

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Allgemeine Orthopädie  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. W. Winkelmann -

---

**Die Langerhanszell-Histiozytose des Knochens -  
Therapiestudie und Literaturvergleich**

**INAUGURAL - DISSERTATION**

zur

Erlangung des doctor medicinae

der

Medizinischen Fakultät der  
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

v. Barfus, Viktoria Alexa Christine  
aus Amberg

2007

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. V. Arolt

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. C. Götze
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. N. Lindner

Tag der mündlichen Prüfung: 19.05.2007

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Allgemeine Orthopädie  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. W. Winkelmann -  
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. C. Götze  
Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. N. Lindner

## ZUSAMMENFASSUNG

### Die Langerhanszell-Histiozytose des Knochens - Therapiestudie und Literaturvergleich

v. Barfus, Viktoria Alexa Christine

**Studienziel:** Ziel dieser Studie ist der Vergleich von Behandlungsmethoden des Knochenbefalls bei der Langerhanszell-Histiozytose (LCH) und deren Prognose. Die Therapiemöglichkeiten erstrecken sich von offener operativer Therapie, über minimal-invasive Cortisoninstillationen bis hin zur Chemotherapie, Bestrahlung und diversen Kombinationsmöglichkeiten.

**Methode:** Es wurde der Verlauf einer LCH von 56 Patienten mit einer Altersverteilung zwischen zwei Monaten und 53 Jahren aus den Jahren 1975 bis 2001 ausgewertet. Es fanden sich 96 Knochenläsionen und sieben Organmanifestationen. Bei 75,00 % der Patienten (42 von 56) lag ein unilokulärer Befall vor, bei 10,71 % (6 von 56) wurde ein multilokulärer und bei 14,29 % (8 von 56) ein disseminierter Befall diagnostiziert. Der primäre Heilungsverlauf wurde nach Durchbauung des zuvor destruierten Knochengewebes sowie nach eventuell aufgetretenen behandlungsbedürftigen Rezidiven beurteilt.

**Ergebnisse:** Es fand sich beim unilokulären Befall eine Rezidivrate von 4,76 % (2 von 42). Beim multilokulären Befallsmuster der LCH rezidierten 16,67 % der Fälle (1 von 6) und beim disseminierten Befall mit Organbeteiligung fand sich eine Rezidivrate von 75,00 % (6 von 8).

**Schlussfolgerung:** Die unilokuläre ossäre LCH hat nach einer minimalen offen-chirurgischen Therapie und gegebenenfalls Cortisoninstillation geringe Rezidivraten und somit eine gute Prognose. Bei der multilokulären und disseminierten LCH handelt es sich um aggressivere Verlaufsformen, mit höheren Rezidivraten auch nach invasiven Interventionen wie Chemo- oder Strahlentherapie.

**Schlüsselwörter:** Langerhanszell-Histiozytose - Eosinophiles Granulom - Histiozytose X - Morbus Christian-Hand-Schüller - Morbus Abt-Letterer-Siwe - Therapie - Prognose

Tag der mündlichen Prüfung: 19.05.2007

## Summary

### **The Langerhans Cell Histiocytosis (LCH) of Bone**

**Aim:** Aim of this study is a comparison of different treatment methods of LCH and its prognostic implications. The treatment options included various strategies of open operative therapy, minimally invasive local steroid injection, chemotherapy or radiotherapy.

**Methods:** This study analyses the grading and clinical course of 58 patients between two months and 53 years with 96 bony lesions and seven organ manifestations caused by LCH between 1975 and 2001. Isolated bony lesions were observed in 75.00 % (42 cases), 10.71 % (6 cases) of all LCH were multifocal and 14.29 % (8 cases) presented organ manifestations. The healing course was monitored by evaluation of consecutive radiographs revealing increasing density of destroyed bone eventually appearing relapses or progression.

**Results:** Localized bony lesions showed a relapse rate of 4,76 % (2 of 42). A recurrence rate of 16.67 % is found in multifocal osseous LCH (1 of 6). Disseminated polyorganic LCH revealed a recurrence rate of 75.00 % (6 of 8).

**Conclusion:** After surgical treatment, often combined with adjunct steroid injections, monostotic LCH shows the lowest relapse rate and therefore best prognosis. Multifocal and disseminated LCH seem to have a more aggressive course of disease, with substantial progression and relapse rates.

**Key words:** Langerhans cell histiocytosis - Eosinophilic granuloma - Histiocytosis X - Hand-Schüller-Christian disease - Letterer-Siwe disease - Treatment – prognosis

**In Dankbarkeit  
meiner lieben Familie und  
meinem zukünftigen Mann Dietmar Daubner  
gewidmet,  
die mich immer unterstützt haben.**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. EINLEITUNG.....</b>	<b>5</b>
1.1 DIE LANGERHANSZELL-HISTIOZYTOSE (LCH) .....	5
1.2 GESCHICHTLICHER HINTERGRUND.....	8
1.3 DIE AUSBREITUNG DER LANGERHANSZELL-HISTIOZYTOSE .....	9
1.3.1 <i>Das eosinophile Granulom (EG)</i> .....	10
1.3.2 <i>Die Hand-Schüller-Christian-Krankheit</i> .....	11
1.3.3 <i>Der Morbus Abt-Letterer-Siwe</i> .....	11
1.4 ÄTIOLOGIE .....	12
1.5 PATHOGENESE .....	13
1.6 KLONALITÄT UND DIGNITÄT .....	14
1.7 HISTOLOGIE DER LANGERHANSZELL-HISTIOZYTOSE.....	15
1.8 STADIENVERLAUF .....	16
1.9 SYMPTOMATIK DER LANGERHANSZELL-HISTIOZYTOSE .....	17
1.10 DIAGNOSTIK.....	20
1.10.1 <i>Anamnese und Klinik</i> .....	21
1.10.2 <i>Bildgebende Diagnostik</i> .....	22
1.10.3 <i>Biopsie</i> .....	24
1.10.4 <i>Differentialdiagnosen</i> .....	25
1.11 THERAPIE .....	26
1.12 PROGNOSE.....	31

<b>2. MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>32</b>
2.1 PATIENTENGUT .....	32
2.2 AUSWERTUNGSMETHODIK.....	32
2.3 FALLSICHTUNG .....	33
2.4 AKTENAUSWERTUNG.....	33
2.5 PRÄOPERATIVE BEURTEILUNG .....	37
2.6 OPERATIONSMETHODEN UND THERAPIE .....	37
2.7 POSTOPERATIVE BEURTEILUNG .....	39
2.8 NACHBEOBACHTUNG.....	39
2.9 STATISTISCHE AUSWERTUNG .....	39
<b>3. ERGEBNISSE.....</b>	<b>40</b>
3.1 PATIENTENALTER UND GESCHLECHTERVERTEILUNG .....	40
3.2 AUSDEHNUNG UND LOKALISATIONEN DER LCH .....	42
3.3 DIE SYMPTOMATIK DER BEOBACHTETEN PATIENTEN .....	45
3.4 BILDGEBENDE DIAGNOSTIK DER UNTERSUCHTEN PATIENTEN .....	47
3.5 PATHOLOGIE UND HISTOLOGIE DER LÄSIONEN.....	51
3.6 THERAPIE UND VERLAUF.....	52
3.7 THERAPIEKOMPLIKATIONEN.....	58
<b>4. DISKUSSION .....</b>	<b>59</b>



---

<b>I. APPENDIX.....</b>	<b>63</b>
<b>II. DANKSAGUNG .....</b>	<b>65</b>
<b>III. LEBENSLAUF.....FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.</b>	
<b>IV. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>67</b>

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Synonyme der LCH.....	6
Abbildung 2: Einteilung der Befallsmuster der LCH.....	9
Abbildung 3: Stadieneinteilung der Langerhanszell-Histiozytose nach Greenberger.....	19
Abbildung 4: Fragebogen zur Erfassung der Daten der Patienten unseres Kollektivs.....	34-36
Abbildung 5: Geschlechterverteilung der untersuchten Patienten.....	40
Abbildung 6: Altersverteilung der untersuchten Patienten.....	41
Abbildung 7: Ausdehnung der Langerhanszell-Histiozytose.....	42
Abbildung 8: Verteilung der Langerhanszell-Histiozytose.....	43
Abbildung 9: Verteilung der Läsionen im Skelettsystem.....	44
Abbildung 10: Die Symptomatik unserer Patienten.....	46
Abbildung 11: Röntgenbild eines eosinophilen Granuloms im Femur.....	47
Abbildung 12: MRT-Bildgebung eines eosinophilen Granuloms im Femur.....	49
Abbildung 13: Skelettszintigramm eines eosinophilen Granuloms im Femur.....	50
Abbildung 14: Therapie der unilokulären LCH und ihre Rezidive.....	53
Abbildung 15: Therapie der multilokulären LCH und ihre Rezidive.....	55
Abbildung 16: Therapie der disseminierten LCH und ihre Rezidive.....	57

# 1. Einleitung

Das Ziel dieser Studie ist der Vergleich von Behandlungsmethoden bei Patienten mit Befall einer Langerhanszell-Histiozytose (LCH) und deren Prognose. Diese Patienten wurden in den Jahren 1975 bis 2001 in der Klinik und Poliklinik für Allgemeine Orthopädie des Universitätsklinikums Münster behandelt.

## 1.1 Die Langerhanszell-Histiozytose (LCH)

Nach einer Definition der World Health Organisation (WHO) von 1993 ist die Langerhanszell-Histiozytose (LCH) „... eine nicht neoplastische Läsion unbekannter Herkunft, charakterisiert durch Proliferation von reticulohistiozytären Strukturen, eosinophilen und neutrophilen Granulozyten, Lymphozyten, Plasmazellen und mehrkernigen Riesenzellen“ [18]. In einer neueren Veröffentlichung der International Agency for Research on Cancer (IARC) Press der World Health Organisation 2001 wird die Langerhanszell-Histiozytose von *Weiss et al.* als eine neoplastische Proliferation von Langerhanszellen beschrieben [38].

Die Langerhanszell-Histiozytose ist gekennzeichnet durch eine Ansammlung proliferierender abnormer Langerhanszellen, die sich zum Teil zu Granulomen zusammenlagern [1,2,6,28,30,34,36].

Langerhanszellen entstammen dem Knochenmark [2,3,14,15,16,21,26,30] und sind spezielle Histiozyten, die normalerweise im Stratum spinosum der Epidermis, im Thymus, in der Trachea, in den Bronchien und im Lungeninterstitium, sowie in den Blutgefäßen und in der Mucosa vorkommen [9,14,20,30]. Sie gehören zu den dendritischen Zellen des mononukleären Phagozytosesystems, können somit phagozytieren und sind verantwortlich für die erste Immunantwort, indem sie den Lymphozyten Antigene präsentieren [9,15,16,20,21,26,28,29,30,41,45]. Außerdem haben sie die Aufgabe, Zytokine zu sezernieren und dadurch mit anderen Zellen zu interagieren [14].

Im Rahmen der Langerhanszell-Histiozytose finden sich pathologisch veränderte Langerhanszellen, die außer in den oben genannten Lokalisationen, zusätzlich in Knochen, Lunge, Leber, Lymphknoten, Gehirn und im Weichteilgewebe vorkommen, wohin sie via Blut transportiert werden [3,9,19,20,38]. Knochen, Haut und

Lymphknoten sind laut *Harms et al.* die am häufigsten von der Langerhanszell-Histiozytose betroffenen Organe [16].

Neben Langerhanszellen sind auch andere Zelltypen wie Lymphozyten, Makrophagen, Eosinophile, mehrkernige Riesenzellen und nicht-dendritische Zellen in den Läsionen der LCH vorhanden [2,6,7,9,18,26,28,31,38]. In frühen Stadien der Erkrankung findet sich eine große Anzahl von Langerhanszellen, Eosinophilen und Neutrophilen, während spätere Stadien der Langerhanszell-Histiozytose durch eine stärkergradige Fibrose mit dem Auftreten von Schaumzellen gekennzeichnet sind [38].

Die klinischen Erscheinungsbilder der Langerhanszell-Histiozytose (früher als Histiozytose X bezeichnet) sind vor allem das eosinophile Granulom, der Morbus Abt-Letterer-Siwe und die Hand-Schüller-Christian-Krankheit [2,3,12,16,18,21,31,37,38,40,41]. Diese Begriffe und noch einige mehr, werden synonym zur Langerhanszell-Histiozytose gebraucht [14,16,30,38] (*Abbildung 1*). Die Vielzahl der Synonyme basiert auf morphologischen Unterschieden sowie auf der Variationsbreite der klinischen Expression. Diese Variationsbreite ist begründet durch Unterschiede im Lebensalter, im Diagnosezeitpunkt und in der Zahl und Lokalisation der Herde [3,16].

<u>Synonyme für die LCH</u>	
§	Histiozytosis X
§	Eosinophiles Granulom
§	Morbus (Abt-)Letterer-Siwe
§	Morbus Hand-Schüller-Christian
§	Hashimoto-Pritzker-Syndrom
§	Selbsteilende Histiozytose
§	Retikulohistiozytom
§	Langerhanszell-Granulomatose
§	Lipoidgranulomatose
§	Typ II-Histiozytose
§	u.a.m.

*Abbildung 1: Synonyme der LCH [14,16]*

Die jährliche Inzidenz der Langerhanszell-Histiozytose liegt zwischen 1/200.000 und 1/2.000.000 [40].

Die LCH kommt häufiger bei weißen Patienten nordeuropäischer Abstammung vor, eher selten tritt sie in der dunkelhäutigen Bevölkerung auf [38].

In der Literatur wird über eine leichte Dominanz des männlichen Geschlechts berichtet [3,16,38]. *Harms et al.* geben in ihrer Arbeit ein Geschlechter-Verhältnis von m:w = 1,4:1 an, *Weiss et al.* berichten über ein Verhältnis von m:w = 3,7:1 [16,38].

Die LCH tritt am häufigsten im Kindesalter auf, kann aber auch in jedem anderen Lebensalter manifest werden [2,3,5,12,16,19,38]. Eine Manifestation in jungen Lebensjahren ist häufig assoziiert mit einer Multisystemerkrankung und geht daher oft mit einer schlechteren Prognose einher [3,12,26].

Der Verlauf der Erkrankung ist sehr unterschiedlich und meist nicht vorhersehbar [2,3,6,15,21,26,30,33,43]. So wird über das Vorkommen von Spontanremissionen vor allem ossärer Läsionen berichtet [2,3,5,10,15,19,21,27,28,30,38,40,41,43,44,45], aber auch tödlich verlaufende Erkrankungen sind möglich [2,6,18,21]. Die Spontanremissionen werden in der Literatur als „burn out“ der Läsion mit einer Umwandlung in eine Fibrose beschrieben [44].

Die Prognose ist abhängig vom Ausmaß der Erkrankung, also der Anzahl der befallenen Organe und der damit einhergehenden Dysfunktion, sowie in geringerem Masse vom Alter des Patienten beim Auftreten der Erkrankung [3,8,38]. Dabei ist die Prognose laut *Hefti et al.* weniger von der Organbeteiligung, als von der Organdysfunktion geprägt [18]. So korreliert eine disseminierte Ausbreitung der Erkrankung beim multi system disease häufig mit einer Ausbildung von Rezidiven [9]. Das Vorkommen von zellulären Atypien sowie von erhöhten Mitoseraten ist für die Prognose nicht bestimmend [38].

Aufgrund der doch eher geringen Inzidenz, der weiten Expressions-Bandbreite dieser Erkrankung und der zum Teil spontan verlaufenden Regressionen liegen nur wenige Studien zu dieser Erkrankung vor [30].

## 1.2 Geschichtlicher Hintergrund

Die Langerhans-Zelle wurde erstmals 1868 von dem Berliner Medizinstudenten Paul Langerhans im Stratum germinativum der Epidermis entdeckt. Paul Langerhans dachte damals, mit dieser Zelle eine Nervenzelle zu beschreiben [16,23,44].

1893 beschrieb Dr. Alfred Hand Junior in Philadelphia die erste Langerhanszell-Histiozytose. Dr. Hand ging zu dieser Zeit davon aus, eine mit einer Tuberkulose assoziierte Polyurie vorliegen zu haben. 28 Jahre später, also 1921, widerlegte er diese Annahme und erkannte Ähnlichkeiten zwischen seiner Beschreibung und den Patientenfällen des Radiologen Schüller, des Internisten Christian und des Pädiaters Kay. So entstand das sogenannte Hand-Schüller-Christian-Syndrom [23].

Der Begriff der Letterer-Siwe-Erkrankung wurde 1939 durch einen gleichnamigen Abt geprägt, der eine pathologische Unterscheidung zur Hand-Schüller-Christian-Erkrankung feststellte [23].

Das erste eosinophile Granulom wurde 1940 von Otani und Ehrlich, sowie gleichzeitig und unabhängig davon, von Lichtenstein und Jaffé beschrieben [23,27,34]. 1953 formulierte der Pathologe Dr. Louis Lichtenstein, aufgrund der histologischen Ähnlichkeiten, die Zusammengehörigkeit des eosinophilen Granuloms, der Hand-Schüller-Christian-Erkrankung und der Abt-Letterer-Siwe-Erkrankung [18,23,30,31,34,44]. Diese Erkrankungen wurden von ihm zu dem inzwischen historischen Begriff der Histiozytose X zusammengefasst, wobei der Zusatz X die unklare Pathogenese widerspiegeln sollte [30]. 1973 erkannte Nezelof als gemeinsames Merkmal dieser drei Krankheitsbilder die Langerhanszelle [31]. 1987 wurde bei der Gründungsversammlung der „Histiocyte Society“ empfohlen, den bisher verwendeten Begriff der Histiozytose X und seine zahlreichen Synonyme aufzugeben und diese durch den Begriff der Langerhanszell-Histiozytose zu ersetzen, um eventuelle Missverständnisse zu vermeiden [15,16,18].

### 1.3 Die Ausbreitung der Langerhanszell-Histiozytose

Bei der Langerhanszell-Histiozytose gibt es drei Formen der Ausbreitung im Körper. Man unterscheidet ein single system disease, das in Form eines solitären oder multiplen Herdbefalls ausgeprägt sein kann, von einem multi system disease mit einem disseminierten Organbefall [1,2,6,9,18,33,34,36,42].

Beim unilokulären Befall eines Organs oder Organsystems liegt zum Beispiel ein monostotischer Knochenbefall, ein isolierter Haut- oder Lungenbefall oder eine solitäre Lymphknotenbeteiligung vor [2,9,18,33,36,38].

Bei der multilokulären Erkrankungsausbreitung handelt es sich um den Befall eines Organsystems an mehreren Lokalisationen. Als Beispiele sind hier der polyostotische Knochenbefall oder der multiple Lymphknotenbefall zu nennen [18,36].

Davon lässt sich eine weitere Verlaufsform der Langerhanszell-Histiozytose abgrenzen: das multi system disease mit disseminiertem Befall, bei der die Erkrankung in mehreren Organen und Geweben mit oder ohne Dysfunktion abläuft [9,33,36,38]. Organe, die von der Proliferation der Langerhanszellen befallen werden können, sind Knochen, Lunge, Hypothalamus, Hypophysenhinterlappen, Haut oder Schleimhaut, Lymphknoten, Leber, Milz, Weichteilgewebe und andere [1,3,18,19,24,33,34,38,42,44]. Laut *Constantinidis et al.* wird unter Berücksichtigung der International Histiocyte Society die folgende Einteilung empfohlen [6] (Abbildung 2):

- „1. Einzelorganbefall (a. einzelner Herdbefall, b. multipler Herdbefall)
  2. Multiorganbefall (a. ohne Dysfunktionszeichen, b. mit Dysfunktionszeichen)“

Abbildung 2: Einteilung der Befallsmuster der LCH [6]

Der Verlauf der Erkrankung ist sehr variabel und nicht vorhersehbar [2,3,6,15,21,26,30,33,43]. Das Risiko eines Überganges von einem single system disease in ein multi system disease wird in der Literatur mit bis zu 10 % Wahrscheinlichkeit angegeben [31,38].

### 1.3.1 Das eosinophile Granulom (EG)

Das eosinophile Granulom wird auch als lokalisierte Langerhanszell-Histiozytose bezeichnet [3,27,30,31]. In der Literatur wird die Häufigkeit des eosinophilen Granuloms mit 50-80 % aller Langerhanszell-Histiozytosen angegeben [30,31] und ist somit die häufigste Manifestationsform der Langerhanszell-Histiozytose [3,10,18,34]. Die Langerhanszell-Histiozytose des Knochens wird bei Männern bis zu doppelt so häufig diagnostiziert als bei Frauen [19,30,34].

Das eosinophile Granulom beinhaltet eine Proliferation von Langerhanszell-Histiozyten, die oft unilokulär vorkommt, jedoch auch multifokal im Skelettsystem auftreten kann [3,18,30]. Die höchste Inzidenz für diese Erkrankung liegt in den ersten drei Lebensdekaden vor, mit einem Maximum zwischen dem fünften und zehnten Lebensjahr [25,31,34]. In selteneren Fällen kann die lokalisierte Langerhanszell-Histiozytose jedoch auch im Erwachsenenalter auftreten [25]. Im Kindesalter sind am häufigsten die flachen, kurzen Knochen, vor allem der Schädel, das Becken, die Mandibula und die Rippen betroffen [3,29,30,31,42]. Bei der selteneren Manifestation des eosinophilen Granuloms im Erwachsenenalter sind die Wirbelkörper und die langen Röhrenknochen am häufigsten befallen [30]. In den Röhrenknochen ist der Befall der Diaphyse am häufigsten [3]. Dabei kann es aber auch zu einem Übergreifen auf die Metaphyse und eine Ausbreitung über die Wachstumsfuge kommen [3,18]. In einem Drittel der Fälle tritt die Erkrankung bilateral auf [3].

Das eosinophile Granulom ist gekennzeichnet durch das Vorliegen reichlicher eosinophiler Granulozyten sowie Langerhanszellen [3]. Laut *Harms et al.* liegt beim eosinophilen Granulom das granulomatöse Stadium mit einer bunten Zytologie aus Langerhanszellen, Eosinophilen, Makrophagen, Riesenzellen, Lymphozyten, Neutrophilen und Plasmazellen vor [16].

Das eosinophile Granulom hat insgesamt den prognostisch besten Verlauf der Langerhanszell-Histiozytosen mit einer großen Selbstheilungstendenz [3,18,19,34].



### 1.3.2 Die Hand-Schüller-Christian-Krankheit

Die seltene Hand-Schüller-Christian-Krankheit ist die chronisch wiederkehrende polyostotische Form der Langerhanszell-Histiozytose [25,34] und besteht klassischerweise aus einer Trias mit landkartenartigen osteolytischen Läsionen im Schädel (Landkartenschädel), Exophthalmus und Diabetes insipidus durch Infiltrationen bzw. Zellgranulome in der Hypophyse [3,15,18,25]. Auch ein Befall von Wirbelkörpern kann auftreten und zu einer Sinterung oder Instabilität führen [3].

Die Hand-Schüller-Christian-Krankheit macht etwa 15-20 % der Langerhanszell-Histiozytosen aus [3].

Häufig ist das Auftreten dieser Erkrankungsform bei Kindern unter fünf Jahren, sie kann jedoch auch erst im Erwachsenenalter manifest werden [25].

Die Hand-Schüller-Christian-Krankheit weist eine stark variierende Prognose auf [3]. So können hier sowohl spontane Rückbildungen als auch Heilungen vorkommen [6].

### 1.3.3 Der Morbus Abt-Letterer-Siwe

Der akut oder subakut verlaufende Morbus Abt-Letterer-Siwe stellt den prognostisch schlechtesten Verlauf der Langerhanszell-Histiozytosen dar [3], und wird daher auch als maligne Form der LCH bezeichnet [18]. Er führt zu über den gesamten Körper verteilten, disseminierten Zellnestern aus Langerhanszellen, die ihrerseits Fehlfunktionen in Organen bewirken, was oft zu einem tödlichen Ausgang führt [3,18,25].

Diese Erkrankung wird oft durch plötzlich auftretendes Fieber, Anämie, Thrombozytopenie, Hepatosplenomegalie, makulopapulöse Hautveränderungen und Lymphadenopathie manifest [3,15,25]. Es sind auch hier mehr Männer als Frauen betroffen. Typisch für diese Erkrankung ist ein Auftreten insbesondere im Kleinkindesalter (< drei Jahre) [18]. Diese Erkrankung macht weniger als 10 % aller Langerhanszell-Histiozytosen aus [3].

## 1.4 Ätiologie

Die Ätiologie der Langerhanszell-Histiozytose ist noch weitgehend ungeklärt [1,3,6,8,12,14,15,18,23,27,31,33,36,37,40].

Man vermutet eine immunologische Dysfunktion, die durch eine Stimulation der Langerhanszellen, zum Beispiel begründet durch einen Virus, hervorgerufen sein könnte [2,3,14,18,19,30,33,37,41]. Diskutiert wird eine Korrelation mit dem Epstein-Barr-Virus [15], dem humanen Herpes Virus Typ 6 und anderen Viren, was jedoch bisher nicht belegt werden konnte [19,37,38,41].

Ebenfalls diskutiert wird ein Mangel an T-Suppressor-Lymphozyten mit einem erhöhten Verhältnis von CD4:CD8 [30].

Einige Hinweise sprechen auch für eine genetische Ätiologie. So wurde in einigen Fällen eine familiäre Häufung beschrieben [13,28]. Bei ca. 1 % der Patienten mit Langerhanszell-Histiozytose ist eine Erkrankung eines Verwandten mit LCH bekannt [2]. Es wurde auch über vertikale Transmissionen von Generation zu Generation berichtet. Des Weiteren wird das Auftreten der Erkrankung bei eineiigen Zwillingen beschrieben, was ebenfalls auf genetische Faktoren hinweisen könnte [18,28]. *Egeler et al.* berichten in diesem Zusammenhang über eine 80%ige Konkordanz bei eineiigen und eine 33%ige Konkordanz bei zweieiigen Zwillingen. Ein anderer Hinweis auf eine genetische Ätiologie könnte auch das gehäufte Auftreten der Langerhanszell-Histiozytose bei männlichen Patienten, sowie das schon postpartale Vorkommen der Erkrankung sein [18].

Einige Autoren berichten über das Auftreten von Chromosomenabberationen bei Histiozytose-Patienten [2,9,18]. Hierbei sind sowohl numerische Chromosomenabberationen als auch Sequenzverluste auffällig geworden, die vorzugsweise die Chromosomen 1p, 5p, 6q, 7, 9, 16, 17 und 22 q betrafen. Diese Abberationen sind auf eine erhöhte Instabilität, infolge einer Störung des Reparatur- oder Replikationsprozesses, zurückzuführen. Neben diesen Chromosomeninstabilitäten wurden auch Klone mit Translokationen z. B. t(7;12)(q11.2;p13) aufgefunden [13]. Diese und andere Beobachtungen lassen eine genetische Disposition wahrscheinlich erscheinen.

Auch Harnwegsinfekte während der Schwangerschaft, postnatale Bluttransfusionen, neonatale Infektionen, mangelnde Impfungen in der Kindheit sowie eine positive Familienanamnese bezüglich benignen Tumoren gelten als Risikofaktoren für die Entwicklung einer Langerhanszell-Histiozytose [19,20].

## 1.5 Pathogenese

Die genaue Pathogenese der Langerhanszell-Histiozytose ist überwiegend unklar [1,9,12,14,24,27,35,37,41,44].

Es wird jedoch vermutet, dass die Gewebsschäden durch die von pathologischen Langerhanszellen produzierten Lymphokine und proinflammatorisch wirkenden Zytokine, vor allem durch Interleukine, TNF  $\alpha$ , Lymphocyte inhibiting factor, Granulozyten-Makrophagen-Koloniestimulierenden Faktor (GM-CSF) sowie Prostaglandin E 2 verursacht werden [20,24,31,37]. Durch Interaktionen zwischen Langerhanszellen und CD 3-positiven T-Zellen wird eine starke kaskadenartige Bildung von Zytokinen hervorgerufen. Dadurch wird eine Akkumulation, Infiltration, Reifung und Proliferation von Langerhanszellen bewirkt [16]. Außerdem ist in Zellen der Langerhanszell-Histiozytose die Regulation des Zellzyklus durch die Wirkung von Zytokinen, Wachstumsfaktoren und DNA-Veränderungen schwer gestört [13].

Durch diese mangelhafte Wachstums-Regulation können bei der Langerhanszell-Histiozytose einige dieser normalen Langerhanszellen zu pathologischen Langerhanszellen transformieren. Diese pathologischen Zellen müssen nicht direkt von Epidermal- oder Langerhanszellen abstammen, sondern können sich auch aus Vorläuferzellen, zirkulierenden dendritischen Zellen oder aus regelrechten Histiozyten entwickeln [14].

Der bei der Langerhanszell-Histiozytose stark erhöhte Spiegel von Interleukinen, TNF  $\alpha$ , Lymphocyte inhibiting factor, Granulozyten-Makrophagen-Koloniestimulierenden Faktor (GM-CSF) sowie Prostaglandin E 2 kann wiederum eine Reifung von neuen pathologischen Langerhanszellen, sowie eine durch Osteoklastenstimulation verursachte Knochendestruktion hervorrufen. Durch eine Chemoattraktion von Neutrophilen, Eosinophilen sowie anderen inflammatorischen Zellen kommt es zu typischen Entzündungszeichen wie Schwellung, Schmerz, Rötung, Funktionsausfall und Wärme [14,24,31,33,37].

Auch eine immunologische Blockierung durch die Ausschüttung inhibitorisch wirkender Zytokine wird diskutiert. Hierbei soll die Umwandlung der primären in die sekundäre Immunantwort blockiert sein [28].

Einen weiteren Beitrag zur Klärung der Ätiologie und Pathogenese machten *Savell et al.*, die eine Überexpression des pathologischen Protoonkogens bcl-2 nachgewiesen haben, wodurch die Apoptose der Langerhanszellen gehemmt wird. Somit wird bei diesen Zellen eine verlängerte Überlebenszeit gewährleistet [1,35].

## 1.6 Klonalität und Dignität

Kontrovers diskutiert wird die Frage, ob es sich bei der Langerhanszell-Histiozytose um einen reaktiven oder einen neoplastischen Prozess handelt [11,13,16,28,35,41,45].

Wichtig ist in diesem Zusammenhang jedoch die Feststellung, dass es sich bei der LCH um eine klonale Proliferation von Langerhanszellen handelt [1,16,30,33,35,41,45]. Man vermutet bei der LCH eine Störung der myeloischen dendritischen Stammzelle, ähnlich den myelodysplastischen Syndromen [1].

Einige Autoren vertreten die Ansicht, es handle sich bei der LCH um einen neoplastischen monoklonalen Prozess infolge intrinsischer autonomer Proliferation [9,13,30,38,41]. *Willman et al.* bewiesen in einer Studie, dass es sich bei der LCH um eine monoklonale Proliferation der Langerhanszellen handelt [41]. *Dina et al.* berichten über genetische Veränderungen in pathologischen Zellen wie p53, c-myc und H-ras, Verlust von DNA-Sequenzen und einen chromosomalen Polymorphismus, die für eine neoplastische Genese sprechen.

Andere Autoren gehen von einem nicht-neoplastischen reaktiven polyklonalen Prozess infolge einer extrinsischen Proliferation aus, z. B. im Rahmen einer zellulären Abwehrreaktion vom Typ der protrahierten Hypersensibilität. Hier ist unklar, weshalb es zu einer solchen Abwehrreaktion kommt und wogegen sie gerichtet ist [1,5,6,18,28,31,33,37]. Für diese Hypothese spricht die geringe Anzahl von Zellatypien, eine geringe Mitoserate und die Möglichkeit der Spontanremissionen [35].

Bei der pulmonalen Langerhanszell-Histiozytose scheinen der Konsum von Tabak und der Missbrauch von Marihuana eine bedeutende Rolle zu spielen. So haben über 90 % der Patienten mit pulmonaler LCH eine positive Raucher-Anamnese [2,5,19,23,24,28,38]. Jedoch wurde hier eine polyklonale Zellproliferation festgestellt, so dass die pulmonale LCH häufig als eine gesonderte, reaktive Entität betrachtet wird [2,5,38].

Die Diskussionen bezüglich der Klonalität sind nach wie vor nicht abgeschlossen. Auch die Literatur-Angaben zur Dignität der LCH unterscheiden sich und erstrecken sich von benignen bis zu fulminant malignen, tödlichen Verläufen [2,30,34,43]. Sicher ist jedoch, dass es sich um einen destruierend wachsenden Tumor handelt, der zu Infektionen, echten Frakturen, Organdysfunktionen und anderen Gewebeschäden führen kann [29,30,40]. Es existieren nur wenige große Langzeitstudien zu dieser Tumorentität, was Anlass zu dieser Studie gab.

## 1.7 Histologie der Langerhanszell-Histiozytose

Dieser Tumor entsteht durch eine klonale Proliferation von Zellen einer abnormen Untergruppe des mononukleären Phagozytosesystems (MPS) [6,16,18]. Diese sogenannten Langerhans-Zellen sind spezialisierte, antigenpräsentierende Zellen des MPS und gehen aus CD 34-positiven hämopoietischen Progenitorzellen des Knochenmarks hervor [16].

Bei den Langerhanszellen handelt es sich um mittelgroße bis große, im Durchmesser 15  $\mu$  bis 25  $\mu$  messende Zellen, mit nach außen unscharf abgegrenztem, schwach eosinophilem, in der Giemsa-Färbung jedoch schwach basophilem Zytoplasma [8,16]. Das Zytoplasma enthält primäre Lysosomen, rauhes endoplasmatisches Retikulum und Mitochondrien [8]. Die ovalen bis nierenförmigen Zellkerne sind durch eine dünne undeutliche Membran begrenzt, die teilweise Lappungen oder Indentationen aufweist [30]. Es finden sich oft kleine Nukleolen. Die Mitoserate ist sehr variabel. Elektronenmikroskopisch zeigen sich typischerweise sogenannte Birbeck-Granula, raketen- oder tennisschlägerförmige pentalaminäre zytoplasmatische Körper mit oder ohne Kontakt zur Plasmamembran [3,8,16,19,35,37,41,45]. Der Nachweis der Birbeck-Granula wurde jedoch durch die immunhistochemische Diagnostik aufgrund ihrer besseren Verfügbarkeit und den geringeren Kosten nahezu vollständig ersetzt [3,16].

Histochemisch zeigen sich stark positive Reaktionen auf saure Phosphatase und Naphthylazetatesterase, etwas schwächer positive Reaktionen auf unspezifische Esterase [16]. Gegenüber anderen Histiozyten unterscheiden sich die Langerhanszellen durch die immunhistochemisch nachweisbare Oberflächenexpression von CD1a, HLA-DR sowie durch den Nachweis des zytosolischen Protein S-100, durch die sich die Langerhanszell-Histiozytose diagnostizieren lässt [5,15,16,19,35,37,41]. Demgegenüber sind laut *Harms et al.* Reaktionen mit Makrophagenmarkern wie KiM1P und CD 68 negativ oder nur schwach positiv [16].

Die Langerhanszellen der LCH unterscheiden sich laut *Nezelof und Basset* morphologisch, histochemisch und funktionell nur kaum von normalen Langerhanszellen [28]. Dennoch werden die Langerhanszellen im Rahmen einer LCH durch einige Autoren als unreife aktivierte Langerhanszellen beschrieben, die sich doch deutlich von normalen Langerhanszellen unterscheiden [13].

## 1.8 Stadienverlauf

In der Regel entwickelt sich die Langerhanszell-Histiozytose zeitlich in drei Stadien [16]:

- **Proliferatives Stadium:** Dieses Stadium steht am Beginn jeder Langerhanszell-Histiozytose. Häufig wird dieses frühe Stadium jedoch nur in Hautinfiltrationen oder beim Lymphknotenbefall beobachtet. Das proliferative Stadium ist gekennzeichnet durch eine Proliferation der Langerhanszellen mit Infiltraten, vor allem in der oberflächlichen Dermis und in Lymphknoten. Dieses Stadium geht teilweise mit einer Zerstörung der Basalmembran in der Epidermis einher [16].
- **Granulomatöses Stadium:** Das Folgestadium der Proliferation ist gekennzeichnet durch ein buntes zytologisches Bild, bestehend aus gruppierten oder in Verbänden befindlichen Langerhanszellen, eosinophilen Granulozyten, die sich oft im Zerfallstadium befinden (mit Ausbildung von Charcot-Leyden-Kristallen in mehr als 50 %), uncharakteristischen Makrophagen, osteoklastenartigen Riesenzellen, Lymphozyten, neutrophilen Granulozyten und Plasmazellen. Radiologisch sind oft osteolytische Herde zu beobachten. Dieses Stadium ist meist bei der Diagnose eines eosinophilen Granuloms anzutreffen [16].
- **Xanthomatöses Stadium und Narbenstadium:** Dieses Endstadium geht mit einer unspezifischen Narbenbildung einher. Die Histiozyten lagern Lipide ein, woraus eine schaumzellartige Beschaffenheit des Zytoplasmas resultiert. Daher rührt auch der früher häufiger verwendete Begriff der Lipoidgranulomatose. In diesem Stadium ist die Identifikation meist erschwert [16].

## 1.9 Symptomatik der Langerhanszell-Histiozytose

Die Symptomatik der Langerhanszell-Histiozytose ist sehr heterogen [10,30]. Sie kann sich einerseits durch starke Beschwerden bemerkbar machen, andererseits kann es sich bei der Diagnose LCH auch um einen asymptomatischen Zufallsbefund, vor allem im Rahmen des eosinophilen Granuloms, handeln [3,29].

Die neonatale LCH wird auch als kongenitale selbstheilende Hashimoto-Pritzker-Histiozytose bezeichnet und äußert sich fast ausschließlich durch eine isolierte kutane Manifestation mit einer großen Neigung zu spontanen Remissionen [26]. Sie wurde 1973 erstmals durch Hashimoto und Pritzker als kongenitale selbstheilende Reticulohistiozytose beschrieben. Es handelte sich um ein Neugeborenes mit rötlich-braunen kutanen Knoten, die innerhalb von fünf Wochen spontan remittierten [37].

Bei der pulmonalen LCH kommt es im Frühstadium zu einer Bronchiolitis, die dann im Spätstadium zu einer intraluminalen Fibrose mit Degeneration elastischer Fasern, bis hin zur pulmonalen Hypertonie mit der Notwendigkeit einer Herz-Lungen-Transplantation fortschreiten kann [17,19,38]. Nikotinabusus wird für die Entstehung einer pulmonalen LCH verantwortlich gemacht [2,5,19,23,24,28,38].

Ein häufiges Symptom beim Auftreten ossärer Läsionen sind Knochenschmerzen, ohne dass ein vorheriges Trauma erinnerlich ist [3,19,29,30]. In den meisten Fällen korreliert der Ort der Schmerzen auch mit dem radiologisch aufgewiesenen Ort der Knochenläsion [19]. Hinzu kommt häufig eine lokale Schwellung und eine Funktionseinschränkung der Gelenke [3,19,29,30,31]. Im Rahmen einer ossären LCH kann es zu orthopädischen Problemen wie Wirbelsäuleninstabilitäten und Skoliose, Gliedmaßen-Asymmetrie, Kieferproblemen und pathologischen Frakturen kommen [17,29].

Bei Wirbelkörperbeteiligung wird über Paraplegien und neurologische Defizite infolge Nervenwurzelkompression durch Wirbelkörperdestruktion oder Kompression von außen bei Weichteilschwellung berichtet [3].

Bei einer Beteiligung des Schädels kommt es vermehrt zu einer chronischen Otitis media, Sinusitis oder Mastoiditis [6]. Die Erkrankung kann hierbei durch cerebelläre Symptome wie Gangstörungen, Ataxie, Dysarthrie, Dysmetrie und Tremor auffällig werden. Auch intellektuelle und psychomotorische Störungen, Sehstörungen, Hörstörungen, Konvulsionen, Zahnverlust und die Ausbildung eines Hydrocephalus sind vorgekommen. Bei Involvierung der Hypophyse kann es zur Ausbildung eines Diabetes insipidus mit Polyurie und Polydipsie kommen, bei Befall des Hypothalamus können Wachstumsstörungen auftreten [17,19].

In seltenen Fällen kann es sich bei einer unifokalen Langerhanszell-Histiozytose auch um einen asymptomatischen Zufallsbefund handeln [3,29].

Zu einer Hepatosplenomegalie kann es im Spätstadium einer disseminierten LCH oder bei einer fulminant verlaufenden LCH, vor allem bei jungen Patienten kommen [19].

Als Folgeerkrankung einer Langerhanszell-Histiozytose, eventuell auch im Rahmen der Chemo- oder Strahlentherapie, wird über die akute myeloische Leukämie, Basalzell-Karzinome, Karzinome der Thyroidea und Lungenkarzinome, vor allem bei pulmonaler LCH, berichtet [5,17,19,40]. Auch andere Neoplasien können im Rahmen einer Langerhanszell-Histiozytose vorkommen [19].

Eine Sonderform der Histiozytosen stellt das Rosai-Dorfman-Syndrom dar. Es handelt sich hierbei um eine Sinushistiozytose mit massiver Lymphadenopathie [6]. Diese geht einher mit einer Lymphknotenschwellung, die differentialdiagnostisch von einem Morbus Hodgkin abzugrenzen ist [8]. Es werden jedoch nicht nur Lymphknoten befallen, auch extranodale Herde in den Nasennebenhöhlen, der Nasenhöhle, der Orbita, im Augenlid oder seltener auch im Knochen, in der Haut, der Thyroidea, dem zentralen Nervensystem, der Leber oder den Hoden kommen vor. Auch hier liegt ein gehäuftes Auftreten im Kindesalter vor, insbesondere bei Kindern unter zehn Jahren. Jedoch können auch alle anderen Altersklassen betroffen werden [8].

Zur Einteilung der Stadien und zur Prognosebestimmung kommen diverse Schemata in Betracht. So entwickelte ein Mitarbeiter der Children's Cancer Study Group, Dr. Eugene Lahey, den sogenannten Lahey Score, in welchem sowohl die Anzahl der befallenen Organe, als auch das Alter der Patienten prognostisch wirksam ist. Später kritisierte Lahey selbst seinen Score und stellte fest, dass das Ausmaß der eventuellen organischen Dysfunktionen statt nur der organische Befall, sowie das Alter eine wesentliche prognostische Bedeutung haben [23].

Ein weiteres Schema zur Stadieneinteilung der Langerhanszell-Histiozytose ist die Einteilung nach Greenberger [40], die vor allem die Ausdehnung der Erkrankung, eventuelle Organmanifestationen und das Alter der Patienten berücksichtigt. Der Zusatz a oder b der Stadien soll dabei keinen Einfluss auf die Prognose haben [40] (Abbildung 3).



- „Stadium Ia** Solitärer, auf einen Knochen beschränkter Herd
- Ib** Multiple Herde in einem oder mehreren Knochen
- Stadium II** Alter > 24 Monate bei Diagnose sowie Befall eines oder mehrerer der aufgeführten Organe oder Symptome: Diabetes insipidus, Zähne oder Gingiva, Lymphknoten, Haut, Seborrhöe, geringgradige Lungenbeteiligung (d.h. radiologische Infiltrate in der Lunge ohne Nachweis pulmonaler Symptome), Knochenmark fokal befallen
- Stadium IIIa** Alter < 24 Monate bei Diagnose mit Befall mindestens eines der im Stadium II genannten Organe
- IIIb** Alter > 24 Monate mit Beteiligung der Leber und/ oder Milz, massive Lymphknotenbeteiligung (Größe der Lymphknoten > 5 cm<sup>3</sup> auf verschiedenen Seiten des Zwerchfells); „Honigwabenlunge“ (schwere Lungenbeteiligung in allen Bereichen mit Nachweis der Fibrose). Massive Knochenmarkbeteiligung
- Stadium IV** Milz > 6 cm unter dem Rippenbogen und Fieber > 1 Monat mit oder ohne Befall eines oder aller der genannten Organsysteme
- Stadium V** Spezifische Monozytose im peripheren Blut > 20 % zusätzlich zu den Manifestationen im Stadium III oder IV“

Abbildung 3: Stadieneinteilung der Langerhanszell-Histiozytose nach Greenberger [40]

## 1.10 Diagnostik

Die Diagnosestellung der Langerhanszell-Histiozytose erfolgt durch die Anamnese der oft symptomatischen Patienten und durch bildgebende Verfahren wie Röntgen, die Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT), die Knochen-Szintigraphie, sowie in selteneren Fällen durch die Positronenemissionstomographie (PET) [3,31].

Die Diagnosesicherung der Langerhanszell-Histiozytose erfolgt jedoch ausschließlich durch die Histopathologie der Biopsie, die mit den Kriterien der Histiocyte Society übereinstimmen muss. Diese fordern eine konventionelle Histologie und mindestens zwei positive Färbungen für ATP-ase, S-100, Alpha-D-Mannosidase oder Erdnusslectin [30].

In Zukunft könnte laut *Savell et al.* auch der Nachweis von dem bcl-2 Protein, einem Produkt des Bcl-2 Protoonkogens, als diagnostisches Mittel verwendet werden, da nur pathologische LCH-Zellen dieses Protein produzieren, nicht aber normale Langerhanszellen [35].

### 1.10.1 Anamnese und Klinik

Die Anamnese und die Klinik, die Patienten mit Langerhanszell-Histiozytose zum Arzt führt, ist -wie schon unter dem Punkt 1.9 erwähnt- sehr variabel.

Vor allem aufgrund der unspezifischen Schmerzsymptomatik der Patienten kann sich die Anamnese über mehrere Jahre erstrecken. So kann der Diagnosestellung zum Teil schon eine lange Krankengeschichte vorausgehen [19]. Aber auch eine rasch progrediente Schmerzsymptomatik wird beschrieben [31].

Die Patienten berichten häufig über lokale Symptome wie Schmerzen in der betroffenen Region, Bewegungseinschränkung, Schwellung, Rötung bis hin zu pathologischen Frakturen [3,19,29,30,31]. Die Schmerzen treten dabei meist unter Ruhebedingungen und in der Nacht auf, aber auch unter Belastung kommen die Knochenschmerzen vor [19].

Außerdem kann es zu unspezifischen Allgemeinsymptomen wie Fieber, Gewichtsabnahme, Kopfschmerzen, Müdigkeit und Leistungsschwäche, sowie zu Appetitmangel, Übelkeit, Durchfall und Obstipation kommen [19]. Auch über Husten, Potenzstörungen, geschwollene Füße, Lähmungen, Unruhe und Angst wurde berichtet. Organbeschwerden, z. B. durch Hepatosplenomegalie werden ebenso beschrieben. Neurologische Symptome, die einem Diabetes insipidus mit übermäßigem Durst und Harndrang vorausgehen können, sind die cerebelläre Ataxie oder ein Nystagmus [19]. Es besteht laut *Putters et al.* keine Relation zwischen dem Ausmaß der Symptome und dem Stadium der Läsion [30].

### 1.10.2 Bildgebende Diagnostik

Die einfache Röntgendiagnostik ist ein gutes Verfahren für die Diagnose einer Langerhanszell-Histiozytose. Die radiologischen Funde bei der LCH sind abhängig vom Ort der Läsion sowie dem Stadium der Erkrankung [29]. Schon in frühen Stadien entwickeln sich innerhalb von wenigen Wochen im Röntgenbild sichtbare unspezifische zystische Osteolysen mit einer weiten Übergangszone, eine Arrosion der Kortikalis und Zerstörung des Trabekelwerkes mit Aufweitung der Markhöhle oder eine periostale Reaktion und Weichteilinfiltationen [3,29,31]. In dieser Phase ähneln die Läsionen radiologisch einer Osteomyelitis, einem Ewing Sarkom, einer Leukämie oder einem Lymphom [29]. Im späteren Stadium der Heilung kommt es gegebenenfalls zu einer Randsklerose. Hier ist dann differentialdiagnostisch an eine fibröse Dysplasie oder eine chronische Osteomyelitis zu denken [29].

Bei einem Befall der Wirbelkörper kommt es in manchen Fällen zu einer im Röntgenbild sichtbaren Sinterung der Wirbel mit konsekutiver Bildung von Vertebra plana [3]. Im Schädel entwickeln sich die lytischen Läsionen im diploiden Raum als runde bis ovale, gut begrenzte Osteolysen, die vor allem beim M. Hand-Schüller-Christian multipel auftreten. Innerhalb der lytischen Läsionen finden sich teilweise intakte Knochensequester, die einem Druckknopf ähneln. Periostale Reaktionen und Sklerose kommen beim Schädel nicht vor [3].

In einigen Fällen ist das Röntgenbild im Rahmen einer Langerhanszell-Histiozytose jedoch nicht pathologisch [18]. Eine geringe Sensitivität zeigt das Röntgen vor allem bei Läsionen in den Rippen, den Wirbelkörpern und im Becken [29].

Daher werden für die Diagnostik zusätzlich zum einfachen Röntgenbild weitere bildgebende Verfahren wie die Computertomographie und die Knochenszintigraphie empfohlen. Da sowohl radiographische Bilder als auch die Knochenszintigraphie falsch positive sowie falsch negative Ergebnisse präsentieren können, wird empfohlen, immer mehrere diagnostische Mittel parallel anzuwenden [3,29].

Vor allem stabile, nicht wachsende Läsionen, sowie mit Chemotherapeutika behandelte Osteolysen können der Szintigraphie entgehen. Dagegen können kleine, aber aktiv wachsende Läsionen insbesondere im Weichteilgewebe den radiographischen Mitteln entgehen, von der Szintigraphie jedoch aufgedeckt werden [3].

Die Computertomographie ist gut geeignet, um den Knochen mit seiner Kortikalis detailliert darzustellen und eine eventuelle Weichteilbeteiligung aufzudecken [3]. Außerdem können mittels CT die Ausmaße der Läsion aufgedeckt werden. Auch hier

zeigen sich osteolytische Läsionen. Diese Läsionen können in der Schädeldecke wie ausgestanzt aussehen und, wie auch im Röntgenverfahren, nicht-lytische Knochenanteile zeigen, die dem Bild eines Knopfes ähneln [3]. Schädelläsionen sind oft mit Weichteilschwellungen assoziiert, bei denen es nach Kontrastmittelgabe zu einem Enhancement kommt [3].

In der Magnetresonanztomographie sind die Läsionen der Langerhanszell-Histiozytose in der Regel ebenfalls gut darstellbar. Dieses bildgebende Verfahren ist gut geeignet, das Knochenmark und das Ausmaß des betroffenen Weichteilgewebes sowie dessen Beziehung zum umliegenden Gewebe deutlich darzustellen [3,29]. Die MRT ist auch für Nachfolge- und Verlaufsuntersuchungen ein wichtiges diagnostisches Mittel [29]. Dieses diagnostische Verfahren ist sehr sensitiv, die Spezifität ist jedoch eher als gering einzustufen [3,29]. Die hohe Auflösung erlaubt jedoch eine Aufdeckung kleiner Läsionen und einer Weichteilbeteiligung [29]. Als Nachteil äußert sich diese hohe Sensitivität in einer möglichen Überbewertung pathologischer Signalgebungen durch das periläsionale Ödem und die umgebende Entzündungsreaktion [29]. Im MRT zeigen sich die durch die einfache Röntgendiagnostik aufgedeckten Läsionen T1-gewichteter Bilder in geringer Signalintensität, dagegen zeigt sich in T2-gewichteten Bildern ein hyperintensives Signal [3,18,29,34]. Auch im MRT sind, wie auch im CT, das Ewing-Sarkom und die Osteomyelitis differentialdiagnostisch schwer abzugrenzen [18].

Die Knochenszintigraphie ist nützlich, um -bei gesicherter Langerhanszell-Histiozytose- auch in anderen Knochen mögliche Destruktionen sichtbar zu machen [34]. Daher sollte sie laut *Hefti et al.* schon bei Verdacht auf eine Histiozytose immer durchgeführt werden [18]. Das Knochenszintigramm zeichnet sich bei der LCH durch eine mäßige Aktivitätsanreicherung aus. Durch diese nur mäßige Anreicherung ist die Läsion von dem stärker anreichernden Ewing-Sarkom und der Osteomyelitis abzugrenzen [18]. Es sind jedoch auch nicht alle Szintigramme bei der LCH durch eine pathologische Aktivitätsanreicherung gekennzeichnet [18]. So kommen Herde vor, die in der Szintigraphie nicht sichtbar sind, wohl aber im Röntgenbild und vice versa [18].

Zur Positronenemissionstomographie gibt es in der Literatur bisher nur wenig Angaben. Bei diesem kostenintensiven Verfahren ist es möglich, die aktiven Läsionen aufzudecken und aktive von inaktiven, geheilten Läsionen zu unterscheiden. Mittels PET ist der Vorgang der Heilung nach Behandlung schneller verifizierbar als mittels Radiographie oder Szintigraphie [3].

### 1.10.3 Biopsie

Da die bildgebenden Verfahren zwar meist eine gute Sensitivität bei jedoch geringer Spezifität haben, kann die Sicherung der Diagnose nur durch eine Biopsie vorgenommen werden [18,29,34,36].

Ob diese Biopsie offen oder mittels CT-gesteuerter Feinnadelbiopsie (FNB) vorgenommen werden sollte, wird laut *Schroers et al.* kontrovers diskutiert [36]. Die Nachteile einer FNB liegen in einer geringeren Trefferquote und einer geringen Kontrolle über die Punktionsnadel, vor allem bei Wirbelsäulenläsionen, bei denen eine FNB riskanter und unsicherer scheint. Daher sollte eine FNB allenfalls in erfahrenen Zentren durchgeführt werden [18,36].

Eine Biopsie sollte laut *Hefti et al.* unter Beachtung folgender Punkte ablaufen: Es sollte der direkte Weg zum Tumor erfolgen, wobei aufgrund einer möglichen Tumorzell-Verschleppung keine Hohman-Haken verwendet werden dürfen. Der Zugang sollte möglichst so gewählt werden, dass bei einer späteren Tumorresektion der Zugangskanal mitreseziert werden kann. Des Weiteren sollte ausreichend Material gewonnen werden, welches dann unfixiert (kein Formalin, da sonst die immunhistochemische und elektronenmikroskopische Untersuchung nur noch eingeschränkt möglich ist) und gekühlt direkt zur histologischen Untersuchung gelangen sollte. Bei der histologischen Untersuchung ist große Erfahrung gefragt. Zum Verschluss der Wunde sollten interkutane Nähte verwendet werden, eine Redondrainage sollte entweder durch die Wunde, oder in Verlängerung der Inzision knapp außerhalb der Wunde nach außen geführt werden [18].

Parameter, die in der Histologie auf eine Langerhanszell-Histiozytose hinweisen, sind eine positive ATPase (Adenosintriphosphatase), der im Paraffinmaterial vorgenommene Nachweis des S-100 Proteins und der Alpha-D-Mannosidase. Diagnosesichernd werden, nach den Kriterien der Histiocyte Society, der Nachweis von Birbeck-Granula und eine positive immunhistochemische Reaktion mit Antikörpern gegen das CD-1-Antigen und evtl. CD4 auf der Oberfläche der pathologischen Histiocyten im Frischmaterial gewertet [3,6,18].

Die sogenannten Birbeck-Granula sind, wie oben erwähnt, im Elektronenmikroskop erkennbare pentalaminäre Strukturen mit tennisschlägerartigen oder zisternoiden Erweiterungen innerhalb einer Langerhans-Zelle [16]. Aufgrund der immunhistochemischen Möglichkeiten kommt der Nachweis der Birbeck-Granula nur noch selten zum Tragen [3,16].

#### 1.10.4 Differentialdiagnosen

Differentialdiagnostisch kommen sowohl neoplastische als auch reaktive Läsionen in Betracht [16].

Dabei ist vor allem an das Ewing-Sarkom, die Osteomyelitis oder an Tumoren, beispielsweise an Riesenzell-Tumoren, Osteosarkome oder -chondrome, Lymphome, Myelome, desmoplastische Fibrome, aneurysmatische Knochenzysten, Chondroblastome, sowie an Metastasen zu denken [18,34]. Auch histiozytenreiche Läsionen wie das Xanthogranulom oder das Retikuloendotheloid, sowie die kutane Mastozytose und die reaktiven Nicht-Langerhanszell-Histiozytosen sind in Betracht zu ziehen [16]. Am häufigsten werden als Differentialdiagnosen zu den Langerhanszell-Histiozytosen die Osteomyelitis und das Ewing-Sarkom gestellt. Diese Erkrankungen sind besonders schwer von der Langerhanszell-Histiozytose abzugrenzen, da sich LCH-ähnliche Röntgen- und Kernspin-Befunde finden [3,18].

Da bildgebende Verfahren nie eine völlige Sicherheit der Diagnose bieten, ist die Histopathologie der Läsion für die Diagnosestellung unverzichtbar [6,18,29,34,36].

## 1.11 Therapie

Die Therapiemöglichkeiten der Langerhanszell-Histiozytose sind sehr umfangreich und nicht standardisiert [3,15].

Diese Therapieoptionen umfassen die passive Wait-and-see-Methode, die Cortisoninstillation, die chirurgische Exzision, die Chemotherapie, die Radiotherapie und Kombinationen aus diesen Therapiemodalitäten, sowie in seltenen Fällen die Knochenmarktransplantation [3,10,12,18,19,30,40].

Das Ausmaß der Therapie ist abhängig von der Ausdehnung der Erkrankung, sowie laut *Wiegel et al.* zusätzlich vom Alter des Patienten [6,15,18,40].

Bei dem eosinophilen Granulom kommen lokale oder systemische Cortisongaben, eine chirurgische Therapie mit Kürettage und gegebenenfalls Spongiosaplastik und seltener auch die Radiotherapie als wirksame therapeutische Mittel in Betracht [6,15,18,30,31,36].

Bei einer multiplen Organbeteiligung ist nach der Meinung einiger Autoren häufig eine Chemotherapie von Nöten [3,18,19,24,27,31,40].

In der Literatur divergieren die Therapieansätze beim solitären Knochenbefall erheblich. Aufgrund von beschriebenen Spontanremissionen bei der lokalisierten Langerhanszell-Histiozytose muss zwischen abwartendem Verhalten und aktiver Therapie abgewogen werden [12,30]. So beschreibt die Literatur Spontanremissionen ohne Durchführung einer speziellen Therapie, nach lediglicher Immobilisierung oder nach der Durchführung einer perkutanen Nadelbiopsie [3,18,36]. Bei zunehmenden Schmerzen und Beschwerden durch die Läsion, sowie bei Gefahr einer pathologischen Fraktur, neurologischen Zeichen, epiphysärem Wachstum und einer disseminierten Verteilung der Erkrankung ist jedoch nach einigen Autorenmeinungen eine aktivere Therapie angebracht [3,30]. In diesen Fällen wird vor allem die Cortisoninstillation als wirksam, und daher auch als Mittel der Wahl beschrieben [3,24,30,31]. Es handelt sich hierbei um ein minimal invasives und günstiges Verfahren, das nur geringe systemische Nebenwirkungen aufweist [31]. Bei kleinen ossären Herden ist laut Ansicht vieler Autoren auch eine chirurgische Kürettage angebracht [31,40]. Laut *Raab et al.* ist ein radikal invasives chirurgisches Therapieverfahren aufgrund der risikoärmeren Methylprednisolonacetat-Instillation jedoch nicht mehr gerechtfertigt [31]. Die Cortisoninjektion kann entweder für sich oder in Kombination mit einer Kürettage durchgeführt werden. Bei alleiniger Cortisoninstillation kann die Läsion in Kurznarkose



mittels Yamshidi-Nadel unter Bildwandlerkontrolle punktiert werden [31]. Die Dosis beträgt in der Literatur 40-150 mg Methylprednisolonacetat (MPA) [31].

Durch die Cortisoninstillation kommt es in vielen Fällen zu einer baldigen Regredienz der Schmerzen, die teilweise schon einen Tag nach der Injektion einsetzt, sowie zu einem Rückgang sämtlicher klinischer Symptome innerhalb von ein bis zwei Wochen. Nach Ablauf des ersten Monats nach Cortisontherapie kommt es zu einer radiologisch sichtbaren Heilung mit Größenabnahme der Läsion und Verdichtung des Knochens mit Zunahme des Trabekelwerks. Eine vollständige Konsolidierung wird nach drei bis sechs Monaten beschrieben [27,30,31].

Es bleibt unklar, ob die Wirkung des Cortisons durch eine Suppression der Langerhanszellen, T-Lymphozyten und Eosinophilen hervorgerufen wird, oder im Gegenzug durch die Stimulation der Osteogenese. Diskutiert wird auch eine Hemmung von IL-1 durch die Steroide, wodurch die Knochenresorption und die Prostaglandinsynthese gefördert werden [30]. Raab et al. berichten über einen Antiprostaglandineffekt des Prednisons, bei dem die prostaglandinstimulierte Osteoklastenaktivität durch das Cortison gehemmt wird [31].

Als Nebenwirkungen werden bei der Cortisoninstillation ein Auslaufen des Steroids, Hautflush, Wundheilungsstörungen, eine Osteomyelitis und die Ausbildung von Abszessen erwähnt [27,31]. Außerdem kann es vor allem bei Kindern durch eine notwendige wiederholte Anwendung zu traumatischen Erfahrungen kommen [27].

Die chirurgische Therapie gilt laut Schroers et al. als Behandlung der Wahl bei komplizierten Läsionen mit drohender Instabilität, Deformität, neurologischen Ausfällen oder einer nicht durchzuführenden Immobilisationsbehandlung [36]. Einige Autoren stellten fest, dass knöcherne Läsionen unabhängig von der Behandlung heilen [18,43]. So sollen hierbei weder die Bestrahlung, noch eine Chemotherapie einen wesentlichen Einfluss auf die Prognose haben. Hefti et al. gehen davon aus, dass bei solitären oder multiplen ossären Herden die Kürettage, eventuell im Zusammenhang mit einer Biopsie, ausreicht [18]. Die Resektion sollte dabei möglichst schonend erfolgen, mit einer Erhaltung der Wachstumszonen und unter Verwendung ossärer Rekonstruktionen, um eventuell schädigende Einflüsse der Metallimplantate auf das Wachstum zu verhindern [36].

Bei Resektionen gibt es eine Reihe von Risiken und Nebenwirkungen. Hierzu zählen alle Komplikationen, die im Rahmen einer jeden Operation auftreten können, sowie Nebenwirkungen, die assoziiert sind mit dem Gebrauch von Allo- oder Autograft [27]. Allen voran geht die Gefahr von Wachstumsstörungen durch die unmittelbare Nähe zu

den Wachstumsfugen, sowie Fehlstellungen und Instabilitäten. Außerdem besteht durch die längere Zeit der Inaktivierung ein erhöhtes Risiko einer Funktionseinschränkung [31,36]. Auch über das Auftreten von Abszessen, Parästhesien und Probleme bei der Rekonstruktion nach Knochenresektionen wird berichtet [30].

Bei multiplem Knochenbefall, multi system disease sowie progressiven oder therapieresistenten Läsionen ist die Durchführung einer Chemotherapie angebracht [3,24]. Es gibt diverse Studienprotokolle, die die Verwendung unterschiedlicher Therapeutika vorsehen. Chemotherapeutika wie Prednison, Vincristin, Vinblastin, Methotrexat, 6-Mercaptopurin, Cyclophosphamid, Chlorambucil, Arabionosid C (ara-C) und Etoposid (VP-16), oft in diversen Kombinationen, werden hierbei verwendet [3,6,21,23,24,39,43]. Vinblastin ist ein pflanzliches Alkaloid, das in den Zellzyklus eingreift und somit mitotische Zellen in der Metaphase hält. Etoposid ist ein semisynthetisches Alkaloid, das zu DNA-Brüchen führt. Die Wirkung von Cortison ist wie oben erwähnt noch nicht vollständig aufgeklärt. Der Antimetabolit Mercaptopurin und der Folsäureantagonist Methotrexat greifen in die DNA-Synthese sich teilender Zellen ein. Cyclosporin soll die Zytokin-Produktion reduzieren [3].

Die Chemotherapie umfasst laut *Howarth et al.* meist eine Therapiedauer von drei bis sechs Monaten [19], laut *Azouz et al.* entfallen auf die Initialphase etwa sechs Wochen, die Erhaltungsphase dauert zwischen sechs und zwölf Monate [3]. Die Chemotherapie der Langerhanszell-Histiozytose sollte ausschließlich innerhalb von Studien und an spezialisierten Zentren erfolgen [6].

Laut *Komp et al.* kommt es bei Kombinationstherapien mit diversen Chemotherapeutika zu einer Steigerung der Morbidität und Mortalität, während eine verbesserte Kontrolle über die Erkrankung nicht erzielt wird [23].

Erfolgversprechend bei therapieresistenten kindlichen sowie adulten Erkrankungsverläufen wird der Antimetabolit Cladribin, ein 2-Chlorodeoxyadenosid (2 CdA), der Einfluss auf den DNA-Metabolismus hat, erwähnt [3,21,39]. Auch Studien mit antiinflammatorisch wirkenden Cyclooxygenase-2-Hemmern und Pioglitazone, einem Liganden für den peroxisomalen proliferator-aktivierten  $\gamma$ -Rezeptor (PPAR $\gamma$ ), der eine Apoptose von dendritischen Zellen hervorruft, waren erfolgreich [4,32]. Die Wirkung von Pioglitazone wird laut *Brown* durch eine Hochregulierung von Inhibitoren des nukleären Transkriptionsfaktors kappaB (NF- $\kappa$ B) hervorgerufen. Dadurch wird die in LCH-Läsionen erhöhte Aktivität von NF- $\kappa$ B vermindert. Der Cox-2 Hemmer Rofecoxib

hemmt die Bindungskapazität von DNA an NF- $\kappa$ B dosisabhängig [4], ebenso wie angiostatische Therapie, die aufgrund des erhöhten VEGF-Levels eingesetzt wird [32]. Bei Versagen der oben genannten Therapieoptionen können Versuche mit einer allogenen Stammzelltransplantation gemacht werden [3,19,21,23,39].

In neuerer Literatur wird bei disseminierter Langerhanszell-Histiozytose von Therapieversuchen mit Steroiden in Kombination mit Thalidomid berichtet. Diese beiden Präparate wirken synergetisch antiinflammatorisch und immunmodulierend auf die Zytokin-Produktion, vor allem von TNF [3,24]. Ebenso wird in der Literatur der Gebrauch von TNF-Antikörpern als wirkungsvoll betrachtet [3,24]. Auch Therapieversuche mit Alpha-Interferon sind bekannt. [3]

*Da Costa et al.* berichten über eine Verabreichung von Bisphosphonaten. Die osteoklasten-ähnlichen mehrkernigen Riesenzellen bewirken durch verschiedene Enzyme eine Zerstörung der Matrix von Zellen in Läsionen der LCH und führen dadurch zu Knochenschmerzen und zu Knochendestruktion. Bisphosphonate sind bekannt dafür, dass sie einen hemmenden Einfluss auf die Bereitstellung und Aktivierung von Osteoklasten haben [7].

Die Radiotherapie ist als Behandlungsoption der Langerhanszell-Histiozytose sehr umstritten [18]. Obwohl das eosinophile Granulom laut *Dornfeld et al.* sehr strahlensensibel ist, wird aufgrund der hohen Selbstheilungstendenz eher von einer Strahlentherapie abgeraten [12,18]. Außerdem stellen knöcherne Herde laut *Hefti et al.* selten eine lebensgefährdende Erkrankung dar, sondern eher ein lokales Problem insbesondere mit Stabilitätsgefährdung. Rekonstruktionsmaßnahmen sind zudem nach einer Radiotherapie schwieriger durchzuführen. Daher wird von einer Strahlentherapie bei der lokalisierten Form der LCH meist abgesehen. Einzig ein Befall der Wirbelsäule mit mehreren Wirbelkörpern und neurologischer Kompression berechtigt laut *Azouz et al.* und *Hefti et al.* zur Bestrahlung mit niedrigen Dosen zwischen 500-800 cGy [3,18].

Als zusätzliche Indikationen für eine Strahlentherapie gelten in der Literatur ein erhöhtes Komplikationsrisiko bei operativen Maßnahmen und die erfolglose Ausschöpfung der operativen Behandlung [36]. Auch eine Operation non in sano, also ein bestehender Rest-Tumor, eine lokale Reaktivierung, eine besondere Statik-Gefährdung mit möglicher Frakturgefahr und vermehrte Schmerzen gelten als Indikationen für eine Strahlentherapie [12,23,36,40].

Bestrahlt wird mit Elektronen und Photonen unterschiedlicher Energie, wodurch es innerhalb weniger Wochen zu einer Schmerzreduktion kommt [40]. Kinder sprechen in

der Regel besser auf die Strahlen an, als Erwachsene [12,40]. Dosis-Wirkungsbeziehungen konnten nicht nachgewiesen werden [12].

Die Angaben über die applizierte Strahlendosis schwanken in der Literatur erheblich. So werden laut *Dornfeld et al.* Einzeldosen von 1 Gy bis maximal 2 Gy angegeben [12]. Die lokal fraktionierten Strahlendosen lagen laut *Howarth et al.* bei einem Median von 10,3 Gy, mit einer Spannweite von 2,5-120 Gy [19].

Die allgemeinen Empfehlungen zur Strahlendosis in der Literatur liegen bei 5-20 Gy [19,44]. Bei Kindern unter zehn Jahren werden Gesamtherddosen von 6-10 Gy bei einer Einzeldosis von 2 Gy empfohlen, dagegen ist bei Erwachsenen eine Gesamtherddosis von 10-20 Gy oder mehr erforderlich [12,40].

Laut *Schroers et al.* sollte eine Gesamtherddosis von 4-8 Gy nicht überschritten werden [36].

Als mögliche Nebenwirkungen der Strahlentherapie werden lokale Erytheme, Wachstumsstörungen durch Knochenfehlentwicklungen, eine Beeinträchtigung der Fortpflanzungsfähigkeit, Wirbelsäulenfehlstellungen, dabei insbesondere Skoliosen, und Zweitumoren wie Schilddrüsenkarzinome, akute Leukämien und parossale Sarkome aufgezählt [12,36,40].

Diese Zweitneoplasien können mit einer Latenzzeit von drei bis 28 Jahren auftreten [27].

## 1.12 Prognose

Die Prognose der LCH ist abhängig von der Ausdehnung der Erkrankung, also der Anzahl oder vielmehr der Dysfunktion der involvierten Organe und in geringerem Maße vom Alter des Patienten bei Diagnosestellung [3,6,38]. Vor allem Kinder unter zwei Jahren mit Organbeteiligung haben eine deutlich schlechtere Prognose als Kinder über zwei Jahren mit lediglich einer lokalisierten Form der LCH [3,6].

Als Risikoorgane gelten gemäß der Histiocyte Society die Lunge, die Leber, die Milz und das Knochenmark [21,39].

Insgesamt ist die Prognose der LCH sehr variabel und nicht vorherzusagen [3].

*Weiss et al.* geben bei der unifokalen Erkrankung eine Überlebensrate von über 95 % an. Bei zwei befallenen Organen geht diese Rate auf 75 % zurück und sinkt mit dem Befall mehrerer Organsysteme weiter ab [38].

*Aricò et al.* berichten bei dem multi system disease über eine Mortalitätsrate von 10-20 % und über eine lebens einschränkende Morbidität von 50 % [2].

Laut *Azouz et al.* sprechen ca. 20 % der Patienten mit multi system disease auf keine Therapie an und haben daher eine hohe Mortalitätsrate [3].

## **2. MATERIAL UND METHODEN**

### **2.1 Patientengut**

In diese Langzeitanalyse wurden 56 konsekutive Patienten mit einer Langerhanszell-Histiozytose des Skelettsystems eingeschlossen, die im Zeitraum von 1975 bis 2001 in der Klinik für Allgemeine Orthopädie des Universitätsklinikums Münster behandelt wurden. Die Auswahl der Patienten erfolgte anhand der histologischen Sicherung einer Langerhanszell-Histiozytose.

### **2.2 Auswertungsmethodik**

Nachdem die Patienten, bei denen eine Langerhanszell-Histiozytose des Skelettsystems histologisch gesichert wurde, anhand der Dokumentationen des pathologischen Instituts ermittelt werden konnten, wurden die entsprechenden Patientenunterlagen aus dem Haupt-Archiv der Universitätsklinik Münster herausgesucht.

Aus diesen Krankenakten ergaben sich unter anderem Informationen über das Geschlecht, das Alter, die Symptomatik und die Ausdehnung der Erkrankung, die Diagnostik und die angewandte Therapie.

Aufgrund der Symptomatik, sowie der bildgebenden Diagnostik wurde ein Verdacht der Langerhanszell-Histiozytose geäußert. Anhand der Untersuchungen der Pathologen, die eine histologische Begutachtung und teilweise immunhistochemische Untersuchungen der Biopsate vorgenommen hatten, konnte die Diagnose der Langerhanszell-Histiozytose gesichert werden und das Stadium der Erkrankung erfasst werden.

## 2.3 Fallsichtung

Das Hauptkriterium, das zur Auswahl der Patienten führte, war eine histologisch gesicherte Diagnose der Langerhanszell-Histiozytose des Knochens. Hierbei waren granulomartig zusammengelagerte histiozytäre Zellen mit hellem Zytoplasma und großen kaffeebohnenförmigen Kernen ohne Atypien oder vermehrte Mitosen und dazwischenliegende Nester mit eosinophilen Granulozyten ausschlaggebend.

Als Grundlage der Patientensichtung dienten die pathologische Dokumentation, in der alle Fälle mit einem eosinophilen Granulom vermerkt waren, sowie die Patientenakten aus dem Archiv, aus denen genaue Daten wie Patientenangaben, Symptomatik, histologische Befunde, Ergebnisse der bildgebenden Diagnostik, Therapie und der Therapieerfolg entnommen wurden.

## 2.4 Aktenauswertung

Anhand eines zu diesem Zweck entwickelten Dokumentationsblattes wurden die Krankenblätter der Patienten durchgesehen, ausgewertet und die relevanten Daten erfasst.

Mit Hilfe dieses Dokumentationsblattes wurden unter anderem folgende Daten gewonnen:

- Patientendaten mit Alter und Geschlecht
- Krankheitssymptomatik
- Begleiterkrankungen
- Diagnoseerhebung und Befunde
- Genaue Lokalisationsangaben
- Krankengeschichte mit Vorerkrankungen
- Therapie
- Langzeitverlauf

Die mittels dieses Bogens gewonnenen Daten wurden in Tabellen des Statistikprogramms „Spss“ und des Datenverarbeitungsprogramms „Excel“ übertragen und statistisch ausgewertet.

Der verwendete Fragebogen war folgendermaßen aufgebaut (*Abbildung 4*):

## Fragenkatalog

### Patientendaten

Name: .....

Vorname: .....

Geburtsdaten: \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

Geschlecht: männlich weiblich

Größe: \_\_ , \_\_ m

Gewicht: \_\_ kg

Beruf: .....

Nationalität: .....

Raucher: J , N

### Krankendaten

- Auftreten der 1. Symptome: \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

- 1.Symptom: .....

- weitere Symptome:

Fieber

Leistungsschwäche

Schmerzen

Hepatosplenomegalie

Bewegungseinschränkung

Appetitmangel

Schwellung

Übelkeit

Rötung

Durchfall

Frakturen

Verstopfung

Gewichtsabnahme

Harndrang

Durst

Husten

Gleichgewichtsstörung

Potenzstörung

Kopfschmerzen

geschwollene Füße

Müdigkeit

Lähmung

Schwindel

Unruhe

Angst

Sonstige

Organbeschwerden

Welche? \_\_\_\_\_

- Begleiterkrankungen:

J N

Wenn ja, welche? .....

- Datum der Diagnoseerhebung: \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

- Ort der Diagnoseerhebung ( Name Krankenhaus/ Praxis): .....

- erste Diagnose (= richtige Diagnose?) .....

- Diagnosesicherung:

-- bildgebende Verfahren:

--Röntgen:

--CT:

--MRT:

--Szinti

-- histologische Untersuchung:

J , N , ?

wenn ja, (p=positiv, n=negativ; nd=nicht durchgeführt)

Ort der Biopsie Datum Lichtmikroskop Birbeck-Granula CD1a sonstige.....

p / n

p / n / nd

p / n / nd p / n / nd

..... \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

..... \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

- genaue Diagnose: .....



unilokulär                      multilokulär                      disseminiert

**Lokalisation:**

- Schädel
- Mandibula
- Femur
- Pelvis
- Wirbelkörper
- Rippe
- Tibia
- Fibula
- Organe
- Sonstiges
- 1. Lokalisation.....
- 2. Lokalisation.....
- 3. Lokalisation.....

**Krankengeschichte**

**- sonstige Erkrankungen des Patienten der Familie (I.Grad) Krankheit/ Fam.-mitglied**

- Blut .....
- Lunge .....
- Herz .....
- Schilddrüse .....
- Haut .....
- Neoplasien .....
- Leber .....
- Milz .....
- Magen- Darm- Trakt .....
- Lymphknoten .....
- Mundschleimhaut .....
- Genitalschleimhaut .....
- Ohren .....
- Augen .....
- Nervensystem .....
- LCH .....
- Sonstiges .....

**Behandlung** (Erfolg: CR= complete remission, PR= partial remission, NR= non responder, ED= early death)

**Chemotherapie:**

Datum (von, bis)	Therapie (Medikamente: Name, Dosis)	Ergebnis
__ / __ / ____ - __ / __ / ____	.....	.....

Komplikationen/ NW: .....

**Radiotherapie:**

Datum (von, bis)	Dosis/ Gy	Ergebnis
__ / __ / ____ - __ / __ / ____	.....	.....

Komplikationen/ NW: .....

<b><u>Operative Verfahren:</u></b>			
Datum (von, bis)	Verfahren und OP-Dauer	Ergebnis	
__ / __ / ____ - __ / __ / ____	.....	.....	
Komplikationen/ NW: .....			
<b><u>Cortisoninstillation:</u></b>			
Datum (von, bis)	Therapie (Medikamente: Name, Dosis)	Ergebnis	
__ / __ / ____ - __ / __ / ____	.....	.....	
Komplikationen/ NW: .....			
<b><u>Kombinationstherapie:</u></b>			
Datum (von, bis)	Therapie	Ergebnis	
__ / __ / ____ - __ / __ / ____	.....	.....	
Komplikationen/ NW: .....			
<b><u>Sonstige Therapie:</u></b>			
Datum (von, bis)	Therapie	Ergebnis	
__ / __ / ____ - __ / __ / ____	.....	.....	
Komplikationen/ NW: .....			
<b><u>passive Therapie (i.S.d. Spontanheilung):</u></b>			
Datum (von, bis)			Ergebnis
__ / __ / ____ - __ / __ / ____			.....
Komplikationen/ NW: .....			
<b>Therapie beendet:</b>			
J	,	N	Wenn nein, läuft noch abgebrochen Gründe:
<b><u>Langzeitverlauf</u></b>			
<b>- Rezidive:</b> J , N			
Wenn <u>ja</u> , wann? __ / __ / ____			
wo? .....			
<b>- <u>Nachuntersuchungen:</u></b> J , N			
Wenn <u>ja</u> , wann Erste? __ / __ / ____			
in welchem Abstand die nächsten? .....			

Abbildung 4: Fragebogen zur Erfassung der Daten der Patienten unseres Kollektivs

## 2.5 Präoperative Beurteilung

Die präoperativen diagnostischen Maßnahmen umfassten das konventionelle Röntgenbild in zwei Ebenen, die Szintigraphie, die Computertomographie, die Magnetresonanztomographie und in einigen Fällen die Positronenemissionstomographie, sowie die Sonographie bei Organbefall.

## 2.6 Operationsmethoden und Therapie

Die durchgeführte operative Therapie bei knöchernen Manifestationen der Langerhanszell-Histiozytose folgte dem unten beschriebenen Behandlungsschema:

Bei monostotischem Befall wurde eine Probeentnahme mit intraoperativer Schnellschnittdiagnostik zum Ausschluss maligner Differentialdiagnosen, wie dem Ewing-Sarkom oder dem Osteosarkom, vorangestellt. Anschließend folgte eine limitierte Kürettage und möglichst eine Cortisoninstillation. Falls das histologische Ergebnis unmittelbar postoperativ feststand, wurde dieses Cortison über die intraossär eingelegte Drainage unter sterilen Kautelen appliziert. Bei längerer Dauer bis zur Festlegung der pathologischen Diagnose wurde, sollte das Redon bereits entfernt worden sein, auf das Cortison verzichtet oder unter Bildwandlerkontrolle verabreicht.

Die angewandten Behandlungsverfahren der an der Langerhanszell-Histiozytose erkrankten Patienten bestanden in alleinigen intraläsionalen operativen Eingriffen, wie einer einfachen Kürettage oder Tumorsektion nach Biopsie (bei 56 von 56 Patienten), einer zusätzlichen Cortisoninstillation (in 36 von 56 Fällen) oder einer adjuvanten Radio- (in 7 von 56 Fällen) oder Chemotherapie (in 9 von 56 Fällen). Die Cortisoninstillation erfolgte intraläsional, intraoperativ bei positivem Schnellschnittergebnis oder unmittelbar postoperativ über die intraläsional platzierte Redondrainage. Die Tatsache, dass vor Ende der 80er Jahre keine ossären Herde mit Cortison behandelt wurden, legt nahe, dass intraläsionale Cortisoninstillationen erst in dieser Zeit eingeführt wurden. Unter Verwendung waren hierbei vor allem Prednisolon, Methylprednisolon, Triamcinolon und Dexamethason. Die Applikationsmengen der Einzelgaben lagen an der Universitätsklinik Münster zwischen 100 mg und 120 mg Prednisolon, 10 mg und 2500 mg Methylprednisolon, 30 mg und 400 mg Triamcinolon und 4 mg und 100 mg Dexamethason. In der Literatur findet man Angaben von 0,5-1,0 mg/kg Körpergewicht Prednison [19] und 40-150 mg Methylprednisolon, wobei je nach Größe des Herdes die Applikationsmenge bestimmt wurde [31].

Die Radiotherapie erfolgte lokal mit einer Dosis zwischen 3 Gy und 40 Gy in fraktionierter Bestrahlung. Läsionen von Kindern unter 18 Jahren wurden mit einer geringeren Gesamtdosis bestrahlt als Osteolysen von Erwachsenen über 18 Jahren. In diesem Kollektiv betrug die mittlere Gesamtdosis der initialen Radiotherapien 16,00 Gy (Spannbreite 3 - 40 Gy), wobei der Mittelwert der Patienten unter 18 Jahren 8,67 Gy (3-12 Gy) und der Mittelwert der Erwachsenen über 18 Jahren 23,33 Gy (10-40 Gy) betrug. Die Empfehlungen aus der Literatur schwanken hierbei stark. Die lokal fraktionierten Strahlendosen lagen in der Studie von *Howarth et al.* bei einem Median von 10,3 Gy, mit einer Spannbreite von 2,5-120 Gy [19]. *Wiegel et al.* berichten in ihrer Studie bei Patienten unter 18 Jahren über ein Median von 8 Gy, und bei Patienten über 18 Jahren von 30 Gy [40].

Die allgemeinen Empfehlungen zur Strahlendosis in der Literatur liegen bei 5-20 Gy [19,44] mit Einzeldosen von 1 Gy bis maximal 2 Gy [12]. Bei Kindern unter zehn Jahren werden Gesamtherddosen von 6-10 Gy bei einer Einzeldosis von 2 Gy empfohlen, dagegen ist bei Erwachsenen eine Gesamtherddosis von 10-20 Gy oder mehr erforderlich [12,40]. Eine Gesamtherddosis von 4-8 Gy sollte laut *Schroers et al.* nicht überschritten werden [36].

Zur Behandlung der disseminierten Langerhanszell-Histiozytose durch Chemotherapie wurden bei diesem Patientenkollektiv entweder Kombinationen entsprechend der DAL-HX 90 Studie (Vinblastin und Prednisolon, evtl. kombiniert mit Etoposid), entsprechend dem LCH II-Protokoll (Prednison, Vinblastin und je nach Risikotyp kombiniert mit VP 16 bzw. Etopophos), dem CHOP-Protokoll (Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Vincristin und Prednison) oder andere Kombinationen (z.B. mit Rubomycin, Cyclofosfan, Tenposid oder Velbe) angewandt. Als unterstützende orthopädische Therapie kamen je nach Lokalisation der Läsion zur Frakturvermeidung eine Teilbelastung an Unterarmgehstützen, Diademgipsverbände, Scotchcasts, Gilchrist-Verbände, Böhler-Gipse, Korsetts, Halocasts, Risser-Gipse und Ähnliches zur Anwendung.

In einem Fall musste aufgrund einer außergewöhnlich stark ausgeprägten disseminierten Histiozytose mit Befall des gesamten Femurs eine totale Femurprothese implantiert werden.

## **2.7 Postoperative Beurteilung**

Alle Diagnosen wurden im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz mit Pathologen, Radiologen und orthopädischen und pädiatrischen Onkologen anhand der Anamnese, Bildgebung und dem histologischen Befund der offenen Probeentnahme diskutiert.

## **2.8 Nachbeobachtung**

Die Nachbeobachtung sollte initial alle drei Monate, im weiteren Verlauf alle sechs Monate mit bildgebenden Verfahren erfolgen. Probleme bei der Auswertung der Nachuntersuchungen gab es durch Nichteinhaltung der Termine und durch einen Wechsel der Klinik in Heimatnähe und somit fehlender Dokumentation.

## **2.9 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung der erfassten Daten erfolgte mittels des Statistikprogramms „Spss“ und des Datenverarbeitungsprogramms „Excel“.

Aufgrund der niedrigen Fallzahlen und der sehr individuellen Krankheitsentwicklung erwies sich eine vergleichende biometrische Auswertung als nicht sinnvoll. Daher stützt sich diese Arbeit auf die deskriptive statistische Auswertung der Daten, verzichtet jedoch auf eine komparative Analyse mit Signifikanzberechnung.

### 3. Ergebnisse

Das Patientenkollektiv dieser Langzeitanalyse umfasst 56 Patienten mit einer Langerhanszell-Histiozytose des Skelettsystems, die im Zeitraum von 1975 bis 2001 in der Klinik für Allgemeine Orthopädie am Universitätsklinikum Münster behandelt wurden.

#### 3.1 Patientenalter und Geschlechterverteilung

Während des beobachteten Zeitraumes wurden 56 Patienten mit einer LCH des Skeletts behandelt. Davon waren 35 männlich (62,50 %) und 21 weiblich (37,50 %) (Abbildung 5).

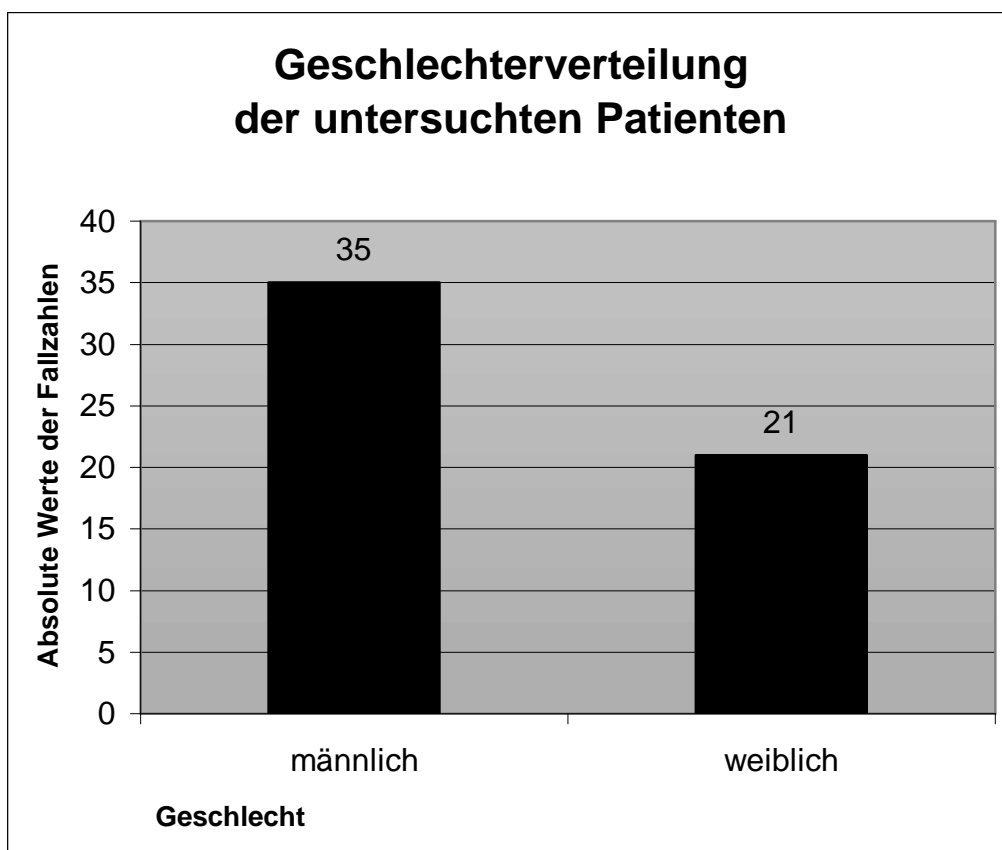
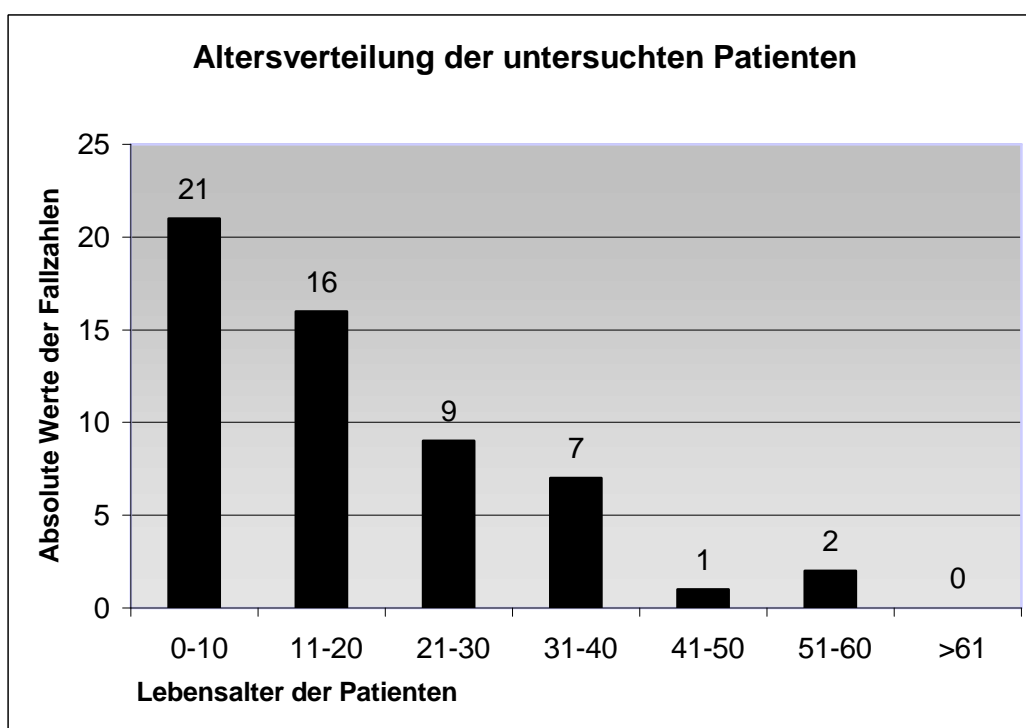


Abbildung 5: Geschlechterverteilung der untersuchten Patienten

Das Alter dieser Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosesicherung lag zwischen zwei Monaten und 53 Jahren (Median 13,12 Jahre). In der Betrachtung der Altersverteilung ergibt sich folgendes Bild: 21 von 56 Patienten (37,50 %) waren bei der Diagnosestellung im Alter zwischen null und zehn Jahren, 16 von 56 Patienten (28,57 %) zwischen elf und 20 Jahren, neun von 56 Patienten (16,07 %) zwischen 21 und 30 Jahren und 7 von 56 Patienten (12,5 %) waren zwischen 31 und 40 Jahren alt. Über 40 Jahre alt waren bei Diagnosestellung nur drei Patienten (5,36 %) unseres Kollektivs (*Abbildung 6*).



*Abbildung 6: Altersverteilung der untersuchten Patienten*

Aus den oben angegebenen Werten wird deutlich, dass sich 66,07 % der Erkrankungen des beobachteten Kollektivs schon in den ersten beiden Lebensdekaden manifestierten. Lediglich 33,93 % der Patienten wiesen eine Manifestation der LCH zwischen dem einundzwanzigsten und dem sechzigsten Lebensjahr auf.

Aus diesen Daten wird ersichtlich, dass die Langerhanszell-Histiozytose mit zunehmendem Lebensalter seltener auftritt.

### 3.2 Ausdehnung und Lokalisationen der LCH

Von den 56 untersuchten Patienten wiesen 75,00 % (n=42) eine unilokuläre Osteolyse auf, während in 10,71 % (n=6) ein multilokulärer und in 14,29 % (n=8) ein disseminierter Befall vorlag (Abbildung 7).

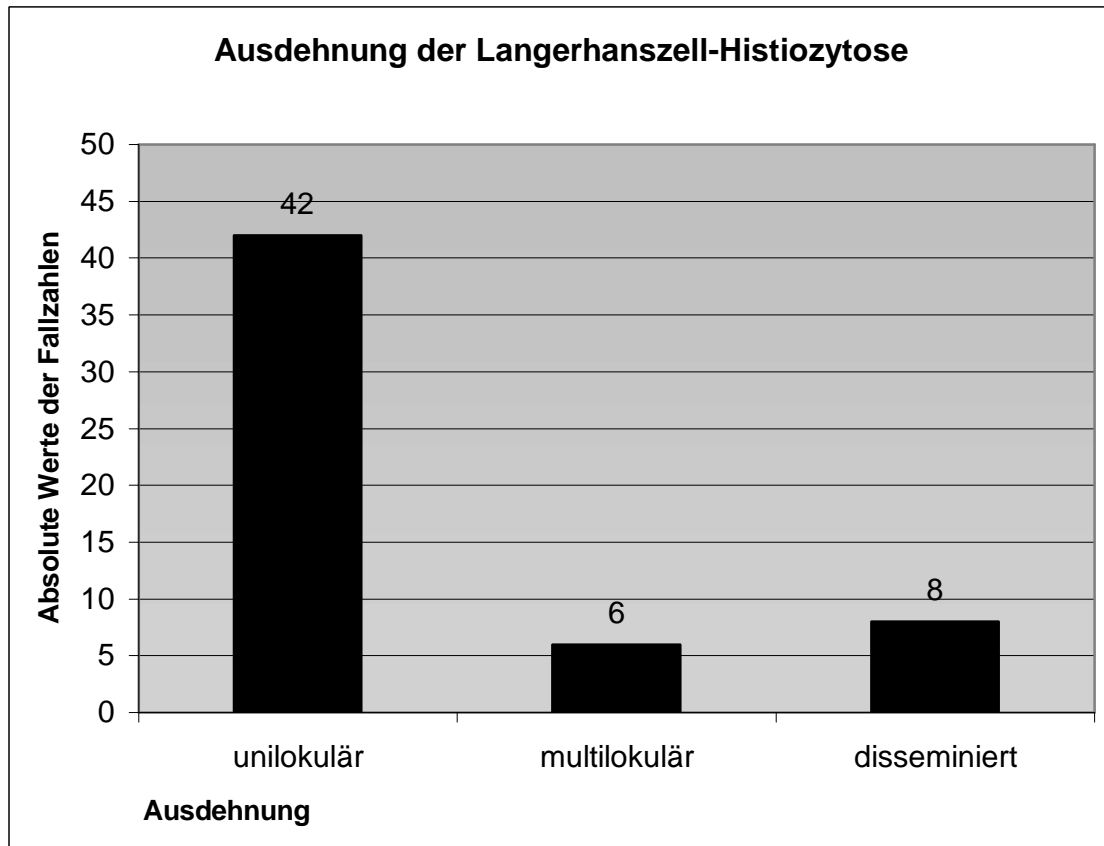


Abbildung 7: Ausdehnung der Langerhanszell-Histiozytose

In 87,50 % (n=49) lag die LCH in Form eines eosinophilen Granuloms vor. 8,93 % (n=5) der Fälle zeigten eine disseminierte Form der Histiozytose X. Das Hand-Schüller-Christian Syndrom und das Rosai-Dorfman-Syndrom waren mit jeweils 1,79 % (n=1) vertreten (Abbildung 8).



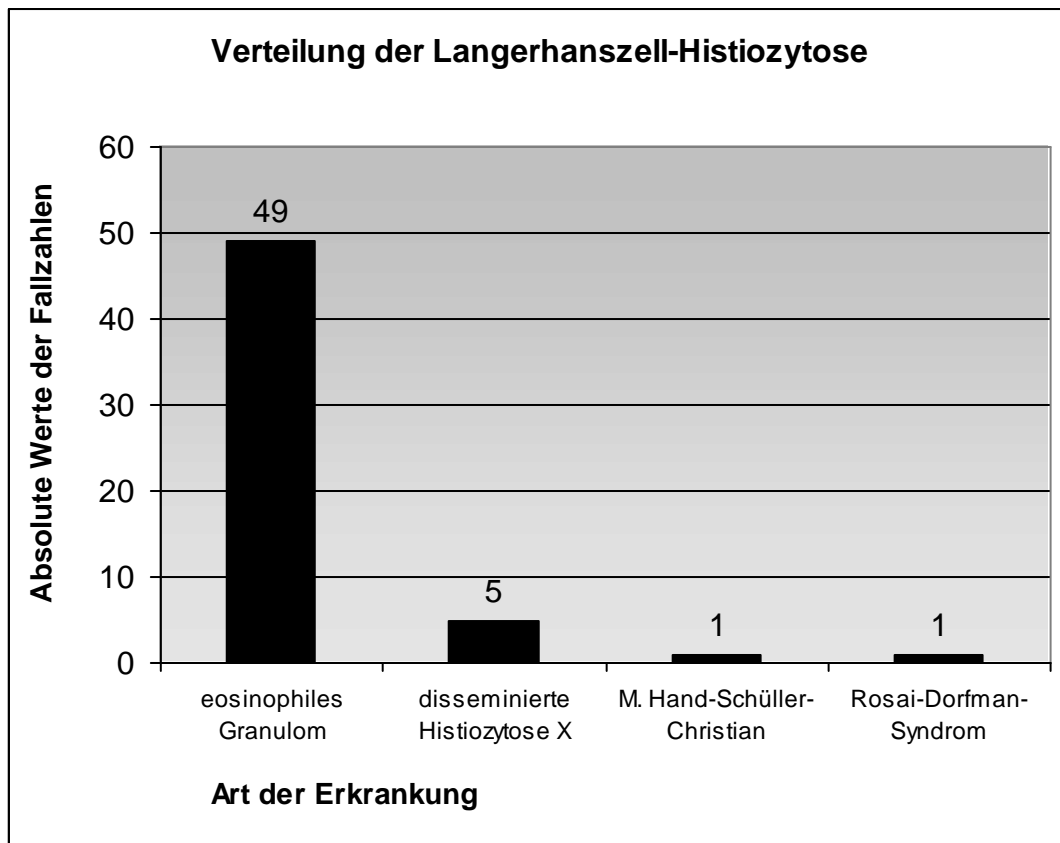


Abbildung 8: Verteilung der Langerhanszell-Histiozytose

In dem untersuchten Kollektiv fanden sich insgesamt 103 Läsionen, davon 96 knöcherne Herde. Sieben Manifestationen fanden sich in den Organen. Hinsichtlich der Lokalisationen der pathologischen ossären Veränderungen ergab sich, dass die Femura und die Wirbelkörper mit jeweils 24 Fällen am häufigsten unter den knöchernen Läsionen betroffen waren (25,00 %). Von den 24 Läsionen der Femura fanden sich 14 Osteolysen (58,33 %) rechtsseitig, während sich zehn Läsionen (41,67 %) in der linken Körperhälfte befanden. Der Befall der Wirbelsäule war häufig multilokulär. Am zweithäufigsten folgte mit 13 Fällen der Beckenring (13,54 %), gefolgt vom Schädel mit neun Fällen (9,38 %).

Die *Abbildung 9* zeigt graphisch die Verteilung aller 96 Läsionen im Skelettsystem der 56 untersuchten Patienten.

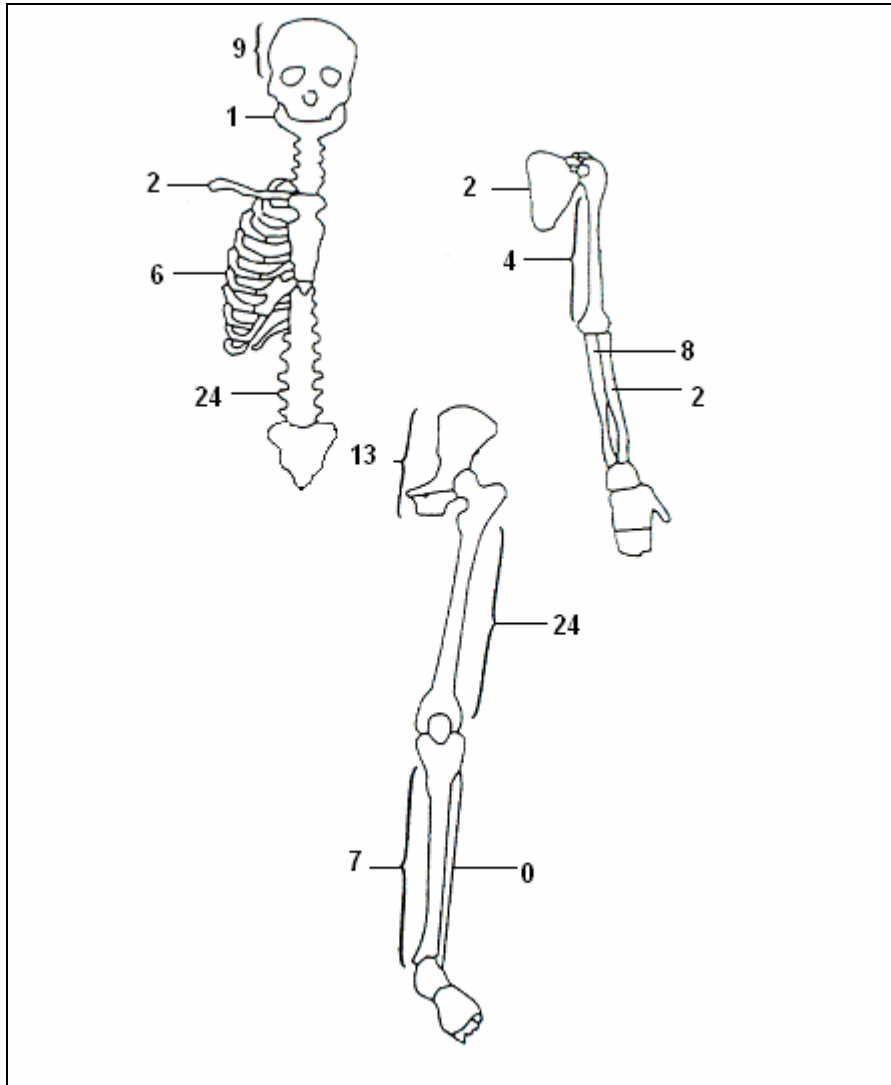


Abbildung 9: Verteilung der Läsionen im Skelettsystem

Von den 96 knöchernen Läsionen waren 31 Herde (32,29 %) in den flachen Knochen aufzufinden, 24 Läsionen (25,00 %) waren in den kurzen Knochen und 41 Osteolysen (42,71 %) in den Röhrenknochen lokalisiert. Bei den 56 Patienten mit Langerhanszell-Histiozytose fanden sich sieben Herde von sämtlichen Läsionen (6,80 %) in Organen und Geweben, davon vier Lungenherde, ein Lymphknotenbefall und in einem Fall die Beteiligung der Haut. In dem Fall des Morbus Hand-Schüller-Christian trat durch den Befall der Hypophyse ein Diabetes insipidus auf. Bei einer Patientin bestand außerdem der Verdacht auf Befall des Gastrointestinaltraktes.

### 3.3 Die Symptomatik der beobachteten Patienten

Die Symptomatik der untersuchten Patienten mit Langerhanszell-Histiozytose des Skelettsystems war überwiegend durch lokale Schmerzen gekennzeichnet. Häufig handelte es sich um belastungsabhängige Schmerzen, oft traten die Schmerzen jedoch auch als Ruheschmerzen, vor allem in der Nacht, auf. Von den Eltern der jüngeren Patienten mit LCH in der unteren Körperhälfte wurde über Schonhaltung bzw. Schonhinken und Gehfaulheit berichtet. Über Schmerzen klagten 50 Patienten (89,29 %) des untersuchten Kollektivs.

Zusätzlich kam es in 14 Fällen (25,00 %) zu Bewegungseinschränkungen, sowie in zwölf Fällen (21,43 %) zu Schwellungen und in zwei Fällen (3,57 %) zu Rötungen über der Läsion.

In vier Fällen (7,14 %) kam es außerdem zu pathologischen Frakturen. Diese Brüche fanden sich in drei Fällen an den Wirbelkörpern, in einem Fall an der Scapula.

Zusätzlich kam es in einigen Fällen zu systemischen Reaktionen. So klagten vier Patienten (7,14 %) über Fieber mit Zacken bis 38-39°C, sechs Patienten (10,71 %) klagten über Kopfschmerzen und ein Patient (1,79 %) beklagte Schwindel. Vermehrte Müdigkeit kam bei vier Patienten (7,14 %) vor, Leistungsschwäche fand sich bei drei Patienten (5,36 %). Auch über Gewichtsverlust wurde in zwei Fällen (7,14 %) berichtet, Appetitmangel und Obstipation kamen in je einem Fall (1,79 %) vor.

In zwei Fällen (3,57 %) kam es zur Ausbildung einer Hepatosplenomegalie, in einem Fall (1,79 %) zu einer solitären Splenomegalie.

Seltene Symptome waren auch Potenzstörung und Lähmungen, die je in einem Fall (1,79 %) auftraten. Als Begleiterscheinung kam es in seltenen Fällen zusätzlich zu einer Lymphadenopathie, einer Kraftminderung und zu Kribbelparästhesien.

Bei dem jüngsten Patienten mit zwei Monaten kam es zur Beteiligung der Haut mit Ausbildung linsengroßer bläulich-livider Effloreszenzen (*Abbildung 10*).

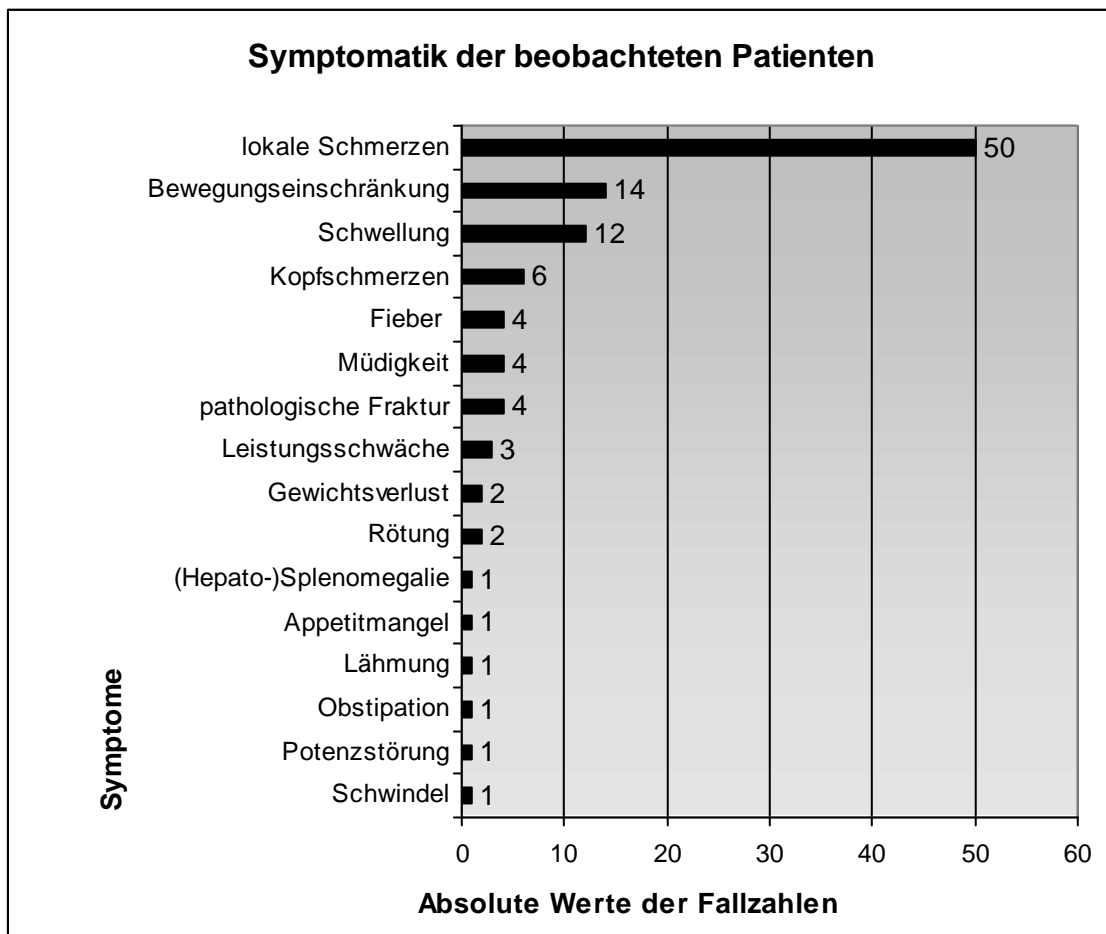


Abbildung 10: Die Symptomatik unserer Patienten

Aus diesen vielfältigen Symptomen wird auch die Variationsbreite der Expression einer Langerhanszell-Histiozytose ersichtlich, was wiederum erklärt, weshalb die Diagnosestellung schwierig und die vorausgehende Krankengeschichte zum Teil langwierig ist.

### 3.4 Bildgebende Diagnostik der untersuchten Patienten

Die bildgebende Diagnostik, die nach der Anamnese und klinischen Untersuchung stets durchgeführt wurde, beinhaltete das Röntgen, die Computertomographie, die Magnetresonanztomographie, die Szintigraphie, in seltenen Fällen die Positronenemissionstomographie, sowie teilweise zusätzlich die Sonographie.

Eine Röntgendiagnostik wurde in 49 Fällen (87,50 %) durchgeführt, zu den restlichen sieben Fällen wurden in den Krankenakten keine diesbezüglichen Hinweise gefunden. In den Bildern zeigte sich meist ein osteolytischer Prozess mit deutlicher Randsaumsklerosierung und teilweise Kortikalisarrosion. Häufig kam es zu einer lamellären Periostreaktion. Bei Befall der Wirbelkörper wurde oft eine Höhenminderung sichtbar.



Abbildung 11: Röntgenbild eines eosinophilen Granuloms im Femur

Eine Computertomographie wurde in 26 Fällen (46,43 %) durchgeführt. Hier zeigte sich meist ein osteolytischer hypodenser Bezirk mit kleineren hyperdensen Strukturen und einer verstärkten Sklerosierung der Kortikalis. Das umgebende Weichteilgewebe stellte sich meist unauffällig und symmetrisch dar, teilweise lag eine stärkere Gefäßversorgung vor.

Beim Lungenbefall zeigten sich multiple, zum Teil zystische, zum Teil weichteildichte Lungenparenchymläsionen, die sich als Rundherde oder als retikuläre Verteilungen zeigten.

Differentialdiagnosen, die hier häufig in Erwägung gezogen wurden, waren das Osteoid-Osteom, die chronische Osteomyelitis und das Ewing-Sarkom. Nur in seltenen Fällen konnten die Läsionen der Langerhanszell-Histiozytose im Computertomogramm nicht erkannt werden.

In 32 Fällen (57,14 %) wurde eine Magnetresonanztomographie vorgenommen. Hier stellten sich in den beschriebenen Fällen pathologische Markraumprozesse mit Kortikalisarrosionen und teilweise auch -penetrationen, entzündliche Veränderungen der Umgebung wie Reizergüsse, Ödeme und Lymphadenopathien dar.

In T1 gewichteten Bildern zeigte sich ein Signalverlust, in T2 gewichteten Bildern zeigte sich eine Signalanhebung. Nach Kontrastmittelapplikation kam es zu einer erhöhten Kontrastmittelaufnahme im Bereich der Läsionen.



Abbildung 12: MRT-Bildgebung eines eosinophilen Granuloms im Femur

Die Knochenszintigraphie wurde vor allem zur Aufdeckung weiterer Knochenherde eingesetzt. In der in 47 Fällen (83,93 %) durchgeführten Szintigraphie stellte sich eine erhöhte Anreicherung dar. In der Perfusionsphase kam es zu einer kortikalisbetonten Aktivitätsmehrbelegung, in der Mineralisationsphase zeigte sich durch eine Tracermehranreicherung ein intensiv gesteigerter Knochenstoffwechsel.

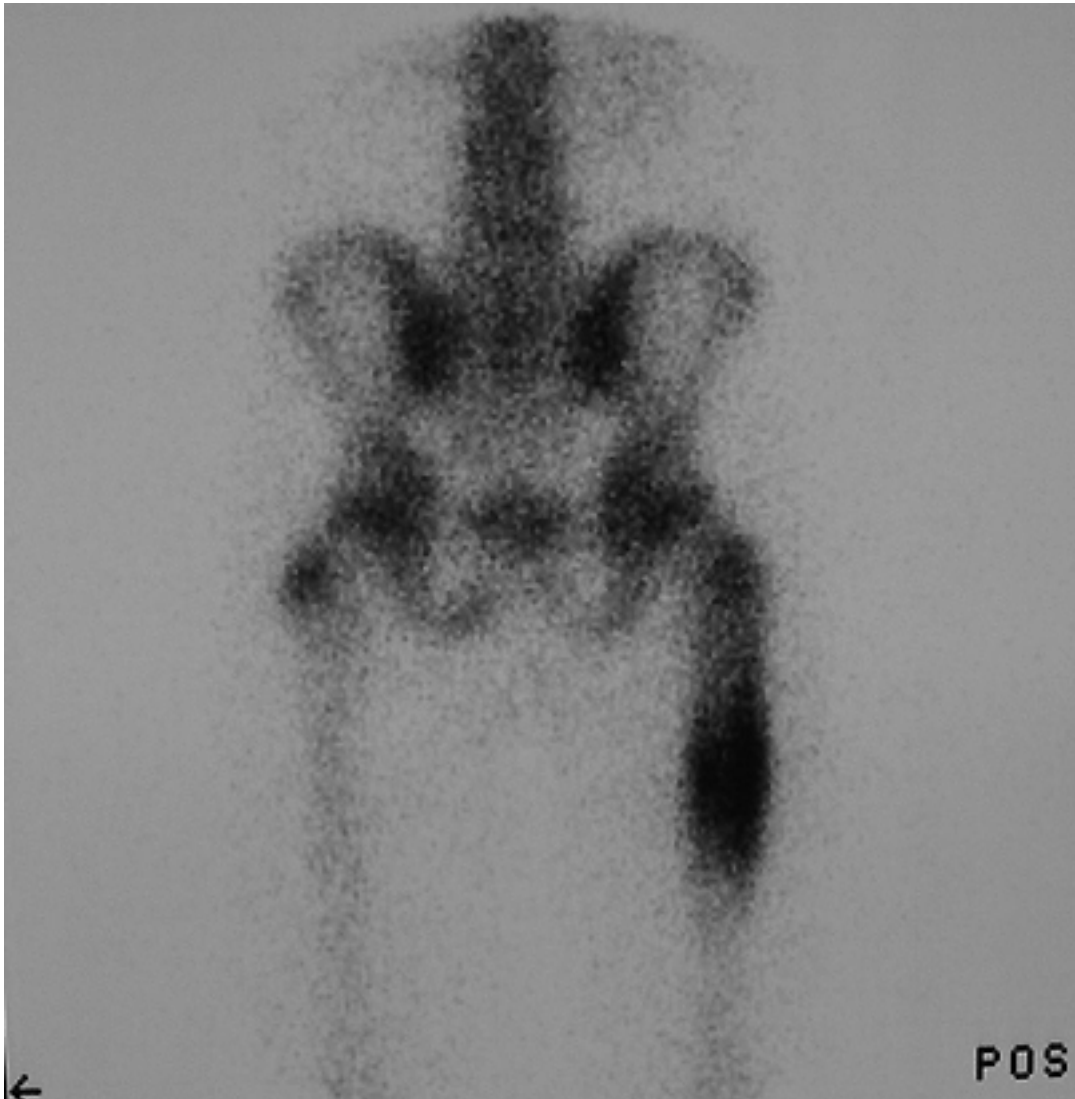


Abbildung 13: Skelettszintigramm eines eosinophilen Granuloms im Femur

Die Positronenemissionstomographie wurde bei acht Patienten (14,29 %) durchgeführt. Hier zeigte sich meist eine flauere, flächige Glucosestoffwechsellanhebung in der Läsion. Ein gesteigerter Glucosemetabolismus an der Muskulatur wurde durch eine wahrscheinliche Fehlbelastung begründet.

Eine Sonographie wurde bei Verdacht auf eine organische Mitbeteiligung durchgeführt.



### 3.5 Pathologie und Histologie der Läsionen

Aus den Läsionen der 56 Patienten wurden jeweils Biopsien entnommen und histologisch untersucht. Diese pathologische Beurteilung ist unerlässlich für die Diagnosestellung. Da die klinische Diagnose der Langerhanszell-Histiozytose aufgrund zahlreicher Differentialdiagnosen und der variierenden Krankheits-Expression schwer zu stellen ist, kann nur durch die pathologische Beurteilung der Biopsate eine Langerhanszell-Histiozytose gesichert werden.

Histologisch zeigen sich in den Biopsaten meist Nester polygonaler histiozytärer Zellelemente. Diese histiozytären Zellen weisen ein breites feinvakuoläres blasseosinophiles Cytoplasma auf und besitzen mittelgroße bis große blasse, teils hufeisenförmige, teils kaffeebohnenförmige Kerne und kleine Nukleolen. Oft findet sich im Cytoplasma dieser Histiozyten eine reichliche Eisenspeicherung. In der Umgebung der Granulome liegen dichte Infiltrate aus eosinophilen Granulozyten, teilweise in Mikroabszessen, einzelne osteoklastenartige mehrkernige Riesenzellen und lymphatisches Gewebe mit Plasmazellen. Das umgebende Gewebe ist oft durch frische Knochen-Umbauerscheinungen mit auseinandergedrängten Knochenbalken sowie einer Knochenmarkfibrose gekennzeichnet und weist Kapillarproliferate mit teilweise Blutungen auf.

In den Biopsaten können anhand histologischer Charakteristika zusätzlich die verschiedenen Stadien der Läsionen unterschieden werden: das proliferative Stadium, das granulomatöse Stadium sowie das fibröse Stadium.

Die meisten Osteolysen der beobachteten Patienten befanden sich im Übergang zwischen dem proliferativen und dem granulomatösen Stadium. Läsionen im Narbenstadium waren bei dem untersuchten Kollektiv eher selten.

Des Weiteren wurden die Biopsate immunhistochemisch untersucht. Es wurden verschiedene Zell-Marker bestimmt wie z. B. CD1a, CD 68, S 100, sowie OKT-6 als Langerhanszellmarker und KiM1P als Marker für Makrophagen und Histiozyten. Ein elektronenmikroskopischer Nachweis von Birbeck-Granula wurde beim untersuchten Patientenkollektiv nicht gestellt, da dieses Verfahren mittlerweile weitgehend von der Immunhistologie abgelöst wurde.

### 3.6 Therapie und Verlauf

Von den 42 Patienten mit unilokulärem Befall wurden 13 Patienten durch alleinige Operation ohne Cortison, und 28 Patienten mit operativer Therapie und zusätzlicher Cortisoninstillation behandelt. In einem Fall wurde eine Kombination aus Operation und Bestrahlung (10 Gy in vier Fraktionen) angewandt, da der Patient auch nach der operativen Therapie noch unter Schmerzen litt, und ein sich immer wieder nachbildender Erguss aus dem Operationsgebiet mehrfach abpunktiert werden musste. 13 Monate nach Diagnosestellung zeigte sich der knöcherne Befund der ehemaligen Läsion dieses Patienten unauffällig und ohne Anhalt auf Rezidive.

In neun Fällen wurde außerdem bei der intraoperativen Differentialdiagnose einer Osteomyelitis ein Gentamycin-Kollagenvlies implantiert.

Von 42 monostotischen Befallsmustern kam es trotz der operativen Behandlung und Cortisoninstillation in zwei Fällen zu Rezidiven, die sich durch erneut eintretende Schmerzen sowie Größenprogredienz der Osteolyse äußerten. Diese Rezidive wurden durch erneute minimalinvasive Cortisoninstillationen mittels Urbason behandelt. In einem Fall wurde eine einmalige Gabe von 80 mg verabreicht, im anderen Fall wurden an zwei aufeinanderfolgenden Tagen 150 mg bzw. 100 mg appliziert. Der weitere Verlauf ist aus den Akten nicht zu entnehmen.

Die Rezidivrate beträgt bei den unilokulären Fällen demnach 4,76 % (2 von 42). 95,24 % der monostotischen Läsionen (40 von 42) zeigten innerhalb des Beobachtungszeitraumes keine Rezidive (*Abbildung 14*).

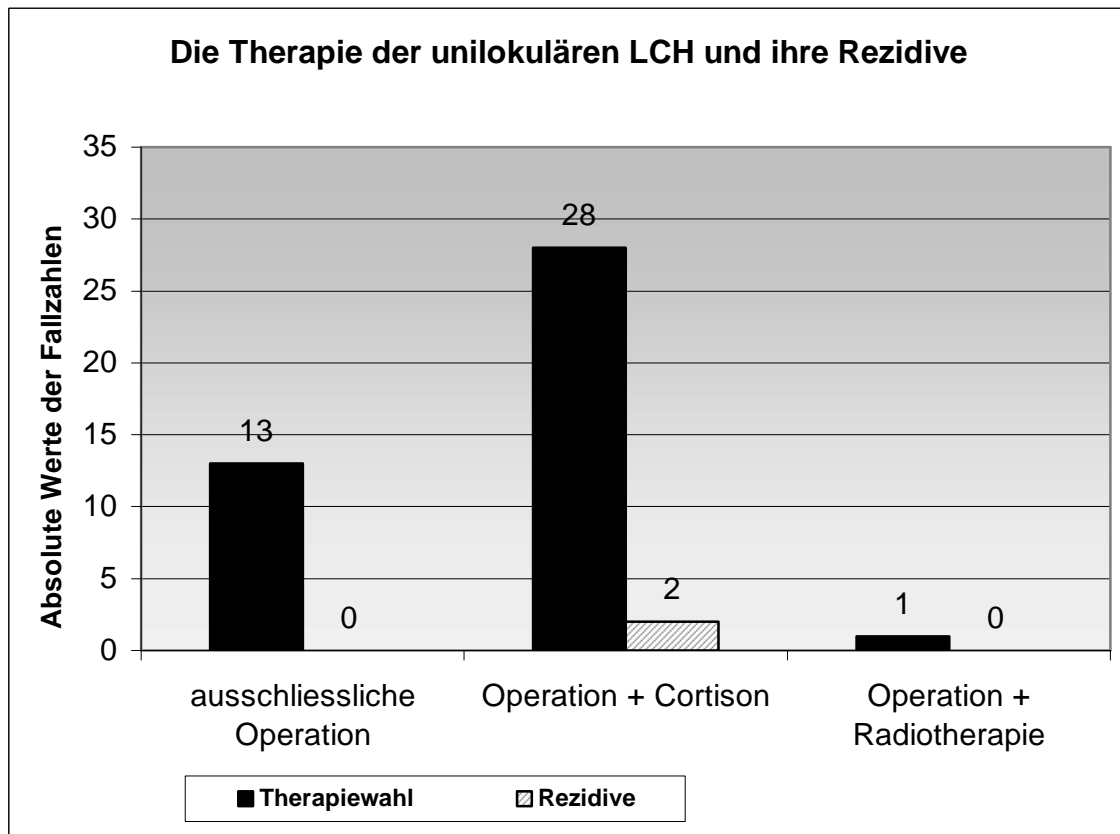


Abbildung 14: Therapie der unilokulären LCH und ihre Rezidive

Bei den neun multilokulären Histiocyosen wurden überwiegend verschiedene Formen einer Kombinationstherapie vorgenommen, bei denen stets ein operatives Verfahren (in 9 von 9 Fällen) mit anderen Behandlungsmöglichkeiten vergesellschaftet war.

Insgesamt wurde in 66,67 % (in 6 von 9 Fällen) eine Cortisoninstillation vorgenommen, 55,56 % der multilokulären Histiocyosen (in 5 von 9 Fällen) wurden mit einer Chemotherapie und 33,33 % (in 3 von 9 Fällen) mit einer Bestrahlungsserie behandelt.

Dabei wurde die Therapiekombination aus OP, Cortisoninstillation und Chemotherapie bei drei Patienten durchgeführt und somit als häufigste Therapieform bei der multilokulären Langerhanszell-Histiocyose gewählt. Die Kombination aus OP und Cortison wurde bei zwei Patienten angewandt, ebenso wie die Kombination aus OP mit Radiotherapie. Jeweils in nur einem Fall wurden die Therapiekombinationen aus OP mit Chemotherapie und OP, Cortison, Chemo- und Radiotherapie gewählt.

Bei drei der neun Patienten mit multilokulärem Befall (33,33 %) traten Rezidive auf.

Bei einem Patienten mit Befall der Wirbelsäule wurde nach der Durchführung eines operativen Verfahrens mit Radiotherapie etwa ein halbes Jahr nach der erstmaligen Diagnose einer LCH eine neue Lokalisation im Femur diagnostiziert. Dieses Rezidiv wurde mit einer Kürettage und einer nachfolgenden Spongiosaplastik behandelt. Bei der letzten Untersuchung etwa achteinhalb Jahre nach Manifestation war der Patient unauffällig, ohne neue Osteolysen oder Progredienz der bekannten Herde.

In einem anderen Fall kam es bei einer Patientin mit multilokulärer LCH nach der Durchführung von operativen Verfahren, Cortisoninstillationen und einer Chemotherapie zu mehrfachen Größenprogredienzen und zur Ausbildung neuer Schmerzen, so dass etwa ein Jahr und vier Monate nach Manifestation eine erneute CT-gesteuerte Cortisoninstillation durchgeführt wurde. Etwa zwei Jahre nach Manifestation der LCH war die Patientin rezidivfrei.

Im dritten Fall der Ausbildung eines Rezidives wurden bei dem Patienten bei Manifestation der LCH Läsionen im Schädel mit Ausbildung eines Diabetes insipidus diagnostiziert, die mit einer Operation, einer Chemotherapie und Radiotherapie behandelt wurden. Vier Jahre nach der Erstdiagnose kam es zur Ausbildung eines neuen Herdes im Oberarm und acht Jahre nach Manifestation zu einer neuen Lokalisation der LCH im Femur. Die erste Ausbildung eines Rezidivs im Oberarm wurde mit Chemotherapie und Bestrahlung behandelt, die Läsion im Femur war trotz Behandlung mit Kürettage, Cortisoninstillation und Chemotherapie im Verlauf größtenteils progredient und wurde mit einer erneuten Cortisoninstillation behandelt. Bis neun Monate nach der Größenprogredienz traten in den Nachuntersuchungen keine neuen Herde oder Herdvergrößerungen auf.

Die Anzahl der Fälle ohne Größenzunahme und Rezidive betrug bei den multilokulären Fällen 66,67 % (6 von 9 Fällen) (*Abbildung 15*).

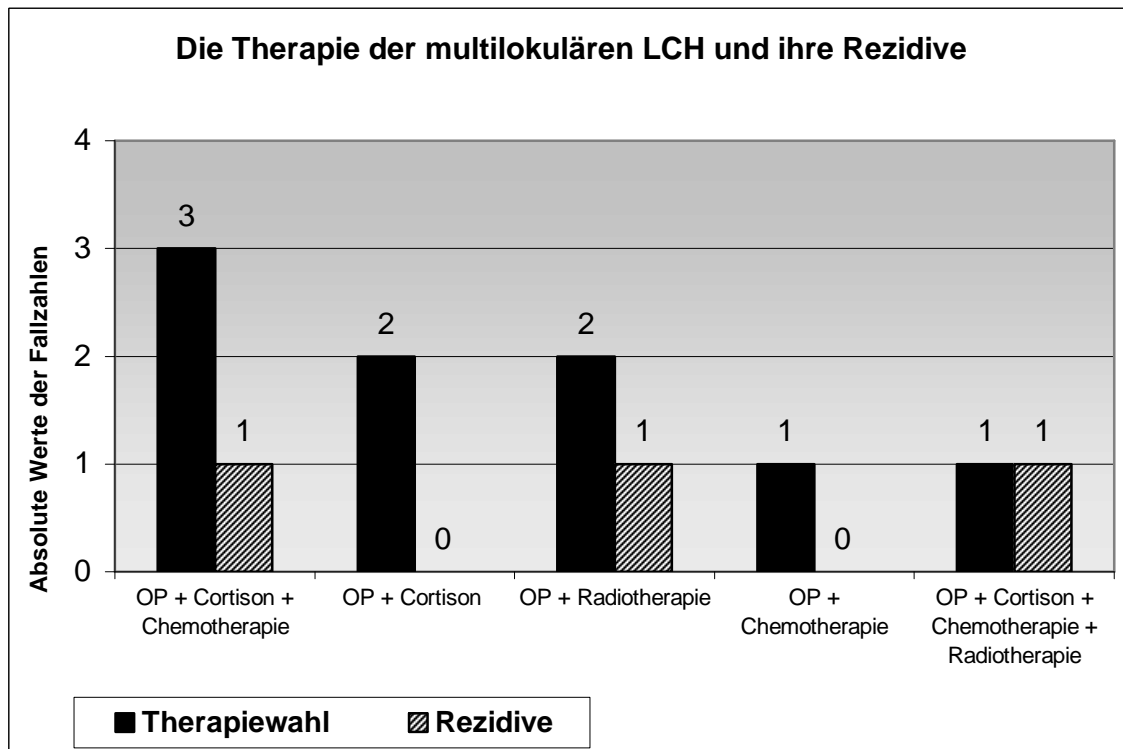


Abbildung 15: Therapie der multilokulären LCH und ihre Rezidive

Die disseminierten Erkrankungen, die in fünf Fällen auftraten, zeigten eine Rezidivrate von 80,00 % (4 von 5 Fälle). Die bei Manifestation eingeleiteten Therapiemaßnahmen umfassten, wie bei der multilokulären Verteilung, Kombinationstherapien aus OP, Cortisoninstillation, sowie Chemo- und Radiotherapie. Ein operatives Verfahren wurde dabei in allen fünf Fällen (100 %) angewandt, eine Cortisoninstillation kam bei zwei Patienten (40 %) zum Einsatz. Eine Chemotherapie wurde in insgesamt vier Fällen (80 %) durchgeführt, eine Bestrahlung wurde bei drei Patienten (60 %) vorgenommen. Die entsprechenden Kombinationen aus OP, Chemo- und Radiotherapie wurde bei zwei Patienten angewandt. Bei jeweils einem Patienten wurde eine Kombinationstherapie aus OP mit Cortisoninstillation, OP mit Cortisongabe sowie OP, Cortison, Chemotherapie und Bestrahlung durchgeführt.

Rezidive traten in vier der fünf disseminierten Langerhanszell-Histiozytosen des untersuchten Kollektivs auf.

Bei einem Patienten kam es trotz Kürettage, Chemotherapie und Bestrahlung der disseminierten Herde fast fünf Jahre nach Manifestation zu einer Größenprogredienz

eines Herdes im Oberarm mit Auftreten von zusätzlichen Osteolysen. Diese wurden mit einer erneuten Radiotherapie behandelt.

Bei einem anderen Patienten kam es nach Lungenbefall und Behandlung mit Operation und Cortison etwa 14 Jahre nach Diagnosestellung zu erneuten Osteolysen im Kiefer und im Femur. Diese wurden durch operatives Vorgehen und Cortisoninstillation behandelt.

Ein weiteres Rezidiv trat bei einem Patienten mit LCH im Sternum auf, das mit Operation und Chemotherapie behandelt wurde. Ein Jahr später kam es zur Diagnose von Anteilen einer Histiozytose X im Zahn, zwei weitere Jahre später in der Parotis, drei weitere Jahre später in der Mandibula und wiederum ein Jahr später trat ein neuer Herd in der Tibia auf. Der Herd im Zahn wurde mit OP und Radiotherapie, der Herd in der Parotis mit OP und Chemotherapie und die Osteolyse in der Mandibula mit OP, Chemo- und Radiotherapie behandelt. Bei Auftreten der neuen Osteolyse in der Tibia wurde eine Operation durchgeführt, ausserdem erhielt der Patient eine Radio- und Chemotherapie. Die letzte Nachuntersuchung etwa 21 Jahre nach Diagnosestellung war unauffällig, ohne Größenprogredienz oder Neuauftreten von Osteolysen.

Eine junge Patientin mit Histiozytose der Haut entwickelte nach Anwendung einer Probeentnahme und einer Chemotherapie keine Rezidive im Beobachtungszeitraum.

Ein weiterer Patient mit Osteolysen im Schädel, die mit einem operativen Verfahren behandelt wurden, wies vier Jahre nach Diagnosestellung einen neuen Herd im rechten Femur auf, der mit einer Kürettage sowie einer Chemotherapie behandelt wurde. Etwa sechs Jahre nach Diagnosestellung trat eine neue Osteolyse im linken Femur auf, die mit einer Kürettage behandelt wurde. Ein gleichzeitig aufgetretener Herd in der Lendenwirbelsäule wurde bestrahlt. Außerdem erhielt der Patient eine Chemotherapie, die aufgrund starker Kopfschmerzen als Nebenwirkung abgebrochen werden musste. In den beiden darauffolgenden Jahren erfolgten Bestrahlungsserien des Schädels. Elf Jahre nach der Manifestation der LCH wurde nach einer pathologischen Fraktur des linken Femur eine Osteosynthese mit einer erneuten Probeentnahme vorgenommen. Da sich diese Läsion im linken Femur nicht besserte und eine ein Jahr später entnommene Probe eine außergewöhnlich stark ausgeprägte Histiozytose des gesamten Femur zeigte, wurde eine Cortisoninstillation an beiden Femura eingeleitet. Als ultima ratio musste eine Amputation eingeleitet werden.

Eine der fünf disseminierten Erkrankungen (20,00 %) zeigt innerhalb des Beobachtungszeitraumes keinerlei Rezidive (*Abbildung 16*).

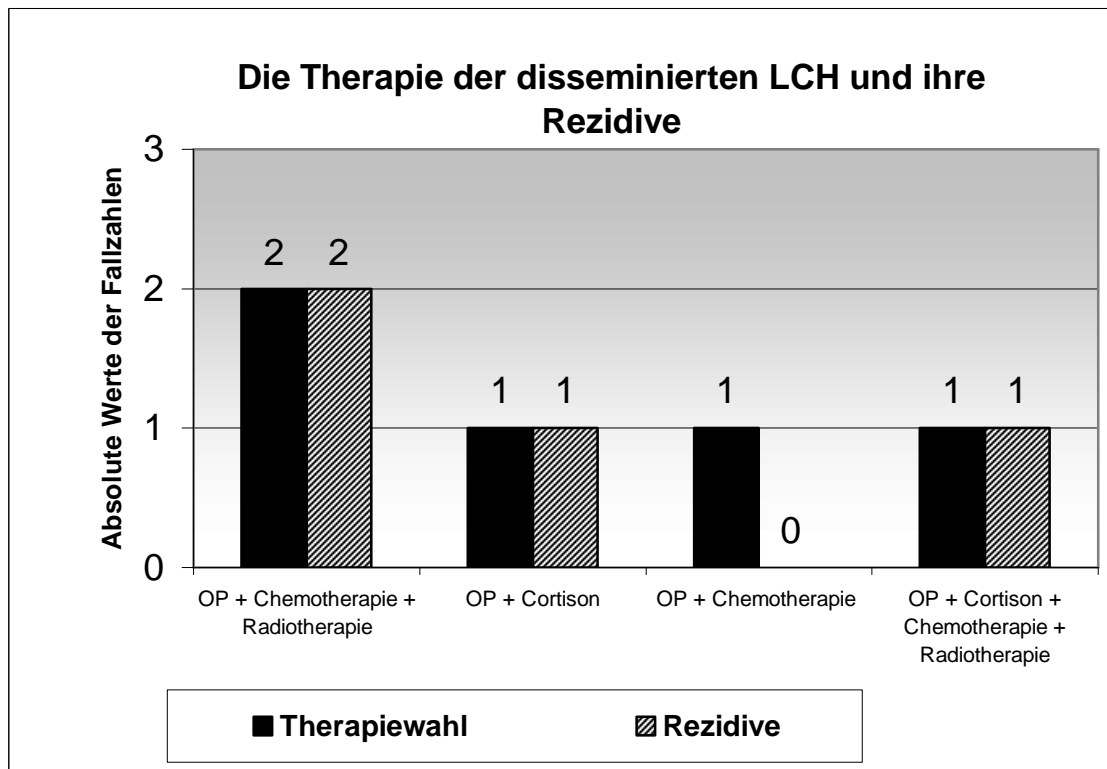


Abbildung 16: Therapie der disseminierten LCH und ihre Rezidive

Die Heilungsrate der Langerhanszell-Histiozytose ohne Auftreten von Rezidiven betrug insgesamt 83,93 % (47 von 56 Patienten). Insgesamt traten demnach bei neun Patienten (16,07 %) Rezidive auf, zwei Rezidive beim unilokulären Befall, drei Rezidive bei der multilokulären Verteilung der LCH und vier Rezidive beim disseminierten Befall.

### 3.7 Therapiekomplikationen

Die Nebenwirkungen aller Therapieformen äußerten sich bei diesem Patientenkollektiv in einem Fall in einer Knocheninstabilität mit Querschnittssymptomatik bei einer Wirbelkörperoperation, die durch eine Nachoperation behoben werden musste. In einem der Fälle trat während einer Chemotherapie eine Steroide-Akne auf. Des Weiteren musste in einem Fall die Chemotherapie aufgrund starker Kopfschmerzen abgebrochen werden. In einem anderen Fall wurde über Krampfanfälle während der Chemotherapie berichtet, deren Ursache aber eher in der Mitbeteiligung der Hypophyse lag.

In der Literatur berichten die Autoren als mögliche Nebenwirkungen über lokale Erytheme, Wachstumsstörungen, Knochenfehlentwicklungen, Skoliosen und andere Wirbelsäulenfehlstellungen sowie Fehlstellungen und Instabilitäten vor allem nach operativem Vorgehen. Auch über das Auftreten von Abszessen, Parästhesien und Probleme bei der Rekonstruktion nach Knochenresektionen wird berichtet.

Als Nebenwirkungen bei der Cortisoninstillation werden in der Literatur ein Auslaufen des Steroids, Hautflush, Wundheilungsstörungen, eine Osteomyelitis und die Ausbildung von Abszessen erwähnt [27,31]. Beeinträchtigungen der Fortpflanzungsfähigkeit und Induktionen von Zweit-Tumoren, z.B. das parossale Sarkom, Schilddrüsenkarzinom, akute Leukämie sind vor allem Folge einer Chemo- oder Radiotherapie [12,27,40]. Diese können auch noch mehrere Jahre nach der Behandlung auftreten [12,27].



## 4. Diskussion

Bei der Langerhanszell-Histiozytose kommt es durch eine vermehrte Freisetzung von Entzündungsmediatoren zu einer Osteoklastenstimulation mit daraus folgenden osteolytischen Läsionen. Auch parenchymatöse Organschädigungen können auftreten. Diese Gewebeschäden können durch die passive Wait-and-see-Methode, die Cortisoninstillation, die chirurgische Exzision, die Chemotherapie, die Radiotherapie und Kombinationen aus diesen Therapiemodalitäten, sowie in seltenen Fällen die Knochenmarktransplantation wirksam behoben werden [3,10,12,18,19,30,40]. Die Therapiemöglichkeiten der Langerhanszell-Histiozytose sind demnach sehr umfangreich und nicht standardisiert [3,15]. Welches Verfahren angewandt wird, hängt von der Art der Erkrankung und vom Befallmuster der Langerhanszell-Histiozytose ab, das heißt, ob es sich um eine unilokuläre, multilokuläre oder disseminierte Ausbreitung handelt. Auch die Lokalisation und das Alter des Patienten sind für die Wahl des Therapieverfahrens entscheidend [6,15,18,40]. So werden beispielsweise Läsionen von Kindern unter 18 Jahren mit einer geringeren Gesamtdosis bestrahlt, als Osteolysen von Erwachsenen über 18 Jahren.

Diese retrospektive Studie zeigt, dass nicht nur die Therapiewahl, sondern auch die Heilungs- bzw. Rezidivraten der Langerhanszell-Histiozytose von dem Erkrankungsgrad abhängig sind. Jedoch kann man kein eindeutiges Muster erkennen, bei welcher Therapieform es vermehrt zu Rezidiven kommt.

So wird von einigen Autoren eine Spontanheilung, ohne Einsatz jeglicher invasiver Therapie beschrieben [2,3,5,10,15,19,21,27,28,30,38,40,41,43,44,45], bei der die Läsion „ausbrennt“ und in eine Fibrose übergeht [44]. Einige Autoren haben beobachtet, dass knöcherne Läsionen unabhängig von der Behandlung heilten [18,43]. So sollen weder die systemische Chemotherapie noch die Bestrahlung auf ossäre Prozesse Einfluss haben [18,43] und daher nicht gerechtfertigt sein. *Hefti et al.* gehen davon aus, dass bei solitären oder multiplen ossären Herden die Kürettage, eventuell im Zusammenhang mit einer Biopsie, ausreicht [18].

Bei dem Patientenkollektiv der Studie wurde, wegen Notwendigkeit des Ausschlusses maligner Tumoren, die Indikation zur offenen Biopsie gestellt, und nach Vorliegen der Histologie im Schnellschnitt therapiert.

Viele Autoren halten zur Therapie eines kleinen monostotischen Herdes eine Kürettage, in Ausnahmefällen wie Wirbelsäulenbefall kombiniert mit einer lokalen Bestrahlung für ausreichend [18,43]. Obwohl das eosinophile Granulom laut *Dornfeld*

*et al.* sehr strahlensensibel ist, wird aufgrund der hohen Selbstheilungstendenz eher von einer Strahlentherapie abgeraten [12,18] und eine Bestrahlung lediglich bei starken Schmerzzuständen, Frakturgefahr und besonderer Statikgefährdung, einer lokalen Reaktivierung oder bei makroskopischem Resttumor durchgeführt [12,23,36,40,43].

Auch ein erhöhtes Komplikationsrisiko durch operative Maßnahmen und die erfolglose Ausschöpfung der operativen Behandlung sind Indikationen für eine Radiotherapie [36].

Andere Autoren gehen davon aus, dass durch die Cortisoninstillation mit Methylprednisolonacetat (MPA) als minimalinvasiver und kostengünstiger Eingriff gute Ergebnisse erzielt werden [24,30,31].

Bei dem beobachteten Patientenkollektiv zeigte die Gruppe mit solitären Knochenherden in 40 von 42 Fällen ein gutes Ergebnis. Die Behandlung bestand dabei entweder nur aus einer operativen Therapie (13 von 42 Patienten) oder aber aus einer Operation in Kombination mit Cortisoninstillation (bei 28 Patienten). Außerdem wurde ein Patient mit einem unilokulären Befall mit Bestrahlung behandelt, von einer Chemotherapie jedoch wurde bei der unilokulären Verteilung kein Gebrauch gemacht. Dieses gute Ergebnis zeigte sich in einer guten knöchernen Durchbauung der Läsion, ohne Auftreten von Rezidiven, einem Rückgang der Schmerzen und dem Nachlassen der weiteren klinischen Symptomatik.

Nebenwirkungen dieser Therapiemodalitäten äußerten sich bei diesem Patientenkollektiv in einer Knocheninstabilität mit zum Teil Querschnittssymptomatik bei Wirbelkörperoperationen, die zum Teil durch Nachoperationen behoben werden mussten.

In zwei von 42 Fällen (4,76 %) kam es in diesem unilokulärem Patientenkollektiv trotz operativer Therapie und zusätzlicher Cortisoninstillation zu Rezidiven, die dann erneut mit Cortison erfolgreich behandelt wurden.

Insgesamt gesehen sind bei unilokulärem Knochenbefall die Heilungschancen und damit die Prognose jedoch sehr gut. Somit kam es bei 40 Patienten dieser Gruppe (95,24 %) durch diese Therapiemaßnahmen zu einer rezidivfreien Heilung.

Die operative Ausräumung und die Instillation von Kortikosteroiden stellen demnach eine wirksame therapeutische Maßnahme zur Behandlung der unilokulären LCH mit geringen Nebenwirkungen dar. Diese Erfahrungen decken sich mit Untersuchungen von Raab *et al.*, Hefti *et al.*, Howarth *et al.* [18,19,31].

Bei multilokulärem Befall sowie bei progressiven oder therapieresistenten Läsionen ist nach der Meinung einiger Autoren die Durchführung einer antineoplastischen Chemotherapie angebracht [3,24]. Unter Anwendung diverser Studienprotokolle kommen vor allem Medikamente wie Prednison, Vincristin, Vinblastin, Methotrexat, 6-Mercaptopurin, Cyclophosphamid, Chlorambucil, Arabionosid C (ara-C) und Etoposid (VP-16), oft in diversen Kombinationen, zur Anwendung [3,6,21,23,24,39,43]

Bei den neun multilokulären Fällen der Studie war die Prognose etwas schlechter als beim solitären Knochenbefall. So kam es in dieser Untersuchung in 66,67 % (6 von 9 Fällen) zu einer Heilung. Rezidive traten demnach in 33,33 % (3 von 9 Fällen) auf. Bei den Rezidiven kam es in einem Fall trotz Operation und Radiotherapie, in einem anderen Fall trotz Operation, Cortison und Chemotherapie und im dritten Fall kam es trotz intensiver Therapie in Form einer Operation, Cortison, Chemo- und Radiotherapie zur Ausbildung eines Rezidivs. Da die rezidierten Fälle zum Teil ähnlich behandelt wurden wie die nicht rezidierten, liegt die Vermutung nahe, dass die Rezidive weniger auf eine gewählte Therapieform, als auf den höheren Aktivitätsgrad der Erkrankung zurückzuführen sind.

Es konnte nicht festgestellt werden, dass bei einer bestimmten Lokalisation oder bei vielen Lokalisationsorten die Heilungschance geringer ist, da es auch bei alleiniger Lokalisation der Osteolysen z. B. im Femur zu Rezidiven gekommen ist. Auch die Phase der Aktivität der Läsion, in der sich das eosinophile Granulom befindet, scheint für den weiteren Verlauf nicht entscheidend zu sein, da sowohl bei den multilokulären, als auch bei den gut heilbaren unilokulären Fällen, Histiocyosen im proliferativen und im granulomatösen Stadium aufzufinden waren. Nur bei einem der Rezidive wurde der stark vermehrte Histiozytengehalt als Anhalt für eine höhergradige Aggressivität festgestellt.

Insgesamt lässt sich hier feststellen, dass es sich um gut wirksame therapeutische Maßnahmen handelt, deren unterschiedlicher Einsatz wie oben erwähnt individuell nach Art der Erkrankung, Ausdehnung und Alter des Patienten angepasst werden sollte.

Die schlechteste Prognose haben die Patienten mit einem disseminierten Befall. Von den fünf disseminierten Fällen kam es in vier Fällen (in 80,00 %) zu Rezidiven.

Auch hier war die Heilungsrate unabhängig vom Stadium der Krankheit, da alle drei Stadien vertreten waren. Somit ist es auch in der proliferativen Phase zu einem Rezidiv gekommen. Nach *Hefti et al.* und *Raab et al.* sollte bei Viszeralbeteiligung eine

Chemotherapie durchgeführt werden [18,31]. Von der Strahlentherapie sollte Abstand genommen werden. Stattdessen wurden zur Therapieunterstützung der disseminierten LCH Cortison und Interferon empfohlen [18]. Bei einem gleichzeitig vorliegendem ossären und extraossären Befall, wurde von *Howarth et al.* Radio- und Chemotherapie oder eine Kombinationstherapie aus Operation, Radio- und Chemotherapie empfohlen [19], wogegen *Komp et al.* durch eine Kombinationstherapie aus verschiedenen Zytostatika keine Besserung beobachten konnten [23].

In einem Fall der disseminierten Erkrankungsform gelang in diesem Patientenkollektiv die Heilung ohne Rezidive innerhalb des Beobachtungszeitraumes, wobei es bei dieser jungen Patientin keine dokumentierten Nachuntersuchungen gab. Die Patientin mit kutaner LCH und multiplen ossären Läsionen wurde mit einem operativen Verfahren sowie Chemotherapie behandelt. Alle anderen zum Teil auch invasiveren Therapiekombinationen waren in dieser Gruppe nicht erfolgreich, da es zu Größenprogredienzen und zu neuen Histiozytoseherden kam.

Obwohl die Heilung bei einer disseminierten Langerhanszell-Histiozytose als insgesamt nicht sicher vorhersehbar ist, gibt es derzeit keine anderen Möglichkeiten, als die Chemotherapie, die bei dieser Ausbreitungsform als unumstritten gilt [6,18,31]. Dennoch sollte eine Chemotherapie risikoadaptiert erfolgen, da sie gegebenenfalls auch die Mortalität und Morbidität steigern kann [23].

Bei Versagen der oben genannten Therapieoptionen können Versuche mit einer allogenen Stammzelltransplantation gemacht werden [3,19,21,23,39]. In dem untersuchten Patientenkollektiv wurde jedoch keine Stammzelltransplantation vorgenommen.

Es ist auch in Zukunft notwendig, weitere Untersuchungen zu dem Erkrankungsbild der Langerhanszell-Histiozytose vorzunehmen, um ein standardisiertes und vor allem wirkungsvolles Therapieregime zu entwickeln.

# I. Appendix

Patient Nr.	Geschlecht	Alter in Jahren	Diagnose	Ausdehnung	Anzahl Lokalisation	Operation	Cortison	Chemo-therapie	Radio-therapie	Rezidive
1	Männlich	2,1	eosinophiles Granulom	unilokulär	1	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
2	Weiblich	8,1	eosinophiles Granulom	unilokulär	1	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
3	Männlich	31,2	eosinophiles Granulom	unilokulär	1	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
4	Weiblich	5,7	eosinophiles Granulom	unilokulär	1	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
5	Männlich	13	eosinophiles Granulom	unilokulär	1	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
6	Männlich	8,2	eosinophiles Granulom	unilokulär	1	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
7	Männlich	8,6	eosinophiles Granulom	unilokulär	1	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
8	Weiblich	10,5	eosinophiles Granulom	unilokulär	1	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
9	Männlich	10,6	eosinophiles Granulom	unilokulär	1	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
10	Männlich	34	eosinophiles Granulom	unilokulär	1	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
11	Männlich	24,8	eosinophiles Granulom	unilokulär	1	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
12	Weiblich	12,9	eosinophiles Granulom	unilokulär	1	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
13	Männlich	30,9	eosinophiles Granulom	unilokulär	1	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein
14	Männlich	14,7	eosinophiles Granulom	unilokulär	1	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
15	Weiblich	6,6	eosinophiles Granulom	unilokulär	1	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
16	Männlich	35,1	eosinophiles Granulom	unilokulär	1	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
17	Weiblich	26,4	eosinophiles Granulom	unilokulär	1	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
18	Weiblich	36,5	eosinophiles Granulom	unilokulär	1	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
19	Weiblich	9,4	eosinophiles Granulom	unilokulär	1	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
20	Männlich	7,5	eosinophiles Granulom	unilokulär	1	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
21	Männlich	52	eosinophiles Granulom	unilokulär	1	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
22	Männlich	16,3	eosinophiles Granulom	unilokulär	1	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
23	Männlich	13,2	eosinophiles Granulom	unilokulär	1	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
24	Männlich	12,4	eosinophiles Granulom	unilokulär	1	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
25	Weiblich	11,1	eosinophiles Granulom	unilokulär	1	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
26	Weiblich	53,4	eosinophiles Granulom	unilokulär	1	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
27	Weiblich	29,9	eosinophiles Granulom	unilokulär	1	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
28	Weiblich	11,9	eosinophiles Granulom	unilokulär	1	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
29	Männlich	8,2	eosinophiles Granulom	unilokulär	1	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein

30	Weiblich	11,1	eosinophiles Granulom	unilokulär	1	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
31	Weiblich	31,4	eosinophiles Granulom	unilokulär	1	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
32	Männlich	31,4	eosinophiles Granulom	unilokulär	1	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
33	Weiblich	15,1	eosinophiles Granulom	unilokulär	1	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
34	Männlich	16,8	eosinophiles Granulom	unilokulär	1	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
35	Männlich	7,5	eosinophiles Granulom	unilokulär	1	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
36	Männlich	8,5	eosinophiles Granulom	unilokulär	1	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
37	Männlich	29,5	eosinophiles Granulom	unilokulär	1	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
38	Weiblich	47	Rosai-Dorfmann-Hist.	unilokulär	1	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
39	Männlich	20,1	eosinophiles Granulom	unilokulär	1	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
40	Männlich	14,1	eosinophiles Granulom	unilokulär	1	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
41	Männlich	12,6	eosinophiles Granulom	unilokulär	1	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
42	Weiblich	3,5	eosinophiles Granulom	unilokulär	1	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
43	Weiblich	9	eosinophiles Granulom	multilokulär	2	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein
44	Männlich	2	eosinophiles Granulom	multilokulär	3	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja
45	Weiblich	15,6	eosinophiles Granulom	multilokulär	3	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
46	Männlich	25	eosinophiles Granulom	multilokulär	2	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
47	Männlich	21,9	eosinophiles Granulom	multilokulär	2	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
48	Männlich	2,8	eosinophiles Granulom	multilokulär	3	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
49	Männlich	6,1	eosinophiles Granulom	multilokulär	4	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
50	Männlich	17,1	M. Hand-Schüller-Chr.	multilokulär	5	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein
51	Weiblich	23,7	eosinophiles Granulom	multilokulär	6	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja
52	Männlich	29,4	Histiozytose X	disseminiert	9	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja
53	Männlich	5	Histiozytose X	disseminiert	3	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
54	Männlich	0,2	Histiozytose X	disseminiert	4	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja
55	Weiblich	9,2	Histiozytose X	disseminiert	7	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein
56	Männlich	36,2	Histiozytose X	disseminiert	8	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Ges. 56	21x♀, 35x♂	∅	49 x eos. Granulom 1 x Rosai-Dorfmann-H. 1 x Hand-Schüller-Chr. 5 x Histiozytose X	42x unilokulär 9x multilok. 5x dissem.	Ges. 103	56	36 x Ja 20 x Nein	9 x Ja 47 x Nein	7 x Ja 49 x Nein	9 x Ja 47 x Nein

## II. Danksagung

Hiermit möchte ich allen danken, die am Zustandekommen dieser Arbeit beteiligt waren.

Für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas möchte ich Herrn Univ.-Prof. Dr. med. W. Winkelmann, Direktor der Klinik und Poliklinik für Allgemeine Orthopädie, recht herzlich danken.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. N. Lindner gilt mein großer Dank für die engagierte Förderung, die er mir bei der Erstellung dieser Dissertation entgegen brachte.

Der leitenden Oberärztin des Instituts für Pathologie der WWU, Frau Prof. Dr. med. Gabriele Köhler, möchte ich für die Bereitstellung der pathologischen Dokumentation danken.

An dieser Stelle möchte ich mich auch ganz herzlich bei den Mitarbeitern des Archivs der Universitätsklinik Münster bedanken, die mir stets beim Auffinden der Akten behilflich waren.

Für die geduldige Hilfestellung bei Problemen bezüglich des Layouts und vor allem für die moralische Unterstützung danke ich meinem Verlobten ganz herzlich.

Ganz herzlich möchte ich mich bei meiner gesamten Familie bedanken, die mich während des gesamten Studiums in allen Belangen uneingeschränkt unterstützt und motiviert hat.





## IV. Literaturverzeichnis

1. Andersson By A, Tani E, Andersson U, Henter J-I. Tumor necrosis factor, interleukin11 and leukemia inhibitory factor produced by Langerhans cells in Langerhans cell histiocytosis.  
J Pediatr Hematol Oncol (2004); 26:706-711
2. Aricò M. Langerhans cell histiocytosis in adults: more questions than answers?  
European Journal of Cancer 40 (2004); 1467-1473
3. Azouz E. M, Saigal G, Rodriguez M.M, Podda A. Langerhans' cell histiocytosis: pathology, imaging and treatment of skeletal involvement.  
Pediatr Radiol (2005); 35:103-115
4. Brown R. E, The NF- $\kappa$ B pathway and the successful application of anti-inflammatory and angiostatic therapy in Langerhans' cell histiocytosis  
British Journal of Haematology , 130:145-150
5. Christie L. J, Evans A. T, Bray S. E, Smith M. E. F, Kernohan N. M, Levison D. A, Goodlad J. R. Lesions resembling Langerhans cell histiocytosis in association with other lymphoproliferative disorders: a reactive or neoplastic phenomenon?  
Human Pathology (2006); 37:32-39
6. Constantinidis J, Reinhard H, Waldfahrer F, Pahl S.  
Der interessante Fall Nr. 27.  
Laryngo-RhinoOtol. 78 (1999); 470-472
7. Da Costa C. E. T, Annels N. E, Faaij, C. M. J. M, Forsyth R. G, Hogendoorn P. C. W, Egeler R. M. Presence of osteoclast-like multinucleated giant cells in the bone and nonostotic lesions of Langerhans cell histiocytosis.  
The Journal of Experimental Medicine. Vol.201, No. 5.(2005); 687-693

8. Dehner L. P. Morphologic Findings in the Histiocytic Syndromes. *Seminars in Oncology*, Vol. 18, No.1 (1991); 8-17.
9. Dina A, Zahava V, Iness M. The role of vascular endothelial growth factor in Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol* (2005); 27:62-66
10. Donadieu J, Piguet C, Bernard F, Barkaoui M, Ouache M, Bertrand Y, Ibrahim H, Emile J.F, Hermine O, Tazi A, Genereau T, Thomas C. A new clinical score for disease activity in Langerhans cell histiocytosis *Pediatr Blood Cancer* (2004); 43:770-776
11. Donadieu J. Langerhans cell histiocytosis: portrait of a disease as a rare tumour. *European Journal of Cancer* 40 (2004);1465-1466
12. Dornfeld S, Winkler C, Dörr W, Herrmann T. *Strahlentherapie der Histiozytosis X.* *Strahlenther Onkol* 174; (1998); 534-5 (Nr.10)
13. Egeler R. M, Annels N. E. Langerhans Cell Histiocytosis: A pathologic combination of oncogenesis and immune dysregulation. *Pediatr Blood Cancer* (2004); 42:401-403
14. Favara BE, Langerhans´ Cell Histiocytosis Pathobiology and Pathogenesis. *Seminars in Oncology* (1991); Vol 18, No1: 3-7
15. Geevasinga N, Jeremy R, Crombie M, Manolios N. Histiocytosis and bone: experience from one major Sydney teaching hospital. *Internal Medicine Journal* (2005); 35:622-625
16. Harms D, Müller K.-M. Histopathologische Aspekte der Langerhans-Zell-Histiozytose. *Der Pathologe* (2001); 22:175-183

17. Haupt R, Nanduri, V, Calevo M. G, Bernstrand C, Braier J. L, Broadbent V, Rey G, McClain K. L, Janka-Schaub G, Egeler R. M. Permanent consequences in Langerhans cell histiocytosis patients: a pilot study from the Histiocyte Society-late effects study group.  
Pediatr Blood Cancer (2004); 42:438-444
18. Hefti F, Jundt G. Langerhanszell Histiocytose.  
Orthopäde (1995); 24:73-81
19. Howarth DM, Gilchrist GS, Mullan BP, Wiseman GA, Edmonson JH, Schomberg PJ. Langerhans Cell Histiocytosis.  
Cancer (1999); Vol.85, No.10
20. Jaffe E. S. Histiocytic and dendritic cell neoplasms: Introduction.  
Pathology and Genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues.  
International Agency of Research on Cancer Press, Lyon 2001
21. Jubran R. F, Marachelian A, Dorey F, Malogolowkin M. Predictors of outcome in children with Langerhans cell histiocytosis.  
Pediatr Blood Cancer (2005); 45:37-42
22. Komp D. M, Perry M. C. Introduction: The Histiocytic Syndromes.  
Seminars in Oncology, Vol. 18, No.1 (1991); 1-2
23. Komp D. M. Concepts in Staging and Studies for Treatment of Langerhans´cell Histiocytosis  
Seminars in Oncology, Vol. 18, No.1 (1991); 18-23
24. Mauro E, Fraulini C, Rigolin GM, Galeotti R, Spanedda R, Castoldi G. A case of disseminated Langerhans ´cell histiocytosis treated with thalidomide.  
Eur J Haematol (2005); 74:172-174.
25. May D. A, Kaushik S, Frable W. J. MR imaging of infiltrative muscle involvement with Langerhans cell histiocytosis.  
Journal of Clinical Imaging 28 (2004); 301-304

26. Minkov M, Prosch H, Steiner M, Grois N, Pötschger U, Kaatsch P, Janka-Schaub G, Gadner H. Langerhans Cell Histiocytosis in Neonates. *Pediatr Blood Cancer* (2005); 45:802-807
27. Muscolo D. L, Slullitel G, Ranalletta M, Aponte-Tinao L. A, Ayerza M. A. Spontaneous remission of massive solitary eosinophilic granuloma of the femur. *J Pediatr Orthop* (2003); 23:763-765
28. Nezelof C, Basset F. An Hypothesis Langerhans Cell Histiocytosis: The failure of the immune system to switch from an innate to an adaptive mode. *Cancer* (2004); 42:398-400
29. Pavlik M, Bloom D. A, Özgönenel B, Sarnaik S. A. Defining the role of magnetic resonance imaging in unifocal bone lesions of Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol* (2005); 27:432-435
30. Putters Th. F, de Visscher J. G. A.M, van Veen A, Spijkervet F. K. L. 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.* (2005); 34:571-575
31. Raab P, Wild A, Witta A, Kühl J, Krauspe R. Minimalinvasive Therapie der lokalisierten Langerhanszell-Histiozytose des Knochens. *Z Orthop* (2000); 138:140-145
32. Reichle A, Vogt T, Kunz-Schughart L, Bretschneider T, Bachthaler M, Bross K, Freund S, Andreesen R. Anti-inflammatory and angiostatic therapy in chemorefractory multisystem Langerhans' cell histiocytosis of adults *British Journal of Haematology* , 128:730–736

33. Rolland A, Guyon L, Gill M, Cai Yi-Hong, Banchereau J, McClain K, Palucka K. Increased blood myeloid dendritic cells and dendritic cell-poiectins in Langerhans Cell Histiocytosis  
The Journal of Immunology (2005); 174:3067-3071
34. Sai S, Fujii K, Masui F, Kida Y. Solitary eosinophilic granuloma of the sternum.  
J Orthop Sci (2005); 10:108-111
35. Savell VH, Sherman T, Scheuermann RH, Siddiqui AM, Margraf LR. Bcl-2 Expression in Langerhans'Cell Histiocytosis. Pediatric and Developmental Pathology (1998); 1:210-215
36. Schroers C, Donauer E, Laudan M, Herbst EW, Barz H. Die symptomatische Langerhanszell-Histiozytose der kindlichen HWS: Eine Falldarstellung;  
Klin Pädiatr (2000); 212:121-125
37. Walia M, Paul P, Mishra S, Mehta R. Congenital Langerhans cell histiocytosis: The self-healing variety.  
J Pediatr Hematol Oncol (2004); 26:398-402
38. Weiss L.M, Grogan T. M, Müller-Hermelink H.-K, Stein H, Dura T, Favara B, Pauli M, Feller A. C. Langerhans cell histiocytosis.  
Pathology and Genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues.  
International Agency of Research on Cancer Press, Lyon 2001
39. Weitzman S, Pritchard J. Getting there? Salvage therapy for refractory Langerhans cell histiocytosis in children.  
European Journal of Cancer 41 (2005); 2592-2594
40. Wiegel T, Sommer K, Knop J, Reuter M, Baumann M, Krüll A, Hübener KH. Strahlentherapie des solitären und multiplen eosinophilen Granuloms des Knochens ( Stadium 1).  
Strahlenther. Onkol.167 (1991); 403-406 (Nr.7)

41. Willman CL, Busque L, Griffith BB, Favara BE, McClain KL, Duncan MH, Gilliland DG. Langerhans'-Cell Histiocytosis (Histiocytosis X) – A clonal proliferative disease.  
N Engl J Med (1994); 331:154-160
42. Wilson G. J. P, Versluys A. B, Bax K.(N) M.A. Solitary Langerhans cell histiocytosis of the sternum in a 6-year-old girl: how should it be treated?  
Journal of Pediatric Surgery (2005); 40, E13-E15
43. Womer RB, Raney RB, D'Angio GJ. Healing Rates of Treated and Untreated Bone Lesions in Histiocytosis X.  
Pediatrics (1985); Vol. 76 No. 2
44. Yamaguchi S, Oki S, Kurisu K. Spontaneous regression of Langerhans cell histiocytosis: a case report.  
Surg Neurol (2004); 62:136-141
45. Yu RC, Chu C, Buluwela L, Chu AC. Clonal proliferation of Langerhans`cells in Langerhans`cell histiocytosis.  
Lancet (1994) ; 343:767-768