wurde in 12 Fällen, je nach Zeitpunkt, mit dem bis dato aktuellstem Studienprotokoll.



In den anderen Fällen führten die Ärzte eine systemische Therapie durch, deren Kombination zwar keinem Protokoll streng entsprach, dennoch wurden die Medikamente und deren Kombinationen analog zu den Protokollen ausgewählt. Die Therapie begann bei allen Patienten mit einer systemischer Chemotherapie mit einer 6-wöchigen Induktionsphase, die bei Nichtansprechen auf die initiale Therapie durch eine 12-monatige Erhaltungstherapie ergänzt wurde.

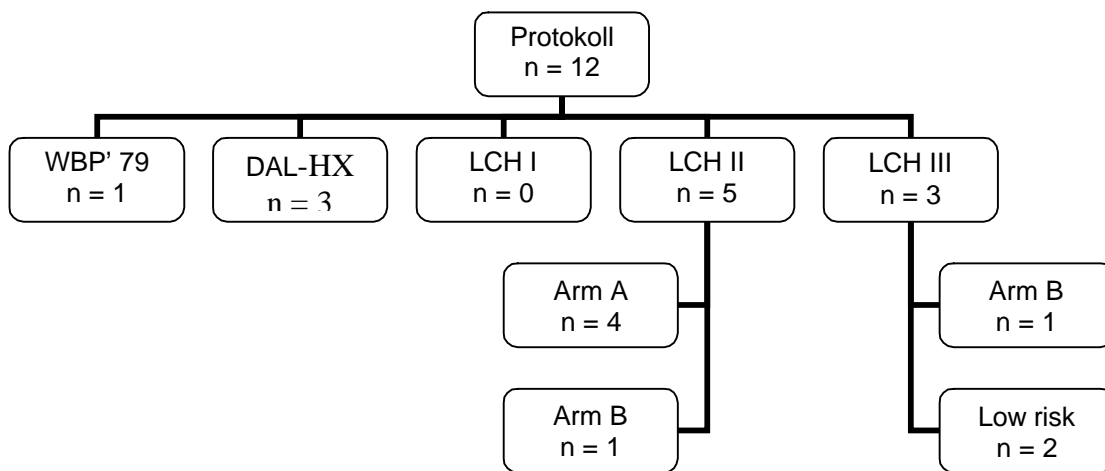


Abb. 17: Aufteilung der Patienten, die nach den Studienprotokollen behandelt wurden

Bei den Therapieanaloga zeigte sich, dass in einem Fall gemäß dem DAL-HX-Protokoll und in 3 Fällen in Anlehnung an das LCH III-Protokoll therapiert worden ist. Die Therapie von 7 Patienten folgte keiner speziellen Anweisung und geschah symptomatisch. 17 von 22 Patienten (77,3%) wurden mittels Prednison behandelt, von den 14 Anwendungen mit den Alkaloiden Vinblastin oder Vincristin wurden 13 mit der Prednisonapplikation und eine mit Methotrexat (MTX) kombiniert

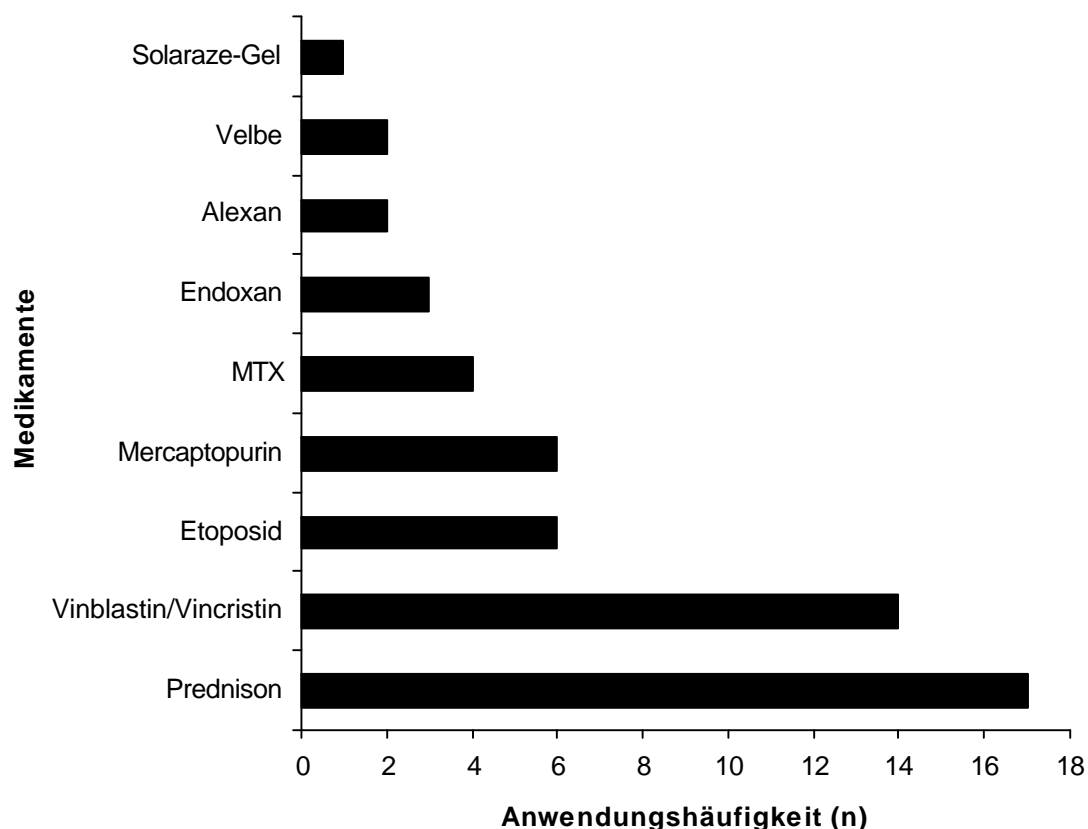


Abb. 18: Anwendungshäufigkeit der verwendeten Medikamente

Im Therapieverlauf von 6 Patienten zeigten sich entsprechende Nebenwirkungen der Chemotherapie. 2 Patienten berichteten über rezidivierende Mundschleimhautulzera, einer litt gehäuft unter grippalen Infekten, ein weiterer zeigte eine Cushingsymptomatik und bei einem anderen Patienten musste Vinblastin aufgrund polyneuropathischer Veränderungen abgesetzt werden.

Eine Patientin brach die chemotherapeutische Behandlung verfrüht ab, da sich eine akute Progredienz der Grunderkrankung manifestierte, die nicht mehr unter Kontrolle zu bringen war. Sie verstarb kurz darauf.

### 3.6 Therapieergebnisse

Insgesamt sind 3 Patienten des Untersuchungskollektives verstorben. Ein 45jähriger Patient entwickelte neben einer Abduzenzparese auch eine generalisierte Polyneuropathie und erlag 3 Monate nach Diagnosestellung seiner Erkrankung. Die zweite Patientin im Alter von 84 Jahren wurde wegen der 3.Reaktivierung behandelt. Sie wies neben der Langerhanszell-Histiozytose auch ein mediastinales Lymphom auf, an dessen Folgen sie letztendlich verstarb. Patientin 3 zeigte einen progressiven Krankheitsverlauf, der sich mit einer Therapie nicht mehr kontrollieren ließ, so dass ihr Tod 3 Monate nach Diagnosestellung eintrat. Bei 5 Patienten entwickelte sich nach der beschriebenen Therapie ein Rezidiv, 3 Patienten des Kollektivs wurden aufgrund eines aufgetretenen Rezidives behandelt. Es zeigt sich, dass eine Reaktivierung der Krankheit, die demnach bei 25 % des Kollektivs zu beobachten war, insbesondere bei Patienten mit Multisystembefall auftritt, hier waren 6 von 9 Betroffenen (66,7%) einzuordnen. Des Weiteren zeigte sich in diesem Patientenkollektiv, dass ein Rezidiv gehäuft bei Patienten mit ossären Läsionen auftrat. Dies war bei 6 Patienten der Fall (66,7%). Generell konnten bei der Rezidiventwicklung an 5 Stellen Lokalrezidive und an 9 Lokalisationen neue Herde ausfindig gemacht werden.

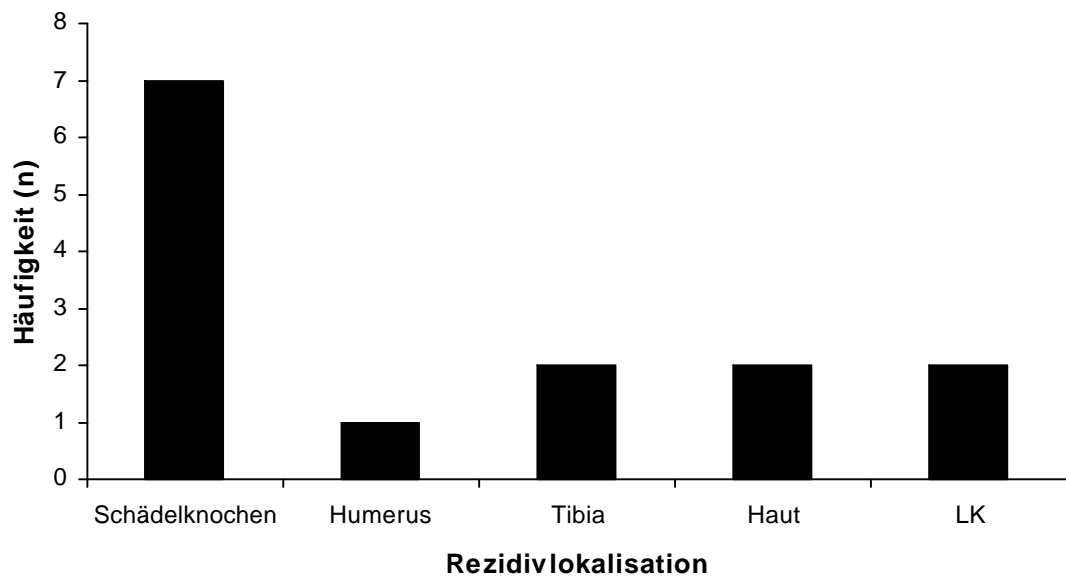


Abb. 19: Darstellung der Rezidivlokalisierung in Bezug auf die gesamte Anzahl der Reaktivierungen

Auch die Lokalisation der Rezidivausbildung dieser Erkrankung zeigt eine Präferenz des Schädelknochens. Dort entwickelten sich 7 neue Histiozytoseherde (50%).

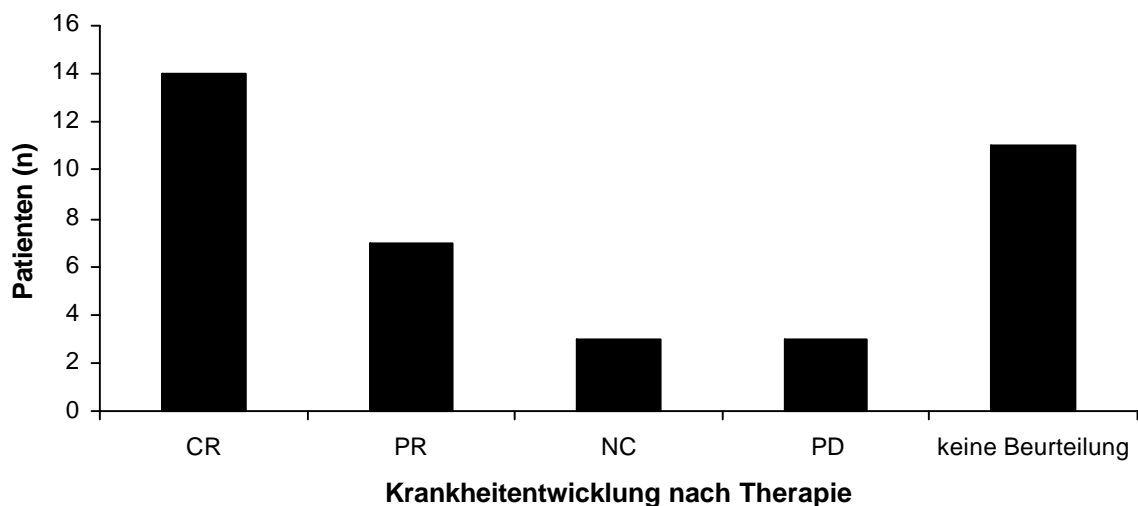


Abb. 20: Darstellung der Krankheitsentwicklung nach erfolgter Therapie

CR = complete regression, PR = partial regression,  
 NC = no change, PD = progressive disease

In dem Patientenkollektiv finden sich 7 starke Raucher. Sie geben allesamt an, dass sie mindestens 20 Zigaretten pro Tag konsumieren. Im Vergleich der Therapieansprechraten zeigte sich, dass 2 dieser Patienten mit Einzelsystembefall eine vollständige Remission erlangen konnten, während hingegen bei 5 Rauchern mit Multisystembefall keine Veränderung des Krankheitsbildes eintrat. Des Weiteren zeigt sich bei Rauchern eine Koinzidenz zwischen Zigarettenkonsum und Lungenbefall. Alle 4 Patienten bei denen eine Lungenbeteiligung festgestellt werden konnte, waren Raucher. Patienten, die eine singuläre Befallsform aufwiesen, erlangten vollständige Rekonvaleszenz und dies unabhängig von der gewählten Therapieform. Ein Follow-up wurde bei 17 von 33 überlebenden Patienten (51,5%) in der Universitätsklinik durchgeführt und konnten somit in dieser Abhandlung erfasst werden. Der Nachbeobachtungszeitraum umfasst im Durchschnitt 4,8 Jahre und erstreckt sich von 1 Jahr bis 11 Jahre. 2 Patienten (6,1%) befinden sich noch in der Reevaluation. Die restlichen 14 Patienten (42,4%) wurden nach der therapeutischen Intervention in einer anderen Institution weiterbehandelt.

Tab. 11: Patientenübersicht – Therapie

Patient	Greenb. Stadium	Therapie	Status	Besonderheiten
1	III b	CTH, STH	PR	Rezidiv
2	II	CTH, STH	PR	Rezidiv, Raucher
3	I b	CTH, STH	†	
4	III a	CTH, STH	PR	
5	III b	CTH, STH	CR	
6	III a	STH	PR	Raucher, DI
7	III a	STH	PR	
8	II	STH	CR	
9	II	STH	†	Therapie wg. Rezidiv, Lymphom
10	I a	OP, CTH, STH	CR	
11	II	OP, CTH, STH	PR	DI
12	III b	CTH, STH	CR	
13	III b	CTH, STH	†	Progression unter Therapie
14	II	CTH, STH	PR	DI
15	III b	CTH, STH	CR	Rezidiv
16	I a	OP, STH	CR	
17	II	CTH, STH	PR	DI
18	II	CTH	CR	Raucher
19	III a	OP, CTH	PR	Therapie wg. Rezidiv
20	III b	OP, CTH	NC	Rezidiv, Raucher
21	II	OP, CTH	PR	Rezidiv, Raucher, DI
22	III b	OP, CTH	NC	Rezidiv, Raucher
23	III b	CTH	NC	Raucher
24	I a	Keine Therapie	k. A.	
25	II	CTH	PR	
26	III a	keine Therapie	k. A.	
27	II	keine Therapie	k. A.	
28	II	CTH	PR	
29	III b	CTH	k. A.	
30	III a	OP	CR	
31	III a	wait and see	k. A.	
32	II	OP	CR	
33	II	OP, CTH	PR	Rezidiv, DI
34	I a	OP	CR	
35	I a	OP	CR	
36	II	OP	CR	

### **3.7 Kasuistik**

Anhand von 5 ausgewählten Fällen sollen unterschiedliche Krankheitsverläufe hinsichtlich der Schwere der Erkrankung und der Therapieoptionen dargestellt werden.

#### Fall 1

Ein 6 Monate altes Mädchen wurde im September 1999 wegen des Verdachts auf eine chronische Mastoiditis im Franziskus-Hospital in Münster mit ihren Eltern vorstellig. Seit dem 3. Lebensmonat bestanden bei dem kleinen Kind zunehmend starke, generalisierte Hautveränderungen und Schorfablagerungen am linken Ohr. Beide Gehörgänge stellten sich nässend dar. Aufgrund der papulösen Veränderungen an Kopf, Achsel- und Genitalregion überwiesen die Ärzte das Kind umgehend an die Klinik und Poliklinik für Dermatologie in Münster. Die histologische Befundung vom 16.09.99 ergab eine Langerhanszell-Histiozytose der Haut. Röntgenologische Untersuchungen von Thorax, den Armen und Beinen zeigten keine ossäre Beteiligung. Auch ein am 24.09.99 angefertigtes CT blieb ohne pathologischen Befund.

Am 19.09.99 wurde eine Chemotherapie nach dem LCH II – Protokoll eingeleitet. Die Therapie erfolgte nach dem „high risk – Arm B“ Schema. Zusätzlich erhielt sie vom 12.01.00 bis zum 20.01.00 eine Bestrahlung des Kopfes mit insgesamt 7,5 Gy in 5 Fraktionierungen a 1,5 Gy. Die Bestrahlung des rechten Os temporale erfolgte über ein rechnergestütztes, planes Feld mittels Linearbeschleuniger bei einer Spannung von 6 MeV. Sowohl Chemo- als auch Strahlentherapie wurden gut vertragen und das Hautbild verbesserte sich deutlich.

## Fall 2

Im Februar 1980 wurde ein 16 jähriger Schüler an das Universitätsklinikum Münster überwiesen. In seiner Anamnese zeigte sich ein seit 9 Jahren bestehender Diabetes insipidus. Im Dezember 1972 wurde ihm ein Hämangiomeicytom entfernt und post operativ eine Bestrahlung mit insgesamt 35 Gy durchgeführt. Während einer Kontrolle stellten die Ärzte „Knochenmetastasen“ fest, die sich im Nachhinein als eine ossäre Form der Langerhanszell-Histiozytose erwiesen. Aktuell zeigten sich nun osteolytische Veränderungen im linken Anteil des Os occipitale. Eine entsprechende PE am 14.03.1980 führte zur Diagnose eines „eosinophilen Granuloms“. Weitere radiologische Untersuchungen vom 16.07.1980 wie Röntgendiagnostik, CT und Skelettszintigraphie zeigten, dass neben weiteren osteolytischen Defekten in Becken, beiden Beinen, in einem Lendenwirbelkörper und im linken Arm auch eine Infiltration der Lamina dura bestand. Die Chemotherapie begann am 21.03.1980 und beinhaltete eine einmal wöchentliche Applikation von 8 mg Velbe und an jedem 2.Tag 30 mg Hostacortin. In dem Zeitraum 18.07.1980 - 28.07.1980 erfolgte ebenfalls eine Bestrahlung des parieto-occipitalen Bereiches über ein Stehfeld mit 6 mal 1 Gy mittels Cobaltstrahlen. In diesem Zusammenhang entwickelte sich eine Alopezie im Bestrahlungsfeld. Unter der einjährigen Kortisontherapie stellte sich eine Morbus Cushing-Symptomatik ein. Im Anschluss an die Therapie zeigten die Röntgenaufnahmen vom 04.02.1981, dass sich eine komplette Remission und eine enorme Besserung der Schmerzen eingestellt hatten. Der junge Patient kam regelmäßig 3 Jahre lang alle 6 Monate zur Nachsorge in das Universitätsklinikum Münster, im Rahmen der Aufzeichnungen blieb die Patientin beschwerde- und rezidivfrei.



### Fall 3

Ein 34-jähriger Versandarbeiter suchte auf Anraten seines Hauszahnarztes im Dezember 1992 die Poliklinik für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie auf, da dieser auf einer in seiner Praxis angefertigten Orthopantomographie (OPG) mehrere unklare Osteolysen in Maxilla und Mandibula entdeckt hatte. Die klinischen Untersuchungen des adipösen und hypertonen Mannes zeigten, dass er multiple Läsionen im 2. und 4. Quadranten aufwies. Die Wurzeln der Zähne 46, 47 und 48 lagen frei und diesen Zähnen konnten ein Lockerungsgrad II zugeordnet werden. Rachen und Mundschleimhaut waren entzündlich verändert. Der Austrittspunkt des Nervus mentalis der rechten Seite stellte sich druckdolent dar. Eine PE der Gingiva am 01.12.1992 in beiden Kieferbereichen ergab für den Oberkiefer die Diagnose einer Langerhanszell-Histiozytose, im Unterkiefer handelte es sich um ein anaplastisches pleomorphes Sarkom, welches durch eine Unterkieferteilresektion am 09.03.1993 komplett entfernt werden konnte. Hierbei wurde der Nervus alveolaris inferior beschädigt, so dass temporär eine Hypästhesie in diesem Versorgungsgebiet bestand. In der Zeit vom 03.03.1993 bis zum 07.04.1993 wurde eine chemotherapeutische Behandlung nach DAL HX `90 Arm B durchgeführt. Anschließend erfolgte eine Erhaltungstherapie, wobei sich aber keine Veränderungen des Zustandes ergaben. Ein CT im November 1993 zeigte, dass bei dem jungen Mann ebenfalls ein diffuser Befall der Lunge vorlag. Der Patient raucht seit vielen Jahren 20-30 Zigaretten pro Tag. Ein weiteres CT im August 1994 deckte eine erneute osteolytische Läsion im Oberkiefer Regio 26 mit Einbruch in die Kieferhöhle, sowie vergrößerte tiefjuguläre Lymphknoten auf. Es folgte eine operative Entfernung des pathologischen Gewebes, eine weitere Therapie wurde in diesem Fall nicht durchgeführt. Der Patient erschien 3 Jahre lang alle 6 Monate zu Nachsorge und danach einmal im Jahr bis zum Jahre 2002.

#### Fall 4

Dieser Patient wurde im Dezember 1996 mit Verdacht auf eine Oberschenkelhalsfraktur in das Universitätsklinikum Münster eingeliefert. Bei den routinemäßig durchgeführten Röntgenaufnahmen zeigten sich bei dem 23-jährigen Schlosser multiple unklare Osteolysen im Bereich von Becken, linkem Acetabulum, linkem Sitzbein, beiden Femura, beiden Humera, der linken Clavikula, dem linken Bereich der Schädelkalotte und dem 3.Lendenwirbelkörper. Auch eine Skelettszintigraphie zeigte Mehrbelegungen in diesen Bereichen, so dass man für den folgenden Tag eine PE mittels Yamshidinadel am rechten proximalen Humerus durchführte, deren histologisch gesicherte Diagnose ‚Langerhanszell-Histiozytose‘ lautete. Ein angefertigtes CT zeigte ebenfalls eine Lungenbeteiligung auf. Auch in diesem Fall war der Patient starker Raucher und konsumierte zusätzlich bis zum Klinikaufenthalt regelmäßig Cannabis. Im Rahmen einer Strahlentherapie wurden Becken, linke Hüfte, linker Femur, die Lendenwirbelkorpora 2 bis 4 sowie der rechte Humeruskopf in der Zeit vom 13.01.1997 bis 06.03.1997 mit insgesamt 40 Gy bestrahlt. Die Radiatio wurde in 32 Fraktionen mit jeweils 1,3 Gy über einen Linearbeschleuniger durchgeführt. Des Weiteren unterzog sich der junge Mann in der Zeit vom 13.01.1997 bis zum 15.07.1997 einer Chemotherapie, die nach dem LCH II – Protokoll (Arm A) gestaltet wurde. Die Nachbehandlung erstreckte sich bis in den November des Jahres, in dessen Rahmen er monatlich 90 mg Pamidronat, ein Bisphosphonat, verabreicht bekam. Es schien sich eine partielle Remission einzustellen, bis am 20.11.1997 ein Rezidiv außerhalb des Bestrahlungsfeldes am distalen rechten Humerus entdeckt worden ist. Es erfolgte eine erneute Radiatio mit insgesamt 40 Gy. Seit her begibt sich der Patient einmal im Jahr zu Nachsorge.

## Fall 5

Im März 1999 suchten die Eltern eines 7-jährigen kleinen Mädchens aufgrund gehäuft auftretender Kopfschmerzen mit Emesis und akuten Fieberschüben das Universitätsklinikum Münster auf. Es zeigten sich ein ossärer Befall der mittleren Schädelgrube mit Infiltration der Lamina dura, sowie eine Hypophysenbeteiligung, die sich in einem Diabetes insipidus centralis manifestierte. Therapeutisch wurde dieser mittels Minirin eingestellt. Während der angestrebten Untersuchungen stellten die Ärzte eine rezidivierende Abduzensparese des rechten Auges fest. Um die Verdachtsdiagnose Langerhanszell-Histiozytose verifizieren zu können, wurde am 16.06.99 eine transnasale PE an der Frontobasis entnommen. Das Ergebnis der histologischen Aufarbeitung konnte den Verdacht bestätigen. Am 17.06.1999 fand die erste Operation im Sinne einer Tumorresektion über eine rechtsseitige fronto-temporale Trepanation statt. Die Histologie ergab, dass hierbei eine R0-Resektion geglückt war. Einen Monat später folgte eine weitere Trepanation rechts occipital. Nachfolgende radiologische Untersuchungen zeigten, dass weiterhin eine tumoröse Veränderung im Bereich des Epipharynx bis hin zu den hinteren Ethmoidalzellen mit Durchbruch in die mittlere Schädelgrube vorlag. Daher wurde postoperativ vom 18.07.99 bis zum 30.07.99 eine Bestrahlung des OP-Feldes mit insgesamt 15 Gray durchgeführt. Die Radiatio erfolgte über eine 10-fach fraktionierte Applikation von jeweils 1,5 Gray mittel eines Linearbeschleunigers. Der Bestrahlung wurde am 22.07.99 eine chemotherapeutische Behandlung nach dem LCH II Protokoll „high risk“ (Arm A) angeschlossen. Die Nachuntersuchungen fanden in einer anderen Institution statt. Nähere Informationen sind seither nicht bekannt.

## 4. Diskussion

Unter dem Begriff der Langerhanszell-Histiozytose versteht man die Proliferation pathologisch veränderter Langerhanszellen, welche zum Monozyten-Makrophagen-System gehören, und deren Ansammlung in verschiedenen Organsystemen [50], [53]. Das klinische Bild variiert zwischen einer lokalisierten Form an Haut und im Knochen und einer disseminierten Form mit multiplen Läsionen und Organdysfunktionen [6], [35]. Die Ätiologie ist nach wie vor weitestgehend unbekannt, es werden sowohl reaktive als auch neoplastische Vorgänge diskutiert, sowie der Einfluss viraler Infekte und immunologischer Dysfunktionen [16], [23]. Gesichert ist die Tatsache, dass es sich um einen klonalen Prozess handelt [50], [6], [22]. Diagnostisch gilt der elektronenmikroskopische Nachweis von Birbeck-Granula und die immunhistochemische Darstellung von dem Oberflächenantigen CD-1a und dem zytosolischen Protein S-100 als beweisend für diese Erkrankung [30]. Die Therapiemöglichkeiten erstrecken sich aufgrund der verschiedenen Krankheitsmanifestationen von einer rein passiven Wait-and-See-Vorgehensweise, über operative Entfernung der Granulome zum Teil mit anschließender Kortikoidinstillation, sowie chemo- oder strahlentherapeutische Behandlungen bis hin zu Kombinationen dieser einzelnen Therapiekomponenten [7], [32], [34], [53]. Auf welches therapeutische Verfahren zurückgegriffen wird ist abhängig vom Befallsmuster, sowie Lokalisation und Alter des Patienten [67], [32]. Aufgrund der niedrigen Inzidenz der Erkrankung existieren kaum standardisierte Therapieprotokolle, insbesondere nicht für Erwachsene. Die Langerhanszell-Histiozytose betrifft Personen aller Altersklassen, ein Erkrankungsgipfel zeigt sich vornehmlich bis zum 3. Lebensjahr. 75% der Langerhanszell-Histiozytosen manifestieren sich bis zum 10. Lebensjahr [11], [36]. In dem analysierten Patientengut erkrankten 41,7% bis zum Alter von 10 Jahren. Eine Dominanz des männlichen Geschlechtes bestätigte sich auch in diesem Kollektiv.

Erwachsene, besonders Männer im Alter von 20 bis 40 Jahren, zeigen einen gehäuften Befall der Lunge, welcher in 90% der Fälle mit regelmäßigem Zigarettenkonsum einhergeht [56], [30]. Bei der Auswertung stellte sich heraus, dass alle 4 Patienten mit einer Lungenbeteiligung männlich und starke Raucher waren. Somit konnte ein regelmäßiger Zigarettenkonsum als erheblicher Risikofaktor zur Ausbildung eines Lungenbefalls identifiziert werden.

Es stellt sich immer wieder die Frage nach möglichen Risikofaktoren. Deren Auffindung gestaltet sich aufgrund der ohnehin noch ungeklärten Ätiologie und vielfältigen Krankheitsmanifestation als recht schwierig. Bathia et al. konnten in ihren Untersuchungen feststellen, dass die Patienten neben frühkindlichen Infektionen und häufigem Kontakt mit chemischen Lösungsmitteln auch vermehrt eine thyroideale Dysfunktion in der Familienanamnese aufwiesen [10]. Eine Familienanamnese wurde nur bei 7 von 36 Patienten vermerkt, hierbei zeigte sich allerdings in 2 Fällen eine Hypothyreose seitens der Mutter. Die Erhebung der beruflichen Situation ergab, dass 5 von insgesamt 14 berufstätigen Patienten ständig potenziellen Noxen ausgesetzt waren. Vorangegangene Infektionen in der Kindheit konnten den - zum Teil nur sporadisch erhobenen Anamnesen – nicht entnommen werden.

Im Vergleich mit den in der Literatur genannten Befallshäufigkeiten der verschiedenen Organsysteme zeigt sich trotz der geringen Patientenzahl eine ähnliche Tendenz. Knochen-, Haut- und Lymphknotenbefall stellen die häufigsten Lokalisationen der Langerhanszell-Histiozytose dar. Daneben sollte aber auch die Beteiligung der Mundschleimhaut nicht außer Betracht gelassen werden, da diese oftmals im Zusammenhang mit einem Befall des Kieferknochens zu sehen ist [38], [59]. Bei der Auswertung der Lokalisationen zeigte sich sowohl bei ossärem als auch Lymphknoten- und Hautbefall, sowie der Rezidivlokalisationen eine Präferenz des Kopf- Halsbereiches. Dieser Bereich allein macht rund ein Drittel der Krankheitsmanifestationen aus.

Tab. 12: Vergleich der Befallshäufigkeit der verschiedenen Organsysteme (n)  
[23], [22]

Lokalisation	Dissertation n = 36	DAL-HX n = 63	LCH I n = 143
Knochen	19	38	106
Haut	13	51	107
Lymphknoten	13	32	62
Lunge	4	15	30
Leber	6	30	54
Milz	6	26	38
Hypophyse	6	4	16
Mundschleimhaut	7	14	26

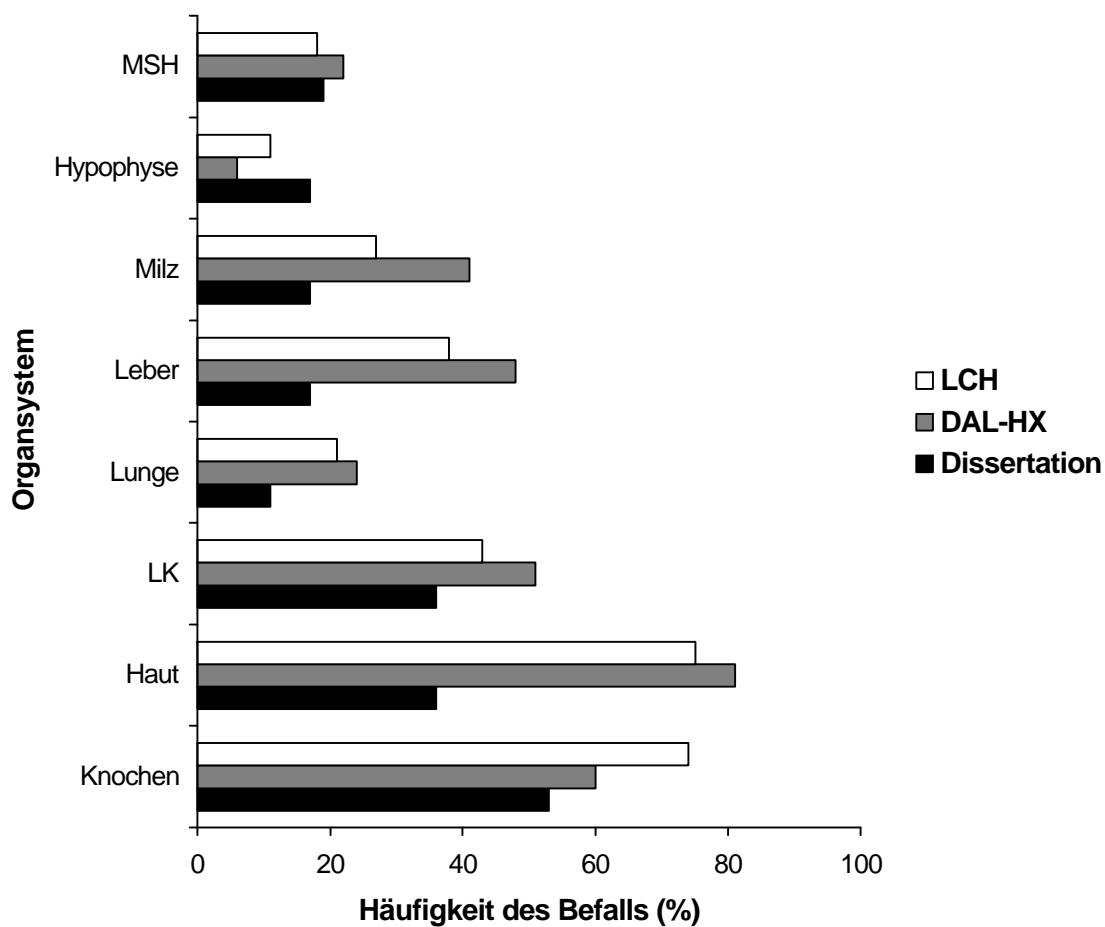


Abb. 21: Vergleich der Befallshäufigkeit verschiedener Organsysteme (%)

In Bezug auf ein strahlentherapeutisches Vorgehen kommen Heyd et al. in ihrer Abhandlung zu der Erkenntnis, dass die lokale Behandlung der Langerhanszell-Histiozytose mittels einer niedrig dosierten Radiotherapie einen hohen Stellenwert hat [33]. Andere Autoren halten die Bestrahlung aufgrund hoher Selbstheilungstendenzen und der mittlerweile recht viel versprechenden Ergebnisse der Lokalthérapien mittels Kortikosteroide nur noch in Ausnahmefällen für indiziert [12], [32]. Die Indikation für eine Strahlentherapie ist dann gegeben, wenn Lokalmaßnahmen versagen oder eine akute Gefahr kritischer Organe besteht. Des Weiteren findet sie ihren Einsatz bei kutanen Infiltraten, orbitalen sowie meningealen Herden. Besonders kritisch muss der Einsatz der Strahlentherapie bei einem bestehenden Diabetes insipidus betrachtet werden, da es nur selten (7%) zu einer vollständigen Remission kommt, sich aber in bis zu 43 % der Fälle eine hormonelle Insuffizienz einstellt [33], [63], [12], [40], [47], [58]. Der Einsatz der Strahlentherapie bewirkte in 6 Fällen eine komplette Remission. Ihre Durchführung zeichnete sich insbesondere bei Greenbergerklasse III b, wenn Primärbefall der Lymphknoten vorlag, als gut wirksam aus. Generell wird eine verhältnismäßig niedrigere Gesamtdosis appliziert als bei strahlensensiblen Malignomen. Bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird eine geringere Bestrahlungsintensität gewählt als bei Erwachsenen.

Die Literatur gibt für Kinder eine Gesamtdosis von 6 Gy vor. Erwachsene sollten nicht mehr als insgesamt 10 - 20 Gy erhalten [12], [57]. Die Gesamtdosen dieses Patientenkollektives lagen sowohl bei Kindern (12,3 Gy) als auch Erwachsenen (36 Gy) über den literarischen Richtwerten. Im Vergleich der Anwendungshäufigkeit und Höhe der Gesamtdosen zeigte sich bei dem untersuchten Patientenkollektiv eine abnehmende Tendenz. Die Indikation für eine Strahlentherapie wurde insbesondere zur Vorbereitung auf eine Knochenmarkstransplantation und bei nur schwer zu operierenden Fällen gestellt. Nach wie vor werden nur geringe Gesamtdosen in vielfacher Fraktionierung appliziert.

Tab. 13: Vergleich der applizierten Gesamtdosen (Gy) und Ergebnisse mit Werten aus der Literatur [4], [32], [67], [62]

Autoren	Patienten (n)	Gesamtdosis (Gy)	Ergebnisse
Anonsen & Donaldson (1987)	24	6 - 20,2	20/24 lokale Kontrolle
Selch & Fu (1987)	1	15	1/1 CR
Wiegel et al. (1991)	18	6 - 42	18/18 lokale Kontrolle
Heyd et al. (2000)	2	12,6 - 14	2/2 CR
Eigene Daten	17	2 - 82	6/17 CR

Mittlerweile ist die Instillation von Kortikosteroiden eine gut untersuchte Therapiealternative bei lokalisierten ossären Läsionen. Diese Methode zeichnet sich durch minimalinvasive Eingriffe und geringe Kosten aus. Insbesondere in der Therapie einer maxillofazialen ossären Läsion hat sich die Lokalthherapie mit Kortikoiden bewährt. Die Strahlentherapie im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich ist mit enormen postexpositionellen Komplikationen behaftet. Es ist allgemein bekannt, dass sich infolge einer Strahlentherapie eine Xerostomie ausbildet. In der Vergangenheit hat sich auch gezeigt, dass bestrahlte Kieferknochen zur Ausbildung einer Osteomyelitis oder gar Osteoradionekrose neigen. Die Kürretage birgt die Gefahr einer Zahn- bzw. Zahnkeimverletzung, sowie eine Schädigung der Nerven. Auch mögliche postoperative Beschwerden wie Par- oder Anästhesien im Versorgungsbereich der Nerven, Wundinfektionen bis hin zu Abszessen und schwer rekonstruierbare Knochendefekte können sich ausbilden. Putters et al. fanden heraus, dass die zu erwartenden kortikosteroidalen Nebenwirkung nach intraläsionaler Applikation ausblieben. Des Weiteren zeigte sich, dass krankheitsbedingte Schmerzen nach einem Tag völlig zurückgegangen waren, nach einer Woche fanden sich keine klinischen Symptome mehr [54], [15]. Diese Ergebnisse konnten auch bei den mit Kortikosteroiden behandelten Patienten beobachtet werden. In den Nachuntersuchungen zeigte sich eine rasche Reossifikation der destruierten



Bereiche. Diese Beobachtung deckt sich mit den Angaben aus der Literatur [53]. Aufgrund der hohen Spontanremissionsraten stellt sich die Frage, ab welchem Zeitpunkt eine Wait-and-see-Vorgehensweise nicht mehr indiziert ist. Ein Problem ist hierbei sicherlich der individuelle Leidensdruck. So kamen Cohen et al. zu der Erkenntnis, dass Ausmaß der Schmerzen, Bewegungseinschränkungen, Gefahr von pathologischen Frakturen, Resorptionsgefahren, Progression der Langerhanszell-Histiozytose und die mögliche Gefahr eines Überganges in eine disseminierte Form als Kriterien für eine notwendige Intervention zu sehen sind [15].

Ein Ziel dieser Dissertation bestand darin, Faktoren und Befallskonstellationen ausfindig zu machen, die zu einer erhöhten Rezidivausbildung führen. Gadner et al. gehen davon aus, dass es in 45 % der Fälle zu einer Reaktivierung der Langerhanszell-Histiozytose kommt und dass sich diese hauptsächlich in den Knochen, der Haut oder in der Hypophyse manifestiert [22]. Wie sich bereits in der Literatur zeigt, korreliert die Häufigkeit mit der das Auftreten eines Rezidivs beschrieben wird mit einem Multisystembefall des Patienten [17]. Dieser Zusammenhang zeigt sich auch in dem beobachteten Patientenkollektiv. Dies wird deutlich, wenn man das Risikoverhalten ‚Zigarettenkonsum‘ hinzuzieht. Während rauchende Patienten mit einem Einzelsystembefall eine komplette Remission erfahren haben, so stellte sich bei tabackkonsumierenden Patienten mit einem Multisystembefall eine Reaktivierung der Langerhanszell-Histiozytose ein. Vassallo et al. stellten in ihrer Abhandlung fest, dass Patienten mit Lungenbefall in der Regel einen enormen Zigarettenkonsum verzeichnen konnten. Des Weiteren fanden sie heraus, dass Patienten mit Lungenbeteiligung eine geringere Überlebensrate aufweisen als vergleichbare Personen ohne Langerhanszell-Histiozytose der Lunge. Die Mortalität ist durch eine respiratorische Insuffizienz bedingt [66].

In den Untersuchungen dieser Arbeit konnte eine gehäufte Beteiligung des Kopf-Halsbereiches beobachtet werden. Diese Erscheinung bezieht sich auf einen Befall von Knochen, Lymphknoten, der Haut und letztendlich auch auf die Rezidivausbildung. Eine Begründung kann derzeit nicht geliefert werden, aber einen ähnlichen Zusammenhang zeigt die Ausbildung von Osteomyelitiden in den Kieferknochen unter Bisphosphonattherapie [28].

Letztendlich zeigt sich, dass sich diese Krankheit in solch vielfältiger Weise manifestiert, so dass nur wenige augenscheinliche Risikofaktoren ausfindig gemacht werden können. Auch die verhältnismäßig hohe Anzahl der Reaktivierung kann nur vereinzelt erklärt werden, so dass im Grunde nur eine konsequente Reevaluation mit entsprechend gründlichen Nachuntersuchungen die Chance bietet, frühzeitig eine erneute Exazerbation der Langerhanszell-Histiozytose zu erkennen. Hierbei bieten sich röntgenologische Kontrolluntersuchungen, sowie MRT, CT, Skelettszintigraphie und sonographische Untersuchungsmethoden an [25]. Auch der zahnärztlichen Orthopantomographie kommt eine hohe Bedeutung im Rahmen der Früherkennung einer Langerhanszell-Histiozytose im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich zu [25]. Da sich insbesondere im Kleinkindalter letale Verlaufsformen zeigen, sollte der pädiatrische Blick im Rahmen der Früherkennungs-Untersuchungen für dieses Krankheitsbild sensibilisiert werden, da nur durch eine Früherkennung eine lange Odyssee durch verschiedene medizinische Abteilungen verhindert und kostbare Zeit für die Therapieeinleitung gewonnen werden kann. Auch dem Zahnarzt kommt eine wichtige Rolle zu, denn häufig wird ein ossärer Kieferbefall mit einer chronischen Parodontitis verwechselt und somit keine adäquate Therapie eingeleitet [37], [57]. Für die therapeutische Komponente ist der individuelle Einzelfall entscheidend. In die Beurteilung gehen Alter, Lokalisation, Ausprägungsform und Allgemeinzustand des Patienten ein [7], [26].

## 5. Konklusion

Innerhalb der retrospektiven Aufarbeitung der 36 Patientenfälle aus dem Universitätsklinikum Münster, bei denen die gesicherte Diagnose einer Langerhanszell-Histiozytose vorlag, wurde auch in diesem kleinen Patientengut die Mannigfaltigkeit der möglichen Ausprägungsformen dieser seltenen Erkrankung sichtbar. Hieraus ergibt sich eine entsprechende Bandbreite der Therapieansätze, deren Auswahl von den jeweils individuellen Patientenfaktoren Art des Befalls, Lokalisation und Alter abhängig ist. Die gering dosierte Strahlentherapie erwies sich bei Patienten mit primärem Lymphknotenbefall, sowie kutanen und meningealen Herden als wirksam und kann unter Beachtung einer strengen Indikationsstellung empfohlen werden. Bei einer lokalisierten Knochenbeteiligung stellt die intraoperative Kortikoidinstillation die Therapie der Wahl dar. Eine besonders sorgfältige Nachsorge benötigt ein Patient mit Multisystembefall, denn hier zeigen sich hohe Reaktivierungsraten. Des Weiteren konnte ein regelmäßiger Nikotinkonsum als erheblicher Risikofaktor für die Ausbildung einer Lungenbeteiligung identifiziert werden.

## 6. Literaturverzeichnis

1. (1987) Histiocytosis syndromes in children. Writing Group of the Histiocyte Society *Lancet* **1**, 208-209.
2. (1999) 1998 Annual Histiocyte Society Abstracts, 14th Annual meeting. Kyoto, Japan, 30 September-2 October 1998 *Med Pediatr Oncol.* **32**, 234-245.
3. Abt AF,D.EJ. (1936) Letterer-Siwe's Disease: splenomegaly associated with widespread hyperplasia of nonlipoid-storing macrophages; discussion of the so-called reticulo-endothelioses. *Am J Dis Child* **51**, 499-522.
4. Anonsen CK & Donaldson SS (1987) Langerhans' cell histiocytosis of the head and neck *Laryngoskope* **5**, 537-542.
5. Ardekian L, Peled M & Rosen D (1999) Clinical and radiographic features of eosinophilic granuloma of jaws *Oral Surg. Oral Med Oral Pathol* **87**, 238-242.
6. Arico,M. (2004) Langerhans cell histiocytosis in adults: more questions than answers? *Eur. J Cancer* **40**, 1467-1473.
7. Azouz,E.M., Saigal,G., Rodriguez,M.M. & Podda,A. (2005) Langerhans' cell histiocytosis: pathology, imaging and treatment of skeletal involvement *Pediatr. Radiol.* **35**, 103-115.
8. Belhadjali,H.H. et al. (2008) Self-healing Langerhans cell histiocytosis (Hashimoto-Pritzker disease): two Tunisian cases. *Acta dermatovenerologica Alpina, Panonica, et Adriatica (Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat)* **17**, 188-192.
9. Beverley,P.C., Egeler,R.M., Arceci,R.J. & Pritchard,J. (2005) The Nikolas Symposia and histiocytosis *Nat. Rev. Cancer* **5**, 488-494.
10. Bhatia,S., Nesbit,M.E., Jr., Egeler,R.M., Buckley,J.D., Mertens,A. & Robison,L.L. (1997) Epidemiologic study of Langerhans cell histiocytosis in children *J Pediatr.* **130**, 774-784.
11. Carstensen,H. (1993) The epidemiology of LCH in children in Denmark, 1975-1989 *Med. Pediatr. Oncol.* 1993 **21**, 387-388.
12. Cassady,J.R. (1987) Current role of radiation therapy in the management of histiocytosis-X *Hematol. Oncol. Clin. North Am* **1**, 123-129.

13. Christian HA (1920) Defects in membranous bones, exophthalmos and diabetes insipidus; an unusual syndrome of dyspituitarism: a clinical study *Med Clin North Am* **3**, 849-871.
14. Chu T & Jaffe R (1994) The normal Langerhans cell and the LCH cell *Br. J. Cancer Suppl* **23**, 4-9.
15. Cohen,M., Zornoza,J., Cangir,A., Murray,J.A. & Wallace,S. (1980) Direct injection of methylprednisolone sodium succinate in the treatment of solitary eosinophilic granuloma of bone: a report of 9 cases *Radiology* **136**, 289-293.
16. de Graaf,J.H. & Egeler,R.M. (1997) New insights into the pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis *Curr. Opin. Pediatr.* **9**, 46-50.
17. Dina,A., Zahava,V. & Iness,M. (2005) The role of vascular endothelial growth factor in Langerhans cell histiocytosis *J Pediatr Hematol. Oncol.* **27**, 62-66.
18. Egeler,R.M. et al. (1998) The relation of Langerhans cell histiocytosis to acute leukemia, lymphomas, and other solid tumors. The LCH-Malignancy Study Group of the Histiocyte Society *Hematol. Oncol. Clin. North Am* **12**, 369-378.
19. Farber S (1941) The nature of "Solitary or Eosinophilic Granuloma" of Bone *Am J Pathol* **17**, 625-629.
20. Favara,B.E. et al. (1997) Contemporary classification of histiocytic disorders. The WHO Committee On Histiocytic/Reticulum Cell Proliferations. Reclassification Working Group of the Histiocyte Society *Med. Pediatr. Oncol.* **29**, 157-166.
21. Favara,B.E. & Jaffe R (1994) The histopathology of Langerhans cell histiocytosis *Br J Cancer* **70**, 17-23.
22. Gadner,H. et al. (2001) A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans' cell histiocytosis *J. Pediatr.* **138**, 728-734.
23. Gadner,H., Heitger,A., Grois,N., Gatterer-Menz,I. & Ladisch,S. (1994) Treatment strategy for disseminated Langerhans cell histiocytosis. DAL HX-83 Study Group *Med. Pediatr. Oncol.* **23**, 72-80.
24. Geissmann,F. et al. (1996) Digestive tract involvement in Langerhans cell histiocytosis. The French Langerhans Cell Histiocytosis Study Group *J Pediatr.* **129**, 836-845.
25. Ghigi,G., Pastremoli,A., Bianchi,G., Pisi,P. & Pastremoli,A. (2005) Contribution to the radiological study of the eosinophilic granuloma of the mandible (unifocal granuloma due to Langerhans' cell histiocytosis) *Radiol. Med. (Torino)* **109**, 414-420.

26. Greenberger, J.S., Crocker, A.C., Vawter, G., Jaffe, N. & Cassady, J.R. (1981) Results of treatment of 127 patients with systemic histiocytosis *Medicine (Baltimore)* **60**, 311-338.
27. Grois, N., Broadbent, V., Favara, B.E. & D'Angio G (1997) Report of the Histiocyte Society Workshop on "Central Nervous System (CNS) Disease in Langerhans Cell Histiocytosis (LCH)" *Med. Pediatr. Oncol.* **29**, 73-78.
28. Grötz K.A. & Diel I.J. (2005) Osteonekrose des Kiefers unter Bisphosphonat-Langzeittherapie *Im Fokus Onkologie* **3**, 52-55.
29. Hand A (1893) Polyuria and tuberculosis *Arch Pediatr* **10**, 673-675.
30. Harms, D. & Muller, K.M. (2001) [Histopathological aspects of Langerhans cell histiocytosis. With emphasis on the pulmonary form] *Pathologe* **22**, 175-183.
31. Hauser, C. (2003) The Langerhans cell histiocytoses *JDDG* **9**, 725-735.
32. Hefti, F. & Jundt, G. (1995) [Langerhans cell histiocytosis] *Orthopade* **24**, 73-81.
33. Heyd, R., Strassmann, G., Donnerstag, F., Martin, T. & Zamboglou, N. (2000) [Radiotherapy in Langerhans-cell histiocytosis. 2 case reports and review of the literature] *Rontgenpraxis* **53**, 51-61.
34. Howarth, D.M., Gilchrist, G.S., Mullan, B.P., Wiseman, G.A., Edmonson, J.H. & Schomberg, P.J. (1999) Langerhans cell histiocytosis: diagnosis, natural history, management, and outcome *Cancer* **85**, 2278-2290.
35. Jubran, R.F., Marachelian, A., Dorey, F. & Malogolowkin, M. (2005) Predictors of outcome in children with Langerhans cell histiocytosis *Pediatr. Blood Cancer* **45**, 37-42.
36. Kaatsch, P., Kaletsch U, and Michaelis, J. Jahresbericht 1994 des Deutschen Kinderkrebsregisters, Universität Mainz. 1995. 1994. Ref Type: Conference Proceeding
37. Kilpatrick, S.E., Wenger, D.E., Gilchrist, G.S., Shives, T.C., Wollan, P.C. & Unni, K.K. (1995) Langerhans' cell histiocytosis (histiocytosis X) of bone. A clinicopathologic analysis of 263 pediatric and adult cases *Cancer* **76**, 2471-2484.
38. König J. & Plagmann H.-C. (1998) Differentialdiagnostische Überlegungen bei lokalisierten parodontalen Destruktionen: Langerhanszell-Histiozytose (LCH) vs. lokalisierter juveniler Parodontitis *Parodontologie* **1**, 33-34.

39. Kühl,J. (2004) Langerhans-Zell-Histiozytose (LCH) In: *Krebs bei Kindern und Jugendlichen - Klinik und Praxis der Pädiatrischen Onkologie* (Gutjahr,P., ed.), pp. 360-372. Deutscher Ärzte-Verlag.
40. Ladisch,S. & Gadner,H. (1994) Treatment of Langerhans cell histiocytosis--evolution and current approaches *Br. J. Cancer Suppl* **23**, S41-S46.
41. Lahey,E. (1975) Histiocytosis x--an analysis of prognostic factors *J Pediatr* **87**, 184-189.
42. Letterer E (1924) Aleukämische Retikulose. (Ein Beitrag zu den proliferativen Erkrankungen des Retikuloendothelialapparates.) *Frank Zeit Pathol* **30**, 377-394.
43. LICHTENSTEIN,L. (1953) Histiocytosis X; integration of eosinophilic granuloma of bone, Letterer-Siwe disease, and Schuller-Christian disease as related manifestations of a single nosologic entity *AMA. Arch. Pathol.* **56**, 84-102.
44. LICHTENSTEIN,L. & Jaffe HL (1940) Eosinophilic Granuloma of Bone *Am J Pathol* **16**, 595-604.
45. Malpas JS & Norton AJ (1996) Langerhans cell histiocytosis in the adult *Med Pediatr Oncol.* **27**, 540-546.
46. Mauro,E., Fraulini,C., Rigolin,G.M., Galeotti,R., Spanedda,R. & Castoldi,G. (2005) A case of disseminated Langerhans' cell histiocytosis treated with thalidomide *Eur. J. Haematol.* **74**, 172-174.
47. Minehan KJ, Chen MG, Zimmermann D, Su JQ, Colby TV & Shaw EG (1992) Radiation therapy for diabetes insipidus caused by Langerhans cell histiocytosis *Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **23**, 519-524.
48. Minkov,M., Grois,N., Heitger,A., Potschger,U., Westermeier,T. & Gadner,H. (2002) Response to initial treatment of multisystem Langerhans cell histiocytosis: an important prognostic indicator *Med Pediatr Oncol.* **39**, 581-585.
49. Minkov,M. et al. (2005) Langerhans cell histiocytosis in neonates *Pediatr. Blood Cancer.*
50. Nezelof,C. & Basset,F. (2004) An hypothesis Langerhans cell histiocytosis: the failure of the immune system to switch from an innate to an adaptive mode *Pediatr Blood Cancer* **42**, 398-400.
51. Nezelof,C., Basset,F. & Rousseau,M.F. (1973) Histiocytosis X histogenetic arguments for a Langerhans cell origin *Biomedicine.* **18**, 365-371.

52. Prosch,H. et al. (2004) Central diabetes insipidus as presenting symptom of Langerhans cell histiocytosis *Pediatr. Blood Cancer* **43**, 594-599.
53. Putters,T.F., de Visscher,J.G., van Veen,A. & Spijkervet,F.K. (2005) Intralesional infiltration of corticosteroids in the treatment of localised langerhans' cell histiocytosis of the mandible Report of known cases and three new cases *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* **34**, 571-575.
54. Raab,P., Wild,A., Witta,A., Kuhl,J. & Krauspe,R. (2000) [Minimal invasive therapy of localized Langerhans-cell histiocytosis of bone] *Z Orthop. Ihre Grenzgeb.* **138**, 140-145.
55. Raney,R.B., Jr. & D'Angio,G.J. (1989) Langerhans' cell histiocytosis (histiocytosis X): experience at the Children's Hospital of Philadelphia, 1970-1984 *Med Pediatr Oncol.* **17**, 20-28.
56. Reutter,N., Helmberger,T., Schmitt,R., Konig,H. & Gullotta,U. (1995) [Pulmonary histiocytosis X in high resolution CT] *Rontgenpraxis* **48**, 39-41.
57. Richter,M.P. & D'Angio,G.J. (1981) The role of radiation therapy in the management of children with histiocytosis X *Am J Pediatr Hematol. Oncol.* **3**, 161-163.
58. Rosenzweig KE, Arceci R & Tarbell NJ (1997) Diabetes insipidus secondary toLangerhans cell histiocytosis: is radiation therapy indicated *Med Pediatr Oncol.* **29**, 36-40.
59. Saunders,J.G., Eveson,J.W., Addy,M. & Bell,C.N. (1998) Langerhans cell histiocytosis presenting as bilateral eosinophilic granulomata in the molar region of the mandible. A case report *J Clin. Periodontol.* **25**, 340-342.
60. Savell VH, Sherman T, Scheuermann RH, Siddiqui AM & Margraf LR (1998) Bcl-2 Expression in Langerhans cell histiocytosis *Pediatr. Dev. Pathol.* **1**, 210-215.
61. Schüller A (1915) Über eigenartige Schädeldefekte im Jugendalter *Fortschr Geb Röntgenstr* **23**, 12-19.
62. Selch,M.T. & Fu,Y.S. (1987) Regressing atypical histiocytosis: a case report of control following low dose radiation therapy *Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **13**, 1739-1745.
63. Sessa,S., Sommelet,D., Lascombes,P. & Prevot,J. (1994) Treatment of Langerhans-cell histiocytosis in children. Experience at the Children's Hospital of Nancy *J Bone Joint Surg. Am* **76**, 1513-1525.
64. Siwe S (1933) Die Reticuloendotheliose - ein neues Krankheitsbild unter den Hepatosplenomegalien *Z Kinderheilk* **55**, 212-247.



65. Slater JM (1980) Eosinophilic granuloma of bone *Med. Pediatr. Oncol.* **8**, 151-164.
66. Vassallo R, Ryu J.H., Schroeder D.R., Decker P.A. & Limper A.H (2002) Clinical outcome of pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis in adults *N. Engl. J Med* **346**, 484-490.
67. Wiegel,T. et al. (1991) [Radiotherapy of solitary and multiple eosinophilic granulomas of bone (stage I)] *Strahlenther. Onkol.* **167**, 403-406.
68. Willman,C.L. et al. (1994) Langerhans'-cell histiocytosis (histiocytosis X)-a clonal proliferative disease *N. Engl. J Med* **331**, 154-160.

## 7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Verteilung der ossären Läsionen nach Kilpatrick et al. 1995	15
Abbildung 2:	Patientenverteilung auf die einzelnen Abteilungen des Universitätsklinikum Münster	33
Abbildung 3:	Geschlechterverteilung des untersuchten Patientenkollektives	36
Abbildung 4:	Altersverteilung des Patientenkollektives	37
Abbildung 5:	Ausdehnungsformen der Langerhanszell-Histiozytose	39
Abbildung 6:	Graphische Darstellung der Häufigkeit der Beschwerden	41
Abbildung 7:	Verteilung der einzelnen Läsionen im gesamten Skelettsystem	42
Abbildung 8:	Verteilung der betroffenen Hautareale	44
Abbildung 9:	Verteilung der vergrößerten Lymphknoten	44
Abbildung 10:	Übersicht über weitere extraossäre Beteiligungen	45
Abbildung 11:	Darstellung der weiterführenden diagnostischen Maßnahmen bezüglich ihrer Anwendungshäufigkeit	46
Abbildung 12:	Verteilung der chirurgischen Vorgehensweisen bezogen auf die Lokalisation der Läsion	50
Abbildung 13:	Gegenüberstellung der Therapiekombinationen	52
Abbildung 14:	Verteilungshäufigkeit der bestrahlten Areale	54
Abbildung 15:	Anzahl und Aufteilung der bestrahlten Patienten in den Jahren 1979-2005	55
Abbildung 16:	Nebenwirkungsspektrum bei Radiatio	56
Abbildung 17:	Aufteilung der Patienten, die nach den Studienprotokollen behandelt wurden	57

Abbildung 18:	Anwendungshäufigkeit der verwendeten Medikamente	58
Abbildung 19:	Darstellung der Rezidivlokalisierung in Bezug auf die gesamte Anzahl der Reaktivierungen	60
Abbildung 20:	Darstellung der Krankheitsentwicklung nach erfolgter Therapie	60
Abbildung 21:	Vergleich der Befallshäufigkeit der verschiedenen Organsysteme (%)	70

## 8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Nachweisbare Bestandteile der Langerhanszellen nach Harms et al. 2001	12
Tabelle 2:	Staging-System nach Greenberger	17
Tabelle 3:	Symptome und Befunde, die Hinweis auf eine mögliche Langerhanszell-Histiozytose geben können	19
Tabelle 4:	Untersuchungsschema nach einer Vorlage der Histiocyte Society	22
Tabelle 5:	Differentialdiagnostische Gegenüberstellung klinischer Erscheinungsformen der Langerhanszell-Histiozytose	25
Tabelle 6:	Patientenübersicht zum Zeitpunkt der Erstdiagnose	38
Tabelle 7:	Patientenübersicht mit Darstellung der Befallsmuster	40
Tabelle 8:	Darstellung der durchgeführten diagnostischen Verfahren	47
Tabelle 9:	Zahnschema mit numerischer Darstellung der extrahierten Zähne	51
Tabelle 10:	Strahlentherapeutisch behandelte Patienten in der Übersicht	53
Tabelle 11:	Patientenübersicht – Therapie	62
Tabelle 12:	Vergleich der Befallshäufigkeit der verschiedenen Organsysteme (n)	70
Tabelle 13:	Vergleich der applizierten Gesamtdosen (Gy) und Ergebnisse mit Werten aus der Literatur	72

## 9. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Co	Cobaltbestrahlung
CT	Computertomographie
CTH	Chemotherapie
CR	Complete remission
D	Dermatologie
DI	Diabetes insipidus
EBV	Ebstein-Barr-Virus
ED	Erstdiagnose
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Coloniestimulierender Faktor
Gy	Gray
HSV-6	Herpes-Simplex-Virus-6
IL	Interleukin
IL-3	Interleukin-3
J	Jahre
k.A.	keine Angaben
KMT	Knochenmarkstransplantation
L	Linearbeschleuniger
LCH	Langerhanszell-Histiozytose
LK	Lymphknoten
M	Männlich
Mg	Milligramm
MKG	Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multisystem disease
MSH	Mundschleimhaut
MTX	Methotrexat
N	Anzahl
NC	No change
O	Orthopädie

OP	Operation
OPG	Orthopantomographie
Pat.	Patient
PE	Probeentnahme
PET	Positronenemissionstomographie
PD	Progressive disease
PGE2	Prostaglandin E2
PR	Partial remission
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
S	Strahlenklinik
SH	Schleimhaut
SS	Single system disease
STTH	Strahlentherapie
Tbc	Tuberkulose
TNF-a	Tumornekrosefaktor a
TPZ	Thromboplastinzeit
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
W	Weiblich
WBP	Westberliner Protokoll
ZNS	Zentralnervensystem

## 10. Curriculum vitae

Name: Sandra Simon  
Geburtstag: 06.10.1981  
Geburtsort:: Paderborn  
Familienstand: ledig

### Werdegang:

08/88 - 07/92 Besuch der Kath. Grundschule Egge, Altenbeken

08/92 - 07/01 Besuch des Gymnasium St. Xaver, Bad Driburg  
Erlangung der Hochschulreife

08/01 - 09/01 Krankenpflegepraktikum im St. Josef Hospital,  
Bad Driburg

10/01 – 03/02 Buchhalterische Tätigkeit im Sammlereck, Bad Driburg

04/02 - 02/07 Studium der Zahnmedizin an der Westfälischen Wilhelms  
Universität, Münster  
09/03 vollständig bestandene naturwissenschaftliche  
Vorprüfung  
09/04 vollständig bestandene zahnärztliche Vorprüfung  
08/06 - 09/06 Famulatur an der UFPE in Recife, Brasilien

02/07 - 07/07 vollständig bestandene zahnärztliche Prüfung

08/07 Approbation als Zahnärztin

seit 10/07 Anstellung als Assistenzärztin in der Gemeinschaftspraxis  
Dr. Jan und Dr. Christine Fischer, Arnsberg-Neheim

## 11. Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Normann Willich herzlich dafür danken, dass er sich für diese Arbeit die entsprechende Zeit genommen und die Aufgabe des ersten Gutachters übernommen hat.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Oliver Micke, der mir das Thema dieser Arbeit zur Verfügung gestellt und mich durch die Erstellungsphase mit seiner konstruktiven Kritik geleitet hat.

Des Weiteren danke ich Frau Dr. med. Dr. med. dent. Patricia Hoppe für die freundliche Übermittlung an die Strahlentherapie.

Eine große Hilfe waren mir auch die überlassenen Patientendaten der Orthopädie und Dermatologie. Mein Dank gilt daher stellvertretend für alle involvierten Mitarbeiter Herrn Prof. Dr. med. Georg Gosheger und Herrn Prof. Dr. med. Dieter Metze.

Bei meinem Vater -Toni Simon- und bei meinem Freund -Marius Bläsing- möchte ich mich ganz besonders für die vielen Stunden bedanken, in denen sie sich mit der kritischen Begutachtung der Arbeit und technischen Problemen auseinander gesetzt haben.

Ebenso sei an dieser Stelle Herr Manfred Schnelle erwähnt, der mir im Bereich Druck und Layout tatkräftig zur Seite stand.

Vielen Dank