

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Institut für Neuropathologie  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. W. Paulus

# **INTRASPINALE NERVENSCHIEDENMYXOME**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Schwering, Eva-Maria Auguste  
aus Ochtrup

2006

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

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

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. W. Paulus

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. H. Wassmann

Tag der mündlichen Prüfung: 18.12.2006

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Institut für Neuropathologie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. W. Paulus

Referent: Univ.-Prof. Dr. W. Paulus

Koreferent: Univ.-Prof. Dr. H. Wassmann

## **ZUSAMMENFASSUNG**

### **Intraspinale Nervenscheidenmyxome**

Schwering, Eva-Maria Auguste

Nervenscheidenmyxome sind hauptsächlich kutane Neubildungen, die sich aus Schwannzellen differenzieren. Sie werden häufig fälschlicherweise als Neurothekeome diagnostiziert. Intraspinale Nervenscheidenmyxome sind sehr selten und bisher hat noch keine Studie ihr demographisches, klinisches oder molekulares Profil beschrieben.

In dieser Studie wurden zehn spinale Nervenscheidenmyxome bei sieben männlichen und drei weiblichen Patienten im Alter zwischen 28 und 68 Jahren analysiert, die vornehmlich in der Lendenwirbelsäule (70%) lokalisiert waren. Die Patienten litten v. a. unter Schmerzen im Versorgungsgebiet der Ischiasnerven (100%), Muskelschwächen (60%) und Parästhesien (60%). Intraoperativ waren alle Neubildungen mit einem spinalen Nerven oder der Cauda equina verbunden. In der Immunhistochemie zeigten sie eine positive Reaktion mit Protein S-100. Die Comparative Genomische Hybridisierung (CGH) wies in 80% die Deletion -22q und in 30% die Deletion -19 auf. Durch Einzelstrang-Konformations-Polymorphismen (single-strand conformation polymorphism: SSCP) und direkte Sequenzanalysen konnten in zwei Fällen Mutationen im Neurofibromatose2-Gen (NF2-Gen) aufgedeckt werden, wobei zugleich die typische Differenzierung aus Schwannzellen und in der CGH der Verlust -22q vorlag. Zusätzlich wurden die 10 Nervenscheidenmyxome mit 110 spinalen Neurinomen verglichen. Bezüglich Erkrankungsalter und Geschlecht konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden. Systematisch war hingegen der Unterschied bezüglich der Lokalisationshöhe. Spinale Nervenscheidenmyxome sind durchschnittlich eher in kaudaleren Wirbelsäulenabschnitten anzutreffen.

Tag der mündlichen Prüfung: 18.12.2006

## Meinen Eltern

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>7</b>
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>8</b>
1.1 Nervenscheidenmyxom – Definition und Begriffsbestimmung .....	8
<b>2. Fragestellung.....</b>	<b>11</b>
<b>3. Material und Methode .....</b>	<b>12</b>
3.1 Studienpopulation .....	12
3.2 Auswertung histologischer Schnittpräparate.....	13
3.3 Beschaffung der Krankenakten und Verarbeitung der Daten .....	13
3.4 Immunhistochemie .....	16
3.4.1 Protein S-100.....	16
3.4.2 Ki-67 (Klon MIB-1).....	17
3.4.3 Vimentin .....	18
3.4.4 GFAP (saures Gliaprotein) .....	19
3.4.5 HNK-1 (Anti-Leu 7).....	20
3.4.6 EMA (epitheliales Membranantigen) .....	21
3.4.7 Neurofilament-Protein .....	22
3.5 Comperative Genomische Hybridisierung (CGH) .....	23
3.6 SSCP und direkte Sequenzanalyse.....	25
3.7 Nervenscheidenmyxom vs. Neurinom.....	33
3.7.1 Geschlecht .....	33
3.7.2 Erkrankungsalter.....	33
3.7.3 Lokalisation .....	34
<b>4. Ergebnisse .....</b>	<b>36</b>
4.1 Krankengeschichten .....	38
4.1.1 Herr W. S.....	38
4.1.2 Herr T. M.....	41
4.1.3 Herr S. K.....	44
4.1.4 Herr M. T.....	49
4.1.5 Herr D. S.....	52
4.1.6 Frau M. W. ....	56
4.1.7 Herr H. F.....	58
4.1.8 Herr T. P. ....	62
4.1.9 Frau W. W. ....	66
4.1.10 Frau A. B. ....	69
4.2 Kardinalsymptome .....	72
4.3 Immunhistochemie .....	73
4.4 Comperative Genomische Hybridisierung (CGH) .....	74
4.5 SSCP und direkte Sequenzanalyse.....	76
4.6 Nervenscheidenmyxom vs. Neurinom.....	78
4.6.1 Geschlecht .....	82
4.6.2 Erkrankungsalter.....	83
4.6.3 Lokalisation .....	84
<b>5. Diskussion .....</b>	<b>85</b>
<b>6. Fazit .....</b>	<b>91</b>
<b>7. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>93</b>
<b>8. Danksagung .....</b>	<b>98</b>
<b>9. Lebenslauf.....</b>	<b>99</b>

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
bp	Basenpaare
LOH	loss of heterozygosity (Verlust der Heterozygotie)
BWS	Brustwirbelsäule
CGH	Comperative Genomische Hybridisierung
DAPI	4,6-Diamidinophenylindol
EMA	epitheliales Membranantigen
EMG	Elektromyographie
FT3	freies Triiodthyronin
FT4	freies Thyroxin
GFAP	glial fibrillary acidic protein (Saures Gliafaserprotein)
h	Stunde
HE	Hämatoxylin/Eosin
HWS	Halswirbelsäule
LWS	Lendenwirbelsäule
MAG	myelin associated glycoprotein (Myelin-assoziiertes Glykoprotein)
min.	Minute
NF2-Gen	Neurofibromatose2-Gen
Nn.	Nervi (Nerven)
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerase-Ketten-Reaktion)
rpm	rounds per minute (Umdrehungen pro Minute)
sec.	Sekunde
SEP	somatosensorisch evozierte Potentiale
SSCP	single-strand conformation polymorphism (Einzelstrang-Konformations-Polymorphismen)
Tab.	Tabelle
TSH	thyreotropes Hormon (Schilddrüsenhormon)
vs.	versus

## 1. Einleitung

### 1.1 Nervenscheidenmyxom – Definition und Begriffsbestimmung

Nervenscheidenmyxome sind gewöhnlich in der Haut lokalisierte Neubildungen, die stark lobuliert und hauptsächlich myxoid sind. Es wird davon ausgegangen, dass sie sich aus Schwannzellen differenzieren (43).

Nervenscheidenmyxome wurden erstmals im Jahre 1969 von Harkin und Reed beschrieben. Sie definierten das Nervenscheidenmyxom als seltene Neubildung des Endoneuriums peripherer Nerven mit charakteristischerweise reichlich mucoider Matrix (15, 38). Genauer wurde es dann 1985 von Pulitzer und Reed beschrieben (37). Klinisch wurde das Nervenscheidenmyxom mit dem Neurothekeom in Verbindung gebracht, welches ebenfalls eine Neubildung in der Haut ist, beschrieben 1980 von Gallager und Helwig (12). Man vermutete, dass Nervenscheidenmyxome und Neurothekeome hauptsächlich myxoide bzw. zelluläre Varianten desselben Tumors wären (43). Hinzu kam, dass gutartige kutane Tumoren des Nervenüllgewebes, die nicht in die übliche Kategorie der Neurinome oder Neurofibrome passten, bis zum Ende der 90er Jahre meist kategorisch als benigne periphere Nervenscheidentumore bezeichnet wurden (29). In der Literatur wurde das Nervenscheidenmyxom bisher auch als myxomatöses Perineurom (51), bizarres kutanes Neurofibrom (22), plexiformes Myxom (1), kutanes lobuläres Neuromyxom (17), perineurales Myxom (38) und Pacinisches Neurofibrom (27) beschrieben. 1986 wurden die eher zellulären Neurothekeome mit deutlich weniger myxoider Matrix weiter beschrieben und als „Cellular Neurothekeoma“ bezeichnet (41). Durch diese Studie wurde die Abgrenzung der zwei beschriebenen Entitäten immer deutlicher. In den 90ern wurde es dann möglich, Nervenscheidenmyxome und Neurothekeome aufgrund ihres histologischen und immunhistochemischen Verhaltens detaillierter zu differenzieren. Inzwischen sind vier Typen bekannt, die sich in der Zellzahl, im Gehalt an Muzin, im Wachstumsverhalten und v. a. in der Reaktivität gegenüber neuronalen Markern voneinander unterscheiden (3, 4, 5). Man kennt bis dato das Nervenscheidenmyxom, das häufig fälschlich als klassisches myxoides



Neurothekeom bezeichnet wird, das zelluläre Neurothekeom, die gemischte (zelluläre und myxoide) Variante und das atypische zelluläre Neurothekeom (3, 4, 8, 18, 40).

Nervenscheidenmyxome kommen v. a. in der Haut vor. Hier ist insbesondere die Haut der Hände (2, 7, 51, 17), des Rückens (2, 13), der Arme (10) oder des Gesichts und Nackens (10, 50, 13) betroffen. Als eine häufige Lokalisation gilt auch die untere Extremität (11). Dieses Verteilungsmuster bestätigt die Studie von Fetsch, Laskin und Miettinen mit 57 Fällen (9), von denen 22 Fälle im Bereich der Hände und Finger, 10 Fälle in der Knieregion, 7 Fälle am Fuß und 7 weitere Fälle am Körperstamm, Kopf oder Nacken lokalisiert waren. Intraspinale Nervenscheidenmyxome wurden bisher als Rarität bezeichnet. Bis dato sind zwei Fälle publiziert (34). Der Inzidenzgipfel liegt zwischen der dritten bis fünften Lebensdekade (43); in der Studie von Fetsch, Laskin und Miettinen exakt in der vierten Dekade (9). Frauen scheinen häufiger betroffen zu sein als Männer (3, 12, 43). Nervenscheidenmyxome sind solide, gut abgegrenzte und meist abgekapselte Läsionen. Sie wachsen meist langsam und der Patient fühlt sich häufig schmerzfrei (28, 43, 33, 12). In ihrer Größe schwanken sie zwischen 0,4 und 2,3 cm (3, 4, 9, 12). Die meist kutanen Nervenscheidenmyxome können sich bis ins subkutane Fettgewebe ausbreiten, wobei die Epidermis in der Regel keine Veränderungen zeigt (10, 11, 12, 43). Gewöhnlich präsentieren sie sich als fleischfarbene bis durchsichtige, grau-weiße Knoten und sind von weicher (43, 12, 29) bis harter (32, 11) Konsistenz. Sie zeigen eine gute Abgrenzung zum umgebenden Gewebe und in vielen Fällen ist eine Kapsel aus konzentriertem fibrösem Gewebe vorhanden (33, 14, 26, 3, 4). Von einer solchen Kapsel strahlen häufig Septen in den Tumor und unterteilen diesen in Lobuli (43, 34). 1991 beobachteten Paulus, Jellinger und Perneckzy, dass an eine solche Kapsel ein großer myelinisierter peripherer Nerv grenzen kann, der gelegentlich auch in das Tumorgewebe einstrahlt (34). Die Lobuli zeigen wenig Zellgehalt und viel myxoides Stroma (43, 12, 11, 18). Das Interstitium ist mit auffällig vielen Lymphozyten gefüllt (12, 10, 28). Nekrosen sind nicht nachweisbar, Mitosen sind selten (43, 3, 34).

Um Verwechslungen mit den ähnelnden zellulären Neurothekeomen und auch anderen Entitäten wie Neurinomen und Neurofibromen zu vermeiden, sollte die Diagnostik eines Nervenscheidenmyxoms eine Immunphänotypisierung umfassen (45, 33). In diesem

Zusammenhang ist die charakteristische, wenn auch nicht spezifische positive Reaktivität auf den immunhistochemischen Marker Protein S-100 zu nennen, der 1984 erstmals erwähnt wurde und bis heute als bedeutendster Marker zur Diagnostik des Nervenscheidenmyxoms gilt (2, 43, 33, 11, 6, 46, 3, 7, 10, 4). Typisch ist ebenfalls eine positive Reaktion auf Vimentin (43, 34, 46, 3, 4) und Kollagen Typ IV (34, 33, 26, 46, 3).

Komplette chirurgische Exzision wurde lange Zeit als erfolgreiche, kurative Therapie eingesetzt und angesehen (28, 12). Die Studie von Fetsch, Laskin und Mietinen wies jedoch in 47% der Fälle eine lokalisierte Wiederkehr der Tumoren nach, die in dieser Studie allerdings nicht intraspinal lokalisiert waren (9). Metastasierungen sind nicht bekannt (28, 12). Ein Zusammenhang zur Neurofibromatose oder zu anderen Phakomatosen wird in der Literatur abgelehnt (43, 12, 10, 48).

## 2. Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es, das klinische Erscheinungsbild der sehr seltenen intraspinalen Nervenscheidenmyxome zu beschreiben, die angewandte Therapie darzustellen und eine Prognose für die Zukunft abzugeben. In der Immunhistochemie wurden die Nervenscheidenmyxome auf ein typisches Färbungsverhalten untersucht. Zusätzlich ist von Interesse, ob Nervenscheidenmyxome charakteristische genetische Veränderungen zeigen, die wir mit der Methode der CGH aufzudecken versuchten. Im Institut für Neuropathologie an der Charité in Berlin wurden die Nervenscheidenmyxome mit Hilfe der SSCP und der direkten Sequenzanalyse zusätzlich auf NF2 Mutationen untersucht. Zuletzt wurde eine Referenzgruppe von spinalen Neurinomen den Nervenscheidenmyxomen gegenübergestellt, um mögliche Unterschiede bezüglich Erkrankungsalter, Geschlechtsverteilung und Lokalisationshöhe zu detektieren.

### 3. Material und Methode

Die Datenerhebung erfolgte über Tumorexstirpationen, die im Zeitraum vom 01.01.1990 bis 31.08.2002 im Institut für Neuropathologie der Universität Münster zur Befundung eingegangen waren und als Nervenscheidenmyxome, Neurinome, Neurothekeome, Myxome oder Neurofibrome diagnostiziert wurden. Das Patientengut der vorliegenden Arbeit entstammt dem Einzugsbereich der Universität Münster.

Weitere sechs Nervenscheidenmyxome konnten zusätzlich, für eine umfassendere Begutachtung der Klinik des Nervenscheidenmyxoms mit spinaler Lokalisation, in die Studie einbezogen werden. Im Januar 2004 wurde eines dieser sechs Nervenscheidenmyxome im Institut für Neuropathologie der Universität Münster diagnostiziert. Die fünf anderen Patienten sind auswärtige Fälle, die aus dem Referenzarchiv bekannt waren.

#### 3.1 Studienpopulation

Die in der Zeit vom 01.01.1990 bis zum 31.08.2002 in der Neuropathologie Münster diagnostizierten Nervenscheidenmyxome, Neurinome, Neurothekeome, Myxome und Neurofibrome wurden in meine Untersuchungen einbezogen. Diese Fälle sind unter den genannten Diagnosen im Computerprogramm „Pathologie“ elektronisch erfasst.

Für den besagten Zeitraum waren

512	Neurinome,	
69	Neurofibrome,	
8	Myxome,	
2	Neurothekeome und	
1	Nervenscheidenmyxom	erfasst.

### **3.2 Auswertung histologischer Schnittpräparate**

Zu den Diagnosen Neurinom, Neurofibrom, Myxom, Neurothekeom und Nervenscheidenmyxom habe ich die entsprechenden histologischen Präparate aus dem Archiv der Neuropathologie Münster ermittelt, begutachtet und mit dem typischen Bild eines Nervenscheidenmyxoms verglichen. Hierzu habe ich das Mikroskop, Olympus BX 50, im Institut der Neuropathologie benutzt.

### **3.3 Beschaffung der Krankenakten und Verarbeitung der Daten**

Nachdem anhand der Schnittpräparate Nervenscheidenmyxome gefunden wurden, konnten die entsprechenden neurochirurgischen Kliniken, in denen die Patienten operiert wurden, angeschrieben werden. Diese habe ich gebeten, Vorbefunde und Überweisungen, Befunde der Bildgebungen, Operationsberichte, Entlassungsbriefe und Kontrollberichte zu übermitteln. Die auf diese Weise zusammengetragenen Patientendaten habe ich speziell im Hinblick auf das klinische Erscheinungsbild des spinalen Nervenscheidenmyxoms geprüft.

Während der Analyse der Krankenakten entstand dann die Frage, in welchem Gesundheitszustand sich die Patienten heute befinden. Zur Beantwortung dieser Frage habe ich einen Fragebogen erstellt, der im telefonischen Kontakt von den Patienten beantwortet wurde. Die Telefonnummern waren im Internet im Verzeichnis der Deutschen Telekom registriert, zu finden unter [www.telefonbuch.de](http://www.telefonbuch.de). Die Telefonnummer des Österreichischen Patienten (Fall 7) konnte unter [www.atb.at](http://www.atb.at) ausfindig gemacht werden. Die Telefonnummer von Fall 6 konnte nicht ermittelt werden.

**Fragebogen**

Datum:

Name: \_\_\_\_\_

Straße: \_\_\_\_\_

PLZ/Wohnort: \_\_\_\_\_

Tel.: \_\_\_\_\_

Geburtstag: \_\_\_\_\_

Geburtsort: \_\_\_\_\_

Hausarzt: \_\_\_\_\_

Straße: \_\_\_\_\_

PLZ/Wohnort: \_\_\_\_\_

1. Wie geht es Ihnen aktuell im Allgemeinen?: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

2. Wurden Sie ein weiteres Mal an einem Nervenscheidenmyxom operiert, hatten Sie ein Rezidiv; wenn ja wann und wo?

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

3. Haben Sie Gefühlsstörungen oder Lähmungen an der betroffenen Seite und Höhe der Wirbelsäule; fühlt sich eine Berührung dort anders an bzw. können Sie sich uneingeschränkt bewegen?

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Andere Auffälligkeiten?:

---

---

4. Hatten Sie einen Tumor mit anderer Lokalisation?     ja /  nein

Wenn ja, wo?

---

---

Wann ist dieser erkannt worden?

---

Wo waren/sind Sie damit in Behandlung und wie wurde/wird behandelt?

---

---

5. Welche Krankheiten haben und hatten Sie wann?

---

---

6. Traten in Ihrer Familie ähnliche Nerventumoren auf?

---

---

### 3.4 Immunhistochemie

Durch immunhistologische Techniken ist es möglich, Proteine, Polysaccharide und weitere Strukturen, gegen die Antikörper gebildet werden können, hochspezifisch nachzuweisen. Diese Antikörper, die aus Körperflüssigkeiten oder in vitro gewonnen werden, lassen sich in verschiedenen Untersuchungsverfahren zum Nachweis der von ihnen spezifisch erkannten Antigene einsetzen.

Im Institut für Neuropathologie Münster wurde bezüglich der Nervenscheidenmyxome mit folgenden Antikörpern gearbeitet:

- 3.4.1 Protein S-100
- 3.4.2 Ki-67 (Klon MIB-1)
- 3.4.3 Vimentin
- 3.4.4 GFAP
- 3.4.5 HNK-1 (Anti-Leu 7)
- 3.4.6 EMA
- 3.4.7 Neurofilament - Protein

#### 3.4.1 Protein S-100

Protein S-100 ist ein Polypeptid aus zwei Untereinheiten ( $\alpha$ ,  $\beta$ ), die in Lösungen Homo- und Heterodimere bilden. Es wurde ursprünglich als hirnspezifisches Protein angesehen, das hauptsächlich in Astro- und Oligodendrozyten lokalisiert ist. Spätere Untersuchungen zeigten die Expression von Protein S-100 in Schwannzellen und anderen, von der Neuralleiste abgeleiteten Zelltypen. Protein S-100 wird in zahlreichen mesenchymalen und vielen epithelialen Zellen beobachtet. Die Immunreaktion von Protein S-100 ist sowohl im Zytoplasma als auch im Zellkern lokalisiert, allerdings ist die physiologische Funktion von Protein S-100 nicht bekannt. Intrakranielle und intraspinale neuroepitheliale Tumore wie Astrozytome unterschiedlicher histologischer



Differenzierung, Glioblastome, Oligodendrogliome, Ependymome und Plexuspapillome sind positiv für Protein S-100. Weiterhin reagieren z.B. Teratome, Dottersacktumore, embryonale Karzinome, Kraniopharyngeome, maligne Melanome, Histiocytosis X, Phäochromozytome, Paragangliome und Karzinoide in der Regel S-100 positiv. Nur teilweise positiv reagieren Meningeome, Hypophysenadenome und maligne periphere neuroektodermale Tumore. Epidermoid- und Kolloidzysten reagieren konstant S-100 negativ.

Protein S-100 besitzt als Tumormarker nur relative Bedeutung. Dennoch kann das Polypeptid bei ausgewählten Fragestellungen ein wertvoller immunmorphologischer Marker sein, wie z.B. in der Differenzialdiagnose von gutartigen Nervenscheidentumoren wie Neurinomen und Neurofibromen gegenüber fibroblastischen Meningeomen und Leiomyomen oder der Histiocytosis X gegenüber dem juvenilen Xanthogranulom bzw. anderen Granulomen. Es ist aber nicht zur Unterscheidung neuroepithelialer Tumore geeignet.

Protein S-100 ist ein polyklonaler Marker, hergestellt von DAKO, der in einer Verdünnung von 1: 12000 ohne Vorbehandlung angewandt wurde.

#### **3.4.2 Ki-67 (Klon MIB-1)**

Der monoklonale Antikörper Ki-67 ist ein Proliferationsmarker und erlaubt damit die Bestimmung des proliferierenden Zellkompartiments eines Tumors. Er erkennt ein Kernantigen, das in proliferierenden (G1-, S-, G2- und M-Phase), nicht aber in ruhenden Zellen (Go-Phase) exprimiert wird. Der Antikörper entstand durch Immunisierung von Mäusen mit einer ungereinigten Kernfraktion von L428-Zellen. Der immunzytochemische Nachweis dieses Kernantigens gelingt nur an Gefrierschnitten. Formaldehydfixation verändert das Antigen, so dass es von dem monoklonalen Antikörper Ki-67 nicht mehr erkannt werden kann. Die positive Immunreaktion zeigt eine selektive, unterschiedlich intensive Markierung der Zellkerne. Die Färbung für Ki-

67 gibt also mittelbar Aufschluss über die Wachstumsgeschwindigkeit eines Tumors und ist deshalb in der Routinediagnostik von unschätzbarem Wert.

Bei Gliomen zeigt sich eine breite Streuung der Ki-67-Werte innerhalb einer Tumorgruppe. Medulloblastome zeigen in Übereinstimmung mit ihrem biologischen Verhalten sehr hohe Ki-67-Werte. In Neurinomen und Meningeomen liegt der Prozentsatz Ki-67-reaktiver Zellkerne im Durchschnitt unter 1%. Niedrige Werte werden v. a. bei endotheliomatösen, fibroblastischen und angioblastischen Meningeomen beobachtet. In rezidivierenden, transitionalen und angioblastischen Meningeomen können jedoch positive Kerne in bis zu 20% der Zellen gefunden werden.

Ki-67 ist ein monoklonaler Marker, hergestellt von DAKO, der in einer Verdünnung von 1: 100 nach Mikrowellen - Vorbehandlung (7x) angewandt wurde.

#### **3.4.3 Vimentin**

Vimentin ist das hauptsächliche, wenn auch nicht das einzige mesenchymale Intermediärfilament. Es wird konstant in gutartigen und bösartigen Weichgewebstumoren gebildet und ist ein Intermediärfilamentprotein vom Typ III (zu dieser Gruppe gehören auch Desmin und das saure Gliafaserprotein (GFAP)). Es ist als Zytoskelettprotein von mesenchymalen Zellen einschließlich in Fibroblasten, Chondrozyten, Osteozyten, Endothelien und weißen Blutkörperchen zu finden. Vimentin wird generell in Sarkomen gebildet und als übergeordneter Marker für Weichgewebstumore eingesetzt. Es färbt das Zytoskelett von mesenchymalen Zellen und deren Neoplasien, wie Myome und Sarkome und wird zur Diagnose von Nervenscheidentumoren angewandt. Außerdem zeigt es sich positiv mit Melanomen und z. T. auch mit Lymphomen.

Die zuverlässige Expression von Vimentin in Weichteiltumoren bildet im Gegensatz zur konstanten Zytokeratin-Desmoplakin-Reaktion in epithelialen Tumoren die Grundlage für die große Bedeutung von Zytoskelettproteinen in der Differenzialdiagnose

mesenchymaler und epithelialer Tumore. Konstante Vimentin-Expression zeigen Hämangioblastome des Kleinhirns, Lipome, Chondrome, Chondrosarkome, Chordome und Non-Hodgkin-Lymphome. Allerdings zeigen auch entdifferenzierte Karzinome eine Expression von Vimentin, dann meist mit einer zumindest partiellen Koexpression von Zytokeratinen. Diagnostisch verwertbar ist die Koexpression von Zytokeratin und Vimentin (eine passende konventionelle Histologie vorausgesetzt) bei Nierenzellkarzinomen, Endometriumkarzinomen, Synovialissarkomen und epitheloiden Sarkomen.

Vimentin ist ein monoklonaler Marker, hergestellt von DAKO, der in einer Verdünnung von 1: 100 ohne Vorbehandlung angewandt wurde.

#### **3.4.4 GFAP (saures Gliaprotein)**

GFAP ist ein Intermediärfilament, das im gesunden zentralen Nervensystem insbesondere in Astroglia, nicht aber in Oligodendroglia gebildet wird. Es ist ein Strukturprotein und kann folglich auch in unterschiedlich differenzierten glialen Tumoren nachgewiesen werden. Es wird sehr zuverlässig in allen Varianten astrozytärer Tumoren wie fibrillären, protoplasmatischen, gemistozytischen und pilozytischen Astrozytomen, sowie in astrozytären Anteilen von Oligo-Astrozytomen exprimiert. Eine positive Reaktion findet sich sowohl im perinukleären Zytoplasma, als auch in den Zellfortsätzen. Meningeome unterschiedlicher histologischer Differenzierung, die den größten Teil der Nervenscheidentumore, Zysten, Hypophysenadenome und Weichteiltumore ausmachen, sind GFAP-negativ. GFAP-Immunreaktivität wird auch in zahlreichen weiteren Gliomvarianten, wie subependymalen Riesenzellastrozytomen, pleomorphen Xanthoastrozytomen, Astroblastomen, Gliosarkomen, Sarkogliomen, Angiogliomen, Gangliogliomen sowie in den Gliomen der Glandula pinealis, beobachtet. Es kann einerseits in der Differenzialdiagnose von Hirntumoren zur Abgrenzung von Gliomen gegenüber Zytokeratin–Desmoplakin-positiven Karzinommetastasen und ausschließlich Vimentin-positiven malignen Melanomen und

Sarkomen angewandt werden und andererseits zur Darstellung des astrozytären Kompartiments in Mischgliomen wie Oligo-Astrozytomen, Gangliogliomen und Gliosarkomen. Außerdem verwendet man GFAP zum Nachweis einer leptomeningealen Infiltration eines Glioms.

GFAP ist ein polyklonaler Marker, hergestellt von DAKO, der in einer Verdünnung von 1: 4000 ohne Vorbehandlung angewandt wurde.

#### 3.4.5 HNK-1 (Anti-Leu 7)

Der monoklonale Antikörper HNK-1 (Anti-Leu-7) erkennt ein Differenzierungsantigen auf menschlichen natürlichen Killerzellen und T-Lymphozyten. Der Antikörper zeigt eine Kreuzreaktion mit einer gemeinsamen antigenen Determinante von zentralem Myelin der Oligodendroglia und peripherem Myelin der Schwannzelle. Es handelt sich dabei um ein Epitop des myelin-assoziierten Glykoproteins (MAG). HNK-1 zeigt immunzytochemisch eine spezifische Reaktion mit Markscheiden im Gehirn und peripherem Nerv. In Immunblotexperimenten bestätigte sich, dass dieser immunmorphologische Befund in der Tat auf einer selektiven und spezifischen Kreuzreaktion des Antikörpers mit einem Polypeptid in der Position von MAG beruht.

In immunmorphologischen Studien wurde der monoklonale Antikörper HNK-1 als potenzieller Marker für Oligodendrogliome und Schwannzelltumore benutzt. Solche Überlegungen und Untersuchungen gründen auf der Beobachtung, dass HNK-1 eine Kreuzreaktion mit einem Epitop von MAG zeigt. Sowohl in Oligodendrogliomen als auch in Astrozytomen ist eine sehr intensive membranständige und intrazytoplasmatische Immunreaktion mit dem monoklonalen Antikörper HNK-1 zu beobachten. Es kann damit nicht als spezifischer Marker für Oligodendrogliome betrachtet werden. HNK-1-positive Epitope finden sich darüber hinaus in Ependymomen, Plexuspapillomen, Glioblastomen, Medulloblastomen und vielen Zellen der Retinoblastome. Die Mehrzahl der zentralen und peripheren Nervenscheidentumore

wie Neurinome, Neurofibrome, neurogene Sarkome und Granularzelltumore zeigen eine positive HNK-1/ anti-Leu-7 Reaktion. Bei neurogenen Sarkomen sind die Befunde der einzelnen Autorengruppen nicht einheitlich. Meningeome und maligne Lymphome sind überwiegend negativ. In einzelnen Fällen kann man jedoch auch in Meningeomen HNK-1 reaktive Zellen finden. Der monoklonale Antikörper HNK-1 zeigt also eine zuverlässige Immunreaktion in Oligodendrogliomen und Nervenscheidentumoren. Wegen der breitgestreuten Verteilung reaktiver Epitope ist HNK-1 kein zuverlässiger oder gar spezifischer Marker. Er besitzt für die Differenzialdiagnose zentraler neurogener Tumore keine Bedeutung.

HNK-1 ist ein monoklonaler Marker, hergestellt von DAKO, der in einer Verdünnung von 1: 20 ohne Vorbehandlung angewandt wurde.

#### **3.4.6 EMA (epitheliales Membranantigen)**

Epitheliales Membranantigen ist ein Antigen bzw. eine Antigengruppe, das bzw. die aus Membranen von menschlichen Milchkügelchen isoliert wird. Die Mehrzahl epithelialer Zellen und Tumore reagiert EMA-positiv. Zytokeratin-positive nicht-epitheliale Tumore wie Mesotheliome, synoviale und epitheloide Sarkome und Chordome reagieren zum großen Teil EMA-positiv. Das Antigen konnte jedoch auch in einzelnen Fällen nichtepithelialer Zelltypen und Tumoren, wie Plasmazellen, transformierten Lymphozyten, immunoblastischen Lymphomen und Neuroblastomen, beobachtet werden. Aus dem Formenkreis neurogener Tumore reagieren neben Meningeomen auch Plexuspapillome, einige Ependymome an der luminalen Zelloberfläche und einzelne maligne Astrozytome im Zytoplasma EMA-positiv. EMA-negative neurogene Tumore umfassen dagegen Oligodendrogliome, Medulloblastome, Neurinome, Neurofibrome, Granularzelltumore und Phäochromozytome. EMA kann aufgrund bisheriger Ergebnisse als epithelialer Marker von relativer Spezifität angesehen werden.

EMA ist ein monoklonaler Marker, hergestellt von DAKO, der in einer Verdünnung von 1: 200 ohne Vorbehandlung angewandt wurde.

#### **3.4.7 Neurofilament-Protein**

Neurofilament-Protein, ein axonales zytoplasmatisches Reaktionsprodukt, färbt periphere Nerven und Nervenzellfortsätze. Neurofilament ist ein Intermediärfilament der neuronalen Zellen. Es ist im normalen Organismus nahezu spezifisch für Neurone und kann damit zur Diagnostik von neuronalen Tumoren eingesetzt werden.

Es ist ein monoklonaler Marker, hergestellt von DAKO, der in einer Verdünnung von 1: 1500 ohne Vorbehandlung angewandt wurde.

#### **3.5 Comparative Genomische Hybridisierung (CGH)**

Die CGH ist eine Methode, um komplette Genome auf genetische Veränderungen zu untersuchen. Sie ist nicht auf Zellkultivierung und auch nicht auf das Wissen um einen bestimmten, zu untersuchenden chromosomalen Abschnitt oder Genort angewiesen. Somit bietet die CGH als Screeningmethode einen generellen Überblick über alle unbalancierten, groben chromosomalen Veränderungen der zu untersuchenden DNA. Für diese Arbeit hat Herr Dr. Rickert am Institut für Pathologie der Westfälischen Wilhelms Universität Münster die Untersuchungen durchgeführt.

Zur Durchführung einer CGH-Analyse werden zunächst Test- und Referenz-DNA per Nicktranslation mit biotinylierten Nukleotiden markiert und gleichzeitig fragmentiert. Beide DNA-Proben werden simultan in Anwesenheit unmarkierter humaner Cot1-DNA auf normale Metaphase-Chromosomen hybridisiert. Die Cot1-DNA soll die unerwünschte Hybridisierung zentromerischer und heterochromatischer Regionen, deren Kopienzahl natürlichen, interindividuellen Schwankungen unterliegt, verhindern. Die zu gleichen Teilen eingesetzten Test- und Referenz-DNA-Fragmente konkurrieren um die komplementären DNA-Bindungsstellen der Chromosomen. Je nach Kopienzahl der zugehörigen DNA-Sequenz in den DNA-Proben werden die chromosomalen Anbindungsstelle bevorzugt entweder von der Test- oder der Referenz-DNA besetzt. Nach der Hybridisierung wird die Test-DNA mit grün fluoreszierendem Avidin-Fluorescein-Isothiocyanat, die Referenz-DNA mit rot fluoreszierendem Antidigoxigenen-Rhodamin detektiert, wobei sich die Intensitäten der Fluorochrome proportional zur Menge der gebundenen DNA verhalten. Amplifizierte Bereiche der Test-DNA zeigen daher erhöhte, deletierte Sequenzen eine verminderte Fluoreszenzintensität an den homologen chromosomalen Abschnitten. So können Verluste und Zunahmen von genetischem Material im Tumorgewebe erkannt werden, indem die Fluoreszenzsignale der hybridisierten Normal-DNA (die z.B. mit rot fluoreszierenden Molekülen markiert wurde) mit der Tumor-DNA (die z.B. mit grün fluoreszierenden Molekülen markiert wurde) verglichen werden. Die Signalstärke der roten und grünen Fluoreszenz entlang der Achsen der einzelnen Chromosomen wird im Folgenden von einem speziellen Bildanalyse-System gemessen und verrechnet. Mit

dieser Information erzeugt das Programm das Fluoreszenz-Ratioprofil der Chromosomen. Dieses Profil stellt die relative Kopienzahl aller chromosomalen Abschnitte der Test-DNA in Diagrammform dar. Während Disomien eine grün/rot Ratio von 2:2 aufweisen, folgen für Trisomien und Monosomien eine Ratio von 3:2 bzw. 1:2. Das heißt, bei einem Verlust von genetischem Material zeigt sich am entsprechenden Chromosomenabschnitt eine relativ stärkere rote Fluoreszenz im Vergleich zu Chromosomenabschnitten, bei denen gleich viel markierte normale und Tumor-DNA hybridisiert haben. Durch Kontaminationen der Test-DNA mit DNA aus dem dem Gewebe beigemischten gesunden Zellen können sich diese Schwellenwerte verschieben. Unter der Annahme von einem 50%igen Normalzellanteil in der Testgewebeprobe wird die Fluoreszenzratio 0,25 als Monosomie und 1,25 als Trisomie definiert. Dementsprechend stellen sich Tetrasomien durch eine Ratio von 1,5, Pentasomien durch 1,75 usw. dar. Die Fluoreszenzratio wird durch vorhergehende Karyotypisierung der DAPI-gegengefärbten Metaphase dem entsprechenden chromosomalen Lokus zugeordnet.

Die CGH ist demnach eine zytogenetische Methode, die auf einer Kombination von Fluoreszenzmikroskopie und digitaler Bildanalyse beruht. Grundlage stellt die Hybridisierung eines Gemisches aus zu testender und normaler DNA auf gesunde Metaphase-Chromosomen dar, deren vergleichende Analyse die Identifizierung aller unbalancierten chromosomalen Aberrationen der Test-DNA in einem Versuchansatz erlaubt. Sie gibt also als Screeningmethode einen generellen Überblick über alle unbalancierten, genetischen Veränderungen der zu untersuchenden DNA, eignet sich aber nicht, um Gen-Rearrangierungen oder Translokationen zu erkennen.



### 3.6 SSCP und direkte Sequenzanalyse

In Kooperation mit dem Institut für Neuropathologie der Charité, dem Universitätsklinikum in Berlin, wurden die Nervenscheidenmyxome von Herrn Dr. Hartmann auf Mutationen des Neurofibromatose-2-Gens (NF2-Gen) untersucht. Hierzu wurden Einzelstrang-Konformations-Polymorphismen (single-strand conformation polymorphism: SSCP) und direkte Sequenzanalysen verwendet. SSCP ist ein Schnellscreening, das Mutationen ausfindig machen kann. Die direkte Sequenzanalyse wird anschließend genutzt, um Sequenzveränderungen durch eine Sequenzierung exakt zu zeigen.

#### **Vorbereitung des Materials:**

Die Paraffinblöcke der Nervenscheidenmyxome wurden bei 20°C gelagert und zur Extraktion herangezogen. Aus diesen Blöcken wurden am Mikrotom je ein Feinschnitt von 5 µm Dicke, 10 Leerschnitte von 20 µm Dicke und ein abschließender Feinschnitt angefertigt. Mit einem Skalpell wurde dann das Tumorgewebe von den Objektträgern der Leerschnitte abgekratzt und in ein 1,5 ml Eppendorf-Gefäß gegeben. Das Gefriermaterial wurde am Gefriermikrotom geschnitten. Vor und nach den 30 Grobschnitten von 2 µm wurde zur Kontrolle jeweils ein Feinschnitt von 6 µm angefertigt, der Hämatoxylin/Eosin (HE) gefärbt wurde. Die 30 Grobschnitte wurden zur Weiterverarbeitung in einem 1,5 ml Eppendorfgefäß gesammelt.

#### **DNA-Extraktion aus Paraffin- und Gefrierschnitten:**

Zur DNA-Extraktion wurde der QIAamp DNA Mini Kit verwendet. Zunächst wurden den Gewebeproben 180 µl "Buffer ATL" zugegeben. Bei viel Gewebe wurde die doppelte Menge verwendet, um eine möglichst effiziente DNA-Ausbeute zu erhalten. 80 µl der mitgelieferten Proteinase K wurden dazugegeben und die Proben nach gründlichem Durchmischen bei 56°C und 750 rpm im Thermoblock über Nacht verdaut. Nach kurzem Zentrifugieren wurden die Proben mit 200 µl "Buffer AL" versetzt und

gemischt. Um die Proteinase K zu denaturieren und die Reaktion zu stoppen mussten die Proben 10 min. bei 70°C inkubieren. Darauf folgten erneutes Zentrifugieren bei 13.000 rpm und Zugabe von 200 µl 100%igem Ethanol. Die Lösung wurde 15 sec. gründlich geschüttelt und kurz zentrifugiert. Der Inhalt der Eppendorfgefäße musste dann vorsichtig in ein vorbereitetes QIAamp spin column auf den Membranfilter gegeben, die Röhrchen in ein Sammelgefäß gestellt und bei 13.000 rpm 1 min. zentrifugiert werden. Der Durchlauf konnte verworfen werden. War anfangs die doppelte Menge Puffer eingesetzt worden, wurde dieser Schritt noch einmal wiederholt. Zum Waschen der DNA wurden 500 µl des Puffers "Buffer AW1" auf die Membran gegeben und 1 min. bei 13.000 rpm zentrifugiert. Der Durchlauf wurde verworfen. Dann wurden 500 µl des Puffers "Buffer AW2" aus demselben Kit zugegeben und weitere 3 min. bei 13.000 rpm zentrifugiert. Das Filtrat wurde wiederum verworfen. Anschließend wurden die Röhrchen leer ein weiteres Mal für 1 min. bei 13.000 rpm zentrifugiert, um letzte Pufferreste zu entfernen. Jetzt wurden die QIAamp spin Röhrchen in beschriftete 1,5 ml Eppendorfgefäße gestellt. 50 µl des Puffers "Buffer AE" wurden dann auf die Membran gegeben und zum Lösen der DNA 1 min. bei Raumtemperatur inkubiert. Die Proben wurden dann 1 min bei 13.000 rpm zentrifugiert. Dieser Schritt wurde ein zweites Mal durchgeführt. Allerdings wurden bei der Extraktion aus Paraffin beim zweiten Durchgang nur 30 µl "Buffer AE" eingesetzt. Auf diese Weise wurden aus Gefriermaterial rund 100 µl, aus in Paraffin gebettetem Material rund 80 µl DNA in Lösung gewonnen.

#### **PCR (Polymerase-Kettenreaktion):**

Die Polymerase-Chain reaction (PCR) dient der exponentiellen Vervielfältigung von DNA Fragmenten (Mullis and Faloona 1987). Hierbei wird die Fähigkeit der Taq-Polymerase genutzt, auch bei hohen Temperaturen nicht zu denaturieren. Nach dem Denaturieren der Doppelstrang-DNA bei 95°C lagern sich die Primerpaare bei der zuvor optimierten Annealing-Temperatur an den komplementären DNA-Einzelstrang (Annealing). In Gegenwart von Desoxynucleosidtriphosphat wird die Elongation von der Taq-Polymerase gestartet. Dieser Reaktionszyklus wird mehrmals wiederholt und die amplifizierte DNA-Menge bei jedem Zyklus exponentiell vermehrt. Für die SSCP

wurde die PCR in 10 µl Reaktionsvolumen durchgeführt. Hierzu wurden je 1 µl PCR-Puffer, 0,4/0,6 µl mM MgCl<sub>2</sub>, 1 µl dNTP, 0,5 µl Primer forward, 0,5 µl Primer reverse, 1 µl DNA, 5,5 µl Aqua injectabilia Braun und 0,1 µl Taq-Polymerase pro Reaktionsgefäß pipettiert. Die Reaktion wurde nach folgendem Programm in einem Thermocycler Perkin Elmer 480 oder in einem Eppendorf Master Cycler Gradient durchgeführt:

Initiale Denaturierung:	94 °C für 5 min.
x Zyklen à:	
Denaturierung der dsDNA:	94 °C für 1 min.
Primerannealing:	Primer-spezifische Temperatur für 1 min.
Elongation:	72 °C für 1,5 min.
Finale Elongation:	72 °C für 10 min.

#### **SSCP-Analyse:**

Um Mutationen auf Nukleotid-Ebene zu finden, wurde die Technik der SSCP-Analyse verwendet. Mit dieser Methode können prinzipiell bis zu 500 Basenpaare (bp) der DNA-Fragmente untersucht werden, die mithilfe der PCR amplifiziert werden. In dieser Studie betragen die Fragmentlängen zwischen 156 und 227 bp. Nach Denaturierung der DNA in Einzelstränge erfolgte das Auftrennen auf ein hochauflösendes, nicht-denaturierendes Polyacrylamid-Gel. Die Einzelstrang-DNA nimmt spezifische dreidimensionale Konformationen ein, die in der Gel-Elektrophorese ein spezifisches Laufverhalten haben. Die Einzelstränge zeigen sich nach Silberfärbung als Doppelbanden auf dem Polyacrylamid-Gel. Liegt eine Mutation in der Nukleotidsequenz vor, z.B. eine Deletion oder Punktmutation, kommt es zu einer geänderten Konformation des DNA Moleküls, was sich in einem veränderten Laufverhalten der Banden bei der Elektrophorese zeigt (aberrante Banden).

Vorbereitung des Polyacrylamid-Gels:

Ansatz für 14%-iges Acrylamidgel, 1:49 verdünnt.

Zusammensetzung für 70ml Gelvolumen:

- 29,19 ml Aqua dest.
- 24,01 ml Acrylamid (AA) 40%
- 9,8 ml Bisacrylamid (BAA) 2%
- 7,0 ml 10xTBE-Puffer
- 40  $\frac{1}{4}$  l TEMED
- 400  $\frac{1}{4}$  l APS

Zwei Glasplatten wurden mit Leitungswasser und Seife gereinigt, dann wurden mit 100%igem Ethanol die Seifenreste entfernt. Unter einem Abzug wurden die Platten einseitig mit Dichlorodimethylsilan 5% (reines Chloroform, Dichlorodimethylsilan 1:10) beschichtet. Die Platten wurden unter Verwendung zweier seitlicher Spacer (0,75 mm) so zusammengelegt, dass die Silan-beschichteten Seiten nach innen zeigten. Die Platten wurden mit Klammern in dieser Lage fixiert. Zwischen die Platten wurde das vorbereitete Polyacrylamid-Gel blasenfrei eingebracht. Ein Gelkamm (für 40 Taschen) wurde zwischen die Glasplatten geschoben. Anschließend musste das Gel mindestens 1 h polymerisieren, bevor Gelkamm und Klammern entfernt und die Platten mitsamt der Haltevorrichtung in die Elektrophoresekammer vertikal eingehängt wurden. Die obere und untere Pufferkammer der Elektrophoresevorrichtung wurden mit 1xTBE-Puffer aufgefüllt und eventuelle Luftblasen aus den Geltaschen entfernt.

#### **Durchführung der Elektrophorese:**

Je Probe wurden 10  $\frac{1}{4}$  l PCR-Produkt und 7  $\frac{1}{4}$  l SSCP-Standardpuffer (90% Formamid, 10% 10xTBE, 1mM EDTA, 0,01% SDS, 0,25% Bromphenolblau, 0,25% Xylencyanol, 0,06 M NaOH) bei 95°C für 5 bis 10 min. denaturiert und dann sofort auf Eis gestellt. Je 5  $\frac{1}{4}$  l des Ansatzes wurden in die Geltaschen pipettiert. In die erste Tasche wurde ein SSCP-Marker (aus 5  $\mu$ l pUC 19 Marker 23, 80  $\mu$ l SSCP-Standardpuffer, 75  $\mu$ l Aqua dest.) pipettiert. An der Stromquelle wurden die folgenden elektrischen Parameter programmiert: 3000 V, 200 mA, 3 W, 16-18 Stunden Laufzeit (über Nacht) und die Elektrophorese gestartet.

<b>Gelkonzentration</b>	<b>Zusammensetzung</b>	<b>Elektrophorese-Bedingungen</b>
14%-iges Acrylamidgel 1:49 + Glycerol	3,5 ml Glycerol 25,69 ml Aqua dest	3 Watt
16%-iges Acrylamidgel 1:49	27,44 ml AA, 11,20 ml BAA, 24,36 ml Aqua dest.	6 Watt
16%-iges Acrylamidgel 1:49 + Glycerol	3,5 ml Glycerol, 27,44 ml AA, 11,20 ml BAA, 20,86 ml Aqua dest.	6 Watt

3.6 Tab.: Abweichende Bedingungen für andere Gelkonzentrationen:

**Silberfärbung des Gels:**

Das Polyacrylamid-Gel wurde aus der Elektrophoresekammer genommen und die Glasplatten vorsichtig voneinander gelöst; das Gel haftete an einer Platte und wurde in einen Färberahmen eingespannt. Zur Entwicklung wurden folgende Arbeitsschritte durchgeführt:

- 1.) Fixierung mit 10%igem Ethanol für 10 min. Einwirkzeit
- 2.) Einstellen eines sauren pH-Wertes mit 1%iger Salpetersäure für 30 sec.
- 3.) 1 x Spülen mit Aqua dest.
- 4.) Färbung mit 0,2%-iger Silbernitratlösung für 20 min unter Lichtabschluss (Ag+ Anlagerung an die DNA)
- 5.) 3x Spülen mit Aqua dest.
- 6.) Entwicklung mit 3%-iger NaCO<sub>3</sub>-Lösung mit 0,05% Formaldehyd, bis die beiden Einzelstrang-Banden sichtbar wurden (metallisches Silber fällt aus)
- 7.) Stoppen der Reaktion mit 10%-iger Essigsäure, Einwirkzeit 2 bis 5 min

Das gefärbte Gel wurde auf Filterpapier aufgezogen und für ca. 1 Stunde auf einem Vakuumgeltrockner getrocknet.

#### **DNA-Extraktion aus Polyacrylamid-Gel:**

Nach dem Anfärben wurden aberrante Banden mit einem Skalpell aus dem noch feuchten SSCP-Gel ausgeschnitten und einzeln in 1,5 ml Eppendorf-Gefäße gegeben. Die DNA-Extraktion wurde nach dem QIAquick Protokoll von QIAGEN vorgenommen, einer bearbeiteten Methode nach Sambrook et al., 1989 (Sambrook and Russell 2001). Den ausgeschnittenen Gelbanden wurden je 200 µl Diffusionspuffer zugegeben und bei 50°C über 30 min inkubiert. Der Diffusionspuffer wurde selber vorbereitet aus 0,5 M Ammoniumacetat, 10 mM Magnesiumacetat, 1 mM EDTA (pH 8,0) und 0,1%igem SDS (sodiumdodecylphosphate). Die Proben wurden bei 13000 rpm 1 min. zentrifugiert und der Überstand vorsichtig, ohne Gelreste mitzunehmen, in ein neues 1,5 ml Eppendorf-Gefäß dekantiert. Drei Volumeneinheiten des mitgelieferten Buffer QG, der durch Gelbfärbung zugleich ein pH-Indikator < 7,5 ist, wurden zugegeben. Bei Farbveränderungen nach Orange oder Violett mussten 10 µl 3M Natriumacetat, pH 5.0 zugegeben werden. Um die DNA-Fragmente zu binden, wurden die Proben in ein QIAquick spin column Gefäß überführt, in ein 2 ml Sammel-Gefäß gestellt und 1 min bei 13000 rpm zentrifugiert. Der Durchlauf wurde verworfen und zum Waschen 750 µl Buffer PE auf die Proben gegeben und wiederum 1 min bei 13000 rpm zentrifugiert. Der Durchlauf wurde erneut verworfen und das leere Röhrchen erneut 1 min. zentrifugiert, um restliches Ethanol des Buffer PE zu entfernen. Danach wurde das QIAquick spin column in ein neues 1,5 ml Eppendorf-Gefäß gestellt. Um die DNA zu lösen, wurden 30µl Buffer EB (10 mM Tris-Cl, pH 8,5) direkt auf die Membran des QIAquick spin column pipettiert, für 1 min. bei Raumtemperatur inkubiert und anschließend 1 min. bei 13000 rpm zentrifugiert. Es wurden ca. 28 µl DNA-Lösung gewonnen.

#### **Direkte Sequenzanalyse:**

Für die Sequenzierung wurden die Proben der zuvor aus Polyacrylamid-Gel ausgeschnittenen Einzelstrangbanden in 40 µl Reaktionsvolumen in einer PCR amplifiziert und mit dem Millipore Kit aufgereinigt, um überschüssige Primer und Reagenzien zu entfernen. Hierzu wurden die Proben auf die 96 Well Millipore Platten gegeben und mit einer Saugpumpe durch den Filter gesogen. Nach Waschen mit 70 µl

Aqua BRAUN wurden je 30 µl Aqua BRAUN in die Wells gegeben und die DNA bei 37°C bei 100 rpm für 15 min gelöst. Zur Kontrolle wurden die Proben auf ein Agarosegel aufgetragen. Die Sequenzierung wurde mit dem "Big-Dye-sequencing-kit" (Perkin Elmer) durchgeführt. Die Cycle-Sequenzierungs-PCR wurden für jeden Primer für ein Volumen von 10 µl angesetzt; d. h. 2-4,5 µl PCR Produkt (variierend nach Signal im Agarosegel), 2 µl BIG Dye, 2 µl Sequencing Buffer, 0,5 µl Primer, ad 10 µl Aqua BRAUN bzw. Deionisiertes H<sub>2</sub>O. Programmiert wurde die Cycle-Sequenzierungs-PCR folgendermaßen: 93°C für 3 sec., 96°C für 10 sec., spezifische Primer Annealing-Temperatur für 15 sec., 60°C für 4 min., nach 25 Zyklen Pause bei 20°C. Anschließend wurde das Cycle-Sequencing Produkt über Sephadex-Röhrchen aufgereinigt. Hierzu wurden pro Röhrchen 55 mg Sephadex und 700 µl Aqua dest. angesetzt und für 1 h quellen gelassen. Die Röhrchen wurden, nach zweimaligem Zentrifugieren bei 3000 rpm für 2 min., zum Entfernen des Wassers in saubere Eppendorf-Gefäße gestellt. Die Proben wurden dann zentral auf die Sephadex Säule pipettiert und erneut bei 3000 rpm für 2 min. zentrifugiert. Bei 65°C wurden die so aufgereinigten Proben im Thermoblock eingetrocknet. Das Sequenziergel wurde mit 18 g Harnstoff, 7,5 ml 30%iger Acrylamidlösung 1:29 (BioRad), 6,0 ml 10x TBE und 23 ml Aqua dest. angesetzt. Zum Entgasen wurde der Ansatz durch einen Filter (Porengröße 0,2 µm) vakuumfiltriert und 350 µl 10%iges APS und 20 µl TEMED blasenfrei zugegeben. Das Gel polymerisierte für 2 h zwischen zwei Glasplatten, die vorab mit Aqua dest. und Alkonox gründlich gereinigt wurden. Die Dicke des Gels betrug 0,25 mm, ein Zackenamm für die Taschen wurde eingesteckt.

Das Gel wurde anschließend in den ABI PRISM 377 DNA Sequencer eingehängt, die Pufferkammern mit 1x TBE aufgefüllt und der Pre-run des Programms ABI PRISM 377 zum Vorwärmen gestartet. Zwischenzeitlich wurden die eingetrockneten Proben mit je 2 µl Sequenzierladepuffer vermennt und für 3 min. bei 95°C im Thermoblock denaturiert und sofort auf Eis gelagert. Für die Sequenzierung wurden je 1 µl Probe eingesetzt. Das Programm wurde wie folgt eingestellt: Vorlaufzeit: 15 min., 800 V, 45 mA, 30 W, 45°C, Laufzeit: ca. 3 h.

Die gewonnenen Daten wurden gespeichert und mit Hilfe des Basic Logic Alignment Search Tool, einem Internet-Programm der Gendatenbank des National Center for Biotechnology Information (NCBI), und des Programms Genrunner ausgewertet.



### **3.7 Nervenscheidenmyxom vs. Neurinom**

Die sehr seltenen intraspinalen Nervenscheidenmyxome (Gruppe 1) wurden zu den weitaus häufigeren spinalen Neurinomen (Gruppe 2) in Beziehung gesetzt. Ein statistischer Vergleich der beiden Gruppen wurde bezüglich Geschlecht, Erkrankungsalter und Lokalisationshöhe durchgeführt.

Gruppe 1 umfasst die Nervenscheidenmyxome, die wie unter Punkt 3.1 beschrieben ermittelt werden konnten. Gruppe 2 wird von Neurinomen gebildet werden, die ebenfalls intraspinal lokalisiert waren. Diese Gruppe wurde an institutsinternen Computern mit dem Datenerhebungsprogramm „Pathologie“ ermittelt. Geschlecht, Erkrankungsalter und Lokalisationshöhe der intraspinalen Neurinome, die in der Zeit vom 01.01.1990 bis zum 31.12.2003 an der Westfälischen Wilhelms Universität diagnostiziert und archiviert wurden, konnten in dieser Analyse verarbeitet werden.

#### **3.7.1 Geschlecht**

Hinsichtlich des Geschlechts wurden die Häufigkeitsverteilungen (männlich/weiblich) ausgewertet und mit dem exakten Test nach Fisher auf Homogenität geprüft. Es sollte statistisch geklärt werden, ob signifikante Unterschiede in der Geschlechterverteilung der beiden Tumorvarianten bestehen. Weil man nicht davon ausgehen konnte, dass eine Geschlechtsgruppe bevorzugt betroffen sein konnte, wurde eine zweiseitige Alternative formuliert.

#### **3.7.2 Erkrankungsalter**

In Bezug auf das Erkrankungsalter wurden deskriptive Kenngrößen wie Lagemaße (Mittelwert, Median) und Streuungsmaße (Varianzen) untersucht. Mittlere Altersunterschiede der beiden Gruppen wurden dann mit Hilfe eines 2-seitigen t-Tests auf Signifikanz untersucht. Je nach Ausgang des Levene-Tests auf Varianzgleichheit wurden beim t-Test gleiche oder ungleiche Varianzen vorausgesetzt.

### 3.7.3 Lokalisation

Damit die intraspinalen Lokalisationshöhen der beiden Gruppen miteinander verglichen werden konnte, mussten diese statistisch verarbeitbar sein. Daher wurde allen Wirbelkörpern, die theoretisch betroffen sein können, eine Zahl zugeordnet. Diese Zahl ist umso größer, je weiter kaudal der betroffene Wirbelkörper liegt. Die Halswirbelkörper 1-7 (HWK), Brustwirbelkörper 1-12 (BWK), Lendenwirbelkörper 1-5 (LWK) und das Os sacrum 1-5 (S) wurden entsprechend von 1-29 durchnummeriert. Weil der Conus medullaris auf Höhe L1–L2 liegt, wurde ihm die Zahl 20,5 zugeordnet, der sich anschließenden Cauda equina der Mittelwert 25,5. Da nicht immer die Wirbelkörper, sondern stattdessen gelegentlich auch die Nervenwurzeln angegeben waren, wurden diese entsprechend auf die Wirbelkörper umgeschrieben; wenn es sich beispielsweise um Th10 handelte, wurde davon ausgegangen, dass der Tumor auf Höhe BWK10 lokalisiert war. Außerdem wurde, wenn mehrere Nervenwurzeln bei einem Patienten gleichzeitig betroffen und deswegen mehrere Wirbelkörper angegeben waren, jeweils der Mittelwert der Lokalisationshöhen gebildet.

Diese Zahlen wurden deskriptiv auf Lagemaße (Mittelwert, Median) und Streuungsmaße (Varianzen) untersucht. Der Levene-Test der Varianzgleichheit prüft, ob die Varianzen für die mittlere Lokalisation in beiden Gruppen gleich sind. Je nach Ausgang des Levene-Tests kann man bei Ungleichheit der Varianzen den 2-seitigen t-Test für ungleiche Varianzen durchführen, bei Gleichheit der Varianzen den 2-seitigen t-Test für gleiche Varianzen.

<b>HWS</b>	<b>BWS</b>	<b>LWS</b>	<b>Os sacrum</b>
HWK 1 = 1	BWK 1 = 8	LWK 1 = 20	S 1 = 25
HWK 2 = 2	BWK 2 = 9	LWK 2 = 21	S 2 = 26
HWK 3 = 3	BWK 3 = 10	LWK 3 = 22	S 3 = 27
HWK 4 = 4	BWK 4 = 11	LWK 4 = 23	S 4 = 28
HWK 5 = 5	BWK 5 = 12	LWK 5 = 24	S 5 = 29
HWK 6 = 6	BWK 6 = 13		
HWK 7 = 7	BWK 7 = 14		
	BWK 8 = 15		
	BWK 9 = 16		
	BWK 10 = 17		
	BWK 11 = 18		
	BWK 12 = 19		

3.7.3 Tab.: Lokalisationshöhe statistisch auswertbar

## 4. Ergebnisse

Es konnten insgesamt zehn intraspinale Nervenscheidenmyxome in die Studie einbezogen werden.

Vier Nervenscheidenmyxome wurden von mir retrospektiv entdeckt, weil sie im Zeitraum vom 01.01.1990 bis zum 31.08.2002 im Institut für Neuropathologie der Universität Münster zur Befundung eingegangen waren. Die in diesem Zeitraum als Neurinome, Neurofibrome, Neurothekeome oder Nervenscheidenmyxome diagnostizierten Tumore habe ich retrospektiv am Mikroskop untersucht und dabei diese vier Nervenscheidenmyxome finden können:

N 445/95,  
N 184/90,  
E 70611/96+N 1885/01+N 2203/01,  
N 1416/02.

Im Januar 2004 wurde ein weiteres Nervenscheidenmyxom am Institut diagnostiziert, das ebenfalls in diese Studie aufgenommen wurde:

N 805/04.

Weitere fünf spinale Nervenscheidenmyxome waren aus dem Referenzarchiv bekannt:

N 2546/02,  
T 58/89,  
N 12/90,  
W 17005/93,  
W551/91.

Fall Nr.:	Doku.nr.	Ort /Klinik	Name	Geburtsjahr	Alter bei Biopsie	Geschlecht	Lokalisation
1	N445/95	Münster WWU	Herr W. S.	1926	68	♂	BWK10
2	N 184/90	Münster WWU	Herr T. M.	1940	49	♂	LWK4-Os sacrum (S1)
3	E 70.611/96 N 1885/01 N2203/01	Münster Clemenshospital	Herr S. K.	1943	52 58 58	♂	LWK5 LWK3 LWK1/2
4	N 1416/02	Meiningen Universitätsklinik	Herr M. T.	1951	51	♂	LWK4
5	N2546/02	Erlangen Universitätsklinik	Herr D. S.	1969	28	♂	LWK1/2
6	T58/89	Tübingen Universitätsklinik	Frau M. W.	1956	32	♀	LWK4/5
7	N12/90	Wien Rudofstiftung	Herr H. F.	1942	47	♂	BWK4/5
8	W 17005/93	Würzburg Universitätsklinik	Herr T. P.	1958	35	♂	LWK3/4
9	W551/91	Würzburg Universitätsklinik	Frau W. W.	1935	55	♀	Os sacrum (S1)
10	N805/04	Hamm St. Barbara	Frau A. B.	1962	41	♀	LWK4

4. Tab.: 10 Intraspinale Nervenscheidenmyoxme

## 4.1 Krankengeschichten

4.1.1 Herr W. S.

\*1926

N 445 / 95

1. Geschlecht: ♂

2. Lokalisation: BWK10

3. Alter bei Erkrankung: 68 Jahre

### 4. Stationärer Aufenthalt:

Herr W. S. wurde im Universitätsklinikum Münster in der Zeit vom 24.03.1995 bis zum 27.04.1995 in der Abteilung für Neurochirurgie stationär behandelt.

### 5. Anamnese:

Der 68-jährige Mann beklagte bereits Monate vor stationärer Einweisung eine progrediente, rechts betonte Paraparese der Beine, gürtelförmige Schmerzen in Nabelhöhe und Sensibilitätsstörungen im Bereich der unteren, rechten Extremität. Seit 1994 bestand eine Pollakisurie, die im selben Jahr durch eine transvesikale Prostatektomie vergeblich therapiert wurde. Analsphinkter- und Mastdarmfunktionen waren intakt.

### 6. Aufnahmebefund:

Der Patient präsentierte in der Aufnahme trotz Gehstütze ein unsicheres, kleinschrittiges Gangbild. Es wurde eine rechts betonte Paraparese der Beine (Kraftgrad 4-5/6), eine Hypalgesie rechtsseitig distal des Dermatoms Th10 und linksseitig distal des Dermatoms Th12 befundet. Das Babinski-Zeichen wurde rechts als positiv gewertet. Das Lasègue-Zeichen war beidseits negativ. Ansonsten hatte er regelrechte Hirnnervenfunktionen, seitengleiche mittellebhafte Muskeleigenreflexe und intakte koordinative Funktionen.

### **7. Bildgebung:**

In der Kernspintomographie kam eine intraspinal, intradural und extramedullär gelegene Raumforderung in Höhe BWK10 zur Darstellung. Das Myelon erschien vorwiegend nach links verdrängt.

### **8. Operation:**

In einer neurochirurgischen Operation im Universitätsklinikum Münster wurde am 29.03.1995 eine Laminektomie von BWK9 und BWK10, eine Hemilaminektomie der angrenzenden Bögen der BWK8 und 11 sowie eine mikrochirurgische Tumorexstirpation vorgenommen. Während der Operation wurden der obere und untere Tumorpole dargestellt und man erkannte, dass der Tumor rechtsseitig anhaftete. Teilweise war dieser mit der Arachnoidea verwachsen und verdrängte das Rückenmark nach links. Die Ansatzstelle wurde im Bereich der Wurzel Th10 beschrieben. Einzelne, kleinere Wurzelanteile zogen in die speckige Geschwulst und wurden ebenfalls resiziert.

### **9. Histologie:**

Die entfernte Geschwulst wurde in der Neuropathologie der Universitätsklinik Münster beurteilt. Die Diagnose lautete intraspinale, intradurale und extramedulläre Neurinome mit degenerativen Veränderungen im Sinne einer Verschleimung mit mikrozystischer Degeneration.

### **10. Verlauf:**

Postoperativ klagte der Patient zeitweilig über Lumbalgien, die eine konsiliarische Begutachtung in der Orthopädischen Poliklinik indizierten. Von dort wurde der Verdacht auf eine degenerativ bedingte Instabilität auf Höhe von LWK4 und 5 geäußert und zunächst konservative Therapiemaßnahmen empfohlen. Krankengymnastik unterstützte postoperativ die Rückbildung der Paraparese. Es kam zu einer deutlichen Verbesserung des Gangbildes. Zwischenzeitlich konnte ein Liquorkissen im Wundbereich durch Punktion und einen mehrtägigen Kompressionsverband zur Rückbildung gebracht werden. Bei Entlassung war kein neues neurologisches Defizit auszumachen. Die Paraparese war weiter rückläufig und der Kraftgrad lag bei 5/6. Bis

auf eine diskrete Hypalgesie im Wadenbereich beidseits konnte kein fassbares sensibles Defizit ausgemacht werden.

### **11. Telefonat:**

**am 13.05.2003**

Herr W. S. berichtete, dass es ihm sehr gut gehe und er unter keinen wesentlichen gesundheitlichen Problemen leide. Gelegentlich beklage er diffus lokalisierte Wirbelsäulenschmerzen, die er selbst aber auf sein Alter und nicht auf die Geschwulst zurückführe. Er wurde einmalig zur Exzision des Nervenscheidenmyxoms operiert und habe bisher kein Rezidiv. Sensibilitätsstörungen, Parästhesien, Paresen, Bewegungseinschränkungen oder Schmerzen wurden verneint. Herr W. S. sei nie in Behandlung wegen eines anderen Tumors oder anderer schwerwiegender Erkrankungen gewesen. Die Familienanamnese erwies sich als negativ.



**4.1.2 Herr T. M.**  
**\*1940**  
**N 184 / 90**

- 1. Geschlecht:** ♂
- 2. Lokalisation:** LWK4–S1
- 3. Alter bei Erkrankung:** 49 Jahre

**4. Stationärer Aufenthalt:**

Herr T. M. wurde in der Zeit vom 19.02.1990 bis zum 16.03.1990 im Universitätsklinikum Münster in der Abteilung für Neurochirurgie stationär behandelt, nachdem er sich zunächst vom 12.02.1990 bis 19.02.1990 im selben Haus in der Abteilung für Innere Medizin in medizinischer Betreuung befand.

**5. Anamnese:**

Bei dem Patienten traten Anfang des Jahres 1989 Schmerzen im Bereich des Steißbeins auf. Diese nahmen im Laufe der Monate zu und strahlten ins rechte Bein aus. Zusätzlich bemerkte der Patient ein Taubheitsgefühl an der Außenseite des rechten Beines bis zur Kleinzehe ausstrahlend. Trotz i. m.–Injektionen mit Antirheumatika und Kortikoiden nahmen die Beschwerden weiter zu. Im Januar 1990 bemerkte der Patient zusätzlich eine Verzögerung des Miktionsbeginns. Die letzten Wochen vor stationärer Aufnahme verbrachte Herr T. M. auf dem Rücken liegend im Bett. Durch eine Diät hatte der Patient in den letzten Monaten 11 kg an Gewicht verloren. Er berichtete, dass er bis auf ein Seminom des rechten Hodens mit Lymphknotenbeteiligung, das 1974 operiert und bestrahlt wurde, immer gesund gewesen sei.

Während der stationären Zeit auf der internistischen Station präsentierte sich der Patient in adipösem Ernährungs- und gutem Allgemeinzustand. Ansonsten waren auf internistischem Gebiet keine Auffälligkeiten erkennbar. Die Anfang 1990 bemerkte Störung der Miktion war zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme nicht mehr existent.

Ein neurologisches Konsilium wurde angeordnet. Der Zehengang war rechts nicht möglich. Paresen wurden nicht nachgewiesen. Es wurde ein nicht auslösbarer Achillessehnenreflex rechts befundet, links zeigte sich dieser abgeschwächt. Im Segment L5/S1 und S4/5 wurde eine Sensibilitätsstörung diagnostiziert. Die Liquorpunktion gestaltete sich problematisch. Zunächst wurde ein xanthochromer Liquor gewonnen, dessen Eiweißgehalt mit ca. 19 g/l deutlich erhöht war. Zellen konnten darin nicht nachgewiesen werden. Bei einer zweiten Punktion oberhalb der ersten Punktionsstelle war der Liquor klar, mit einem Eiweißgehalt von 2.660 mg/l. Bis auf 264/3 Erythrozyten war die Zellzahl darin nicht erhöht.

### **6. Aufnahmebefund:**

In der körperlichen Aufnahmeuntersuchung auf der neurochirurgischen Station wurden Druckdolenzen im unteren Bereich der Lendenwirbelsäule, Hypästhesien in den Dermatomen L5 und S1 beidseits, rechts stärker als links, und ein behinderter Zehenspitzenengang rechts diagnostiziert. Der Achillessehnenreflex war links, aber nicht rechts auslösbar und das Lasègue–Zeichen war beidseits negativ. Der Patellarsehnenreflex war beidseits auslösbar, es bestanden keine Blasen- oder Mastdarmstörungen und der übrige neurologische Status war ebenfalls unauffällig.

### **7. Bildgebung:**

Eine Computertomographie wurde 1989 von der Lendenwirbelsäule und dem kleinen Becken durchgeführt. Ein Diskusprolaps oder ein Tumor wurde darin nicht erkannt. Eine Kernspintomographie, die in einem auswärtigen Krankenhaus bereits angemeldet war, wurde wegen eines metallichten Fremdkörpers im kleinen Becken rechts nicht durchgeführt. Während des stationären Aufenthalts in der internistischen Abteilung wurde in der Abteilung für Radiologie des Universitätsklinikums Münster ein Röntgen vom Thorax durchgeführt, das keine pathologischen Befunde zeigte. Am 16.02.1990 wurde dort dann ebenfalls eine Myelographie durchgeführt. In dieser stellte sich eine intraspinale polyzystisch begrenzte Raumforderung von L4 bis nach sakral reichend dar, die die Caudafasern zur Seite drückte. Die Wurzel L5/S1 war nicht abgrenzbar.

### **8. Operation:**

Nach üblicher Aufklärung und Operationsvorbereitung erfolgte am 22.02.1990 die Operation. Es wurde ein großer Teil des Tumors im Bereich L4/5 und L5/S1 entfernt. Der Tumor war mit anliegenden Nervenfasern jedoch so stark verwachsen, dass eine totale Tumorexstirpation nicht möglich war. Die Operation verlief ohne Komplikationen.

### **9. Histologie:**

Die neuropathologische Untersuchung des Gewebes wurde in der Neuropathologie des Universitätsklinikums Münster durchgeführt. Es wurde als Myxom des Perineuriums ohne histologische Zeichen der Malignität beschrieben.

### **10. Verlauf:**

Der postoperative Verlauf gestaltete sich komplikationslos, die neurologische Situation hatte sich nicht verschlechtert. Es wurden isometrische Übungen durchgeführt, so dass der Patient am 10. postoperativen Tag mit einem Gehwagen mobilisiert werden konnte. Eine Anschlussheilbehandlung wurde beantragt. Am 16.03.1990 wurde Herr T. M. auf eigenen Wunsch nach Hause entlassen.

### **11. Telefonat:**

**am 24.10.2003**

Herr T. M. berichtete, dass es ihm sehr gut gehe. Er sei einmalig zur Exzision des Tumors operiert worden und habe bis jetzt kein Rezidiv. Sensibilitätsstörungen, Parästhesien, Paresen, Bewegungseinschränkungen oder Schmerzen beklagt der Patient nicht. Lediglich nach stundenlangem Sitzen empfinde er ein taubes, dumpfes Gefühl in Höhe des Operationsgebietes ohne Ausstrahlung. Diese Missempfindung verschwinde dann recht schnell, wenn er für wenige Minuten umhergehe. Auch bezüglich des Hodentumors, der 1974 mittels Orchiektomie und Bestrahlung therapiert wurde, habe sich kein Rezidiv entwickelt. Beim Hausarzt sei er regelmäßig zur Kontrolle und medikamentösen Einstellung einer Hypertonie und der Überwachung eines diätetisch eingestellten Diabetes mellitus Typ II. Beim Augenarzt werde er aufgrund eines Glaukoms behandelt. Die Familienanamnese blieb unauffällig.

**4.1.3 Herr S. K.**  
**\*1943**  
**E 70.611 / 96**  
**N 1885 / 01**  
**N 2203 / 01**

- 1. Geschlecht:** ♂
- 2. Lokalisation:**
1. LWK5
  2. LWK3
  3. LWK1/2
- 3. Alter bei Erkrankung:**
1. 52 Jahre
  2. 58 Jahre
  3. 58 Jahre

**4. Stationärer Aufenthalt:**

Herr S. K. wurde an drei spinalen Läsionen in der Neurochirurgischen Klinik im Clemenshospital in Münster in den Jahren 1996 und 2001 drei Mal operiert. Der damals 52-Jährige befand sich dort vom 02.09.1996 bis zum 13.09.1996 erstmals in stationärer, operativer Behandlung. Am 24.09.2001 wurde er zur zweiten Operation ins selbe Haus aufgenommen und blieb stationär bis zum 05.10.2001. Zur dritten und bislang letzten Tumorexzision befand sich der Patient vom 05.11.2001 bis zum 16.11.2001 wiederholt im Clemenshospital.

**5. Anamnese:**

Seit Dezember 1995 bestand eine progrediente Ischialgie des rechten Beines mit Ausstrahlung am seitlichen Oberschenkel bis in Höhe des Knies. Diese Ischialgie wurde seit Juli 1996 von massiven Lumbalgien begleitet, die unter pressorischen Reizen zunahmen. Der Patient beklagte zu keiner Zeit Miktions- oder Potenzstörungen. Nebenbefundlich war zu diesem Zeitpunkt bei Herrn S. K. lediglich eine allergische Bronchitis bekannt.

### **6. Aufnahmebefund:**

Bei der ersten stationären Aufnahme am 02.09.1996 präsentierte sich der Patient als wacher, bewusstseinsklarer aber depressiv wirkender Patient mit ausgeprägter Kyphose der Brustwirbelsäule. Er gab Schmerzen im lumbalen Bereich an. Der Fingerbodenabstand lag in Kniehöhe. Es konnten keine sensiblen oder motorischen Störungen nachgewiesen werden. Die Muskeleigenreflexe waren lebhaft seitengleich auslösbar mit insbesondere sehr lebhaften seitengleichen Patellarsehnenreflexen. Das Trendelenburgzeichen war unauffällig und das Babinski-Zeichen war beidseits negativ. Der übrige klinisch-neurologische Untersuchungsbefund war ebenso unauffällig. Somatosensibel evozierte Potenziale (SEP) der Nn. medianii waren seitengleich latenzgerecht, die Tibialis-SEPs beidseits mit 52 ms und 48 ms deutlich verlangsamt. Die präoperative EMG-Untersuchung der Wurzeln L4 und L5 links sowie vereinzelt auch S1 links zeigte Spontanaktivität in den entsprechenden Kennmuskeln.

Vor der zweiten Operation war der Patient vom 10.09.2001 bis zum 12.09.2001 zur präoperativen Diagnostik stationär im Clemenshospital. Klinisch-neurologisch fand man eine bereits länger bekannte L5-Parese links (Kraftgrad 4/5). Das EMG der Kennmuskulatur L3 und L4 zeigte eine dezente chronische L4-Denervierung der rechten Seite.

### **7. Bildgebung:**

Eine Kernspintomographie der Lendenwirbelsäule wurde im August 1996 in einer radiologischen Gemeinschaftspraxis in Münster durchgeführt. Sie zeigte einen 10x14 mm großen intraduralen Tumor hinter LWK5 paramedian mit Kompression der umgebenden Wurzel im Duralsack. Diese nahm intensiv Gadolinium auf, Aussparungszonen wurden am ehesten als Caudafasern gewertet. Eine 4 mm große, ebenfalls kontrastmittelaufnehmende Raumforderung auf Höhe LWK1/2 und eine 3 mm große, kontrastmittelaufnehmende Läsion in Höhe von LWK3 konnten ermittelt werden. Im Segment LWK5/S1 zeigten sich zudem eine rechts betonte dorso-mediale Bandscheibenprotrusion und eine beginnende Bandscheibendegeneration. Die Kernspintomographie des Gehirns sowie der Hals- und Brustwirbelsäule zeigte keine pathologischen Befunde. Ein Röntgen der Lendenwirbelsäule a. p. und eine

Computertomographie nach der ersten Operation waren unauffällig. Im August 2001 wurde erneut eine Kernspintomographie der Lendenwirbelsäule durchgeführt. Diese zeigte die bekannten Läsionen deutlich größenprogredient mit hochgradiger Obliteration des Spinalkanals. Die Läsion auf Höhe LWK1/2 war etwa 2 cm, die auf Höhe LWK3 etwa 1,5 cm groß. Zur präoperativen Diagnostik vor der zweiten Operation wurde stationär eine lumbale Myelographie mit anschließender Computertomographie durchgeführt, die eine Verdrängung der Nervenwurzel und des Conus nach links gezeigt hatte. In der postoperativen Computertomographie vom 08.11.2001 wurden die bisher operierten Segmente als unauffällig beschrieben. Hinter LWK3 zeigte sich die andere intraspinale kugelige Raumforderung, die leichtgradig Kontrastmittel aufnahm. Es wurde vermutet, dass es sich um ein Cauda-Neurinom handeln könnte.

### **8. Operation:**

In der ersten Operation am 03.09.1996 wurde nach vorheriger intraoperativer Reizung und Laminektomie des LWK5 der Tumor entfernt. Die zweite Operation am 25.09.2001 bestand dann in einer Teilhemilaminektomie des LWK1 und einer Laminektomie des LWK2. Die Tumorexstirpation verlief komplikationslos unter elektrophysiologischem Neuromonitoring. Am 07.11.2001 wurde Herr S. K. ein drittes Mal operiert. Es wurde eine Laminektomie des LWK 3 und die Tumorexstirpation in toto vorgenommen.

### **9. Histologie:**

Im September 1996 wurde der Tumor vom Institut für Pathologie am Clemenshospital in Münster als Neubildung beschrieben. Die gestellte Diagnose lautete Neurinom mit degenerativen Veränderungen. Im September 2001 erfolgte die Begutachtung des Tumors in der Neuropathologie des Universitätsklinikums Münster. Die Diagnose lautete Neurinom Grad I (WHO). Im November desselben Jahres wurde der dritte Tumor ebenfalls in der Neuropathologie Münster untersucht. Gestellt wurde die Diagnose Neurinom Grad I (WHO) mit Hinweis auf starke Ähnlichkeit zu Nervenscheidenmyxomen und ebenso zum entnommenen Gewebe vom 25.09.2001.

### **10. Verlauf:**

1996 wurde dokumentiert, dass postoperativ keinerlei neurologische Ausfälle befundet wurden. Die Wundheilung erfolgte primär und der Patient konnte schrittweise mit Hilfe von Physiotherapie mobilisiert werden. Eine Anschlussheilbehandlung trat der Patient am 17.09.1996 in der Dörenberg Klinik in Bad Iburg an.

Herr S. K. hatte zur Kontrolle im August 2001 eine Kernspintomographie der Lendenwirbelsäule ambulant durchführen lassen, die die bekannten Läsionen deutlich vergrößert zeigte. Vom 10.09.2001 bis zum 12.09.2001 war er zur präoperativen Diagnostik stationär im Clemenshospital. Der zweite Operationstermin wurde für den 25.09.2001 vereinbart, damit der Patient eine ausreichende Urbasongabe zur Rückenmarks- und Wurzelprotektion erhalten konnte. Bekannt waren bei dem Patienten zu diesem Zeitpunkt außerdem eine Hypokaliämie und Asthma bronchiale. Der postoperative Verlauf nach der zweiten Operation gestaltete sich weitgehend komplikationslos. Es kam lediglich zu einer passageren Störung der Darmmotilität mit Meteorismus am zweiten postoperativen Tag. Diese bildete sich nach Substitution von Kalium zurück. Unter physiotherapeutischer Anleitung wurde der Patient mobilisiert. Die abschließende neurologische Untersuchung zeigte die bekannte Zehenheberschwäche links, ferner keine pathologischen Befunde.

Nach operativer Exzision der dritten Läsion auf Höhe des LWK3 erholte sich der Patient sehr rasch und konnte unter physiotherapeutischer Anleitung allmählich remobilisiert werden. In der abschließenden neurologischen Untersuchung fand man die vorbestehende Zehenheberschwäche links, sonst keine sensomotorischen Defizite, seitengleiche Muskeleigenreflexe und keine pathologischen Reflexe. Der Patient wurde am 16.11.2001 entlassen, um am 29.11.2001 eine Anschlussheilbehandlung in der Dörenberg Klinik in Bad Iburg zu beginnen.

### **11. Telefonat:**

**am 28.10.2003**

Herr S. K. berichtete, dass es ihm sehr gut gehe und er unter keinen wesentlichen gesundheitlichen Problemen leide. Seit Januar 2002 habe er wieder gearbeitet und wolle

dies auch gern weiterhin fortführen. Er sei drei Mal zur Exzision der Nervenscheidenmyxome operiert worden und habe bisher kein Rezidiv. Im rechten Bein verspüre er gelegentlich ein Ziehen, das aber auch durch die ihm bekannten degenerierten Bandscheiben verursacht sein könne. Sensibilitätsstörungen, Parästhesien, Paresen, Bewegungseinschränkungen oder Schmerzen wurden ansonsten verneint. Herr S. K. sei nie in Behandlung wegen eines anderen Tumors oder anderer schwerwiegender Erkrankungen gewesen. Die Familienanamnese erwies sich als unauffällig.



**4.1.4 Herr M. T.**  
**\*1951**  
**N 1416 / 02**

**1. Geschlecht:** ♂

**2. Lokalisation:** LWK4

**3. Alter bei Erkrankung:** 51 Jahre

**4. Stationärer Aufenthalt:**

Der zum damaligen Zeitpunkt 51-jährige Herr M. T. befand sich in der Zeit vom 27.06.2002 bis zum 19.07.2002 in stationärer Betreuung der Neurochirurgischen Abteilung des Klinikums Meiningen.

**5. Anamnese:**

Seit etwa 7 Monaten klagte der Patient über progrediente Ischialgien mit Ausstrahlung ins rechte Bein, dem Dermatome L4 folgend. Begleitet wurden diese Ischialgien von Taubheit des Beines und Schwäche beim Treppensteigen. Ambulant wurde der Patient in der angegliederten, nephrologischen Klinik aufgrund von Protein- und Erythrozyturie behandelt. Er beklagte zu keiner Zeit Miktions- oder Potenzstörungen. In der Anamnese berichtete der Patient über Sprue, die im Dezember des vorigen Jahres diagnostiziert wurde. Nach Umstellung auf glutenfreie Kost kam es zu massiver Besserung seines Befindens. Seit 3 Jahren wurde bis dato eine Neurodermitis behandelt.

**6. Aufnahmebefund:**

Im neurologischen Aufnahmebefund wird Herr M. T. als sehr schlanker Patient in relativ gutem Allgemeinzustand beschrieben. Er präsentierte ein rechtsseitig leicht humpelndes Gangbild, eine Schwäche der Fuß- und Zehenhebung rechts (Kraftgrad 4/6) mit Einschränkung des Hackenstandes. Die Beweglichkeit der Lendenwirbelsäule war reduziert, der Femoralisdehnungsschmerz beidseits positiv. Weiterhin gab der Patient eine Hypästhesie und Algesie im Bereich des gesamten Dermatoms L4/5 rechts an. Der

Patellarsehnenreflex war rechts nicht auslösbar, der Achillessehnenreflex fehlte beidseits. Herr M. T. zeigte die typischen Hautveränderungen der Neurodermitis insbesondere an beiden Fußinnenknöcheln, die akute Entzündungszeichen aufwiesen.

### **7. Bildgebung:**

Eine auswärts durchgeführte Computertomographie der Lendenwirbelsäule ca. 2 Monate vor stationärer Aufnahme erschien unauffällig. Im Kernspintogramm, durchgeführt am Klinikum Meiningen, konnte ein intraspinaler Tumor in Höhe von LWK4 nachgewiesen werden. Dieser war scharf begrenzt, füllte den Spinalkanal weitgehend aus und zeigte eine homogene Kontrastmittelaufnahme. Er schien intradural zu liegen und den Verlauf der Cauda equina massiv nach links dorsolateral zu verlagern.

### **8. Operation:**

Aufgrund des Befundes der Kernspintomographie und der progredienten Beschwerdesymptomatik wurde die Indikation gestellt, die Raumforderung operativ zu entfernen. Am 10.07.2002 wurde die Exstirpation des intraduralen Tumors über eine Hemilaminectomie in Höhe von LWK4 rechts vorgenommen. Während der Operation wurde die intradurale Raumforderung dargestellt. Diese verdrängte von ventral die Cauda equina nach dorsal und links paramedian und füllte den Spinalkanal maßgeblich aus. Das Tumorgewebe gestaltete sich grau-weißlich, sehr weich und teilweise zystisch-regressiv verändert. Es zeigte sich, dass der Tumor von zwei Cauda equina Filamenten ausging, die diffus in den Tumor einstrahlten.

### **9. Histologie:**

Der Tumor wurde in der Neuropathologie des Universitätsklinikums Münster beurteilt und die Diagnose Nervenscheidenmyxom gestellt.

### **10. Verlauf:**

Der postoperative Verlauf gestaltete sich weitgehend komplikationslos. Herr M. T. gab die heftigen präoperativen Femoralgien bereits unmittelbar postoperativ als behoben an. Er konnte zeitgerecht am zweiten postoperativen Tag remobilisiert werden. Ein gegen Abschluss der Wundheilung entstandenes subkutanes Flüssigkeitskissen, das am

ehesten einem Serom entsprach, wurde einmal punktiert. Zur Linderung von Nervenschmerzen wurde postoperativ eine Neurontinmedikation angesetzt, die ausgeschlichen wurde. Aufgrund auffälliger Blutdruckwerte wurde von internistischer Seite eine antihypertensive Therapie angesetzt, die der Patient sehr gut vertrug. Die neurologische Abschlussuntersuchung ergab, dass der Patient die Beinschmerzen als vollständig behoben wahrnahm. Sichere neurologische Defizite fand man nicht, der Reflexstatus war unverändert. Ein subkutanes Flüssigkeitskissen im Bereich der sonst unauffällig abgeheilten Wunde entstand ein zweites Mal und sollte durch einen Kontrolltermin weiter beobachtet werden. Herr M. T. wurde am 19.07.2002 in hausärztliche Betreuung entlassen. Ihm wurde empfohlen, sich ca. 10 Wochen körperlich zu schonen; bei Bedarf sollten physiotherapeutische Maßnahmen, lokale Wärmeanwendungen oder medizinische Bäder verordnet werden.

Im Frühjahr 2003 stellte sich der Patient erneut im Klinikum Meiningen vor. Er berichtete, dass er sich weitgehend beschwerdefrei fühle. Sporadisch bemerke er Verspannungen im Bereich der Narbe. Mögliche Schmerzausstrahlungen in das rechte Bein wurden von ihm nicht bestätigt. Klinisch imponierte eine deutliche Streckfehlhaltung mit sehr ausgeprägtem Hartspann der thorakolumbalen Streckmuskulatur. Der Finger-Boden-Abstand lag bei 40 cm. Die Narbe erschien reizlos, ein neurologisches Defizit konnte nicht nachgewiesen werden.

### **11. Telefonat:**

**am 27.06.2003**

Herr M. T. berichtete, dass es ihm insgesamt recht gut gehe. Er wurde einmalig zur Exzision des Nervenscheidenmyxoms operiert und habe bisher kein Rezidiv. Sensibilitätsstörungen, Parästhesien, Paresen, Bewegungseinschränkungen oder Schmerzen wurden verneint. Herr M. T. sei nie in Behandlung wegen eines anderen Tumors gewesen. Eine seit fünf Jahren bekannte Neurodermitis sei seit der Diagnose Sprue und entsprechender diätetischer Maßnahmen deutlich reduziert, jedoch seien weiterhin Hände, Rumpf und Gesicht großflächig betroffen und bereiteten entsprechende Probleme. Die Familienanamnese blieb bis zu den Großeltern unauffällig.

**4.1.5 Herr D. S.**  
**\*1969**  
**N 2546 / 02**

- 1. Geschlecht:** ♂
- 2. Lokalisation:** LWK1/2
- 3. Alter bei Erkrankung:** 28 Jahre

**4. Stationärer Aufenthalt:**

Der damals 28 Jahre alte Herr D. S. befand sich vom 12.02.1998 bis zum 25.02.1998 in stationärer Behandlung der neurochirurgischen Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg.

**5. Anamnese:**

Im Juni 1997 traten bei dem Patienten Schmerzen im Bereich des rechten Knies sowie der rechten Hüfte auf. Der Patient war als Waldarbeiter tätig und anamnestisch lagen einige Zeckenbisse vor. Es erfolgte eine monatelange Behandlung mit Verdacht auf Borreliose, da der Borrelientiter erhöht war. Unter Antibiose kam es kurzzeitig zu einer Besserung der Symptomatik. Intermittierend aufgetretene Schmerzen im Bereich der linken Hüfte wurden in Zusammenhang mit einer bekannten Hüftdysplasie links und Beinverkürzung rechts gewertet. Zwei Wochen vor Aufnahme traten erneut starke Schmerzen im Bereich des rechten Beines auf. Der Patient war nicht mehr in der Lage zu laufen bzw. aufzutreten. Seit vier Tagen vor Aufnahme bestand zusätzlich eine neurogene Blasenstörung im Sinne eines Harnverhalts, er beklagte aber keine Erektionsstörungen. Am 11.02.1998 erfolgte zunächst die Aufnahme des Patienten ins Bezirkskrankenhaus Ansbach. Dort zeigte sich in der Kernspintomographie der Lendenwirbelsäule ein 2,5 x 1,5 cm großer intraspinal und intradural liegender raumfordernder Prozeß in Höhe von LWK1/2. Es erfolgte die Verlegung des Patienten ins Universitätsklinikum Erlangen.

#### **6. Aufnahmebefund:**

Der Patient war schmerzbedingt nicht in der Lage, selbständig zu stehen bzw. einige Schritte zu laufen. Motorische sowie sensible Defizite waren soweit nicht nachweisbar, die Muskeleigenreflexe seitengleich auslösbar. Pyramidenbahnzeichen bzw. Zeichen für eine Paraspastik fanden sich nicht. Weiterhin bestand eine Klopfdolenz im Bereich der oberen Lendenwirbelsäule. Die Restharmenge betrug 200 ml.

#### **7. Bildgebung:**

Im Bezirkskrankenhaus Ansbach wurde eine Kernspintomographie der Lendenwirbelsäule durchgeführt, welche einen 2,5 x 1,5 cm großen intraspinal und intradural liegenden, raumfordernden Prozess in Höhe von LWK1/2 zeigte.

#### **8. Operation:**

In einer Operation am 12.02.1998 erfolgte nach Laminektomie von LWK2 und teilweise von LWK1 die Eröffnung der Dura. Es zeigte sich ein ventral sitzender Tumor, der durch die Caudafasern vollständig bedeckt war. Nach intrakapsulärer Verkleinerung erfolgte die komplette Resektion des Tumors, in dessen Kapsel sich Nervenfasern verloren. Der distale Nervenanteil war in unmittelbarer Nachbarschaft des Tumors deutlich knotig verändert und aufgetrieben. Der Tumor konnte vollständig entfernt werden.

#### **9. Histologie:**

Untersucht wurde der Tumor in der Neuropathologie Erlangen. Die gestellte Diagnose lautete Neurothekeom.

#### **10. Verlauf:**

Der postoperative Verlauf gestaltete sich komplikationslos. Die präoperativ bestandenen starken Schmerzen bildeten sich rasch zurück. Die Ultraschalluntersuchung der Blase ergab keinen Hinweis mehr auf Restharn. Herr D. S. wurde zur Anschlussheilbehandlung in der Klinik Bavaria in Bad Kissingen behandelt.

In einer Wiedervorstellung am 26.05.1998 berichtete Herr D. S., dass die ausstrahlenden Schmerzen und die Blasenstörung vollständig zurückgebildet seien. Nach wie vor bestünden die bekannten Schmerzen im Bereich der linken Hüfte bei Hüftdysplasie links und Beinverkürzung rechts, die durch eine Schuhsohlenerhöhung ausgeglichen wurde. Sporadisch beklagte er Schmerzen paravertebral rechts. Bei der neurologischen Untersuchung fanden sich allseits gesteigerte Muskeleigenreflexe, jedoch seitengleich und ohne pathologische Fremdre reflexe. Motorische Paresen bestanden nicht. Krankengymnastische Übungen sollten fortgeführt werden.

Wie verabredet kam er im September 1998 mit den Bildern einer neuen Kernspintomographie zur Kontrolle in die Klinik. Diese zeigte einen typischen postoperativen Normalbefund und keine pathologische Anreicherung nach Kontrastmittelgabe. In der körperlichen Untersuchung wies er keine Veränderungen zum Befund vom Mai 1998 auf.

Im Februar 1999 berichtete Herr D. S. über gelegentlich auftretende krampfartige Schmerzen im Bereich des dorsalen rechten Unterschenkels. Lumbago, Blasenstörungen, Sensibilitätsstörungen, motorische und sensible Defizite beklagte er nicht. In einer erneuten Kernspintomographie der Lendenwirbelsäule fanden sich keine Hinweise auf einen Resttumor bzw. ein Rezidiv und keine pathologische Anreicherung nach Kontrastmittelgabe.

Am 20.07.2000 fand eine weitere Kontrolluntersuchung statt. Der Patient berichtete wieder über die bekannten Hüftschmerzen links. Er gab an, dass die Schmerzen insbesondere bei längerem Stehen und langsamen Gehen aufgetreten seien, eine Schmerzausstrahlung bestünde nicht. Er mache regelmäßig Krankengymnastik und nehme keine Medikamente ein. Bei Rotation der linken Hüfte gab der Patient bei Außenrotation Schmerzen an, die jedoch in Zusammenhang mit der Hüftdysplasie bewertet wurden. Weiterhin wurden bei der Untersuchung reizlose Narbenverhältnisse beurteilt. Die Beweglichkeit der Wirbelsäule war frei. Das Lasègue-Zeichen war beidseits negativ, Patellarsehnenreflex und Achillessehnenreflex waren seitengleich lebhaft. Sensibilitätsstörungen konnten nicht objektiviert werden. In einer

Kernspintomographie vom 10.07.2000 fand sich in Höhe von LWK1/2 eine Aufhellung, die dem ehemaligen Tumorbereich entspricht. Hinweise für eine spinale Beteiligung lagen nicht vor, es bestanden keine neurologischen Ausfälle und auch keine Anzeichen für einen Rest- bzw. Rezidivtumor.

### **11. Telefonat:**

**am 06.11.2003**

Herr D. S. berichtete, dass es ihm im Allgemeinen recht gut gehe. Er wurde einmalig zur Exzision des Nervenscheidenmyxoms operiert und hatte bisher kein Rezidiv. Sensibilitätsstörungen, Parästhesien, Paresen, Bewegungseinschränkungen oder Schmerzen wurden verneint. Im Bereich des linken Beckens und der Hüfte seien immer wieder die bekannten Schmerzen aufgetreten. Eine Belastungsabhängigkeit könne er nicht erkennen. Orthopädische und neurologische Untersuchungen, unter anderem auch die Kernspintomographien, gaben keinen Hinweis auf ein Rezidiv. Herr D. S. sei nie in Behandlung wegen eines anderen Tumors gewesen. Neben der bekannten Hüftdysplasie links und der Beinverkürzung rechts habe er keine wesentlichen gesundheitlichen Probleme. Die Familienanamnese blieb unauffällig.

**4.1.6**        **Frau M. W.**  
                  **\*1956**  
                  **T 58 / 89**

**1. Geschlecht:**                    ♀

**2. Lokalisation:**                LWK4/5

**3. Alter bei Erkrankung:**    32 Jahre

**4. Stationärer Aufenthalt:**

Frau M. W. wurde vom 09.01.1989 bis zum 17.01.1989 im Universitätsklinikum Tübingen in der Abteilung für Neurochirurgie stationär behandelt.

**5. Anamnese:**

Bei erhöhten Borrelia-titern klagte die Patientin seit September 1987 über ischialgiforme Schmerzen mit Ausstrahlung entsprechend des Dermatoms S1 links, die unter antibiotischer Therapie keine Besserung zeigten.

**6. Aufnahmebefund:**

Bei Aufnahme der damals 31-jährigen Patientin befand sich diese in gutem Allgemein- und Ernährungszustand. Sie zeigte sich bewusstseinsklar und allseits orientiert. Der internistische Befund erwies sich bis auf eine Struma nodosa Grad I als unauffällig. In der neurologischen Untersuchung zeigte sich das Lasègue-Zeichen links endgradig positiv. Es konnte eine diskrete Hypalgesie im Dermatome S1 links festgestellt werden. Weiterhin wurde ein unauffälliger Lokalstatus erhoben, der Finger-Boden-Abstand lag bei 20 cm, die Muskeleigenreflexe konnten seitengleich mittel lebhaft ausgelöst werden, Paresen und Atrophien waren nicht erkennbar. Der übrige neurologische Befund wurde als unauffällig beurteilt.



### **7. Bildgebung:**

In der Kernspintomographie stellte sich eine glatt begrenzte, ca. 3 x 2 cm messende Raumforderung in Höhe LWK4/5 dar. Auf den T2 gewichteten Aufnahmen zeigte sich der Tumor zentral signalarm. In der Myelographie war eine glatte, ovale Geschwulst mit etwas höckeriger Begrenzung erkennbar, die zu einem subtotalen Kontrastmittelstopp führte. Der Tumor verdrängte die lumbalen Wurzeln ohne Seitbevorzugung. Begleitende knöcherne Veränderungen waren nicht erkennbar. Der Verdacht auf ein Ependymom des Filum terminale wurde gestellt.

### **8. Operation:**

Am 12.01.1989 wurde der Tumor nach Laminektomie der LWK4 und 5 entfernt. Dabei konnte die linke Wurzel L5 nicht verschont bleiben, da diese proximal im Tumor aufging. Auch der distale Verlauf dieser Wurzel aus dem Tumor war darstellbar, sodass die Wurzel proximal und distal koaguliert und durchtrennt werden musste.

### **9. Histologie:**

Die Neuropathologische Begutachtung fand im Institut für Hirnforschung der Universität Tübingen statt. Die Geschwulst wurde als benigner myxoider Nervenscheidentumor diagnostiziert.

### **10. Verlauf:**

Postoperativ war die Patientin sofort schmerzfrei. Die Wunde heilte bis zum Entlassungstag reizlos und primär; die Patientin konnte problemlos mobilisiert werden. Der Fersengang war links nicht möglich, es bestand eine Großzehenheberparese links vom Kraftgrad 3/6. Außerdem konnten Hypästhesien und Hypalgesien im Dermatome L5 links nachgewiesen werden, diskret auch in S1. Der Tibialis-Posterior-Reflex erwies sich links als abgeschwächt, Patellarsehnenreflex und Achillessehnenreflex waren seitengleich mittel lebhaft auslösbar. Weitere neurologische Ausfälle bestanden nicht.

### **11. Telefonat:**

Frau M. W. konnte nicht ausfindig gemacht werden.

**4.1.7 Herr H. F.**  
**\*1942**  
**N 12 / 90**

- 1. Geschlecht:** ♂
- 2. Lokalisation:** BWK4/5
- 3. Alter bei Erkrankung:** 47 Jahre

**4. Stationärer Aufenthalt:**

In der Zeit vom 11.01.1990 bis zum 22.01.1990 befand sich Herr H. F. in stationärer neurochirurgischer Behandlung des Rudolfspitals in Wien.

**5. Anamnese:**

Der Patient befand sich seit Ende 1989 in ambulanter neurologischer Behandlung im Wilhelminenspital in Wien. Dort wurde dokumentiert, dass seit einem Jahr radikulär anmutende Schmerzen dem Segment Th5 links entsprechend auftraten. Seit Oktober 1989 empfand der Patient eine deutliche Zunahme der Schmerzsymptomatik insbesondere beim Bücken, Husten und Pressen. Im Januar 1990 beklagte er zusätzlich Schwäche und Ungeschicklichkeit beim Gehen, v. a. das linke Bein war betroffen. Parästhesien beklagte er vornehmlich am rechten Bein. Am 11.01.1990 zeigte der Patient in einer körperlichen Kontrolluntersuchung Muskeleigenreflexe, die an den unteren Extremitäten beidseits viel brüsker als an den oberen Extremitäten waren. Das Babinski - Zeichen war links positiv, ebenso konnte eine diskrete Schwäche des linken Beins ausgemacht werden. Rechts zeigten sich deutliche Hypästhesien für Schmerz und Temperatur bis auf Höhe Th10. Der Gang war links mäßig paretisch und spastisch. Miktions- oder Potenzstörungen wurden nicht angegeben. Die Beschwerdesymptomatik hatte sich insofern verschlechtert, als dass eine Brown-Séquard-artige inkomplette Querschnittsymptomatik links ab etwa Th10 aufgetreten war. Der Patient wurde daher vom Wilhelminenspital zur deszendierenden Myelographie und eventueller chirurgischer Intervention an das Rudolfspital überwiesen. Seit Anfang 1989 klagte

Herr H. F. zusätzlich über Schmerzen in der Regiona scapularis sinister. Aufgrund dieser Schmerzen wurde er in der internistischen Abteilung des Evangelischen Krankenhauses der Stadt Wien vom 13.11.1989 bis zum 15.11.1989 stationär aufgenommen. Anamnestisch waren bekannt: Appendektomie, Tonsillektomie und Spontanpneumothorax 1972, polypöse Sinusitis 1992 und eine Ganglien-Operation des rechten und linken Handgelenks 1962 und 1963.

### **6. Aufnahmebefund:**

Im Rudolfspital in Wien wurde der neurologische Status bei Aufnahme als regelrecht befundet.

### **7. Bildgebung:**

Die im Rudolfspital durchgeführte Myelographie bestätigte einen kompletten Stopp im Bereich der mittleren Brustwirbelsäule. Ein mitgebrachtes Röntgen der Brustwirbelsäule wurde ohne pathologischen Befund bewertet. Auch eine spinale Computertomographie der Segmente Th5–7 ergab keine Auffälligkeiten.

### **8. Operation:**

Am 15.01.1990 wurde ein intraduraler Tumor in Höhe von BWK4/5 exzidiert. Das epidurale Fett schien reduziert im Sinne einer chronischen Raumforderung, die Dura vorgewölbt, linksseitig mit lateralen Verklebungen. Der Tumor zeigte sich makroskopisch etwa kirschgroß, kugelig als grau-weißliches, weiches Gewebe. Er war scharf begrenzt, gut vaskularisiert und stark mit dem Myelon verklebt.

### **9. Histologie:**

Beurteilt wurde die Geschwulst in der Neuropathologie Wien–Lainz. Sie wurde als Neurothekom diagnostiziert.

### **10. Verlauf:**

Der postoperative Verlauf gestaltete sich komplikationslos. Am 09.06.2000 kam der Patient zur ambulanten neurochirurgischen Kontrolluntersuchung ins Rudolfstift. Seit etwa einem Jahr beklagte der Patient belastungsabhängig lokale Schmerzen. Zusätzlich

zeigte sich ein temporäres Zittern der oberen, linken Extremität. In der Kernspintomographie war kein Hinweis auf ein Tumorrezidiv im Bereich der Brustwirbelsäule und auch zervikal keine Raumforderung oder Kompression als Ursache der Beschwerden erkennbar. Von neurochirurgischer Seite wurde daher eine konservative Therapie bezüglich der vertebrogenen Schmerzen und eine neurologische Untersuchung angesichts des Zitterns empfohlen. Ein EEG vom 29.06.2000 zeigte geringe Unregelmäßigkeiten, teils indifferent, teils verdächtig auf medikamentöse Effekte; gravierende lokale Funktionsstörungen ließen sich nicht nachweisen. In der Sonographie der extrazerebralen hirnersorgenden Arterien war ein wandstarres Gefäßsystem mit deutlich arteriosklerotischen Gefäßwandinlagerungen ohne hämodynamisch relevante Stenosierungen der Karotiden oder Vertebralarterien befundet worden.

Im Februar 2001 überwies die Hausärztin den Patienten an einen niedergelassenen Facharzt für Neurologie und Psychiatrie in Wien. Er diagnostizierte allgemein lebhaftere Eigenreflexe, Intentionstremor der Hände (links stärker als rechts) und Dupuytrenkontrakturen an beiden Ringfingern. Außerdem dokumentierte er einen Haltetremor bei Facies rubor und erhöhten Leberwerten, die mit einem erhöhten Alkoholkonsum vereinbar wären. Der Patient verneinte dies allerdings vehement. Darüber hinaus stellte er keine neurologischen Auffälligkeiten fest.

Aufgrund der beklagten Belastungsdyspnoe konsultierte Herr H. F. im November 2001 einen Lungenfacharzt. Dieser diagnostizierte keine organische Lungenerkrankung und empfahl eine sedierende, antidepressive Therapie.

### **11. Telefonat: am 13.05.2003**

Herr H. F. beklagte, dass es ihm keineswegs gut gehe. Er wurde einmalig zur Exzision des Nervenscheidenmyxoms operiert und habe bisher kein Rezidiv. Sensibilitätsstörungen habe er punktuell im Narbenbereich, der sich dann dumpf anfühle. Abgesehen von dieser lokalen Symptomatik leide er außerdem bei Wetterumschwung erheblich an Luftnot und könne dann kaum noch gehen. Er beklagte

ein durch körperliche Anstrengung verstärktes Zittern der linken Hand. Paresen, Bewegungseinschränkungen oder Schmerzen wurden verneint. Ein Tumor mit anderer Lokalisation sei bisher nicht auffällig geworden. Die Familienanamnese ist in Bezug auf Krebserkrankungen auffällig gewesen, denn seine Mutter sei an einem Mammakarzinom erkrankt gewesen und sein Vater an Prostatakrebs.

**4.1.8 Herr T. P.**  
**\*1958**  
**W 17005 / 93**

- 1. Geschlecht:** ♂
- 2. Lokalisation:** LWK3/4
- 3. Alter bei Erkrankung:** 35 Jahre

**4. Stationärer Aufenthalt:**

Herr T. P. befand sich in der Zeit vom 27.07.1993 bis zum 05.08.1993 in stationärer Behandlung der neurochirurgischen Abteilung des Universitätsklinikums Würzburg.

**5. Anamnese:**

Der Patient hatte seit mehreren Monaten an Intensität zunehmende, vorwiegend nächtliche Rückenschmerzen, teilweise mit Ausstrahlung in den ventro-lateralen Oberschenkel links. Er konnte durch Pressmechanismen eine Schmerzverstärkung bewirken. Überdies nahm er ein passageres Schwächegefühl im linken Bein wahr. Er beklagte keine Blasen- oder Mastdarmstörungen.

**6. Aufnahmebefund:**

Mit Ausnahme des Schmerzsyndroms konnte bei Aufnahme ein unauffälliger neurologischer Status erhoben werden. In der Elektrophysiologie fand man bei den motorisch evozierten Potentialen eine Leitungsverzögerung zum linken Musculus adductus magnus. Die Leitungsgeschwindigkeit zum Musculus quadriceps femoris war ohne pathologischen Befund.

**7. Bildgebung:**

In der ambulant durchgeführten Kernspintomographie ließen sich zwei Läsionen darstellen. Die größere befand sich auf Höhe LWK3/4 mit einer kranio-kaudalen Länge von 1,9 cm und einer transversalen Länge von 1,6 cm. Die kleinere Läsion befand sich

auf Höhe LWK2 und wies einen Durchmesser von 4 mm auf. Ansonsten zeigte sich eine altersentsprechende, unauffällige Bildgebung.

### **8. Operation:**

Am 29.07.1993 wurde der Patient aufgrund der progredienten Beschwerden operiert. Es wurde eine Hemilaminektomie des LWK4 vorgenommen. Während der Operation zeigte sich subarachnoidal ein pendelnder, ca. 2,5 cm langer, 1,5 cm breiter und 1,5 cm tiefer Tumor, der die Caudafasern nach ventral verdrängt hatte. Einige Fasern der vierten Lumbalwurzel verloren sich im Tumor.

### **9. Histologie:**

Die neuropathologische Untersuchung des intraspinalen und intraduralen Tumors fand im Institut für Neuropathologie der Universität Würzburg statt. Im Schnellschnitt wurde der Tumor zunächst als Neurinom diagnostiziert. Später wurde dann aber die Diagnose Neurothekeom (Nervenscheidenmyxom) gestellt.

### **10. Verlauf:**

Der postoperative Verlauf gestaltete sich komplikationslos. Die lumboischialgiformen Beschwerden besserten sich; zur Mobilisation erhielt der Patient krankengymnastische Übungen und Bewegungsbäder. Der neurologische Status war nach wie vor unauffällig. Die Wundheilung verlief reizlos. Die postoperative Kontrolle der Lendenwirbelsäule ergab einen regelrechten Befund. Die routinemäßig kontrollierten Laborparameter ergaben keine Auffälligkeiten.

Herr T. P. befand sich in der Zeit vom 11.08.1993 bis zum 18.08.1993 aufgrund einer postoperativen Liquorfistel erneut in stationärer Behandlung der neurochirurgischen Abteilung des Universitätsklinikums Würzburg. Im Laufe von mehreren Tagen hatte sich ein prall gespanntes Liquorpolster im Wundbereich entwickelt. Dies gab Anlass, in einer Operation am 11.08.1993 eine Wundrevision mit erneuter Duraplastik vorzunehmen. Unmittelbar postoperativ war noch Liquorfluss nachweisbar, welcher jedoch im Laufe der viertägigen postoperativen Bettruhe vollständig sistierte. Stufenweise konnte der Patient problemlos mobilisiert werden. Bei der Entlassung war

noch ein feines, fluktuierendes Liquorpolster tastbar, ansonsten waren die Wundverhältnisse reizlos. Der Patient zeigte keine neurologischen Defizite, lediglich eine diskrete Schmerzausstrahlung entsprechend der Dermatome L3/L4 links wurde dokumentiert. Die routinemäßig durchgeführten Laborkontrollen zeigten ebenfalls keine Auffälligkeiten, insbesondere wurden keine Entzündungszeichen nachgewiesen. Der Patient befand sich anschließend zur Rehabilitation in der Klinik Hohenlohe, Bad Mergentheim.

Bei der ambulanten Vorstellung am 23.09.1993 berichtete Herr T. P. über ein leichtes Ziehen medial am linken Oberschenkel, jetzt im Gegensatz zum Status vor Operation mehr medial. Außerdem habe er noch Beschwerden im Gesäß und Hüftkopfbereich links. Die Schmerzen seien belastungsunabhängig und würden v. a. beim Autofahren auftreten. Wasserlassen und Stuhlgang seien ohne pathologischen Befund gewesen. Husten, Niesen und Pressen hätten zu keiner Schmerzverstärkung geführt. Gefühlsstörungen oder Lähmungen seien nicht aufgetreten. Im Untersuchungsbefund waren keine groben Auffälligkeiten feststellbar. Lediglich die Valleix'schen Druckpunkte waren linksseitig leicht schmerzhaft tastbar, insbesondere mit Schmerzverstärkung bei Palpation im Bereich des linken Ileosakralgelenks. Das Lasègue-Zeichen zeigte sich rechts endgradig positiv, links bei 60° positiv mit fraglicher Verstärkung durch Dorsalflexion des Fußes im Sinne des Bragrad-Gowers-Zeichens. Das umgekehrte Lasègue-Zeichen war beidseits negativ. Der Finger-Boden-Abstand lag beidseits ungefähr auf Kniehöhe. Aufgrund der zweiten kleinen Läsion auf Höhe LWK2/3 wurde eine ¼ jährliche kernspintomographische Kontrolle empfohlen.

Am 11.05.1994 stellte sich der Patient erneut in der Privatambulanz vor. Er berichtete wieder über leichtes Ziehen im Oberschenkelbereich links medial. Diese Dysästhesien würden vom Bereich der Lendenwirbelsäule über das linke Gesäß und den linken Hüftkopfbereich bis an die mediale Seite des linken Oberschenkels ziehen. Die Schmerzen wurden als nicht lageabhängig angegeben und konnten durch Pressmechanismen nicht verstärkt werden. Weiterhin berichtete der Patient über gelegentliche Lumbalgien, klagte aber nicht über Blasen- oder Mastdarmstörungen. Herr T. P. gab an, eine Progredienz der Schmerzen wahrgenommen zu haben. Der



neurologische Befund war bis auf ein fragliches linksseitiges Lasègue-Zeichen vollkommen regelrecht. Zu diesem Zeitpunkt wurde von einer Operation abgeraten, da die momentanen Beschwerden nicht mit dem kleinen, in der Kernspintomographie sichtbaren Befund, übereingebracht werden konnten. Halbjährige kernspintomographische Kontrollen mit entsprechender Vorstellung im ambulanten Zentrum wurden empfohlen.

### **11. Telefonat:**

**am 29.07.2003**

Herr T. P. berichtete, dass es ihm sehr gut gehe und er seit der Operation keine Schmerzen mehr habe. Er wurde einmalig zur Exzision des Nervenscheidenmyxoms operiert und habe bisher kein Rezidiv. Neurologische Ausfälle wie Sensibilitätsstörungen, Parästhesien, Paresen, Bewegungseinschränkungen oder Schmerzen wurden verneint. Herr T. P. sei nie in Behandlung wegen eines anderen Tumors oder anderer schwerwiegender Erkrankungen gewesen. Die Familienanamnese erwies sich als unauffällig.

**4.1.9 Frau W. W.**  
**\*1935**  
**W 551 / 91**

**1. Geschlecht:** ♀

**2. Lokalisation:** S1

**3. Alter bei Erkrankung:** 55 Jahre

**4. Stationärer Aufenthalt:**

Frau W. W. stellte sich in der Neurochirurgischen Universitätsklinik Würzburg am 16.10.1990 zunächst ambulant vor und befand sich dann vom 02.01.1991 bis zum 17.01.1991 in stationärer Behandlung.

**5. Anamnese:**

Die Patientin klagte seit ca. drei Jahren über wechselnde Lumboischialgien links mit Schmerzausstrahlung über die Oberschenkelaußenseite in die linke Wade. Ohne Belastungsabhängigkeit habe sie seit September 1990 insbesondere nachts unter akuter Schmerzzunahme gelitten. Intermittierend erschien ihr die linke Wade taub, Lähmungen und Blasen- oder Mastdarmstörungen habe sie nicht bemerkt. Da anamnestisch und klinisch das Vorliegen einer Hyperthyreose nicht auszuschließen war, wurde zusätzlich eine Schilddrüsendiagnostik eingeleitet: Der FT4-Spiegel war leicht erhöht bei normalem FT3, der TSH-Basalspiegel der Patientin war supprimiert. Weitergehende Diagnostik wurde eingeleitet, um eine Schilddrüsenautonomie auszuschließen.

**6. Aufnahmebefund:**

Bei der Gangprobe waren Zehenspitzen- und Hackengang beidseits gut möglich, Stuhlsteigen links diskret geschwächt. Die Lendenwirbelsäule war wenig druck- und klopfdolent; der Finger-Boden-Abstand betrug 10 cm. Die Überprüfung der Valleix'schen Druckpunkte fiel links positiv aus. Ebenso zeigte sich links das

Lasègue-Zeichen endgradig positiv. Bei der Überprüfung der Sensibilität fand man eine Hypästhesie des dorsalen Unterschenkels links. In der Motorik konnten keine Defizite festgestellt werden. Der linke Achillessehnenreflex war im Seitenvergleich abgeschwächt bei ansonsten seitengleichen, gut auslösbaren Muskeleigenreflexen. Zeichen einer Pyramidenbahnschädigung konnten nicht diagnostiziert werden. Der elektrophysiologische Befund objektiviert schließlich noch eine chronische L5/S1-Denervierung.

### **7. Bildgebung:**

Im Computertomogramm zeigte sich auf Höhe LWK5/S1 eine linksseitige intraforaminal nach cranial reichende Raumforderung. Es konnte in der Bildgebung aber nicht zwischen Neurinom, älterem sequestrierten Discusprolaps oder einer Wurzeltaschenanomalie unterschieden werden. In der Kernspintomographie zeigte sich dann die Raumforderung mit direktem Kontakt zur Wurzel L5 links und großem, intraspinalem Tumoranteil. Sie wurde als intraspinales, intraforaminales Sanduhrneurinom bewertet.

### **8. Operation:**

In einer Operation am 09.01.1991 wurden eine Laminektomie von LWK5 und eine Exstirpation des intra- und extraduralen Anteils des linksseitigen Wurzelneurinoms durchgeführt. Der Tumor ging von der Wurzel L5 links aus, welche sich in diesem verlor.

### **9. Histologie:**

Im Pathologischen Institut der Universität Würzburg fand die Diagnostik des Tumors statt. Im Schnellschnitt wurde die Verdachtsdiagnose Neurinom gestellt, ein Meningeom konnte jedoch nicht sicher ausgeschlossen werden. Die Diagnose lautete letztlich Nervenscheidenmyxom (Neurothekeom).

### **10. Verlauf:**

Der postoperative Verlauf gestaltete sich komplikationslos. Frau W. W. erreichte eine deutliche Beschwerdebesserung, aus neurologischer Sicht zeigten sich keine

Ausfälle. Die Wunde heilte primär. Entsprechende Schonung, krankengymnastische Übungen und Wiedervorstellungen in der Poliklinik wurden empfohlen.

Am 25.02.1991 kam Frau W. W. erstmalig zur Kontrolluntersuchung in die Universitätsklinik Würzburg. Sie war weitgehend beschwerdefrei, die Narbenverhältnisse waren reizlos und nicht druckdolent. Der Achillessehnenreflex fehlte links. Motorik, Sensibilität, Muskeleigenreflexe, Blasen- und Mastdarmfunktion sowie das Gangbild waren unauffällig.

### **11. Telefonat:**

**am 15.05.2003**

Frau W. W. berichtete, dass es ihr in Bezug auf das Nervenscheidenmyxom sehr gut gehe. Sie wurde einmalig zur Exzision des Nervenscheidenmyxoms operiert und habe bisher kein Rezidiv. Sensibilitätsstörungen, Parästhesien, Paresen, Bewegungseinschränkungen oder Schmerzen wurden verneint. 1995 wurde der Magen aufgrund eines Karzinoms reziziert. Metastasen in der Bauchhöhle mussten mehrmals entfernt werden und seit 1999 seien auch Lebermetastasen bekannt. Die Schilddrüse wurde schon kurzzeitig nach dem Nervenscheidenmyxom entfernt, erwies sich aber nicht als maligne, sondern als entzündlich verändert. Nachdem ihr die Schulmediziner keine Zuversicht geben konnten und keine Therapien mehr für sinnvoll hielten, lasse sie sich heute homöopathisch behandeln. Die Familienanamnese war unauffällig.

**4.1.10 Frau A. B.**  
**\*1962**  
**N 805 / 04**

**1. Geschlecht :** ♀

**2. Lokalisation:** LWK4

**3. Alter bei Erkrankung:** 41 Jahre

**4. Stationärer Aufenthalt:**

Die Patientin A. B. befand sich vom 15.03.2004 bis zum 29.03.2004 in stationärer Behandlung der Neurochirurgischen Abteilung im St. Barbara Klinikum in Hamm-Heessen.

**5. Anamnese:**

Sie klagte seit November 2003 über rechtsseitige Lumboischialgien mit dorso-lateraler Ausstrahlung bis in den Fuß. Die Schmerzen erwiesen sich als therapieresistent gegenüber NSAR und bestanden in geringer Intensität auch im linken Bein und tief lumbal.

**6. Aufnahmebefund:**

Im körperlichen Untersuchungsbefund zeigte sich die Patientin in gutem Allgemein- und Ernährungszustand, wach, orientiert und kooperativ. Es bestand kein Klopf- oder Druckschmerz über der Wirbelsäule. Der Finger-Boden-Abstand lag bei 40 cm, eine Zehenheberschwäche links mit Kraftgrad 5/6 konnte befundet werden. Die Sensibilität wurde als ungestört bewertet. Auch die Muskeleigenreflexe waren seitengleich und unauffällig, das Lasègue-Zeichen war beidseits positiv bei 20°.

### **7. Bildgebung:**

Im Kernspintomogramm vom Februar 2004 konnte eine erhebliche Raumforderung dorsal des LWK4 ausgemacht werden. Diese nahm Kontrastmittel nach i. v. Injektion auf.

### **8. Operation:**

Am 22.03.2004 wurde Frau A. B. operiert. Über eine Hemilaminektomie des LWK4 erfolgte die mikrochirurgische Tumorentfernung mit anschließender spinaler Duraplastik.

### **9. Histologie:**

Die histologische Begutachtung des Tumors fand im Institut für Neuropathologie des Universitätsklinikums Münster statt. Die Neoplasie wurde als Nervenscheidenmyxom diagnostiziert.

### **10. Verlauf:**

Der weitere Verlauf war komplikationslos. Die Patientin konnte unter krankengymnastischer Anleitung mobilisiert werden und die präoperativ bestandenen Lumboischialgien zeigten sich deutlich rückläufig. Bei reizloser Wundheilung gab die Patientin am Entlassungstag keine Lumboischialgien mehr an. Sie wurde zur Anschlussheilbehandlung nach Bad Driburg in die Markuslinik überwiesen.

### **11. Telefonat:**

**am 28.07.2004**

Frau A. B. berichtete, dass es ihr sehr gut gehe und sie die operative Entfernung des Tumors als äußerst entlastend empfunden habe. Sie sei einmalig zur Exzision des Nervenscheidenmyxoms operiert worden und habe bisher kein Rezidiv. Gelegentlich bemerke sie ein Taubheitsgefühl im rechten kleinen Zeh, das aber nicht fortlaufend bestehe, sie auch nicht belaste oder behindere. Weitere Sensibilitätsstörungen, Parästhesien, Paresen oder Bewegungseinschränkungen wurden verneint. Die Schmerzen waren nach durchgeführter Operation vollkommen verschwunden. Frau A.

B. sei nie in Behandlung wegen eines anderen Tumors oder anderer schwerwiegender Erkrankungen gewesen. Die Familienanamnese blieb unauffällig.

## 4.2 Kardinalsymptome

Anamnestisch klagten die Patienten v. a. über Schmerzen, die zum Teil radikulär anmutend ausstrahlten, progrediente Ischialgien und Lumbalgien. Insbesondere die Lumbalgien konnten vielfach unter pressorischen Reizen, wie Bücken, Pressen und Husten, verstärkt werden. Weiterhin wurden Paraparesen, allgemeine Schwäche und Ungeschicklichkeit beim Gehen beklagt. Häufig gaben die Patienten Sensibilitätsstörungen an. Diese äußerten sich z.B. als Taubheitsgefühl, das intermittierend oder stetig wahrgenommen wurde. Nicht selten kam es zu Miktionsproblemen im Sinne eines Harnverhalts und eines verzögerten Miktionsbeginns. Im Aufnahmebefund konnten angegebene Hypalgesien, Hypästhesien und Sensibilitätsstörungen objektiviert werden. Über den betroffenen Wirbelsäulenabschnitten konnten teilweise Klopf- und Druckdolenzen ausgemacht werden und auch die Beweglichkeit der Wirbelsäule war häufig reduziert. Schmerzbedingte Schonhaltungen wurden eingenommen. Befundet wurden neben den bereits erwähnten Paraparesen, unsichere, teils paretische und spastische Gangbilder, Zehenheber- bis Fußheberschwächen und Kraftminderungen in den Füßen. Häufig waren Reflexe abgeschwächt oder gar nicht auslösbar, insbesondere Achillessehnenreflexe und Patellarsehnenreflexe waren betroffen. Das Babinski- und das Lasègue-Zeichen wurden gelegentlich positiv bewertet.

Hauptsächlich litten die zehn Patienten dieser Studie unter Schmerzen im Versorgungsgebiet der Ischiasnerven (100%), Muskelschwächen (80%) und Parästhesien (60%). Drei von zehn Patienten beklagten ferner Miktionsprobleme, wobei Erektions- oder Mastdarmstörungen von allen verneint wurden.



### 4.3 Immunhistochemie

Das charakteristische positive Färbungsverhalten von Nervenscheidenmyxomen mit dem immunhistochemischen Marker Protein S-100 konnte auch in dieser Studie bestätigt werden. Alle zehn Fälle waren eindeutig positiv für Protein S-100.

Die Proliferationsrate mit Ki-67/Mib1 lag bei allen zehn Nervenscheidenmyxomen bei maximal 1%, einmal jedoch im Fall 10 lag die Proliferationsrate bei 5%. Ebenfalls gab es deutlich positive Reaktionen auf Vimentin. GFAP lieferte in ausgeglichenem Maße positive und negative Ergebnisse, während die Reaktion auf Anti-Leu7 eher negativ war (Fall 9). Kontroverse Ergebnisse erhielt man dagegen auf EMA; häufig war die Reaktion negativ wie z.B. in Fall 8, 9 und 10; positive Reaktionen zeigten sich schwach und vereinzelt (Fall 3: 1885/01 und 2203/01). Weiterhin erhielt man meist positive Reaktionen mit Neurofilamentantikörpern und demaskierte so, wie z.B. in Fall 8, feine Nervenfasern.

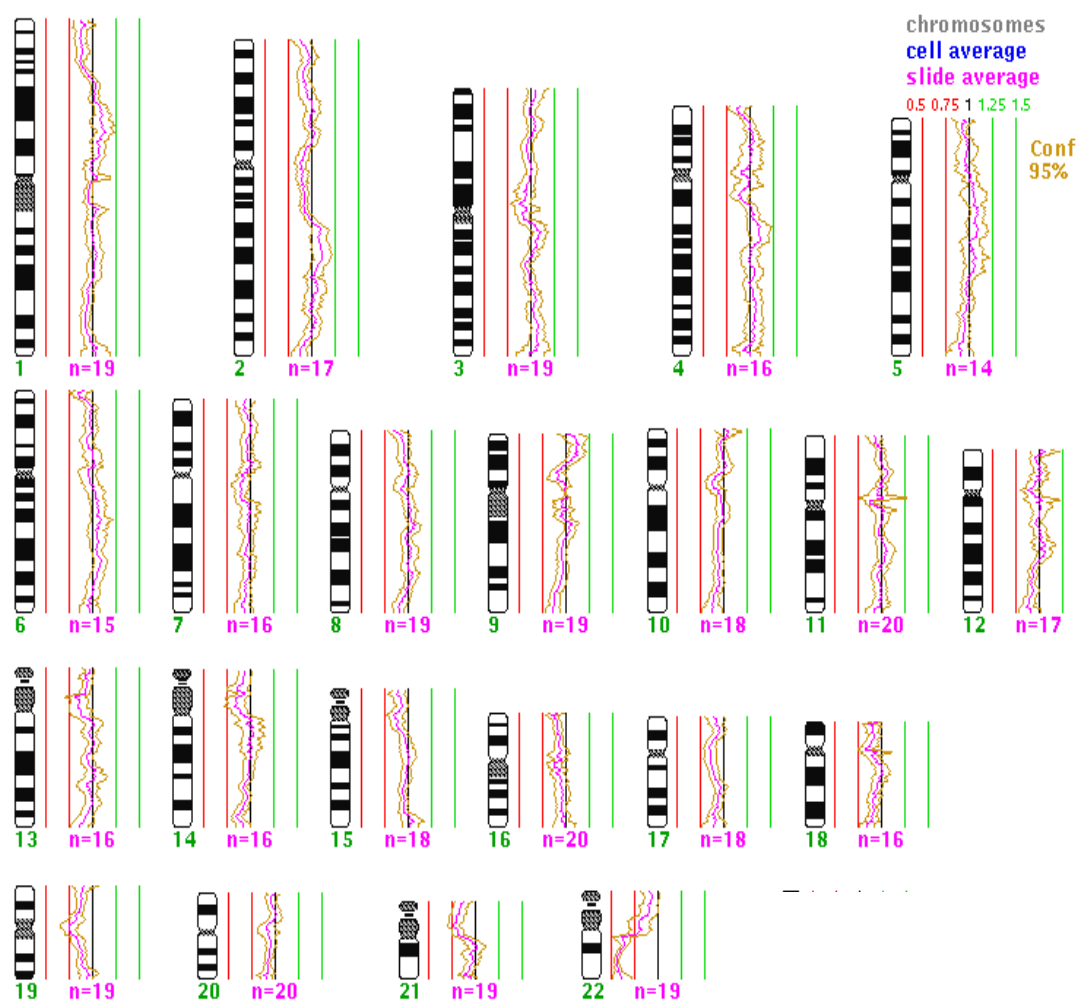
#### 4.4 Comperative Genomische Hybridisierung (CGH)

Die Comperative Genomische Hybridisierung (CGH) zeigte chromosomale Ungleichheiten in acht von zehn Fällen. Es zeigten sich ausschließlich Deletionen. In 80% war die Chromosomenaberration -22q und in 30% die Deletion -19 nachzuweisen. Chromosomale Materialzunahme konnte dagegen nicht nachgewiesen werden (4.4 Tab.) .

Fall Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Dokumentationsnummer	N 445/95	N 184/90	E 70611/96 N 1885/01 N 2203/01	N 1416/02	N 2546/02	T 58/89	N 12/90	W 17005/93	W 551/91	N 805/04
Amplifikationen	keine									
Deletionen	-22q	-19, -22q	-19, -22q	-19, -22q	-22q	-keine	-keine	-22q	-22q	-22q

4.4 Tab.: Ergebnisse der CGH

In der folgenden Abbildung ist das CGH Profil von Fall 1 als Beispiel angeführt. Man erkennt, dass am Chromosom 22 der q-Arm einen chromosomalen Verlust aufweist.



4.4 Abb.: CGH Profil von Fall 1 (N 445/95)

#### 4.5 SSCP und direkte Sequenzanalyse

Bei den zehn Nervenscheidenmyxomen konnten durch SSCP und direkte Sequenzanalysen zwei NF2 Mutationen (Exon 1-16) aufgedeckt werden. Betroffen waren Fall 9 und Fall 4, welche zugleich die typische Differenzierung aus Schwannzellen und in der CGH einen Verlust auf 22q aufwiesen. Die gewonnenen Daten wurden gespeichert und mit Hilfe des Basic Logic Alignment Search Tool, einem Internet-Programm der Gendatenbank des National Center for Biotechnology Information (NCBI), und des Programms Genrunner ausgewertet.

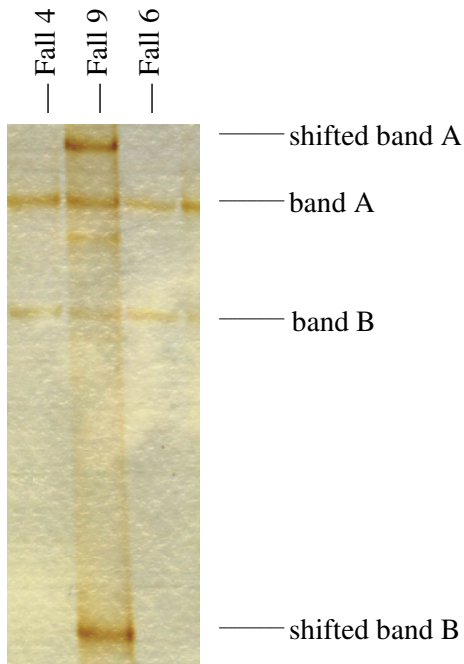
Im Abschnitt A.1 erkennt man in der PCR bei Fall 9 ein verändertes Bandenmuster („shifted band A“). Dieses veränderte Bandenmuster ist durch die Deletion bedingt, die durch die direkte Sequenzanalyse aufgedeckt werden konnte. Fall 9 demonstriert hier im Abschnitt A.3, im Gegensatz zum Wildtyp im Abschnitt A.2, eine 5 bp lange Deletion der Nukleotide CCTCC in Exon 14 an cDNA Position 1899-1903 (GenBank AF369658). Diese Deletion führt durch frameshift dazu, dass ein Stopp Codon an Position 492 in der Proteinsequenz entsteht.

Ein verändertes Bandenmuster ist für Fall 4 v. a. im Abschnitt B.1 gut fassbar, während man es im Abschnitt A.1 nur erahnen kann. Es können zwei neue Banden, „shifted band A“ und „shifted band B“ nachgewiesen werden. Die direkte Sequenzanalyse deckt die einzelne Deletion des Nukleotids C in Exon 8 an der cDNA in Position 1193 auf (B.3). Es resultieren 38 unterschiedliche Aminosäuren in der Proteinsequenz und ein Stopp Codon an Position 437.

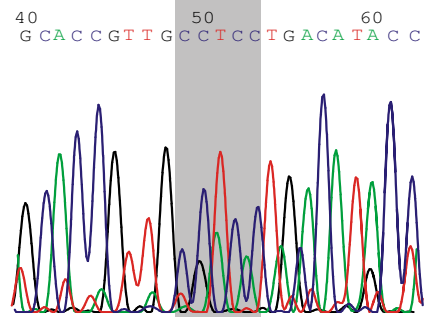
Im Abschnitt A.1 erkennt man in der PCR außerdem ein nicht verändertes Bandenmuster bei Fall 6. Darüber hinaus sind gleichfalls im Abschnitt B.1 bei Fall 1 und Fall 6 keine Veränderungen im Bandenmuster erkennbar.

Die Ergebnisse für die Fälle 2, 5, 7, 8 und 10 sind in der Abbildung nicht dargestellt. Sie präsentierten ebenso wie Fall 1 und Fall 6 keine Veränderungen in der PCR und damit keine Mutationen im NF2-Gen.

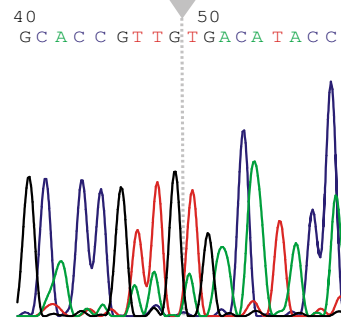
A.1



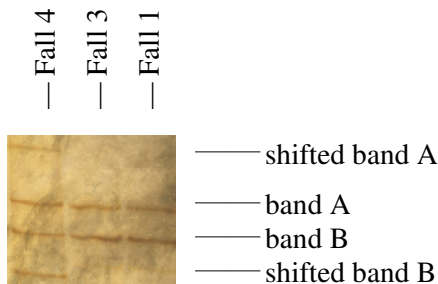
A.2 - Wildtyp



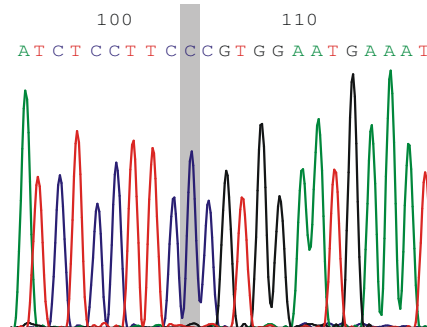
A.3 - Fall 9



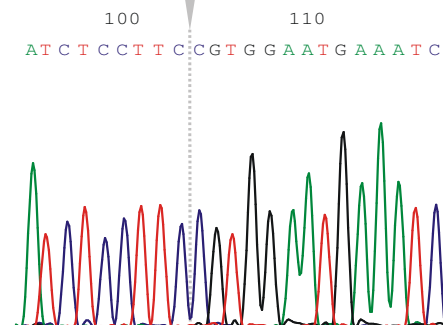
B.1



B.2 - Wildtyp



B.3 - Fall 4



4.5 Abb.: NF2-Mutationen

**Anmerkung:** Diese Ergebnisse wurden von dem Journal „Histopathology“ unter dem Titel „Chromosomal imbalances and NF2 mutational analysis in a series of 10 spinal nerve sheath myxomas“ zur Veröffentlichung angenommen. Autoren: Christian H. Rickert, Eva-Maria Schwering, Jennifer Siebers, Christian Hartmann, Andreas von Deimling, Werner Paulus.

#### 4.6 Nervenscheidenmyxom vs. Neurinom

Insgesamt konnten 120 Fälle (N=120) statistisch verarbeitet werden. 10 Fälle sind der Gruppe 1, den intraspinalen Nervenscheidenmyxomen, und 110 Fälle (N=110) der Gruppe 2, den intraspinalen Neurinomen zugehörig.

Die 10 intraspinalen Nervenscheidenmyxome setzen sich aus den vier Nervenscheidenmyxomen zusammen, die im Zeitraum vom 01.01.1990 bis zum 31.08.2002 im Institut für Neuropathologie der Universität Münster zur Befundung eingegangen waren, unter einer anderen Diagnose archiviert waren und von mir als Nervenscheidenmyxom erkannt wurden. Ein weiteres Nervenscheidenmyxom, das im Januar 2004 im Institut für Neuropathologie diagnostiziert wurde und ferner fünf auswärtige Fällen aus dem Referenzarchiv habe ich zusätzlich in diese Studie einbezogen, um eine umfassendere Beurteilung der intraspinalen Nervenscheidenmyxome zu ermöglichen.

In der Zeit vom 01.01.1990 bis 31.12.2003 wurden an der Westfälischen Wilhelms Universität insgesamt 110 intraspinale Neurinome diagnostiziert und archiviert. Sie wurden bezüglich Geschlecht, Alter und Lokalisation zu den 10 Nervenscheidenmyxomen statistisch in Beziehung gesetzt.

Nr.	Dokumentationsnr.	Geschlecht	Erkrankungsalter (in Jahren)	Lokalisation
1	N 445/95	1	68	BWK10
2	N 184/90	1	49	LWK4-S1
3	E 70611/96, N 1885/01, N 2203/01	1	52 58 58	LWK5 LWK3 LWK1/2
4	N 1416/02	1	51	LWK4
5	N 2546/02	1	28	LWK1/2
6	T 58/89	2	32	LWK4/5
7	N 12/90	1	47	BWK4/5
8	W 17005/93	1	35	LWK3/4
9	W 551/91	2	55	S1
10	N 805/04	2	41	LWK4

## 4. Ergebnisse

11	N 18/00	1	41	BWK12
12	N 80/00	2	74	LWK5
13	N 119/02	1	17	LWK2/3
14	N 161/02	2	78	Conus medullaris
15	N 173/01	1	81	BWK12-LWK1
16	N 173/96	2	46	LWK5
17	N 183/01	2	32	LWK5
18	N 208/02	2	50	LWK4
19	N 225/97	1	44	S1
20	N 245/99	1	52	BWK9
21	N 291/01	2	45	HWK5
22	N 321/98	2	57	LWK1/2
23	N 323/01	2	79	BWK7/8
24	N 324/01	2	47	BWK10-LWK1
25	N 362/92	2	59	BWK9
26	N 371/95	1	48	LWK3/4
27	N 380/93	2	78	LWK3/4
28	N 396/91	1	54	LWK3/4
29	N 475/02	1	66	LWK1/2
30	N 480/95	2	68	HWK7
31	N 532/99	1	43	HWK7
32	N 554/90	2	74	BWK8
33	N 572/97	1	69	BWK6/7
34	N 586/92	2	48	BWK6/7
35	N 613/01	2	61	BWK10
36	N 616/02	2	48	LWK3/4
37	N 655/96	1	41	S1
38	N 671/01	1	65	BWK11/12
39	N 679/95	2	62	LWK3
40	N 736/02	1	38	LWK5-S1
41	N 738/02	2	60	LWK1
42	N 739/99	1	70	BWK9/10
43	N 762/00	2	51	LWK4
44	N 777/01	2	40	HWK7-BWK1
45	N 807/01	1	62	HWK3/4
46	N 820/02	2	63	LWK2/3
47	N 832/91	2	77	LWK5
48	N 836/99	1	77	BWK11/12
49	N 862/93	1	72	S1
50	N 919/99	1	55	LWK3
51	N 922/95	2	52	Cauda equina
52	N 927/95	1	25	LWK3
53	N 931/99	1	58	LWK2
54	N 967/02	1	51	LWK3
55	N 982/99	2	71	HWK7-BWK1
56	N 1037/00	1	78	BWK9
57	N 1063/01	1	46	LWK1/2
58	N 1069/92	1	38	S1
59	N 1094/00	1	68	LWK1/2
60	N 1122/99	1	35	HWK5/6
61	N 1142/99	1	36	LWK1/2

## 4. Ergebnisse

62	N 1182/02	2	66	LWK3
63	N 1183/01	1	47	HWK5
64	N 1189/95	1	61	BWK11
65	N 1199/99	2	48	HWK2/5
66	N 1240/00	2	69	BWK12
67	N 1271/99	2	52	BWK12-LWK1
68	N 1318/93	2	54	S1
69	N 1365/00	1	45	LWK2
70	N 1395/01	2	70	HWK1/2
71	N 1437/97	2	36	BWK12
72	N 1454/91	2	17	S1
73	N 1468/95	1	60	HWK6
74	N 1482/99	1	32	LWK1
75	N 1490/02	1	27	HWK5
76	N 1520/98	2	43	HWK5
77	N 1538/00	2	56	LWK4/5
78	N 1539/00	2	32	HWK2/3
79	N 1573/02	2	78	LWK4
80	N 1597/95	2	57	LWK5
81	N 1598/98	2	44	LWK4
82	N 1601/02	1	43	LWK4
83	N 1604/99	2	33	LWK3/4
84	N 1631/98	2	64	BWK11/12
85	N 1634/00	1	53	BWK12
86	N 1639/02	2	48	HWK6/7
87	N 1665/00	1	33	LWK2/5
88	N 1671/01	1	51	LWK2/3
89	N 1701/02	1	50	LWK3/4
90	N 1720/99	2	48	BWK9/10
91	N 1734/00	2	69	HWK7
92	N 1811/99	2	25	HWK7
93	N 1853/01	2	66	LWK1
94	N 2093/01	2	49	HWK6/7
95	N 2114/00	2	54	LWK5
96	N 2120/01	1	52	BWK3
97	N 1848/02	2	67	LWK4
98	N 1896/02	1	72	BWK12
99	N 1982/02	2	32	BWK12-LWK1
100	N 2285/02	2	66	LWK1/2
101	N 2497/02	2	74	LWK4/5
102	N 2657/02	1	49	LWK5
103	N 51/03	2	50	HWK2/3
104	N 460/03	2	36	LWK1
105	N 643/03	2	44	BWK11
106	N 711/03	1	52	BWK2/3
107	N 1089/03	1	66	LWK2/3
108	N 1319/03	2	50	BWK12-LWK1
109	N 1363/03	2	76	BWK12
110	N 1399/03	1	66	BWK8/9
111	N 1452/03	2	30	HWK3
112	N 1472/03	2	46	LWK1/2



113	N 1519/03	2	21	S1
114	N 1605/03	2	54	BWK12–LWK1
115	N 1810/03	2	72	HWK2/3
116	N 1866/03	2	62	HWK6/7
117	N 1974/03	2	66	HWK4
118	N 2535/03	2	37	HWK3/7
119	N 2690/03	2	78	LWK1/2
120	N 2693/03	1	69	BWK11/12

4.6 Tab.: NSM vs. Neurinom

**Legende:****Nr.:**

1-10: Gruppe 1, intraspinale Nervenscheidenmyxome

11-120: Gruppe 2, intraspinale Neurinome

**Geschlecht:**

1= männlich

2= weiblich

**Lokalisation:**

HWK1–HWK7: NSM bzw. Neurinom im Bereich der Halswirbelsäule, auf Höhe der Halswirbelkörper 1-7.

BWK1–BWK12: NSM bzw. Neurinom im Bereich der Brustwirbelsäule, auf Höhe der Brustwirbelkörper 1-12.

LWK1–LWK5: NSM bzw. Neurinom im Bereich der Lendenwirbelsäule, auf Höhe der Lendenwirbelkörper 1–5.

S1-S5: NSM bzw. Neurinom im Bereich des Os sacrum.

## 4.6.1 Geschlecht

			Geschlecht		Gesamt
			♂	♀	
Gruppe	Nervenscheiden- myxome	Anzahl	7	3	10
		% von Gruppe	70,0%	30,0%	100,0%
	Neurinome	Anzahl	45	65	110
		% von Gruppe	40,9%	59,1%	100,0%
Gesamt		Anzahl	52	68	120
		% von Gruppe	43,3%	56,7%	100,0%

4.6.1 Tab.: Geschlechtsverteilung

**Auswertung:**

Bei insgesamt 120 Fällen (N=120), von denen 10 Fälle der Gruppe 1, den Nervenscheidenmyxomen, und 110 Fälle der Gruppe 2, den Neurinomen zugeordnet sind, konnten alle 120 Fälle in die statistische Auswertung aufgenommen werden.

Von den 10 Patienten, die am Nervenscheidenmyxom erkrankt waren, sind 70% männlichen und 30% weiblichen Geschlechts. Bei 110 Neurinomen dagegen sind nur 40,9% männlich und 59,1% weiblich. Der exakte Test nach Fisher prüft, ob die Geschlechtsverteilung in beiden Gruppen unterschiedlich ist. Dies wäre der Fall, wenn der p-Wert (exakte Signifikanz 2-seitig) unter 0,05 läge. Im vorliegenden Fall liegt der p-Wert allerdings bei 0,099. Damit ist p größer als 0,05 und man kann somit nicht von einem systematischen Unterschied in der Geschlechtsverteilung der beiden Gruppen ausgehen. Trotzdem muss man sagen, dass der p-Wert relativ klein ist. Dies deutet darauf hin, dass es gewisse Anzeichen auf bestehende Unterschiede in der Geschlechtsverteilung gibt. Mit einer größeren Fallzahl, insbesondere in Bezug auf die Nervenscheidenmyxome, hätte man möglicherweise einen signifikanten p-Wert erhalten.

## 4.6.2 Erkrankungsalter

Gruppe	N	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Nervenscheidenmyxome	10	45,80	48,00	12,026	28	68
Neurinome	110	53,89	52,00	15,225	17	81
Insgesamt	120	53,22	52,00	15,109	17	81

4.6.2 Tab.: Erkrankungsalter

**Auswertung:**

Die 10 Patienten, die an einem intraspinalen Nervenscheidenmyxom erkrankt waren, sind zum Zeitpunkt der Tumorexstirpation durchschnittlich (Mittelwert) 45,80 Jahre alt gewesen. Der Median liegt bei 48 Jahren. Die Patienten mit intraspinalen Neurinomen waren durchschnittlich 53,89 Jahre, der Median liegt bei 52 Jahren. Damit liegen diese Werte über denen der Nervenscheidenmyxome. Der jüngste Patient mit Nervenscheidenmyxom ist 28 Jahre alt, der älteste 68 Jahre. Dagegen ist der jüngste Patient, der an einem Neurinom erkrankt war, nur 17 Jahre alt, der älteste 81 Jahre.

Fraglich ist, ob tatsächlich Unterschiede im mittleren Erkrankungsalter existieren. Die beiden Gruppenmittelwerte 53,89 Jahre und 45,80 Jahre werden miteinander verglichen und man prüft, ob sich die Unterschiede durch Zufall erklären lassen oder eine Systematik dahinter steckt. Um den t-Test auf Mittelwertunterschiede durchführen zu können, muss man zuerst prüfen, ob die Standardabweichung der einzelnen Altersangaben in beiden Gruppen identisch ist oder nicht. Es muss von keiner Ungleichheit der Varianzen ausgegangen werden, da im Levene-Test auf Varianzgleichheit  $p=0,259$  ( $>0,05$ ) ist. Der t-Test auf Mittelwertunterschiede unter der Annahme gleicher Varianzen liefert den Wert  $p=0,105$ . Damit gilt streng genommen, dass man keine Altersunterschiede nachweisen kann. Andererseits sieht man eine gewisse Tendenz, weil  $p$  sehr klein ist. Patienten mit intraspinalen

Nervenscheidenmyxomen erkranken möglicherweise tendenziell jünger, als Patienten mit intraspinalen Neurinomen.

#### 4.6.3 Lokalisation

Gruppe	N	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Nervenscheidenmyxome	10	21,1750	22,7500	4,05868	11,50	25,00
Neurinome	110	17,0682	19,500	7,12068	1,50	25,50
Insgesamt	120	17,4104	20,0000	6,99916	1,50	25,50

4.6.3 Tab.: mittlere Lokalisation

#### Auswertung:

Um den t-Test auf Mittelwertunterschiede bezüglich der Lokalisationshöhe durchführen zu können, muss man zuerst prüfen, ob die Varianz in beiden Gruppen identisch ist oder nicht. Im Levene-Test auf Varianzgleichheit ergibt sich  $p=0,017$ . Da  $p$  kleiner als 0,05 ist, kann man nicht von Gleichheit der Varianzen ausgehen. Der 2-seitige t-Test für ungleiche Varianzen liefert dann  $p=0,013$ . Dies bedeutet, dass man mit statistischen Methoden einen systematischen Unterschied bezüglich der Lokalisationshöhe der beiden Tumore nachweisen konnte. Die Richtung geben uns die Mittelwerte an. Mit dem Median 22,75 ist bei den Nervenscheidenmyxomen durchschnittlich LWK3 am ehesten betroffen, während bei den Neurinomen entsprechend dem Median 19,50 im Durchschnitt BWK12 betroffen ist.

## 5. Diskussion

Nervenscheidenmyxome sind eine generell akzeptierte Entität in der kutanen Pathologie. Es sind in der Haut lokalisierte Neoplasien, die stark lobuliert und hauptsächlich myxoid sind.

Da man davon ausgeht, dass sich Nervenscheidenmyxome aus Schwannzellen differenzieren (43), ist es grundsätzlich möglich, dass sich diese Neubildungen an jeglichen myelinisierten Nervenfasern entwickeln können. Dazu gehören die Fasergruppen Ia, Ib, II und III nach Lloyd und Hunt bzw. die Gruppen A  $\alpha$ , A  $\beta$ , A  $\gamma$  und A  $\delta$  und die Gruppe B nach Erlanger und Gasser. In der Literatur wird das Auftreten von Nervenscheidenmyxomen aber v. a. in der Haut beschrieben. Hier ist insbesondere die Haut der Hände (2, 7, 51, 17), des Rückens (2, 45), der Arme (10), sowie des Gesichts und des Nackens (28, 50, 45) betroffen. Als eine häufige Lokalisation gilt auch die untere Extremität (11). Zusätzlich sind einige Fälle in der Mundhöhle identifiziert worden (21, 31, 44, 49), wobei auch die Zunge betroffen sein kann (53). Weitaus seltener sind diese Neubildungen im Bereich des Auges (20, 35, 33), der Brust (52) oder gar intrakraniell (32, 35) anzufinden. Auch intraspinale Nervenscheidenmyxome wurden bisher als Rarität bezeichnet. Bis dato wurden zwei Fälle publiziert (34). Die vorliegende Studie unterstützt deutlich die These, dass intraspinale Nervenscheidenmyxome wesentlich häufiger auftreten als bisher angenommen. Es scheinen viele Nervenscheidenmyxome falsch diagnostiziert worden zu sein; so z.B. als Neurinom, Neurothekeom, Myxom oder Neurofibrom. Hinzu kommt, dass wesentliche immunhistochemische Differenzierungen erst seit Anfang der 90er Jahre möglich geworden sind und dass lange Zeit keine eindeutige Trennung zwischen Neurothekeomen und Nervenscheidenmyxomen stattgefunden hat.

Durch Literaturrecherche erhält man einen Inzidenzgiripfel, der zwischen der dritten bis fünften Lebensdekade liegt (43). 2002 gaben Rudolph und Schubert die vierte Lebensdekade als wesentliches Erstmanifestationsalter an (42) und auch Barnhill et al. ermittelten ein Durchschnittsalter von 44,7 Jahren (4). Die vorliegende Untersuchungsreihe bestätigt ebenfalls den Inzidenzgiripfel in der fünften Lebensdekade,

genau liegt er hier bei 46,1 Jahren. Trotz dieser Daten darf nicht vergessen werden, dass Nervenscheidenmyxome gelegentlich auch bei Kindern auftreten (28, 33, 36). Andere Studien kommen überdies zu dem Ergebnis, dass Frauen häufiger betroffen sind als Männer (3, 12, 43). Scheithauer erhebt in einer Studie aus dem Jahre 1999 eine Rate von 2:1 (43) zugunsten der Männer. Dieses Ergebnis kann hier nicht gestützt werden; in sieben von zehn Fällen ist das männliche Geschlecht betroffen. Allerdings muss eindeutig auf die mit zehn Fällen sehr kleine Studienpopulation hingewiesen werden, die kaum eine Aussage über eine Geschlechtsbevorzugung machen kann.

Nervenscheidenmyxome haben eine geringe Wachstumsgeschwindigkeit und die Patienten fühlten sich, laut Literatur, fast immer schmerzfrei (28, 33, 43, 12). In dieser Studie konnte aber festgestellt werden, dass die Patienten vor Therapiebeginn, je nach spinaler Lokalisation, sehr wohl unter Schmerzen, insbesondere im Versorgungsgebiet des Ischiasnerven (100%), litten. Muskelschwächen (80%) und Parästhesien (60%) wurden ebenfalls häufig beklagt und drei von zehn Patienten hatten Miktionsprobleme. Erektions- oder Mastdarmstörungen wurden indes nicht angegeben. Über die Wachstumsgeschwindigkeit lässt sich nur spekulieren. Die Patienten bemerkten oft bereits drei bis fünf Jahre vor Diagnosestellung erste Symptome, die sich im Laufe der Zeit weiter ausdehnten und die Patienten immer stärker einschränkten. Andere beobachteten nur wenige Monate vor Diagnosestellung erste leichte Symptome. Diese Diskrepanzen können wohl v. a. durch die unterschiedlichen Lokalisationen und die Größe der Tumore erklärt werden.

Die kutanen Nervenscheidenmyxome breiten sich wiederholt bis ins subkutane Fettgewebe aus, allerdings zeigt die Epidermis in der Regel keine Veränderungen (43, 13, 10, 11). Gewöhnlich präsentieren sie sich, aufgrund des hohen Gehalts an Muzin, als fleischfarbene bis durchsichtige, grau-weiße Knoten. Sie sind von weicher (43, 12, 29) bis harter (32, 11) Konsistenz und zeigen eine gute Abgrenzung zum umgebenden Gewebe und in vielen Fällen ist eine Kapsel aus konzentriertem fibrösem Gewebe vorhanden (33, 14, 26, 3, 4). Von einer solchen Kapsel strahlen regelmäßig Septen in den Tumor und unterteilen diesen dadurch in Lobuli (43, 34). 1991 beobachteten Paulus, Jellinger und Perneczky, dass an eine solche Kapsel ein großer myelinisierter,

peripherer Nerv grenzen kann, der gelegentlich auch in das Tumorgewebe einstrahlt (34). Hingegen ist auch schon häufig eine sekundäre Beteiligung bzw. Einschmelzung kleiner Hautnerven verneint worden (43, 10). Die Nervenscheidenmyxome dieser Studie waren ausnahmslos mit einem spinalen Nerven oder der Cauda equina verbunden. Die Lobuli selbst gestalten sich rund bis oval und werden vom umliegenden Gewebe durch dünne Bänder aus Kollagen mit feinen Blutgefäßen abgegrenzt. Sie beinhalten wenig Zellgehalt und viel myxoides Stroma und erscheinen so als Beutel gefüllt mit Muzin und dünnen, faserigen Zellen (43, 13, 11, 18). Identifiziert wurde diese myxoide Matrix als sulfatiertes Glycosaminoglycan (2). Die Lobuli beinhalten in diesem losen Netzwerk mit reichlich myxoider Matrix spindelförmige, sternförmige und gelegentlich epitheloide Zellen (43, 34, 33, 12, 4, 18). Das Interstitium ist mit auffällig vielen Lymphozyten gefüllt, die auch mit Plasma- und Mastzellen im Tumor verstreut vorkommen (13, 10, 28). Die Tumorzellen, mit kleinen runden bis ovalen Kernen, sind eosinophil und haben feine zytoplasmatische Fortsätze, die sich in bipolarer und multipolarer Form ausweiten (43, 13). Die Zellkerne beinhalten helles granuliertes Chromatin und vielfach Vakuolen. Auch das Zytoplasma erscheint hell und blass; es kann Vakuolen enthalten (18, 43). Gelegentlich können vielkernige Riesenzellen beobachtet werden (18). Nekrosen sind üblicherweise nicht nachweisbar, Mitosen selten (43, 3, 34). Letzteres wurde durch die niedrige Proliferationsrate der 10 Tumore bestätigt, die mit dem monoklonalen Antikörper Ki-67 ermittelt wurde und Aufschluss über die Wachstumsgeschwindigkeit eines Tumors gibt. Sie lag mit einer Ausnahme immer unter 1%. Im Jahre 1984 wurde erstmals über ein positives Färbungsverhalten mit dem immunhistochemischen Marker Protein S-100 berichtet (2). In den folgenden Jahren bestätigte sich diese positive Reaktion, die mittlerweile als charakteristisch und kennzeichnend angesehen wird (43, 33, 11, 6, 46, 3, 7, 10, 4) und auch in dieser Studie ausnahmslos nachweisbar war. Positive Reaktionen auf Vimentin (43, 34, 46, 3, 4) und Kollagen Typ IV (34, 33, 24, 46, 3) gelten ebenfalls als kennzeichnend für Nervenscheidenmyxome und werden zur Diagnostik eingesetzt. Um Verwechslungen mit den sehr ähnlichen, zellulären Neurothekeomen und auch anderen Entitäten wie Neurinomen und Neurofibromen zu vermeiden, sollte die Diagnostik eines Nervenscheidenmyxoms daher v. a. auf Immunphenotypisierung beruhen und sich damit keineswegs nur auf morphologische Aspekte beziehen (42, 33).

Differenzialdiagnostisch müssen unterschiedlichste Prozesse, die nicht notwendigerweise neoplastischen Charakter aufweisen, berücksichtigt werden. Anzuführen sind hier als erstes die Neurothekeome. Wie bereits beschrieben ist diese Entität lange Zeit nicht von den Nervenscheidenmyxomen getrennt worden. Sie wurde ursprünglich auf vorläufiger Basis als Variante von Neurofibromen eingeführt. Folglich könnten intraspinale Nervenscheidenmyxome bisher auch als myxoide Neurofibrome diagnostiziert worden sein. Weiterhin sollten Neurinome, Perineurinome, die Fokale Muzinose und Myxofibrosarkome differenzialdiagnostisch beachtet werden (43, 35). Bislang sind keine malignen Formen des Nervenscheidenmyxoms beschrieben worden und es wurde auch noch nie über Metastasen berichtet (12, 28). In zwei großen Studien, die Nervenscheidenmyxome allerdings nicht klar von Neurothekeomen differenzieren, wurden insgesamt drei Rezidive erwähnt (12, 37). Ursächlich für diese Rezidive sehen die Autoren die inkomplette Entfernung des Primärtumors. Aufgrund der Erfahrungen mit der kutanen Variante und der identischen gutartigen histologischen Charakteristika der intraspinalen Tumore scheint es sehr wahrscheinlich, dass auch der intraspinale Tumor durch komplette Exzision geheilt werden kann (28, 25). Diese Auffassung kann durch die vorliegende Studie gestützt werden. Keiner der zehn Patienten hatte bisher ein Rezidiv. Lediglich ein Patient (Fall 3) musste mehrmals an multiplen Nervenscheidenmyxomen operiert werden. Diese bildeten sich aber an unterschiedlichen Lokalisationen und stehen mit dem Primärtumor höchstwahrscheinlich nicht in Zusammenhang.

In Bezug auf die molekularen Daten war die häufigste Aberration dieser Kohorte die Deletion 22q, die in 80% der intraspinalen Nervenscheidenmyxome nachgewiesen werden konnte. Deletionen von Chromosom 22q sind häufig in Neubildungen des ZNS nachweisbar, insbesondere in Meningiomen, Neurinomen, atypischen teratoiden/rhabdoiden Tumoren mit potentiellen Tumorsuppressorgenen, gelegen auf dieser Region, einschließlich BAM22, hSNF5/INII und dem NF2-Gen. Aufgrund der Tatsache, dass Neurinome häufig einen Verlust der Heterozygotie (LOH) des Chromosoms 22q zeigen, das in 60% der Fälle in Kombination mit NF2 Mutationen gefunden wird, gaben wir eine NF2 Mutationsanalyse aller codierenden Exons dieser Serie in Auftrag. In der Literatur wurde bislang ein Zusammenhang zur



Neurofibromatose oder zu anderen Phakomatosen abgelehnt (43, 12, 10, 48). Obwohl die Deletion 22q in 80% der CGH Analyse unserer Fälle gefunden wurde, konnten nur zwei Fälle mit NF2 Mutationen identifiziert werden. Dies korrespondiert mit der hohen Rate von 22q LOH verglichen mit der Rate der NF2 Mutationen, worüber bereits für sporadische Neurinome berichtet wurde (53). Diese genetischen Daten implizieren eine molekulare Beziehung zwischen Nervenscheidenmyxomen und Neurinomen. Der Unterschied zwischen dem hohen Verlust auf 22q und den wenigen NF2-Mutationen, deuten darauf hin, dass bei den Nervenscheidenmyxomen wahrscheinlich andere potentielle Tumorsuppressorgene auf Chromosom 22q involviert sind. Drei der zehn analysierten Nervenscheidenmyxome zeigten eine Deletion auf Chromosom 19. Deletionen auf Chromosom 19 wurden bisher nicht für sporadische Neurinome beschrieben. Der genetische Unterschied zwischen Nervenscheidenmyxomen und sporadischen Neurinomen könnte somit ein wichtiger Faktor für die klinischen und histopathologischen Unterschiede zwischen beiden Tumorentitäten sein. Es könnte interessant sein, Chromosom 19 genauer mit einer höheren chromosomalen Auflösung wie LOH oder arrayCGH in den sieben Nervenscheidenmyxomen, die keinen Verlust in der CGH zeigten, zu prüfen. Vielleicht könnten kleine Deletionen gefunden werden, die helfen könnten ein nervenscheidenmyxomspezifisches Gen auf Chromosom 19 zu identifizieren. Weitere Studien sind nötig um diese Frage zu klären.

Bezüglich Erkrankungsalter und Geschlecht konnten in dieser Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen den 10 intraspinalen Nervenscheidenmyxomen und einer Referenzgruppe von 110 intraspinalen Neurinomen nachgewiesen werden. Systematisch war hingegen der Unterschied im Hinblick auf die Lokalisationshöhe. Spinale Nervenscheidenmyxome sind durchschnittlich eher in den tieferen Wirbelsäulenabschnitten anzutreffen. Mit dem Median 22,75 ist bei den Nervenscheidenmyxomen durchschnittlich LWK3 am ehesten betroffen, während bei den Neurinomen entsprechend dem Median 19,50 im Durchschnitt BWK12 am häufigsten betroffen ist.

Abschließend kann man sagen, dass sowohl klinische Symptome als auch bildgebende diagnostische Maßnahmen, wie die Magnetresonanztomographie, aufschlussreiche

Informationen, insbesondere über die Lokalisation der extrakutanen Neoplasien, liefern. Letztendlich führen dann aber das charakteristische, histopathologische Erscheinungsbild und die klassische Immunhistochemie zur Diagnose.

## 6. Fazit

Nervenscheidenmyxome sind hauptsächlich kutane Neubildungen, die sich aus Schwannzellen differenzieren. Sie werden häufig fälschlicherweise als Neurothekeome diagnostiziert. Nervenscheidenmyxome, die intraspinal lokalisiert sind, sind äußerst selten. Das demographische, klinische und molekulare Profil der intraspinalen Nervenscheidentumore wurde hier zum ersten Mal beschrieben.

In dieser Studie wurden zehn intraspinale Nervenscheidenmyxome, bei sieben männlichen und drei weiblichen Patienten im Alter zwischen 28 und 68 Jahren (durchschnittlich 46,1 Jahre) analysiert, die vornehmlich in der Lendenwirbelsäule (70%) lokalisiert waren. Die betroffenen Patienten litten v. a. unter Schmerzen im Versorgungsgebiet des Ischiasnerven (100%), Muskelschwäche (60%) und Parästhesien (60%). Intraoperativ waren alle Neoplasien mit einem spinalen Nerven oder der Cauda equina verbunden. In der Immunhistochemie zeigten sich die Nervenscheidenmyxome positiv in Reaktion mit Protein S-100.

Die Ergebnisse der genetischen Analyse implizieren eine molekulare Beziehung zwischen Nervenscheidenmyxomen und Neurinomen. Die CGH zeigte in 80% die Deletion -22q und in 30% die Deletion -19. Durch SSCP und direkte Sequenzanalysen konnten in zwei Fällen NF2-Mutationen aufgedeckt werden. Diese Fälle wiesen zugleich die typische Differenzierung aus Schwannzellen und in der CGH einen Verlust auf 22q auf. Bislang wurde in der Literatur dagegen ein Zusammenhang zur Neurofibromatose oder zu anderen Phakomatosen abgelehnt (43, 12, 10, 48). Neurinome zeigen häufig einen Verlust der Heterozygotie (LOH) des Chromosoms 22q, das in 60% der Fälle in Kombination mit NF2 Mutationen gefunden wird. Obwohl die Deletion 22q in 80% der CGH Analyse unserer Fälle gefunden wurde, konnten nur zwei Fälle mit NF2 Mutationen identifiziert werden. Der Unterschied zwischen dem hohen Verlust auf 22q und den wenigen NF2 Mutationen, deutet darauf hin, dass bei den Nervenscheidenmyxomen wahrscheinlich andere potentielle Tumorsuppressorgene auf Chromosom 22q involviert sind. Drei der zehn analysierten Nervenscheidenmyxome zeigten neben der Deletion 22q zusätzlich eine Deletion auf Chromosom 19. Deletionen

auf Chromosom 19 wurden bisher nicht für sporadische Neurinome beschrieben. Der genetische Unterschied zwischen Nervenscheidenmyxomen und sporadischen Neurinomen könnte somit ein wichtiger Faktor für die klinischen und histopathologischen Unterschiede zwischen beiden Tumorentitäten sein. Es könnte interessant sein, Chromosom 19 genauer mit einer höheren chromosomalen Auflösung wie LOH oder arrayCGH in den sieben Nervenscheidenmyxomen, die keinen Verlust in der CGH zeigten, zu prüfen. Vielleicht könnten kleine Deletionen gefunden werden, die helfen könnten, ein nervenscheidenmyxomspezifisches Gen auf Chromosom 19 zu identifizieren. Weitere Studien sind nötig um diese Frage zu klären.

Die 10 intraspinalen Nervenscheidenmyxome wurden mit einer Referenzgruppe von 110 spinalen Neurinomen verglichen. Unterschiede wurden bezüglich Erkrankungsalter, Geschlecht und Lokalisationshöhe geprüft. In Bezug auf Erkrankungsalter und Geschlecht konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden. Systematisch war hingegen der Unterschied bezüglich der Lokalisationshöhe. Spinale Nervenscheidenmyxome sind durchschnittlich eher in den tieferen Wirbelsäulenabschnitten anzutreffen. Entsprechend dem Median 22,75 sind Nervenscheidenmyxome durchschnittlich auf Höhe LWK3 lokalisiert, während Neurinome im Durchschnitt auf Höhe BWK12 lokalisiert waren (Median 19,50).

## 7. Literaturverzeichnis

- 1.) Allen PW; Myxoid tumors of soft tissues; *Pathol Annu.* 1980; 15(Pt 1):133-192.
- 2.) Angervall L, Kindblom LG, Haglid K; Dermal nerve sheath myxoma. A light and electron microscopic, histochemical and immunohistochemical study; *Cancer.* 1984 Apr 15; 53(8):1752-9.
- 3.) Argenyi ZB, LeBoit PE, Santa Cruz D, Swanson PE, Kutzner H; Nerve sheath myxoma (neurothekeoma) of the skin: light microscopic and immunohistochemical reappraisal of the cellular variant; *J Cutan Pathol.* 1993 Aug; 20(4):294-303.
- 4.) Barnhill RL, Dickersin GR, Nickeleit V, Bhan AK, Muhlbauer JE, Phillips ME, Mihm MC Jr; Studies on the cellular origin of neurothekeoma: clinical, light microscopic, immunohistochemical and ultrastructural observations; *J Am Acad Dermatol.* 1991 Jul; 25(1 Pt 1):80-8.
- 5.) Barnhill RL, Mihm MC Jr; Cellular neurothekeoma. A distinctive variant of neurothekeoma mimicking nevomelanocytic tumors; *Am J Surg Pathol.* 1990 Feb; 14(2): 113-20.
- 6.) Barnhill RL; Nerve sheath myxoma (neurothekeoma); *J Cutan Pathol.* 1994 Feb; 21(1):91-3.
- 7.) Blumberg AK, Kay S, Adelaar RS; Nerve sheath myxoma of digital nerve; *Cancer.* 1989 Mar 15; 63(6):1215-8. Review.
- 8.) Busam KJ, Mentzel T, Colpaert C, Barnhill RL, Fletcher CD; Atypical or worrisome features in cellular neurothekeoma: a study of 10 cases; *Am J Surg Pathol.* 1998 Sep; 22(9):1067-72.
- 9.) Fetsch JF, Laskin WB, Miettinen M; Nerve sheath myxoma: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 57 morphologically distinctive, S-100 protein- and GFAP-positive, myxoid peripheral nerve sheath tumors with a predilection for the extremities and a high local recurrence rate; *Am J Surg Pathol.* 2005 Dec; 29(12):1615-1624.
- 10.) Fletcher CD, Chan JK, McKee PH; Dermal nerve sheath myxoma: a study of three cases; *Histopathology.* 1986 Feb; 10(2):135-45.

- 11.) Fullen DR, Lowe L, Su LD; Antibody to S100a6 protein is a sensitive immunohistochemical marker for neurothekeoma; *J Cutan Pathol.* 2003 Feb; 30(2):118-22.
- 12.) Gallager RL, Helwig EB; Neurothekeoma: a benign cutaneous tumor of neural origin; *Am J Clin Pathol.* 1980 Dec; 74(6):759-64.
- 13.) Goldstein J, Lifshitz T; Myxoma of the nerve sheath. Report of three cases, observations by light and electron microscopy and histochemical analysis; *Am J Dermatopathol.* 1985 Oct; 7(5):423-9.
- 14.) Hanrahan J, Wills M, Frost J, Winter SS, Lawrence J, Mathew P; Cellular neurothekeoma of the chest wall; *Med Pediatr Oncol.* 2002 Aug; 39(2):134-6.
- 15.) Harkin JC, Reed RJ.; Tumors of the peripheral nervous system; Atlas of tumor pathology, second series, fascicle 3. Washington, D. C., Armed Forces Institute of Pathology, 1969:60-64.
- 16.) Henmi A, Sato H, Wataya T, Inaniwa Y, Mori Y; Neurothekeoma. Report of a case with immunohistochemical and ultrastructural studies; *Acta Pathol Jpn.* 1986 Dec; 36:1911-9.
- 17.) Holden CA, Wilson-Jones E, MacDonald DM; Cutaneous lobular neuromyxoma; *Br J Dermatol.* 1982 Feb; 106(2):211-5.
- 18.) Husain S, Silvers DN, Halperin AJ, McNutt NS; Histologic spectrum of neurothekeoma and the value of immunoperoxidase staining for S-100 protein in distinguishing it from melanoma; *Am J Dermatopathol.* 1994 Oct; 16(5); 496-503. Review.
- 19.) Kaar GF, Bashir SH, N'Dow JM, Best PV, Gomersall LN; Neurothekeoma of the cauda equina; *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996 Nov; 61(5):530-1.
- 20.) Kakizaki H, Zako M, Iwaki M, Mito H; Successful percutaneous incision and pathological examination of a rare nerve sheath myxoma: diagnosis and treatment; *Jpn J Ophthalmol.* 2004 Jan-Feb; 48(1):78-79.
- 21.) Katsourakis M, Kapranos N, Papanicolaou SI, Patrikiou A; Nerve-sheath myxoma (neurothekeoma) of the oral cavity: a case report and review of the literature; *J Oral Maxillofac Surg.* 1996 Jul;54(7):904-6. Review.

- 22.) King DT, Barr RJ; Bizarre cutaneous neurofibromas; *J Cutan Pathol.* 1980 Feb; 7(1):21-31.
- 23.) Kleinschmidt-DeMasters BK, Lillehei KO; Intraneural neurothekeoma: case report; *Neurosurgery.* 1995 Aug; 37(2):333-4; discussion 334-5.
- 24.) Laskin WB, Fetsch JF, Miettinen M; The “neurothekeoma”: immunohistochemical analysis distinguishes the true nerve sheath myxoma from its mimics; *Hum Pathol.* 2000 Oct; 31(10):1230-41.
- 25.) Levin KA, Hayden R, Hanau CA, Galindo LM; Cytologic findings of myxoid neurothekeoma: case report based on fine-needle aspiration cytology, immunohistochemistry, and correlating histopathology; *Diagn Cytopathol.* 2002 Sep; 27(3): 173-6.
- 26.) Livasy CA, Woosley JT; Solitary nasal ala nodule in a young woman. Cellular neurothekeoma; *Arch Dermatol.* 2003 Apr; 139(4):531-6.
- 27.) MacDonald DM, Wilson-Jones E; Pacinan neurofibroma; *Histopathology.* 1977 Jul; 1(4):247-255.
- 28.) Makino T, Utsunomiya T, Kamino Y, Kobayashi R, Fukumoto M, Yamamoto H, Nagura H; Nerve sheath myxoma of the tongue in a child; *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2002 Aug; 31(4):451-4. Review.
- 29.) Mentzel T; Cutaneous neural neoplasms - an update; *Pathologe.* 1999 Mar; 20(2):98-109. Review. German.
- 30.) Mentzel T; Cutaneous neural neoplasms - an update; *Verh Dtsch Ges Pathol.* 1998; 82:309-16. Review. German.
- 31.) Mincer HH, Spears KD; Nerve sheath myxoma in the tongue; *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1974 Mar; 37(3):428-30.
- 32.) Pal L, Bansal K, Behari S, Sagar BC, Gupta RK, Shankar SK; Intracranial neurothekeoma - a rare parenchymal nerve sheath myxoma of the middle cranial fossa; *Clin Neuropathol.* 2002 Mar-Apr; 21(2):47-51.
- 33.) Papadopoulos EJ, Cohen PR, Hebert AA; Neurothekeoma: report of a case in an infant and review of the literature; *J Am Acad Dermatol.* 2004 Jan; 50(1):129-34.

- 34.) Paulus W, Jellinger K, Perneczky G; Intraspinal neurothekeoma (nerve sheath myxoma). A report of two cases; *Am J Clin Pathol.* 1991 Apr; 95(4):511-6.
- 35.) Paulus W, Warmuth-Metz M, Sorensen N; Intracranial neurothekeoma (nerve sheath myxoma). Case report; *J Neurosurg.* 1993 Aug; 79(2):280-2.
- 36.) Penarrocha M, Bonet J, Minguez JM, Vera F; Nerve sheath myxoma (neurothekeoma) in the tongue of a newborn; *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000 Jul; 90(1):74-7. Review.
- 37.) Pulitzer DR, Reed RJ; Nerve-sheath myxoma (perineurial myxoma); *Am J Dermatopathol.* 1985 Oct; 7(5):409-21.
- 38.) Reed RJ, Harkin JC; Tumors of the peripheral nervous system (supplement); In: *Atlas of tumor pathology, second series, fascicle 3.* Washington D. C., Armed Forces Institute of Pathology; 1983:16-18.
- 39.) Rodriguez-Peralto JL, El-Naggar AK; Neurothekeoma of the oral cavity: case report and review of the literature; *J Oral Maxillofac Surg.* 1992 Nov; 50(11):1224-6. Review.
- 40.) Roholt NS, Guitart J, Eramo LR; A gradually enlarging asymptomatic nasal mass; *Pediatr Dermatol.* 1995 Jun; 12(2):191-4.
- 41.) Rosati LA, Fratamico FC, Eusebi V; Cellular neurothekeoma; *Appl Pathol.* 1986;4(3):186-191.
- 42.) Rudolph P, Schubert C; Myxoid cellular neurothekeoma; *Am J Dermatopathol.* 2002 Feb; 24(1):92-3.
- 43.) Scheithauer BW, Woodruff JM, Erlandson RA; Tumors of the peripheral nervous system; In: *Atlas of tumor pathology.* Edited by Juan Rosai; 3<sup>rd</sup> series, Fascicle 24. Washington DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1999; 236-48.
- 44.) Sist TC Jr, Greene GW Jr; Benign nerve sheath myxoma: light and electron microscopic features of two cases; *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1979 May; 47(5):441-4.
- 45.) Strumia R, Lombardi AR, Cavazzini L; Authors reply (letter); *Am J Dermatopathol.* 2002; 24:93.



- 46.) Strumia R, Lombardi AR, Cavazzini L; S-100 negative myxoid neurothekeoma; *Am J Dermatopathol.* 2001 Feb; 23(1):82-3.
- 47.) Toledano Fernandez N, Garcia Saenz S, Varona Crespo C, Marzabeitia Arambarri F, Arteaga Sanchez A, Diaz Valle D; Cellular neurothekeoma of the bulbar conjunctiva. A case report; *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2000 Jan; 75(1):43-6. Spanish.
- 48.) Tomasini T, Aloï F, Pippione M; Cellular neurothekeoma; *Dermatology.* 1996; 192(2):160-3.
- 49.) Tomich CE; Oral focal mucinosis; *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1974 Nov; 38(5):714-24.
- 50.) Wang AR, May D, Bourne P, Scott G; PGP 9.5: a marker for cellular neurothekeoma; *Am J Surg Pathol.* 1999 Nov; 23(11):1401-7.
- 51.) Webb JN; The histogenesis of nerve sheath myxoma: report of a case with electron microscopy; *J Pathol.* 1979 Jan; 127(1):35-7.
- 52.) Wee A, Tan CE, Raju GC; Nerve sheath myxoma of the breast. A light and electron microscopic histochemical and immunohistochemical study; *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1989; 416(2):163-7.
- 53.) Woodruff JM, Kourea HP, Louis DN, Scheithauer B; Kleinhues P, Cavenee WK, eds. *Pathology and genetics of tumours of the nervous system.* Lyon: IARC Press, 2000:164-166.
- 54.) Yamamoto H, Kawana T; Oral nerve sheath myxoma. Report of a case with findings of ultrastructural and immunohistochemical studies; *Acta Pathol Jpn.* 1988 Jan; 38(1):121-7. Review.

## 8. Danksagung

*Ich möchte mich bedanken bei...*

**Herrn Prof. Dr. med. W. Paulus**

für die freundliche Überlassung des Themas und die tatkräftige Unterstützung zur Erstellung der Arbeit.

**Herrn Dr. med. Ch. Rickert**

für hilfreiche Denkanstöße, wertvolle Unterstützung und Betreuung. Außerdem für die Durchführung der CGH und den Kontakt nach Berlin.

**Frau Beate Schröder**

für die in Kooperation mit Herrn Dr. Rickert durchgeführte CGH.

**Herrn Dr. Christian Hartmann (Charité, Berlin)**

**und cand. med. Jennifer Siebers (Charité, Berlin)**

für die Durchführung der SSCP und der direkten Sequenzanalysen.

**Herrn Joachim Gerß**

für dankbare Hilfestellungen bei der statistischen Auswertung.

**den angeschriebenen Kliniken und Instituten**

für die freundliche Überlassung der Krankenakten.

**... und nicht zu vergessen:**

**bei den Patienten dieser Studie,**

die mir lebenswürdigerweise meine Fragen beantworteten.

## 9. Lebenslauf



**Eva-Maria A. Schwering**

---

### Persönliche Daten

Eva-Maria Auguste Schwering

geboren am 21.02.1980 in Ochtrup,  
ledig

### Schulische Ausbildung

1986 – 1990

von Galen Grundschule, Ochtrup -  
Welbergen

1990 – 1999

Städt. Gymnasium, Ochtrup

Abschluß: Abitur

### Studium

Seit Herbst 1999

Medizinstudium an der Westfälischen  
Wilhelms Universität Münster

Frühjahr 2002

Physikum

Frühjahr 2003

1. Staatsexamen

Frühjahr 2005

2. Staatsexamen

Frühjahr 2006

3. Staatsexamen

**Famulaturen**

29.07.2002 bis 28.08.2002	Donauspital, Wien Departement: Neurologie
09.12.2002 bis 24.12.2002	Landeskliniken, Salzburg Departement: Innere Medizin
26.05.2003 bis 07.06.2003	Charité, Berlin Departement: Pädiatrische Psychiatrie
25.08.2003 bis 25.09.2003	Sourasky Medical Center, Tel Aviv Departement: Pädiatrische Neurochirurgie
09.02.2004 bis 09.03.2004	WWU, Münster Departement: Kinderpoliklinik

**Praktisches Jahr**

16.04.2005 bis 07.08.2005	Queen Elizabeth Hospital Bridgetown, Barbados Departement: Innere Medizin
08.08.2005 bis 27.11.2005	Kantonsspital Baden Baden, Schweiz Departement: Chirurgie
28.11.2005 bis 19.03.2006	Westfälische Wilhelms Universität Münster, Deutschland Departement: Neurologie

**weiteres**

01.05.2001 bis 31.03.2005	als studentische Aushilfe in der Raphaelsklinik Münster GmbH angestellt
---------------------------	--

---

Ort, Datum

---

Unterschrift