

Aus der Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Kommissarischer Leiter: Prof. Dr. med. Rhoikos Furtwängler

**Einschätzung des Elternalters als Risikofaktor für ein häufigeres
Auftreten eines Nephroblastoms im Kindesalter und
Zusammenhang zu dessen Subtypen**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2022



vorgelegt von: Politis, Georgios

geb. am: 07.05.1986 in Saarbrücken

Tag der Promotion: 21.03.2023

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Norbert Graf

Prof. Dr. med. Lorenz Thurner

In Liebe meinen Eltern

*„Zwei Dinge sollen Kinder von ihren Eltern bekommen:
Wurzeln und Flügel.“*

Johann Wolfgang von Goethe

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	3
ZUSAMMENFASSUNG	4
DEUTSCHE ZUSAMMENFASSUNG.....	4
ENGLISCHE ZUSAMMENFASSUNG / ABSTRACT	7
1. EINLEITUNG	10
1.1 KRANKHEITSBILD NEPHROBLASTOM	11
1.1.1 EPIDEMIOLOGIE DES NEPHROBLASTOMS	11
1.1.2 PATHOGENESE UND HISTOLOGIE	11
1.1.3 KLINIK	12
1.1.4 DIAGNOSTIK	13
1.1.5 THERAPIE DES NEPHROBLASTOMS.....	14
2. ZIELSETZUNG UND FRAGESTELLUNG	15
3. MATERIAL UND METHODEN	15
3.1. STUDIENDATEN	15
3.1.1. HISTOLOGIE.....	21
3.2. DATEN DES STATISTISCHEN BUNDESAMTES.....	28
3.3. STATISTISCHE AUSWERTUNG	30
4. ERGEBNISSE	31
4.1. ALTER DER MÜTTER, IN JAHREN, ALLER STUDIENPATIENTEN	31
4.2. ALTER DER VÄTER, IN JAHREN, ALLER STUDIENPATIENTEN	32
4.3. HISTOLOGIE	33
4.3.1. ALTER DER MÜTTER, IN JAHREN, VON STUDIENPATIENTEN MIT UNTERSCHIEDLICHER HISTOLOGIE	33
4.3.2. ALTER DER VÄTER, IN JAHREN, VON STUDIENPATIENTEN MIT UNTERSCHIEDLICHER HISTOLOGIE.....	35
4.4. SYNDROME	37
4.4.1. ALTER DER MÜTTER, IN JAHREN, VON STUDIENPATIENTEN DIE AN EINER SYNDROMALEN ERKRANKUNG LEIDEN	37
4.4.2. ALTER DER VÄTER, IN JAHREN, VON STUDIENPATIENTEN DIE AN EINER SYNDROMALEN ERKRANKUNG LEIDEN	38
4.5. VERSTORBENE PATIENTEN.....	39
4.5.1. ALTER DER MÜTTER, IN JAHREN, VON STUDIENPATIENTEN DIE IM VERLAUF VERSTORBEN SIND.....	39
4.5.2. ALTER DER VÄTER, IN JAHREN, VON STUDIENPATIENTEN DIE IM VERLAUF VERSTORBEN SIND.....	40
4.6. ÜBERLEBENSZEIT DER STUDIENPATIENTEN IM HINBLICK AUF DAS ELTERNALTER BEI GEBURT.....	41
5. DISKUSSION	42
5.1. LITERATURÜBERSICHT	42
5.2. METHODIK	44
5.3. ERGEBNISSE.....	45
5.4. AUSBLICK	47
6. ANHANG	48
6.1. LITERATURVERZEICHNIS	48
6.2. ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	52
6.3. TABELLENVERZEICHNIS.....	53
6.4. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	54
7. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	55
7.1. ERKLÄRUNG GEMÄß § 7 ABS. 1 NR. 2.....	55
8. DANKSAGUNG	56
9. CURRICULUM VITAE	57
10. EIGENE VERÖFFENTLICHUNGEN	58

Zusammenfassung

Deutsche Zusammenfassung

Hintergrund:

Als häufigster Nierentumor bei Kindern ist der Wilms-Tumor immer wieder Gegenstand klinischer Forschung und die erfolgreiche Behandlung ist in Studienprotokollen festgelegt. Es gibt viele Arbeiten, die sich mit der Ätiologie des Nephroblastoms beschäftigen und es konnten viele Gene identifiziert werden, die mit dem Nephroblastom vergesellschaftet sind und es kommen weiterhin welche hinzu. (1)

Unklar sind weiterhin die Zusammenhänge zwischen Nierenentwicklung und Tumorentstehung, sowie die unterschiedliche Aggressivität und Rezidivneigung. Zusätzlich sind Einflüsse und Risikofaktoren nicht vollständig detektiert. Das Elteralter spielt bei verschiedenen anderen kindlichen Erkrankungen eine Rolle und ist auch in Zusammenhang zu kindlichen Krebserkrankungen immer wieder als Risikofaktor in der Diskussion. Im Zuge dessen soll diese Arbeit sowohl das Alter der Mütter als auch das Alter der Väter bei Geburt der Kinder als Risikofaktor für das Auftreten von Wilms-Tumoren bei Kindern einschätzen: Dabei stellt sich insbesondere die Frage, ob ein höheres Alter der Mütter oder Väter mit einer höheren Rate von Nephroblastomen einhergeht. Entsprechend könnte dies zu Empfehlungen für Früherkennungsuntersuchungen mittels abdominalen Ultraschalls führen.

Methodik:

Die Grundlage dieser Arbeit bilden die prospektiven, randomisierten und multizentrischen Studiendaten aus SIOP9/GPO, SIOP 93-01/GPOH, SIOP 2001, mit einer Fallzahl $n = 3991$ aus den Jahren 1989-2020. Davon stammen bis auf 151 aus der Schweiz und 180 aus Österreich alle anderen Patienten aus Deutschland.

Die Kontrolldaten stammen vom statistischen Bundesamt und enthalten die, nach Alter der Mütter und der Väter sortierten, Geburten der Jahre 1960-2019 in Deutschland. Die Daten wurden zur besseren Vergleichbarkeit auf die gleichen Betrachtungszeiträume bereinigt. Die Mütter und Väter der Studienpatienten wurden gesondert betrachtet.

Zum jeweiligen Vergleich der Mittelwerte des mütterlichen Alters und des väterlichen Alters wurden t-Tests, Welch-Tests, vergleichenden Statistiken und deskriptiven Analysen

durchgeführt. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als signifikant definiert. Mit der Cox-Regression wurden außerdem die Überlebenszeiten begutachtet und mit Martingale-Residual-Plots dargestellt.

Ergebnisse:

Betrachtet wurde ab dem Jahr 1990 eine Fallzahl $n = 2277$ für das mütterliche Alter der Studienpatienten und ab dem Jahr 1991 eine Fallzahl $n = 2176$ für das väterliche Alter der Studienpatienten. Die Fallzahl der Kontrolldaten in den Jahren 1990 - 2019 betrug für das mütterliche Alter bei Geburt $n = 22.342.629$ und für die Väter ergab sich aus den Kontrolldaten von 1991 – 2019 eine Fallzahl $n = 18.973.274$.

Für das mütterliche Alter der Studienpatienten ergaben sich folgende Werte:

Mittelwert des Alters 29,68 Jahre mit einer Standardabweichung von 5,393 Jahren.

In der Kontrollgruppe ergaben sich für das Alter der Mütter folgende Werte:

Mittelwert des Alters 29,83 Jahre mit einer Standardabweichung von 5,363 Jahren.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im mütterlichen Alter. Damit zeigt sich kein höheres Alter der Mütter bei den Studienpatienten.

Auch bei der Betrachtung der histologischen Untergruppen gab es keine signifikanten Unterschiede, wobei sich in der histologischen Ausprägung „Mischtyp“ mit der Fallzahl $n = 560$ bei einem Mittelwert des Alters von 29,34 Jahren und einer Standardabweichung von 5,547 Jahren ein signifikanter Unterschied mit einem zweiseitigen p-Wert von 0,037 zeigte. Die Mütter waren bei dieser Gruppe jedoch jünger als in den Kontrollfällen aus der Gesamtbevölkerung, so dass man feststellen kann, dass auch hier ein höheres Alter der Mütter keine Rolle spielt. Zusätzlich wurde das mütterliche Alter auch bei Studienpatienten mit syndromalen Erkrankungen allgemein und jeweils für die einzelnen Syndrome analysiert und mit der Kontrollgruppe verglichen. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den Mittelwerten des mütterlichen Alters.

Das väterliche Alter wurde getrennt analysiert und es ergaben sich folgende Werte für die Väter der Studienpatienten:

Mittelwert des Alters 32,77 Jahre, sowie eine Standardabweichung von 6,388 Jahren.

In der Kontrollgruppe ergaben sich für das Alter der Väter folgende Werte:

Mittelwert des Alters 33,07 Jahre, sowie eine Standardabweichung von 5,948 Jahren.

Nach der Analyse zeigte sich ein signifikanter Unterschied mit einem zweiseitigen p-Wert von 0,028. Die Väter der Studienpatienten sind damit signifikant jünger und es ist bewiesen, dass ein höheres Alter ein häufigeres Auftreten eines Wilms Tumors nicht begünstigt.

Analog zu den Müttern erfolgten auch bei den Vätern Analysen in Bezug auf die unterschiedlichen histologischen Ausprägungen und die einzelnen syndromalen Erkrankungen. Als Ergebnisse konnten auch hier keine signifikanten Unterschiede im väterlichen Alter bei Geburt des Kindes festgestellt werden.

Zum Schluss wurde das Alter der Mütter und Väter bei verstorbenen Studienpatienten und die Überlebenszeit analysiert, um den Einfluss des elterlichen Alters bei Geburt der Studienpatienten in Bezug auf die Prognose abschätzen zu können. Sowohl bei den Müttern als auch bei den Vätern zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, im Alter der Eltern bei Geburt ihrer Kinder, zu den jeweiligen Kontrolldaten.

Schlussfolgerung:

Eine eindeutige Identifikation des mütterlichen oder des väterlichen Alters als Risikofaktor für ein vermehrtes Auftreten von Wilms Tumoren bei Kindern bleibt aus. Das elterliche Alter spielt aber wohlmöglich eine Rolle, vor allem im Zusammenspiel mit anderen Faktoren. Eine genauere Differenzierung, beispielsweise in Bezug auf den Zeitpunkt des Auftretens des Nephroblastoms nach Geburt kann Sinn machen. Die Umweltbedingungen müssen für die Eltern der Kinder mit Wims Tumor und in der Kontrollgruppe gleich sein. Es sind schlichtweg viele unvorhersehbare Variablen, die das Ergebnis beeinflussen und somit vielleicht ein Auftreten eines Nephroblastoms bei Kindern von älteren Eltern begünstigen können. Am Beispiel der Exposition mit äußeren Faktoren (2) spielt das Alter der Eltern insofern eine Rolle, als dass das Risiko einer Erkrankung mit längerer Expositionszeit steigt. Es ist demnach, neben dem elterlichen Alter, die kumulative Exposition von Umweltfaktoren über einen längeren Zeitraum für ein gesteigertes Tumorrisiko verantwortlich. Daher sind weitere Untersuchungen notwendig, die neben dem Elteralter auch Umweltfaktoren betrachten und analysieren.

Background:

As the most common renal tumor in children, Wilms' tumor is always the subject of clinical research and successful treatments are defined in study protocols. There are many papers looking at the etiology of nephroblastoma and many genes have been identified that are associated with nephroblastoma and new ones will be added. (1)

The relationship between kidney development and tumorigenesis, as well as aggressiveness and recurrence tendency, are still unclear. In addition, new risk factors need to be detected. Parental age plays a role in various other childhood diseases and is also repeatedly discussed as a risk factor for childhood cancer. In this work, both the age of the mothers and the fathers at the birth of their children is analyzed as a risk factor for the occurrence of Wilms' tumors. This may help to give an outlook on early detection possibilities.

Methods:

This work is based on the prospective, randomized and multicenter study data from SIOP9/GPO, SIOP 93-01/GPOH, SIOP 2001, including 3991 patients from 1989-2020. Besides German patients 151 of them are from Switzerland and 180 from Austria.

The control data come from the Federal Statistical Office and contain all births from 1960-2019 in Germany, sorted by age of mothers and age of fathers. The data were adjusted to the same observation periods for better comparability. The mothers and fathers of the study patients were considered separately.

For the respective comparison of the mean values of maternal age and paternal age, t-tests, Welch tests, comparative statistics and descriptive analyses were performed. A p-value < 0,05 was defined as significant. Survival times were also assessed with Cox regression and presented with martingale residual plots.

Results:

Maternal age was available in 2277 patients and paternal age in 2176 patients of the study cohort. For the maternal age at birth, the case number of the control cohort was 22.342.629 between 1990 - 2019 and for the fathers 18.973.274 between 1991 – 2019.

The maternal age of the study patients was as follows:

Mean age 29,68 years, and a standard deviation of 5,393 years.

In the control group, the maternal age was as follows:

Mean age 29,83 years, and a standard deviation of 5,363 years.

There was no significant difference in maternal age between the study and the control cohort.

Thus, there is no evidence of higher maternal age in study patients.

There were also no significant differences analyzing at the histological subgroups, although a significant difference with a two-sided p-value of 0,037 was shown in "mixed type" histology (n = 560; mean age = 29,34 years and standard deviation = 5,547 years). However, the mothers in this group were younger than in the control group, so that it can be concluded that a higher maternal age does not play a role. In addition, maternal age was also analyzed in study patients with syndromic diseases in general and for individual syndromes and compared with the control group. Here, too, there was no significant difference in the mean values of maternal age.

Paternal age was analyzed separately and resulted in the following values for the fathers of the study patients:

Mean age 32,77 years, and a standard deviation = 6,388 years.

In the control group, the age of the fathers was as follows:

Mean age = 33,07 years, and standard deviation = 5,948 years.

According to the analysis, a significant difference with a two-sided p-value of 0,028 was found.

The fathers of the study patients are significantly younger, and it is proven that a higher age does not favor a more frequent occurrence of a Wilms tumor.

Analogous to the mothers no significant differences in the paternal age at birth could be found for different histological manifestations or syndromes.

Finally, the age of the mothers and fathers of deceased study patients and the survival time were analyzed to estimate the influence of the parental age at birth of study patients in relation to outcome. For both mothers and fathers, there were no significant differences in the age of the parents at the birth of their children compared to the respective control data.

Conclusion:

A clear identification of maternal or paternal age as a risk factor for an increased occurrence of Wilms' tumors in children remains elusive. However, parental age may play a role, especially in interaction with environmental factors. A more precise differentiation, for example in

relation to the time of occurrence of the nephroblastoma after birth, may make sense. The environmental conditions must be the same for the parents of the children with Wim's tumor and in the control group. There are simply many unpredictable variables that can influence the outcome and thus perhaps favor an occurrence of nephroblastoma in children of older parents. Exposure to external factors (2), the age of parents plays a role as the risk increases with longer exposure times. So, it is not the parental age per se that is responsible, but the cumulative exposure over the longer period, which then also results in a cumulatively increased risk. Further studies are therefore necessary to take also environmental factors into consideration.

1. Einleitung

Der Wilms-Tumor, auch als Nephroblastom bezeichnet, ist als häufigster Nierentumor bei Kindern schon lange Gegenstand der Forschung. Epigenetik und Ursachenforschung sind Schlagworte, die hier eine große Rolle einnehmen. Seit das Nephroblastom 1899 von dem deutschen Chirurgen Dr. Max Wilms (1867-1918) in seiner Arbeit „Die Mischgeschwülste“ beschrieben wurde sind nun etwas mehr als 120 Jahre vergangen. In diesen 120 Jahren ist es gelungen viele Gene zu entschlüsseln, die mit der Entstehung des Nephroblastoms in Zusammenhang zu bringen sind. (1)

Der Zusammenhang zwischen Nierenentwicklung und Tumorentstehung ist jedoch weiterhin unklar. Auch die Zusammenhänge zwischen genetischen Veränderungen und der heterogenen Ausprägungen im Tumor sind weiterhin detailliert zu erforschen. Außerdem ist es notwendig zu erforschen warum es zu aggressiveren Ausprägungen und zu Tumorrezidiven kommt. Prognostische Marker werden in Studien erforscht, müssen aber auch noch identifiziert und validiert werden, um sie tatsächlich zur Risikostratifizierung einsetzen zu können. Es sind also weiterhin intensive Bemühungen in weltweiten Forschungsverbänden notwendig, um (epi-)genetische Einflüsse und weitere Ursachen für die Entstehung eines Wilms-Tumors benennen zu können.

Bei verschiedenen Erkrankungen wie dem Autismus gibt es Assoziationen zwischen steigendem Elteralter und der Entstehung der Erkrankung bei Kindern. (3) Auch bei der Entstehung von kindlichen Krebserkrankungen gibt es Hinweise, dass die mit dem Alter der Väter zunehmenden Keimbahnmutationen ursächlich sein können. (4)

Es ist also naheliegend das Elteralter in Zusammenhang mit dem Auftreten verschiedener kindlicher Erkrankungen zu untersuchen. Oft werden nur die Mütter betrachtet, so dass das Risiko für viele verschiedene kindliche Fehlbildungen mit einem erhöhten Alter der Mutter einhergehend ist. Voll umfängliche Ursachenforschung sollte aber auch das Alter der Väter bei Geburt der Kinder mit einbeziehen, da zu erwarten ist, dass mit steigendem Alter die Qualität der Spermien nachlässt und epigenetische Veränderungen gehäuft auftreten. (5)

Thema dieser Dissertation ist es, zu untersuchen, ob Nephroblastome generell häufiger auftreten, wenn die Eltern der Kinder älter sind. Zusätzlich wird, mit Blick auf das Elteralter, der Zusammenhang zu den histologischen Untergruppen, zu dem Versterben der Kinder und die Auswirkungen auf die Überlebenszeit geprüft. Sollten sich Zusammenhänge und

beispielsweise ein Grenzwert im Elteralter zeigen, ab dem zu erkennen ist, dass das Risiko erhöht ist, dass Kinder an Nephroblastomen erkranken, könnte man bei Kindern mit Eltern in der jeweiligen Altersgruppe eine frühzeitige Vorsorgediagnostik planen.

1.1 Krankheitsbild Nephroblastom

1.1.1 Epidemiologie des Nephroblastoms

Mit einer Inzidenz von 1:100000 ist das Nephroblastom der häufigste Nierentumor bei Kindern. Dabei handelt sich um Kinder unter 15 Jahren, von denen 85% sogar jünger als 6 Jahre alt sind. Geschlechtsbezogen, erkranken Mädchen etwas häufiger. (6)

1.1.2 Pathogenese und Histologie

Als maligner embryonaler Tumor, der sich aus dem mesenchymalen metanephrogenen Blastem entwickelt, ist die genaue Ätiologie jedoch unbekannt. Im kurzen Arm des Chromosom 11 kann sich eine Deletion finden, die das Tumorsuppressorgen WT1-Gen (11p13) betrifft. Familiäre Häufungen sind in 1% der Fälle zu beobachten. Der Tumor ist in ca. 10 % der Fälle mit weiteren Fehlbildungen vergesellschaftet. Dazu zählen Aniridie, urogenitale Fehlbildungen, das Exomphalus-Makroglossie-Gigantismus-Syndrom und die Hypertrophie einer Körperhälfte. Bei diesen Fällen mit weiteren Fehlbildungen sind auch Syndrome zu beobachten. Dazu gehört, bei einer Deletion in 11p13 das **WAGR**-Syndrom. Dies bedeutet, dass die Kinder mit einem **Wilms-Tumor**, **Aniridie** (Fehlende Iris im Auge), **Genitalanomalien**, und mentaler **Retardierung** geboren werden. Das bereits erwähnte Exomphalus-Makroglossie-Gigantismus-Syndrom ist auch unter dem Namen **Wiedemann-Beckwith-Syndrom** bekannt und es kommt dabei zu einem Nabelbruch bzw. Omphalozele, Makrosomie, Makroglossie und auch zur Hyperplasie innerer Organe. Außerdem sind dabei charakteristische Einkerbungen an den Ohren zu beobachten und häufig kommt es zu neonatalen Hypoglykämien. (6)(7)

Histologisch ist das Nephroblastom in mehrere Subtypen unterteilt, wobei sich drei Gruppen in Bezug auf den Malignitätsgrad unterscheiden lassen. Somit ergibt sich eine Klassifikation,

die die Malignität mit niedrig, intermediär oder hoch angibt. Genauer bezeichnet werden die Risikotypen als low-risk (komplett nekrotischer Subtyp), high-risk (Blastemreicher Subtyp und Diffuse Anaplasie) and intermediate- risk (alle anderen Typen). Diese Einteilung ist wichtig, da sie für die Therapie entscheidend ist. Metastasen sind in Lunge und den regionalen Lymphknoten zu beobachten. (6)(8)

Für das Nephroblastom gilt folgende Stadieneinteilung I-V: (6)

- I: auf die Niere beschränkt und vollständig entfernbar
- II: über die Niere hinaus reichend und vollständig entfernbar
- III: unvollständige Tumorentfernung oder Lymphknotenbefall
- IV: Fernmetastasen
- V: bilaterales Nephroblastom

1.1.3 Klinik

In der Hauptsache ist das Nephroblastom ein symptomarmer Tumor. Das heißt, es gibt oft zunächst keine deutliche Symptomatik. Es kommt oft zum schmerzlosen Tumorwachstum und zu einer, mit der Zeit an Größe zunehmenden, Schwellung des Abdomens. Tückisch ist hierbei die Fehlinterpretation der Zunahme des Bauchumfanges bei übergewichtigen Kindern. Insgesamt klagen nur etwa 25% der betroffenen Kinder über Schmerzen und nur etwa 18% über eine Hämaturie. Weitere unspezifische Symptome wie Bauchschmerzen, selten auch Fieber, Störungen der Magen-Darm-Passage, sowie Obstipation und Erbrechen können auftreten. Es kann auch zur Stagnation bei der Gewichtszunahme oder gar zur Gewichtsreduktion kommen. (6)

1.1.4 Diagnostik

In der Diagnostik des Nephroblastoms ist die Zuhilfenahme von bildgebenden Verfahren unabdingbar. In der Sonografie lassen sich Lagebeziehungen zu Nachbarorganen und somit die Größe des Tumors und seine Ausdehnung darstellen. Außerdem dient sie zum Nachweis von Lymphknotenmetastasen und um eine Thrombose in der Vena cava inferior zu diagnostizieren. Sie dient auch zum Ausschluss einer Einzelniere und ist somit entscheidend bzgl. des weiteren Vorgehens bei geplanten operativen Maßnahmen. Eine CT oder eine MRT können die Bildgebung ergänzen. In seltenen Fällen wie beispielsweise bei bilateralen Tumoren oder einer Tumorenukleation kann zusätzlich eine Angiografie indiziert sein. (6)

Im Gegensatz zu dem Vorgehen in Nordamerika mit primärer Tumoroperation erfolgt in Europa eine feingewebliche histopathologische Diagnostik erst nach Durchführung einer präoperativen Chemotherapie. Ziel ist eine Verringerung der Tumormasse, einhergehend mit einer verbesserten Operabilität. Zusätzlich wird dadurch das Risiko der perioperativen Tumoraussaat minimiert und das Ansprechen des Tumors auf eine Chemotherapie evaluiert werden. (6)(9)(10)(11)(12)

Als Differentialdiagnose kommen andere maligne Tumoren der Niere wie das Klarzellensarkom, der Rhabdoidtumor der Niere oder das Nierenzellkarzinom aber auch nichtmaligne Erkrankungen wie z.B. Zysten der Niere in Betracht. Das Neuroblastom als Tumor der Nebenniere muss immer gegenüber dem Nephroblastom abgegrenzt werden.

Das Neuroblastom ist ein maligner embryonaler Tumor, der aus Zellen der Neuralleiste entsteht. In 50% der Fälle entwickelt sich das Neuroblastom im Nebennierenmark, jedoch kommen auch Lokalisationen entlang des zervikalen, thorakalen und abdominalen Grenzstrangs vor. Als Sanduhr tumor bezeichnet man das Neuroblastom mit intraspinalen, extraduralem Tumoranteil. Es wächst oft lokal infiltrierend und metastasiert häufig früh in die Lymphknoten, Knochen, Knochenmark, Leber, in die Orbita und in die Haut. Das Neuroblastom ist nach den Hirntumoren, der zweithäufigste maligne, solide Tumor und damit eine wichtige Differentialdiagnose. Je nach Lokalisation gibt es typische lokale Symptome, wie das Horner-Syndrom (zervikal), Dyspnoe (thorakal), Querschnittslähmung (intraspinal), Abdominalschwellung (Nebennierenmark) und charakteristische Lidkchymosen bei Orbitainfiltration. Da bei einem Neuroblastom vermehrt Metabolite des

Katecholaminstoffwechsels, wie die Vanillinmandelsäure ausgeschieden werden, lässt es sich gegen das Nephroblastom in der Diagnostik gut abgrenzen. Zusätzlich sollte zum Ausschluss der Knochenmarksmetastasierung eine Knochenmarkpunktion durchgeführt werden. (13)

1.1.5 Therapie des Nephroblastoms

Entscheidende Faktoren für die Wahl der Therapie des Nephroblastoms sind, das Tumorstadium, der histologische Subtyp und das Alter des Kindes. Die primäre Entfernung des Tumors durch eine Nephrektomie wird nur bei Kindern unter 6 Monaten durchgeführt. Ansonsten erfolgt eine initiale Chemotherapie zur Reduktion der Tumormasse. Diese wird mit Vincristin und Actinomycin durchgeführt. Anschließend erfolgen die Tumornephrektomie und meist eine zusätzliche adjuvante Chemotherapie. Nur ca. 20% der Kinder mit einem Nephroblastom werden heute bestrahlt. Eine vorangehende histologische Sicherung mittels offener Tumorbiopsie ist aufgrund der bereits erwähnten Gefahr der Tumoraussaat kontraindiziert. Da die Diagnostik somit allein auf der Bildgebung beruht, muss diese von einem erfahrenen Arzt durchgeführt bzw. überprüft werden. Die gestellte Diagnose muss zweifelsfrei sein. Die Therapie des Nephroblastoms und die Behandlung der Patienten sollten in einem pädiatrisch onkologischen Zentrum durchgeführt werden. Mit Hilfe von standardisierten Therapieprotokollen sollen die Langzeitüberlebensraten verbessert und Langzeitschäden sowie Rezidive vermieden werden. Im europäischen Raum erfolgt die Therapie im Rahmen von erprobten Studien der GOPH - Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie - und SIOP - International Society of Pediatric Oncology. Die Studie SIOP WT 2001/GPOH ist mittlerweile ausgelaufen und wird durch die Studie UMBRELLA SIOP-RTGS 2016 ersetzt. Die Erfassung der Patienten mit Wilms-Tumor erfolgt in Registern. Die deutsche Registerzentrale befindet sich am Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg und dieses Register dient als Grundlage für diese Dissertation. (6)(12)

2. Zielsetzung und Fragestellung

Es existieren bereits eine Reihe von Studien und Kasuistiken mit unterschiedlichen Aussagen zum Elteralter und dem Zusammenhang zum Auftreten von Krebserkrankungen und Nephroblastomen bei Kindern.

Die in der Vergangenheit erhobenen Ergebnisse haben die hier untersuchte Fragestellung bedingt. Diese Ergebnisse werden in dieser Dissertation an einem größeren Patientenkollektiv und im Vergleich mit einer großen Datenmenge aus der Gesamtbevölkerung überprüft. Die Ergebnisse werden im Vergleich diskutiert.

Ziel dieser Dissertation ist es die Auswirkungen des Elteralters auf das Auftreten eines Nephroblastoms bei Kindern generell, sowie auf die unterschiedliche histologische Ausprägung, das Versterben und die Überlebenszeit zu analysieren.

Im Konkreten wurden die Daten von Kindern mit Nephroblastom insgesamt, sowie in Bezug auf die unterschiedlichen histologischen Typen mit den Daten aus der Gesamtbevölkerung verglichen. Zusätzlich wurde auch der Zusammenhang zwischen Elteralter und Überlebenszeit betrachtet. Hierzu wurden statistisch signifikante Unterschiede in den Mittelwerten des Elteralters im Vergleich zur Normalbevölkerung untersucht.

3. Material und Methoden

3.1. Studiendaten

Die Grundlage der Daten bilden die erfolgreichen, prospektiven, randomisierten und multizentrischen Studien der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (SIOP9/GPO, SIOP 93-01/GPOH, SIOP 2001), die die systematische Behandlung von Kindern und Heranwachsenden mit Nierentumoren vorgeben, als Register dienen und in Nachfolgestudien weitergeführt werden.

Für den Einschluss in die Studien müssen verschiedenen Kriterien erfüllt sein. Daraus ergeben sich zwei verschiedene Patientengruppen. Protokollpatienten, die als Patienten mit lokalisierter Erkrankung oder als Patienten mit metastatischer Erkrankung bezeichnet werden und Beobachtungspatienten, die die Kriterien für Protokollpatienten nicht erfüllen.

Patienten mit lokalisierter Erkrankung:

1. Alter über 6 Monate und unter 16 Jahre zum Zeitpunkt der Diagnose
2. Zweifelsfreie bildgebende oder nach Feinnadelbiopsie histologische Diagnose eines unilateralen Nephroblastoms
3. Keine vorherige Antitumorthherapie
4. Keine Metastasen
5. Schriftliches Einverständnis des/der Erziehungsberechtigten und /oder Patient
6. Positives Votum der lokalen Ethikkommission

Patienten mit metastatischer Erkrankung:

1. Jedes Alter bis einschließlich 16 Jahren
2. Zweifelsfreie bildgebende oder nach Feinnadelbiopsie histologische Diagnose eines unilateralen Nephroblastoms
3. Keine vorherige Antitumorthherapie
4. Nachweis von Metastasen
5. Schriftliches Einverständnis des/der Erziehungsberechtigten und /oder Patient
6. Positives Votum der lokalen Ethikkommission

Alle anderen Patienten, die nicht die Kriterien als Protokollpatient erfüllen, werden als Beobachtungspatienten geführt. Dafür gelten folgende Ausschlusskriterien als Protokollpatienten.

Beobachtungspatienten:

1. Patienten, die jünger als 6 Monate [nur lokalisierter Tumor] und älter als 16 Jahre sind
2. Patienten mit bilateralen Tumoren oder einer Nephroblastomatose
3. Patienten mit anderen Nierentumoren als dem Nephroblastom
4. Patienten, bei denen die Behandlung nach den Richtlinien der Therapieoptimierungsstudie wegen gleichzeitig bestehender anderer Erkrankungen oder sozialer Situationen nicht durchgeführt werden kann
5. Patienten, bei denen kein follow-up möglich ist
6. Patienten, die bereits eine andere Therapie (Chemotherapie, Radiotherapie) als die der SIOP 2001/GPOH Studie erhalten haben
7. Patienten, die primär operiert wurden wegen Unwissenheit bezüglich der Studie, chirurgischer Notfallsituation oder Zweifel an der präoperativen Diagnose eines Nephroblastoms trotz suffizienter Diagnostik mit evtl. Einschluss einer Feinnadelbiopsie
8. Patienten, die erst zum Zeitpunkt eines Rezidivs gemeldet werden (14)

Die Unterscheidung zwischen Protokollpatienten und Beobachtungspatienten ist für die hier vorgelegte Untersuchung nicht notwendig.

In den Jahren 1989-2020 wurden in den Studien Patienten aus Deutschland, Österreich und der Schweiz erfasst. Bis August 2020 wurden 3991 Patienten erfasst, davon stammen 151 aus der Schweiz und 180 aus Österreich. Alle Studien wurden von der Ethikkommission bei der Ärztekammer des Saarlandes überprüft und genehmigt (/LS vom 23.04.1993, no. 136/01 vom 20.09.2002 und 248/13 vom 13.01.2014). In der Studiendatenbank werden verschiedene Daten erfasst, wie: Tumorphistologie, -pathologie, -stadium, Syndrom-Erkrankungen, Art der Therapie, postoperative Bestrahlung, operative Verfahren, Komplikationen und demographische Daten wie: Alter, Diagnosedatum, Todeszeitpunkt, Geburtsjahr der Eltern und Syndrome. Die Daten liegen anonymisiert vor und entsprechen somit den Kriterien des Datenschutzes. Da die Studien bereits genehmigt wurden und da Anonymität bei den, retrospektiv beurteilten, Daten gegeben ist, konnte auf ein eigenes Ethikvotum verzichtet werden.

Aus der Datenbank mit 3991 Fällen, mussten, zur besseren Vergleichbarkeit mit den zur Verfügung stehenden Daten aus der Gesamtbevölkerung, Fälle ausgeschlossen werden. Es erfolgte ein Ausschluss der Fälle, bei denen das Alter der Mutter oder des Vaters, bei Geburt der Kinder, unbekannt war. Zusätzlich wurde bei den Müttern nur der Zeitraum ab 1990 betrachtet und bei den Vätern nur der Zeitraum ab 1991. So ergab sich für die Mütter ein Datensatz mit insgesamt 2277 Fällen und für die Väter ein Datensatz mit insgesamt 2176 Fällen. Im Anschluss wurden die, nach Geschlecht der Eltern, getrennten Datensätze analysiert. Es wurden jeweils der Mittelwert des Alters in Jahren, Standardabweichung, Varianz, Minimum und Maximum ermittelt.

Für die Mütter, der in die Studie eingeschlossenen Kinder, Fallzahl $n = 2277$, ergab sich ein Mittelwert des Alters von 29,68 Jahren, sowie eine Standardabweichung von 5,393 Jahren. Bei den Vätern, der in die Studie eingeschlossenen Kinder, Fallzahl $n = 2176$, ergab sich ein Mittelwert des Alters von 32,77 Jahren, sowie eine Standardabweichung von 6,388 Jahren.

Statistiken

Alter der Mutter bei Geburt

N	Gültig	2277
	Fehlend	0
Mittelwert		29,68
Standardfehler des Mittelwerts		,113
Std.-Abweichung		5,393
Varianz		29,079
Spannweite		31
Minimum		15
Maximum		46

Abbildung 1: Statistik - Alter der Mutter, in Jahren, bei Geburt (Studiendaten ab 1990)

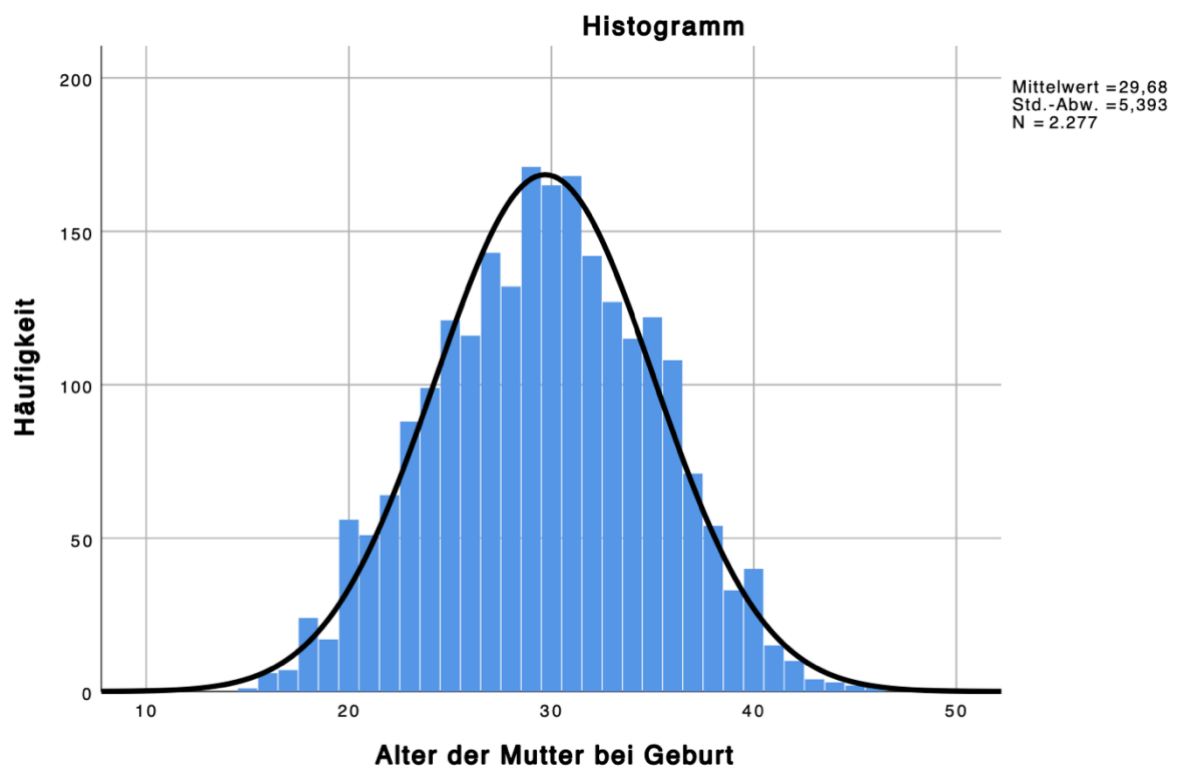


Abbildung 2: Histogramm - Alter der Mutter, in Jahren, bei Geburt (Studiendaten ab 1990)

Statistiken

Alter des Vaters bei Geburt

N	Gültig	2176
	Fehlend	0
Mittelwert		32,77
Standardfehler des Mittelwerts		,137
Std.-Abweichung		6,388
Varianz		40,806
Spannweite		52
Minimum		17
Maximum		69

Abbildung 3: Statistik - Alter des Vaters, in Jahren, bei Geburt (Studiendaten ab 1991)

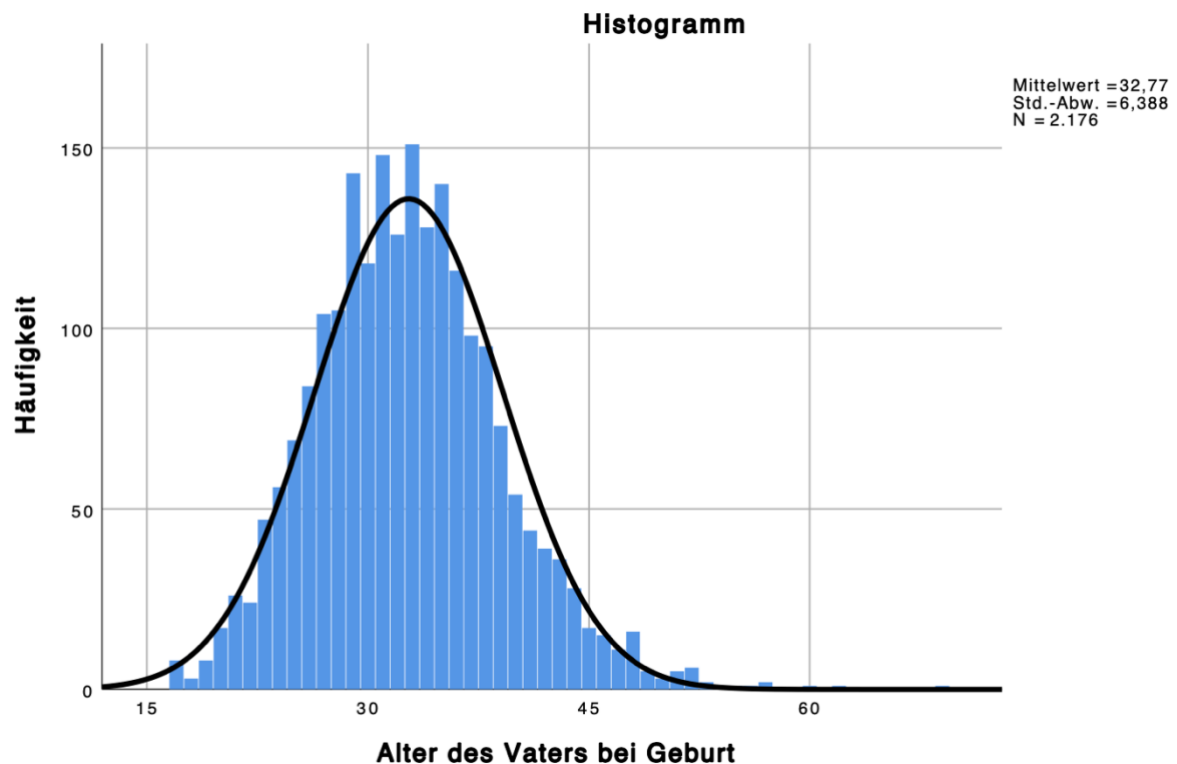


Abbildung 4: Histogramm - Alter des Vaters, in Jahren, bei Geburt (Studiendaten ab 1991)

3.1.1. Histologie

Die, nach Geschlecht der Eltern, aufgetrennten Datensätze wurden jeweils in die histologischen Untergruppen unterteilt, in dem nur die jeweiligen Fälle mit entsprechender Histologie ausgewählt wurden. Ermittelt wurden erneut das Alter der Eltern in Jahren bei Geburt der Kinder, sowie Mittelwert, Standardabweichung, Varianz, Minimum und Maximum. Dabei handelt es sich um folgende Histologische Untergruppen:

- CNM - Congenital Mesoblastic Nephroma
- CPDN - Cystic Partially Differentiated Nephroblastoma
- komplett nekrotischer Subtyp
- Epithelialer Subtyp
- Stromareicher Subtyp
- Mischtyp
- Regressiver Subtyp
- Fokale Anaplasie
- Blastemreicher Subtyp nach primärer OP
- Blastemreicher Subtyp nach präoperativer Chemotherapie
- Diffuse Anaplasie
- CCSK - Clear Cell Sarcoma of Kidney
- MRTK - Malignant Rhaboid Tumor of the Kidney
- Unklassifizierbar
- Nephroblastomatose
- PNET - Primitiver Neuroektodermaler Tumor der Niere
- RCC - Renal Cell Carcinoma
- Sonstiger maligner Tumor
- Zystisches Nephrom
- Adenom
- Anderer benigner Tumor

Bei den Müttern zeigten sich die histologischen Untergruppen, Stromareicher Subtyp (n=202), Mischtyp (n=560) und Regressiver Subtyp (n=568), als diejenigen mit den meisten Fallzahlen.

Statistiken

Alter der Mutter bei Geburt

N	Gültig	202
	Fehlend	0
Mittelwert		30,24
Standardfehler des Mittelwerts		,377
Std.-Abweichung		5,364
Varianz		28,772
Spannweite		28
Minimum		18
Maximum		46

Abbildung 5: Statistik - Alter der Mutter, in Jahren, bei Geburt (Histologie - Stromareicher Subtyp)

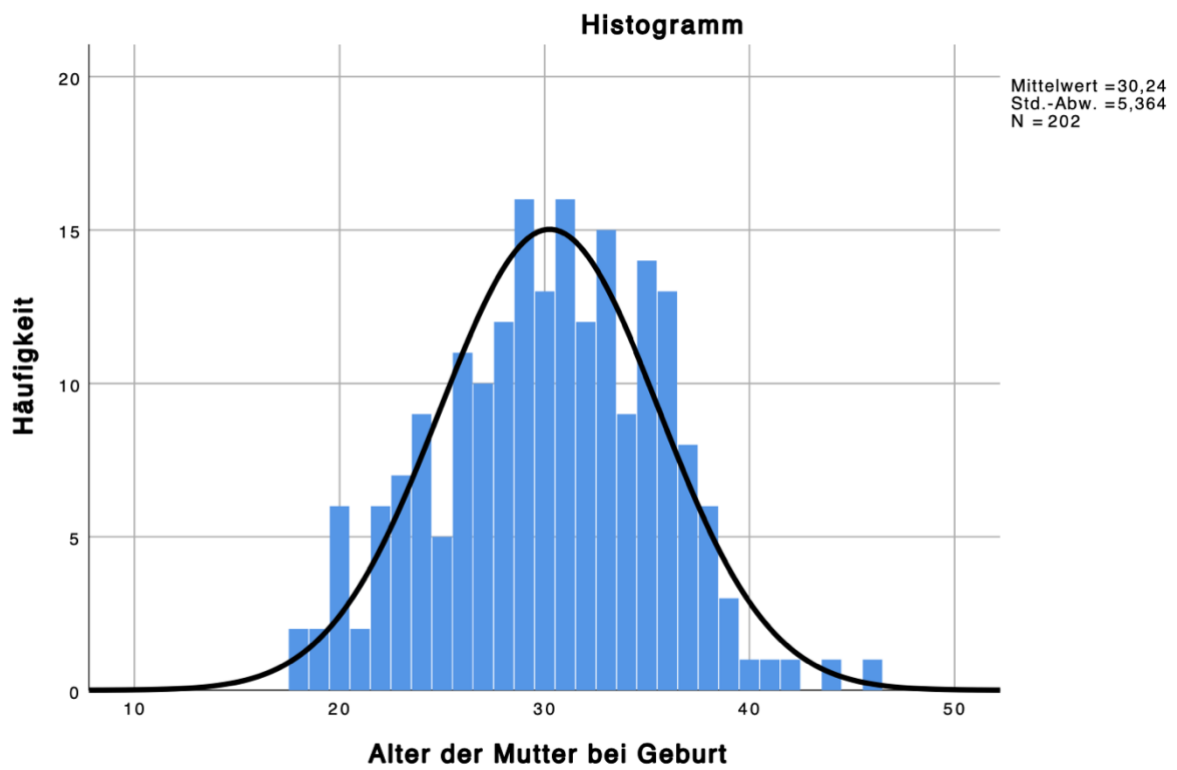


Abbildung 6: Histogramm - Alter der Mutter, in Jahren, bei Geburt (Histologie - Stromareicher Subtyp)

Statistiken

Alter der Mutter bei Geburt

N	Gültig	560
	Fehlend	0
Mittelwert		29,34
Standardfehler des Mittelwerts		,234
Std.-Abweichung		5,547
Varianz		30,770
Spannweite		27
Minimum		16
Maximum		43

Abbildung 7: Statistik - Alter der Mutter, in Jahren, bei Geburt (Histologie - Mischtyp)

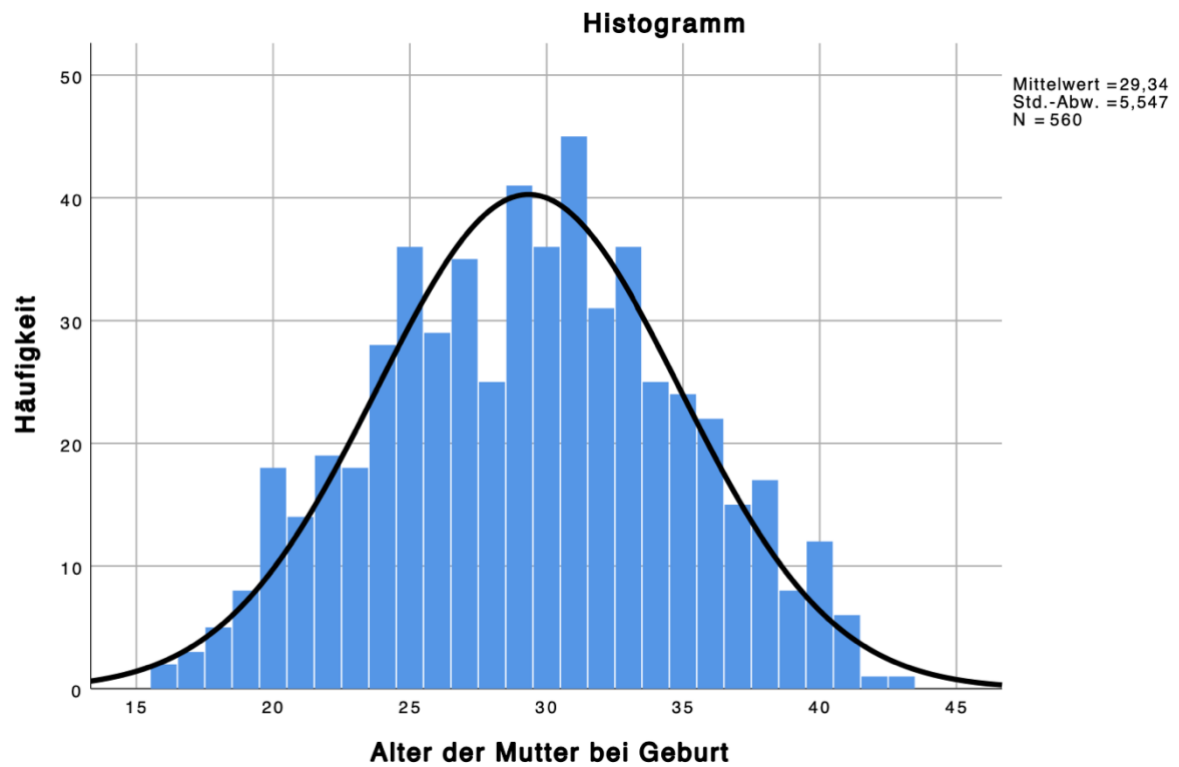


Abbildung 8: Histogramm - Alter der Mutter, in Jahren, bei Geburt (Histologie - Mischtyp)

Statistiken

Alter der Mutter bei Geburt

N	Gültig	568
	Fehlend	0
Mittelwert		30,04
Standardfehler des Mittelwerts		,217
Std.-Abweichung		5,168
Varianz		26,704
Spannweite		29
Minimum		16
Maximum		45

Abbildung 9: Statistik - Alter der Mutter, in Jahren, bei Geburt (Histologie - Regressiver Subtyp)

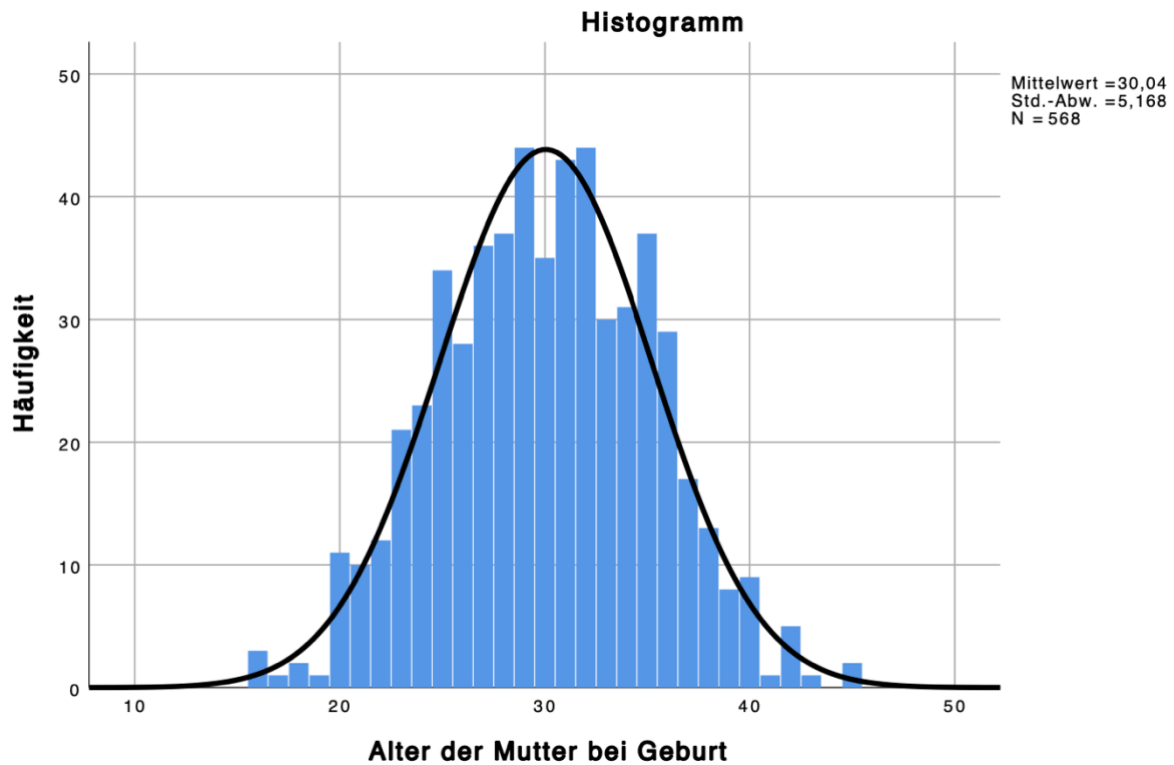


Abbildung 10: Histogramm - Alter der Mutter, in Jahren, bei Geburt (Histologie - Regressiver Subtyp)

Bei den Vätern zeigten sich auch die histologischen Untergruppen, Stromareicher Subtyp (n=201), Mischtyp (n=500) und Regressiver Subtyp (n=554), als diejenigen mit den meisten Fallzahlen.

Statistiken

Alter des Vaters bei Geburt

N	Gültig	201
	Fehlend	0
Mittelwert		33,30
Standardfehler des Mittelwerts		,469
Std.-Abweichung		6,648
Varianz		44,192
Spannweite		40
Minimum		17
Maximum		57

Abbildung 11: Statistik - Alter des Vaters, in Jahren, bei Geburt (Histologie - Stromareicher Subtyp)

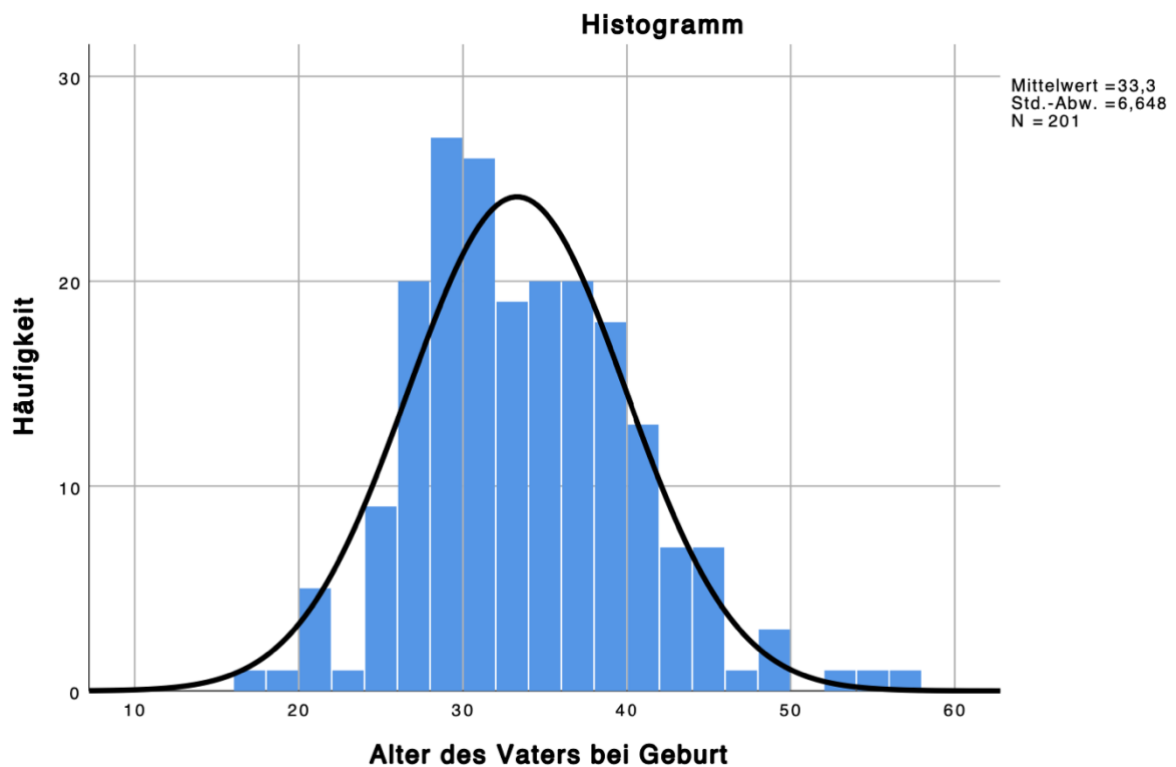


Abbildung 12: Histogramm - Alter des Vaters, in Jahren, bei Geburt (Histologie - Stromareicher Subtyp)

Statistiken

Alter des Vaters bei Geburt

N	Gültig	500
	Fehlend	0
Mittelwert		32,56
Standardfehler des Mittelwerts		,286
Std.-Abweichung		6,396
Varianz		40,912
Spannweite		36
Minimum		17
Maximum		53

Abbildung 13: Statistik - Alter des Vaters, in Jahren, bei Geburt (Histologie - Mischtyp)

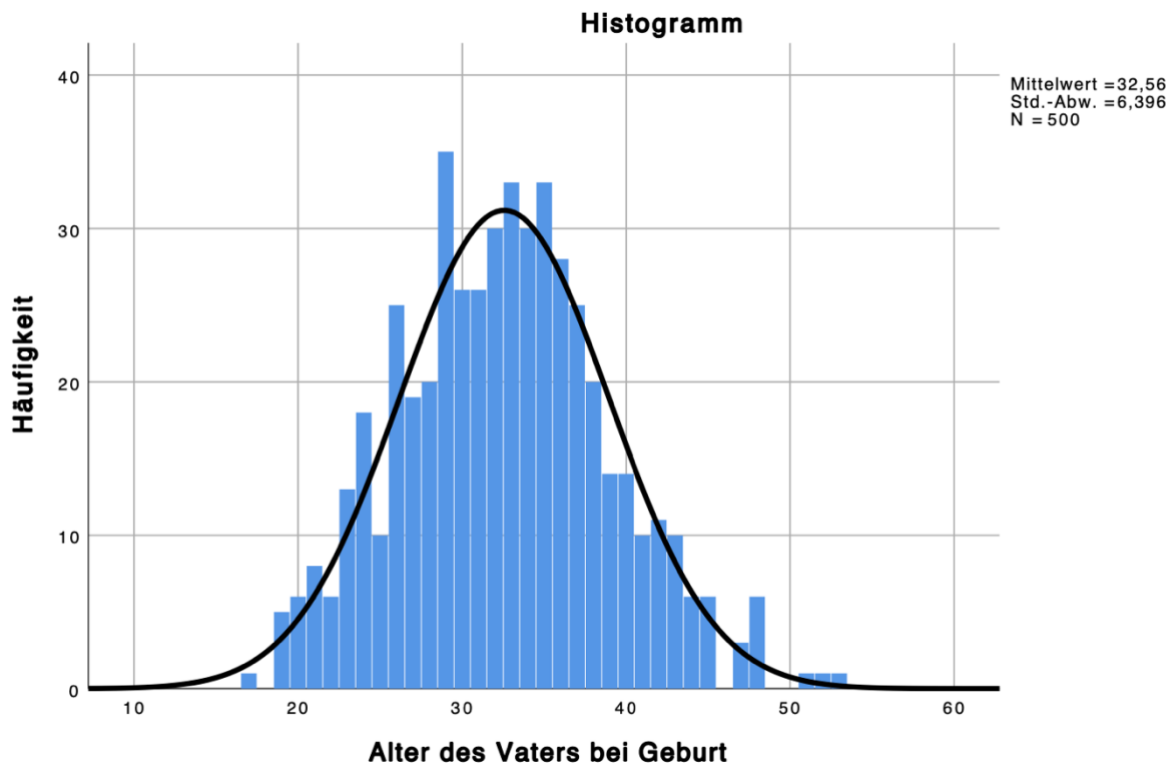


Abbildung 14: Histogramm - Alter des Vaters, in Jahren, bei Geburt (Histologie - Mischtyp)

Statistiken

Alter des Vaters bei Geburt

N	Gültig	554
	Fehlend	0
Mittelwert		33,05
Standardfehler des Mittelwerts		,264
Std.-Abweichung		6,217
Varianz		38,655
Spannweite		38
Minimum		17
Maximum		55

Abbildung 15: Statistik - Alter des Vaters, in Jahren, bei Geburt (Histologie - Regressiver Subtyp)

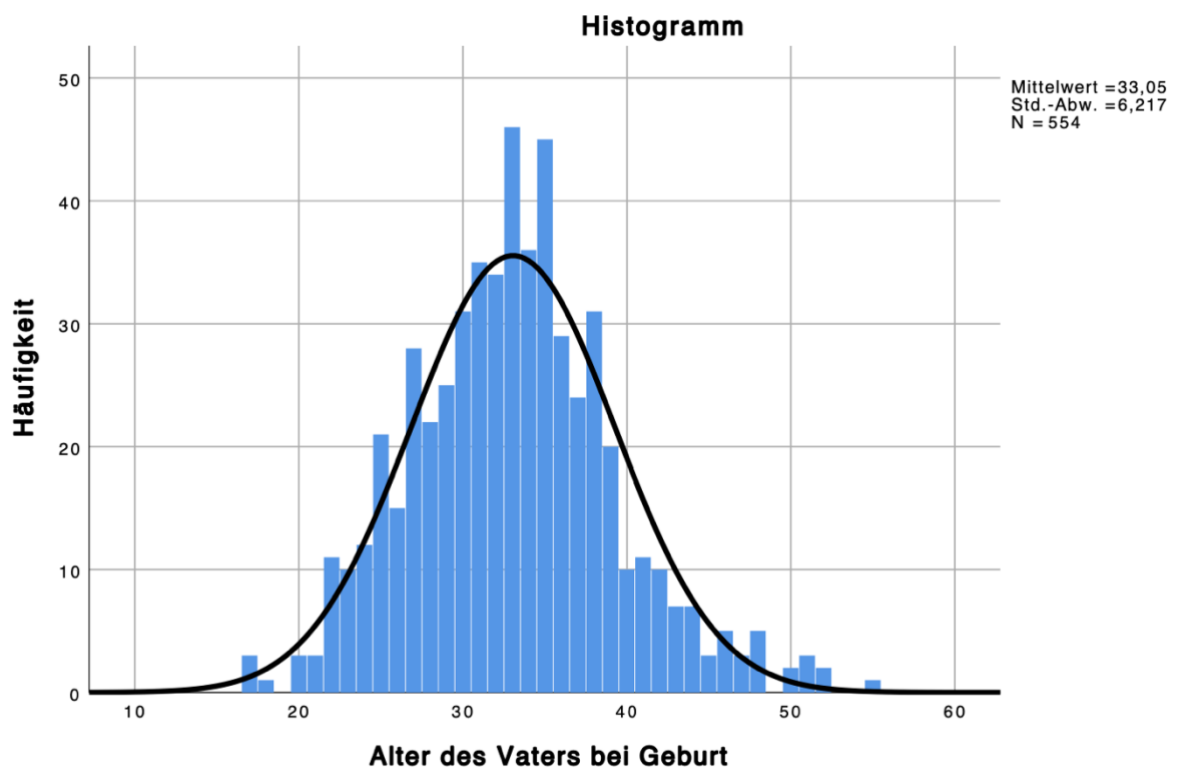


Abbildung 16: Histogramm - Alter des Vaters, in Jahren, bei Geburt (Histologie - Regressiver Subtyp)

3.2. Daten des Statistischen Bundesamtes

Um die Studiendaten mit der Gesamtbevölkerung vergleichen zu können, wurden vom statistischen Bundesamt anonyme Daten zur Verfügung gestellt.

Diese Daten umfassten das Alter der Mütter, in Jahren, aller Lebendgeborenen in Deutschland, der Jahre 1990-2019, sowie das Alter der Väter, in Jahren, aller Lebendgeborenen in Deutschland, der Jahre 1991-2019.

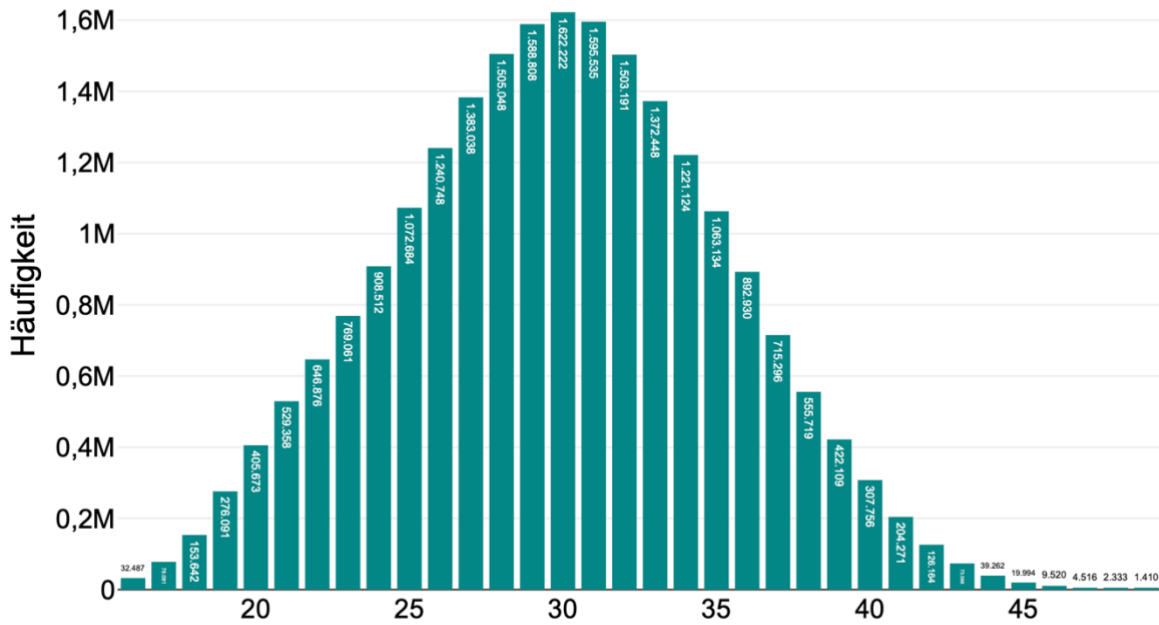
Zur weiteren Verarbeitung wurden bei beiden Datensätzen folgende Fälle ausgeschlossen:

Bei den Müttern wurden zusätzlich zu den Fällen mit unbekanntem Alter, jene unter 16 Jahren und über 49 Jahren ausgeschlossen, da für die einzelnen Altersabschnitte keine genaue Anzahl ersichtlich war. Insgesamt wurden dadurch 14.877 Fälle ausgeschlossen und 22.342.629 Fälle von Müttern im Alter von 16-49 eingeschlossen. Da vom statistischen Bundesamt nur die Rohdaten zur Anzahl der Geburten in einem Altersjahr pro Jahr zur Verfügung standen, wurden zunächst die Summen aller Geburten, aller Jahre im einzelnen Altersjahr berechnet und mit den jeweiligen Altersjahren multipliziert. Das Produkt wurde dann durch die Gesamtsumme aller Geburten geteilt, um den Mittelwert des Alters der Mütter bei Geburt ihrer Kinder zu erhalten. $MW = 29,83$ Jahre. Dadurch, dass nun der Mittelwert des Alters berechnet war, konnte mit Hilfe von Minimum und Maximum die Standardabweichung berechnet werden. $SD = 5,363$ Jahre.

Bei den Vätern wurden zusätzlich zu den Fällen mit unbekanntem Alter, jene unter 15 Jahren und über 54 Jahren ausgeschlossen, da für die einzelnen Altersabschnitte keine genaue Anzahl ersichtlich war. Insgesamt wurden somit 1.265.350 Fälle ausgeschlossen und 18.973.274 Fälle von Vätern im Alter von 15-54 eingeschlossen. Da auch hier vom statistischen Bundesamt nur die Rohdaten zur Anzahl der Geburten in einem Altersjahr pro Jahr zur Verfügung standen, erfolgte die Berechnung von Mittelwert und Standardabweichung analog zu den Daten der Mütter. $MW = 33,07$ Jahre. $SD = 5,948$ Jahre.

Für beide Gruppen wurde jeweils ein Balkendiagramm angefertigt, in dem die Häufigkeit für das Auftreten eines Alters bei Geburt ersichtlich ist.

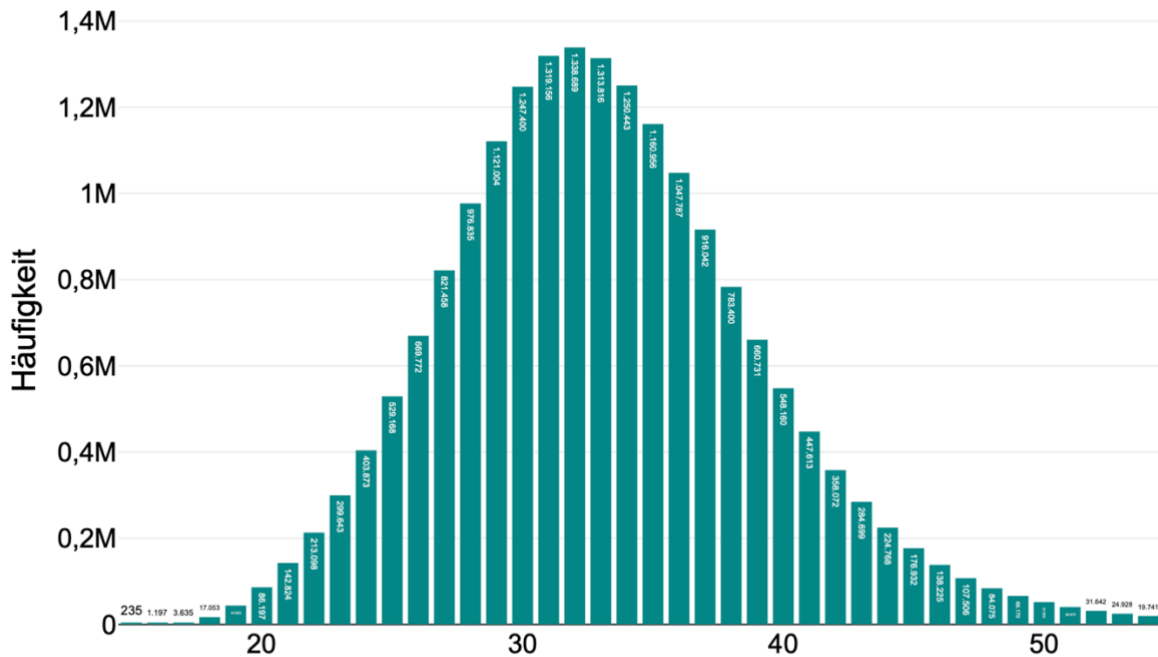
Häufigkeit von Alter der Mütter bei Geburt 1990-2019



Alter der Mütter bei Geburt 1990-2019

Abbildung 17: Balkendiagramm - Alter der Mütter, in Jahren, bei Geburt (Gesamtbevölkerung 1990-2019)

Häufigkeit von Alter der Väter bei Geburt 1991-2019



Alter der Väter bei Geburt 1991-2019

Abbildung 18: Balkendiagramm - Alter der Väter, in Jahren, bei Geburt (Gesamtbevölkerung 1991-2019)

3.3. Statistische Auswertung

Die statistischen Auswertungen und Datenanalysen erfolgten mit dem Programm IBM® SPSS® Statistics Version 25.0.0.2 (25.0.0.2) 64bit. für Mac, der Firma IBM (International Business Machines Corporation). Zusätzlich wurde für die Weiterverarbeitung und Analyse der, vom statistischen Bundesamt zur Verfügung gestellten, Daten Microsoft® Excel® Version 16.63.1 (22071301) im Office 365 - Paket für Mac in der 64-Bit Version verwendet.

Für die Durchführung von t-Tests, Welch-Tests, vergleichenden Statistiken und deskriptiven Analysen wurde ein zweiseitiger p-Wert $< 0,05$ als signifikant definiert. Die Daten wurden mit Hilfe von Balkendiagrammen grafisch dargestellt. Zusätzlich wurden Ergebnistabellen angefertigt. Unter Zuhilfenahme der Cox-Regression wurden außerdem die Überlebenszeiten begutachtet und mit Martingale-Residual-Plots dargestellt.

4. Ergebnisse

4.1. Alter der Mütter, in Jahren, aller Studienpatienten

Mittelwertvergleich:	Alter der Mütter bei der Geburt von Kindern mit Nephroblastom Alter der Mütter bei der Geburt von Kindern allgemein (Gesamtbevölkerung)
Mütter von Kindern mit Nephroblastom:	
Mittelwert Alter der Mutter:	29,68
Standardabweichung:	5,393
Stichprobengröße:	2277
Mütter allgemein (Gesamtbevölkerung):	
Mittelwert Alter der Mutter:	29,83
Standardabweichung:	5,363
Stichprobengröße:	22342629
Ergebnis t-Test:	
t	-1,334574
df	22344904
p-Wert (einseitig)	0,091008
p-Wert (zweiseitig)	0,182016
Ergebnis Welch-Test:	
t	-1,327151
df	2276
p-Wert (einseitig)	0,092296
p-Wert (zweiseitig)	0,184592

Tabella 1: Ergebnisse - Mütter aller Studienpatienten im Vergleich zur Normalbevölkerung

Als erstes wurden die Mittelwerte des Alters der Mütter, in Jahren, aus der Gesamtbevölkerung ($n = 22.342.629$), $MW = 29,83$ Jahre, $SD = 5,363$ Jahre und aus den Studiendaten ($n = 2277$), $MW = 29,68$ Jahre, $SD = 5,393$ Jahre, miteinander verglichen. Der durchgeführte t-Test, sowie der durchgeführte Welch-Test zeigten jeweils einen zweiseitigen p-Wert $> 0,05$ und somit keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf das Alter von Müttern der Kinder aus den Studiendaten und der Gesamtbevölkerung. Daraus kann geschlussfolgert werden, dass Mütter von Kindern mit Nephroblastom nicht grundsätzlich älter sind.

Jedoch ist damit noch nicht ausgeschlossen, dass das Alter der Mutter keinen Einfluss auf den Verlauf oder die unterschiedliche histologische Ausprägung der Tumorerkrankung des Kindes hat.

4.2. Alter der Väter, in Jahren, aller Studienpatienten

Mittelwertvergleich:	Alter der Väter bei der Geburt von Kindern mit Nephroblastom Alter der Väter bei der Geburt von Kindern allgemein (Gesamtbevölkerung)
Väter von Kindern mit Nephroblastom:	
Mittelwert Alter des Vaters:	32,77
Standardabweichung:	6,388
Stichprobengröße:	2176
Väter allgemein (Gesamtbevölkerung):	
Mittelwert Alter des Vaters:	33,07
Standardabweichung:	5,984
Stichprobengröße:	18973274
Ergebnis t-Test:	
t	-2,352616
df	18975448
p-Wert (einseitig)	0,009321
p-Wert (zweiseitig)	0,018642
Ergebnis Welch-Test:	
t	-2,190606
df	2175
p-Wert (einseitig)	0,014293
p-Wert (zweiseitig)	0,028586

Tabelle 2: Ergebnisse - Väter aller Studienpatienten im Vergleich zur Normalbevölkerung

Es folgte die Analyse und der Vergleich der Mittelwerte des Alters der Väter, in Jahren, aus der Gesamtbevölkerung ($n = 18.973.274$), $MW = 33,07$ Jahre, $SD = 5,984$ Jahre und aus den Studiendaten ($n = 2176$), $MW = 32,77$ Jahre, $SD = 6,388$ Jahre. Der durchgeführte t-Test, sowie der durchgeführte Welch-Test zeigten jeweils einen zweiseitigen p-Wert $< 0,05$ und somit einen signifikanten Unterschied in Bezug auf das Alter von Vätern der Kinder aus den Studiendaten und der Gesamtbevölkerung.

Faktisch sind die Väter der Kinder aus den Studiendaten im Durchschnitt sogar jünger als die Väter in der Gesamtbevölkerung. Die These, dass ein höheres Alter der Väter, bei Geburt der Kinder, ein häufigeres Auftreten von Nephroblastomen bei Kindern begünstigt scheint somit ausgeschlossen zu sein.

Jedoch ist damit noch nicht ausgeschlossen, dass das Alter der Väter keinen Einfluss auf den Verlauf oder die unterschiedliche histologische Ausprägung der Tumorerkrankung des Kindes hat.

4.3. Histologie

4.3.1. Alter der Mütter, in Jahren, von Studienpatienten mit unterschiedlicher Histologie

Mittelwertvergleich:		Alter der Mütter bei der Geburt von Kindern mit Nephroblastom (mit unterschiedlicher Histologie)						
		Alter der Mütter bei der Geburt von Kindern allgemein (Gesamtbevölkerung)						
Histologie:	CNM - Congenital Mesoblastic Nephroma	CPDN - Cystic Partially Differentiated Nephroblastoma	Komplett nekrotischer Subtyp	Epithelialer Subtyp	Stromareicher Subtyp	Mischtyp	Regressiver Subtyp	
Mittelwert Alter der Mutter:	29,14	31,64	29,86	29,15	30,24	29,34	30,04	
Standardabweichung:	5,262	5,499	5,288	5,521	5,364	5,547	5,168	
Stichprobengröße:	80	25	78	120	202	560	568	
Mütter allgemein (Gesamtbevölkerung):								
Mittelwert Alter der Mutter:	29,83	29,83	29,83	29,83	29,83	29,83	29,83	
Standardabweichung:	5,363	5,363	5,363	5,363	5,363	5,363	5,363	
Stichprobengröße:	22342629	22342629	22342629	22342629	22342629	22342629	22342629	
Ergebnis t-Test:								
t	-1,150762	1,687487	0,049404	-1,388962	1,086550	-2,162103	0,933212	
df	22342707	22342652	22342705	22342747	22342829	22343187	22343195	
p-Wert (einseitig)	0,124915	0,045755	0,665426	0,082422	0,138618	0,015305	0,175355	
p-Wert (zweiseitig)	0,249830	0,091510	1,330851	0,164844	0,277236	0,030610	0,350710	
Ergebnis Welch-Test:								
t	-1,172850	1,645753	0,050104	-1,349214	1,086348	-2,090388	0,968423	
df	79	24	77	119	201	559	567	
p-Wert (einseitig)	0,122190	0,056425	0,480084	0,089915	0,139313	0,018517	0,166623	
p-Wert (zweiseitig)	0,244380	0,112850	0,960169	0,179830	0,278626	0,037034	0,333246	

Tabelle 3: Ergebnisse - Mütter von Studienpatienten mit unterschiedlicher Histologie im Vergleich zur Normalbevölkerung - Teil 1

Mittelwertvergleich:	Alter der Mütter bei der Geburt von Kindern mit Nephroblastom (mit unterschiedlicher Histologie)						
	Alter der Mütter bei der Geburt von Kindern allgemein (Gesamtbevölkerung)						
Histologie:	Fokale Anaplasie	Blastemreicher Subtyp nach primärer OP	Blastemreicher Subtyp nach präoperativer Chemotherapie	Diffuse Anaplasie	CCSK - Clear Cell Sarcoma of Kidney	MRTK - Malignant Rhaboid Tumor of the Kidney	Unklassifizierbar
Mittelwert Alter der Mutter:	28,75	29,71	29,63	30,73	29,33	28,60	27,00
Standardabweichung:	5,261	5,565	5,521	5,222	5,506	6,024	3,215
Stichprobengröße:	36	51	130	91	69	43	7
Mütter allgemein (Gesamtbevölkerung):							
Mittelwert Alter der Mutter:	29,83	29,83	29,83	29,83	29,83	29,83	29,83
Standardabweichung:	5,363	5,363	5,363	5,363	5,363	5,363	5,363
Stichprobengröße:	22342629	22342629	22342629	22342629	22342629	22342629	22342629
Ergebnis t-Test:							
t	-1,208278	-0,159793	-0,425199	1,600864	-0,774437	-1,503942	-1,396136
df	22342663	22342678	22342757	22342718	22342696	22342670	22342634
p-Wert (einseitig)	0,113470	0,453704	0,335426	0,054703	0,219336	0,066298	0,081337
p-Wert (zweiseitig)	0,226940	0,907408	0,670852	0,109407	0,438673	0,132596	0,162674
Ergebnis Welch-Test:							
t	-1,231704	-0,153993	-0,413031	1,644089	-0,754324	-1,338918	-2,328918
df	35	50	129	90	68	42	6
p-Wert (einseitig)	0,113136	0,439118	0,340135	0,051823	0,226630	0,093900	0,029364
p-Wert (zweiseitig)	0,226271	0,878235	0,680270	0,103647	0,453259	0,187799	0,058728

Tabelle 4: Ergebnisse - Mütter von Studienpatienten mit unterschiedlicher Histologie im Vergleich zur Normalbevölkerung - Teil 2

Mittelwertvergleich:	Alter der Mütter bei der Geburt von Kindern mit Nephroblastom (mit unterschiedlicher Histologie)						
	Alter der Mütter bei der Geburt von Kindern allgemein (Gesamtbevölkerung)						
Histologie:	Nephroblastomatose	PNET - Primitiver Neuroektodermaler Tumor der Niere	RCC - Renal Cell Carcinoma	Sonstiger maligner Tumor	Zystisches Nephrom	Adenom	Anderer benigner Tumor
Mittelwert Alter der Mutter:	29,93	Keine Fälle	28,40	30,12	28,36	31,60	31,55
Standardabweichung:	5,400		5,545	5,633	7,243	2,881	6,548
Stichprobengröße:	61		25	17	11	5	11
Mütter allgemein (Gesamtbevölkerung):							
Mittelwert Alter der Mutter:	29,83	29,83	29,83	29,83	29,83	29,83	29,83
Standardabweichung:	5,363	5,363	5,363	5,363	5,363	5,363	5,363
Stichprobengröße:	22342629	22342629	22342629	22342629	22342629	22342629	22342629
Ergebnis t-Test:							
t	0,145632	Keine Fälle	-1,333208	0,222954	-0,909088	0,737990	1,063694
df	22342688		22342652	22342644	22342638	22342632	22342638
p-Wert (einseitig)	0,465093		0,091232	0,416539	0,181652	0,230260	0,143734
p-Wert (zweiseitig)	0,930185		0,182464	0,833078	0,363304	0,460521	0,287467
Ergebnis Welch-Test:							
t	0,144634	Keine Fälle	-1,289449	0,212267	-0,673124	1,373773	0,871196
df	60		24	16	10	4	10
p-Wert (einseitig)	0,442742		0,104765	0,417290	0,258061	0,120736	0,202038
p-Wert (zweiseitig)	0,885485		0,209531	0,834579	0,516122	0,241472	0,404077

Tabelle 5: Ergebnisse - Mütter von Studienpatienten mit unterschiedlicher Histologie im Vergleich zur Normalbevölkerung - Teil 3

Die Betrachtung der unterschiedlichen histologischen Ausprägungen des Nephroblastoms, im Hinblick auf das Alter der Mütter, ist, wie man den Tabellen (Tab. 3, Tab. 4, Tab. 5) entnehmen kann, abhängig von der Fallzahl. Bei dem zwar häufigsten Nierentumor des Kindesalters ist die Fallzahl in den Studiendaten der letzten 30 Jahre dennoch so gering, dass es zu vielen der verschiedenen histologischen Ausprägungen nicht genügend Fälle gibt, um eine statistische Signifikanz zu erwarten. In den histologischen Untergruppen, Stromareicher Subtyp (n=202), Mischtyp (n=560) und Regressiver Subtyp (n=568), als diejenigen mit den meisten Fallzahlen, bei den Müttern, zeigt sich lediglich beim Mischtyp ein zweiseitiger p-Wert < 0,05 und somit eine Signifikanz. Überraschend ist, dass die Mütter bei Geburt der Studienpatienten jünger (MW = 29,34 Jahre, SD = 5,547 Jahre) sind als die Mütter bei Geburt in der Gesamtbevölkerung (MW = 29,83 Jahre). Es lässt sich auch hier die These widerlegen, dass ein höheres Alter der Mütter bei Geburt der Kinder ein bestimmtes Auftreten von histologischen Untergruppen begünstigt.

4.3.2. Alter der Väter, in Jahren, von Studienpatienten mit unterschiedlicher Histologie

Mittelwertvergleich:		Alter der Väter bei der Geburt von Kindern mit Nephroblastom (mit unterschiedlicher Histologie)						
		Alter der Väter bei der Geburt von Kindern allgemein (Gesamtbevölkerung)						
Histologie:	CNM - Congenital Mesoblastic Nephroma	CPDN - Cystic Partially Differentiated Nephroblastoma	Komplett nekrotischer Subtyp	Epithelialer Subtyp	Stromareicher Subtyp	Mischtyp	Regressiver Subtyp	
Mittelwert Alter des Vaters:	32,59	32,73	32,58	32,29	33,30	32,56	33,05	
Standardabweichung:	6,567	6,378	5,686	6,464	6,648	6,396	6,217	
Stichprobengröße:	80	22	75	119	201	500	554	
Väter allgemein (Gesamtbevölkerung):								
Mittelwert Alter des Vaters:	33,07	33,07	33,07	33,07	33,07	33,07	33,07	
Standardabweichung:	5,948	5,948	5,948	5,948	5,948	5,948	5,948	
Stichprobengröße:	18973274	18973274	18973274	18973274	18973274	18973274	18973274	
Ergebnis t-Test:								
t	-0,721795	-0,268114	-0,786235	-1,430525	0,548216	-1,917245	-0,079142	
df	18973352	18973294	18973347	18973391	18973473	18973772	18973826	
p-Wert (einseitig)	0,235210	0,396079	0,215865	0,076283	0,291778	0,027603	0,555097	
p-Wert (zweiseitig)	0,470421	0,792157	0,431730	0,152566	0,583556	0,055207	1,110195	
Ergebnis Welch-Test:								
t	-0,653760	-0,250038	-1,316332	-1,316332	0,490493	-1,782960	-0,075718	
df	79	21	118	118	200	499	554	
p-Wert (einseitig)	0,257582	0,402494	0,095307	0,095307	0,312161	0,037600	0,469836	
p-Wert (zweiseitig)	0,515165	0,804988	0,190614	0,190614	0,624323	0,075201	0,939671	

Tabelle 6: Ergebnisse - Väter von Studienpatienten mit unterschiedlicher Histologie im Vergleich zur Normalbevölkerung - Teil 1

Mittelwertvergleich:		Alter der Väter bei der Geburt von Kindern mit Nephroblastom (mit unterschiedlicher Histologie)						Alter der Väter bei der Geburt von Kindern allgemein (Gesamtbevölkerung)
Histologie:	Fokale Anaplasie	Blastenreicher Subtyp nach primärer OP	Blastenreicher Subtyp nach präoperativer Chemotherapie	Diffuse Anaplasie	CCSK - Clear Cell Sarcoma of Kidney	MRTK - Malignant Rhaboid Tumor of the Kidney	Unklassifizierbar	
Mittelwert Alter des Vaters:	32,74	32,00	32,35	33,63	32,47	31,88	30,43	
Standardabweichung:	6,364	5,657	5,770	6,398	7,651	6,641	5,711	
Stichprobengröße:	34	51	125	87	64	42	7	
Väter allgemein (Gesamtbevölkerung):								
Mittelwert Alter des Vaters:	33,07	33,07	33,07	33,07	33,07	33,07	33,07	
Standardabweichung:	5,948	5,948	5,948	5,948	5,948	5,948	5,948	
Stichprobengröße:	18973274	18973274	18973274	18973274	18973274	18973274	18973274	
Ergebnis t-Test:								
t	-0,323506	-1,284687	-1,353366	0,878164	-0,627368	-1,296582	-1,174308	
df	18973306	18973323	18973397	18973359	18973336	18973314	18973279	
p-Wert (einseitig)	0,373736	0,099451	0,087969	0,189927	0,209836	0,097388	0,120136	
p-Wert (zweiseitig)	0,747472	0,198902	0,175939	0,379855	0,419671	0,194775	0,240272	
Ergebnis Welch-Test:								
t	-0,302359	-1,350772	-1,395115	0,816399	-0,806992	-1,161282	-1,223040	
df	33	50	124	86	63	41	6	
p-Wert (einseitig)	0,382138	0,091425	0,082737	0,208264	0,266343	0,126122	0,133584	
p-Wert (zweiseitig)	0,764276	0,182850	0,165475	0,416528	0,532685	0,252244	0,267168	

Tabelle 7: Ergebnisse - Väter von Studienpatienten mit unterschiedlicher Histologie im Vergleich zur Normalbevölkerung - Teil 2

Mittelwertvergleich:		Alter der Väter bei der Geburt von Kindern mit Nephroblastom (mit unterschiedlicher Histologie)						Alter der Väter bei der Geburt von Kindern allgemein (Gesamtbevölkerung)
Histologie:	Nephroblastomatose	PNET - Primitiver Neuroektodermaler Tumor der Niere	RCC - Renal Cell Carcinoma	Sonstiger maligner Tumor	Zystisches Nephrom	Adenom	Anderer benigner Tumor	
Mittelwert Alter des Vaters:	33,56	Keine Fälle	32,48	33,38	34,45	34,40	33,64	
Standardabweichung:	6,307		7,964	6,010	13,026	4,393	7,145	
Stichprobengröße:	61		25	16	11	5	11	
Väter allgemein (Gesamtbevölkerung):								
Mittelwert Alter des Vaters:	33,07	33,07	33,07	33,07	33,07	33,07	33,07	
Standardabweichung:	5,948	5,948	5,948	5,948	5,948	5,948	5,948	
Stichprobengröße:	18973274	18973274	18973274	18973274	18973274	18973274	18973274	
Ergebnis t-Test:								
t	0,643412	Keine Fälle	-0,495964	0,208473	0,769492	0,499995	0,317834	
df	18973333		18973297	18973288	18973283	18973277	18973283	
p-Wert (einseitig)	0,259979		0,309978	0,423350	0,220801	0,308556	0,375956	
p-Wert (zweiseitig)	0,519959		0,619955	0,846701	0,441602	0,617112	0,751911	
Ergebnis Welch-Test:								
t	0,606789	Keine Fälle	-0,370417	0,206323	0,351370	0,676979	0,264587	
df	60		24	15	10	4	10	
p-Wert (einseitig)	0,273140		0,357161	0,419657	0,366301	0,267775	0,398350	
p-Wert (zweiseitig)	0,546280		0,714321	0,839313	0,732602	0,535549	0,796701	

Tabelle 8: Ergebnisse - Väter von Studienpatienten mit unterschiedlicher Histologie im Vergleich zur Normalbevölkerung - Teil 3

Blickt man auf die unterschiedlichen histologischen Untergruppen und vergleicht das Alter der Väter bei Geburt der Kinder mit Nephroblastom mit dem von Vätern in der Gesamtbevölkerung (Tab. 6, Tab. 7, Tab. 8), so erkennt man, dass auch hier die Fallzahlen entscheidend sind, um auf die Frage nach Unterschieden, überhaupt eine aussagekräftige Antwort zu erhalten. Die meisten Fallzahlen zeigten sich wieder in den histologischen Untergruppen, Stromareicher Subtyp (n=201), Mischtyp (n=500) und Regressiver Subtyp (n=554). Es zeigte sich bei keinem der unterschiedlichen histologischen Untergruppen ein signifikanter Unterschied mit einem zweiseitigen p-Wert < 0,05. Als Ergebnis bleibt also festzuhalten, dass ein höheres Alter der Väter bei Geburt der Kinder ein bestimmtes Auftreten von histologischen Typen nicht begünstigt.

4.4. Syndrome

4.4.1. Alter der Mütter, in Jahren, von Studienpatienten die an einer syndromalen Erkrankung leiden

Mittelwertvergleich:	Alter der Mütter bei der Geburt von Kindern mit Nephroblastom (mit Syndrom) Alter der Mütter bei der Geburt von Kindern allgemein (Gesamtbevölkerung)									
Syndrom:	Mit Syndrom allgemein	Aniridie	WAGR	Urogenitale Fehlbildung	Denys-Drash	Beckwith-Wiedemann	Hemihypertrophie	Perleman	Familiärer Wilms tumor	Gerinnungsstörung
Mittelwert Alter der Mutter:	29,70	31,00	29,80	29,75	29,80	29,67	31,06	nur 1 Fall	29,67	30,75
Standardabweichung:	5,490	7,014	6,721	4,866	5,550	4,221	5,400	/	5,859	3,862
Stichprobengröße:	343	11	15	60	20	30	32	/	21	4
Mütter allgemein (Gesamtbevölkerung):										
Mittelwert Alter der Mutter:	29,83	29,83	29,83	29,83	29,83	29,83	29,83	/	29,83	29,83
Standardabweichung:	5,363	5,363	5,363	5,363	5,363	5,363	5,363	/	5,363	5,363
Stichprobengröße:	22342629	22342629	22342629	22342629	22342629	22342629	22342629	/	22342629	22342629
Ergebnis t-Test:										
t	-0,448931	0,723559	0,021665	-0,115547	0,025017	-0,163408	1,297394	/	-0,136717	0,343092
df	22342970	22342638	22342642	22342687	22342647	22342657	22342659	/	22342648	22342631
p-Wert (einseitig)	0,326791	0,234668	0,867208	0,496975	0,832911	0,451054	0,097248	/	0,473262	0,366185
p-Wert (zweiseitig)	0,653581	0,469337	1,734417	0,993950	1,665822	0,902109	0,194496	/	0,946525	0,732370
Ergebnis Welch-Test:										
t	0,438546	0,553244	-0,017288	-0,127348	-0,024174	-0,207618	1,288505	/	-0,125143	0,476437
df	342	10	14	59	19	29	31	/	20	3
p-Wert (einseitig)	0,330634	0,296125	0,493226	0,449549	0,490483	0,418489	0,103552	/	0,450830	0,333157
p-Wert (zweiseitig)	0,661268	0,592249	0,986451	0,899098	0,980966	0,836978	0,207104	/	0,901660	0,666313

Tabelle 9: Ergebnisse - Mütter von Studienpatienten mit Syndromerkrankung allgemein und unterschiedlichen Syndromen im Vergleich zur Normalbevölkerung

Da das Nephroblastom oft in Zusammenhang mit syndromalen Erkrankungen auftritt, war die Frage interessant, ob das Elteralter in Bezug auf das Auftreten von unterschiedlichen Syndromen eine Rolle spielt, oder ob es überhaupt einen Zusammenhang zwischen dem Elteralter und dem Auftreten einer syndromalen Erkrankung generell gibt.

In keinem der untersuchten, häufigsten, mit einem Nephroblastom einhergehenden, Syndrome ist ein signifikanter Unterschied im Alter der Mütter bei Geburt festzustellen (p -Werte $> 0,05$). Auch hier wurden die Mittelwerte des Alters der Mütter der Studienpatienten, mit denen aus der Gesamtbevölkerung verglichen (Tab. 9). Es zeigt sich auch hier wieder die Fallzahl als eine entscheidende Variable, die es zu beachten gilt. So ergibt sich, wenn man alle neun zu beurteilenden Syndrome zusammengefasst betrachtet, lediglich eine Fallzahl $n = 343$.

4.4.2. Alter der Väter, in Jahren, von Studienpatienten die an einer syndromalen Erkrankung leiden

Mittelwertvergleich:	Alter der Väter bei der Geburt von Kindern mit Nephroblastom (mit Syndrom)									
	Alter der Väter bei der Geburt von Kindern allgemein (Gesamtbevölkerung)									
Syndrom:	Mit Syndrom allgemein	Aniridie	WAGR	Urogenitale Fehlbildung	Denys-Drash	Beckwith-Wiedemann	Hemihypertrophie	Perlman	Familiärer Wilms tumor	Gerinnungsstörung
Mittelwert Alter des Vaters:	32,89	35,8	33,87	32,14	34,15	32,14	32,79	nur 1 Fall	31,76	33
Standardabweichung:	6,217	9,566	8,501	6,160	7,028	4,681	5,195	/	5,822	6,164
Stichprobengröße:	328	10	15	57	20	29	28	/	21	4
Väter allgemein (Gesamtbevölkerung):										
Mittelwert Alter des Vaters:	33,07	33,07	33,07	33,07	33,07	33,07	33,07	/	33,07	33,07
Standardabweichung:	5,948	5,948	5,948	5,948	5,948	5,948	5,948	/	5,948	5,948
Stichprobengröße:	18973274	18973274	18973274	18973274	18973274	18973274	18973274	/	18973274	18973274
Ergebnis t-Test:										
t	-0,548068	1,451414	0,520912	-1,180453	0,812021	-0,841997	-0,249095	/	-1,009276	-0,023537
df	18973600	18973282	18973287	18973329	18973292	18973301	18973300	/	18973293	18973276
p-Wert (einseitig)	0,291829	0,073332	0,301225	0,118910	0,208390	0,199895	0,404246	/	0,156421	0,814170
p-Wert (zweiseitig)	0,583658	0,146665	0,602450	0,237820	0,416779	0,399789	0,808492	/	0,312842	1,628340
Ergebnis Welch-Test:										
t	-0,524355	0,902469	0,364473	-1,139827	0,687237	-1,069899	-0,285201	/	-1,031118	-0,022713
df	327	9	14	56	19	28	27	/	20	3
p-Wert (einseitig)	0,300194	0,195161	0,360476	0,129605	0,250118	0,146901	0,388833	/	0,157397	0,491653
p-Wert (zweiseitig)	0,600387	0,390321	0,720951	0,259210	0,500237	0,293802	0,777667	/	0,314794	0,983306

Tabelle 10: Ergebnisse - Väter von Studienpatienten mit Syndromerkrankung allgemein und unterschiedlichen Syndromen im Vergleich zur Normalbevölkerung

Betrachtet man die syndromalen Erkrankungen und vergleicht die Studiendaten mit denen der Gesamtbevölkerung und legt das Alter der Väter zu Grunde, so ergibt sich auch hier, dass

keiner der zweiseitigen p-Werte $< 0,05$ ist (Tab. 10). Auch hier liegt nur eine geringe Fallzahl von 328 vor, wenn man die Fälle aller, in den Studiendaten erfassten, syndromalen Erkrankungen zusammenfasst.

4.5. Verstorbene Patienten

4.5.1. Alter der Mütter, in Jahren, von Studienpatienten die im Verlauf verstorben sind

Mittelwertvergleich:	Alter der Mütter bei der Geburt von inzwischen verstorbenen Kindern mit Nephroblastom Alter der Mütter bei der Geburt von Kindern allgemein (Gesamtbevölkerung)
Mütter von verstorbenen Kindern mit Nephroblastom:	
Mittelwert Alter der Mutter:	29,10
Standardabweichung:	5,133
Stichprobengröße:	63
Mütter allgemein (Gesamtbevölkerung):	
Mittelwert Alter der Mutter:	29,83
Standardabweichung:	5,363
Stichprobengröße:	22342629
Ergebnis t-Test:	
t	-1,080400
df	22342690
p-Wert (einseitig)	0,139982
p-Wert (zweiseitig)	0,279964
Ergebnis Welch-Test:	
t	-1,128811
df	62
p-Wert (einseitig)	0,131663
p-Wert (zweiseitig)	0,263326

Tabelle 11: Ergebnisse - Mütter von verstorbenen Studienpatienten im Vergleich zur Normalbevölkerung

Zur vollumfänglichen Überprüfung des Einflusses des Elternalters auf die Entität Nephroblastom bei den Kindern, die in die Studien eingeschlossen wurden, gehört auch die Überlegung, ob das Alter der Eltern einen Einfluss auf die Prognose der Erkrankung hat. Hierzu wurden die Fälle von verstorbenen Kindern jeweils getrennt für Mütter und Väter analysiert. Es wurde dann das Alter der Mütter und Väter bei Geburt der Studienpatienten mit dem jeweiligen Alter bei Geburt in der Gesamtbevölkerung verglichen.

Bei den Müttern zeigte sich in der Gruppe der verstorbenen Kinder für das Alter der Mütter bei Geburt ein Mittelwert MW = 29,10 Jahre, SD = 5,133 Jahre bei einer Fallzahl n = 63.

Verglichen mit dem Mittelwert des Alters der Mütter bei Geburt in der Gesamtbevölkerung ergibt sich hier ein p-Wert > 0,05 und somit kein signifikanter Unterschied. Dadurch sollte ein Zusammenhang zwischen einem höheren Alter der Mütter bei Geburt und dem Versterben der Kinder ausgeschlossen sein.

4.5.2. Alter der Väter, in Jahren, von Studienpatienten die im Verlauf verstorben sind

Mittelwertvergleich:		Alter der Väter bei der Geburt von inzwischen verstorbenen Kindern mit Nephroblastom	Alter der Väter bei der Geburt von Kindern allgemein (Gesamtbevölkerung)
Väter von verstorbenen Kindern mit Nephroblastom:			
Mittelwert Alter des Vaters:		31,97	
Standardabweichung:		5,638	
Stichprobengröße:		58	
Väter allgemein (Gesamtbevölkerung):			
Mittelwert Alter des Vaters:		33,07	
Standardabweichung:		5,984	
Stichprobengröße:		18973274	
Ergebnis t-Test:			
t		-1,408430	
df		18973330	
p-Wert (einseitig)		0,079502	
p-Wert (zweiseitig)		0,159004	
Ergebnis Welch-Test:			
t		-1,485870	
df		57	
p-Wert (einseitig)		0,071412	
p-Wert (zweiseitig)		0,142824	

Tabelle 12: Ergebnisse - Väter von verstorbenen Studienpatienten im Vergleich zur Normalbevölkerung

Auch für die Väter zeigten sich nur zweiseitige p-Werte > 0,05. Die Fallzahl betrug n = 58 und einen Mittelwert für das Alter der Väter bei Geburt von 31,97 Jahren (SD = 5,638 Jahre). Somit kann also auch bei den Vätern davon ausgegangen werden, dass ein höheres Alter bei Geburt, keine entscheidende Rolle für ein Versterben des Kindes spielt.

4.6. Überlebenszeit der Studienpatienten im Hinblick auf das Elteraliter bei Geburt

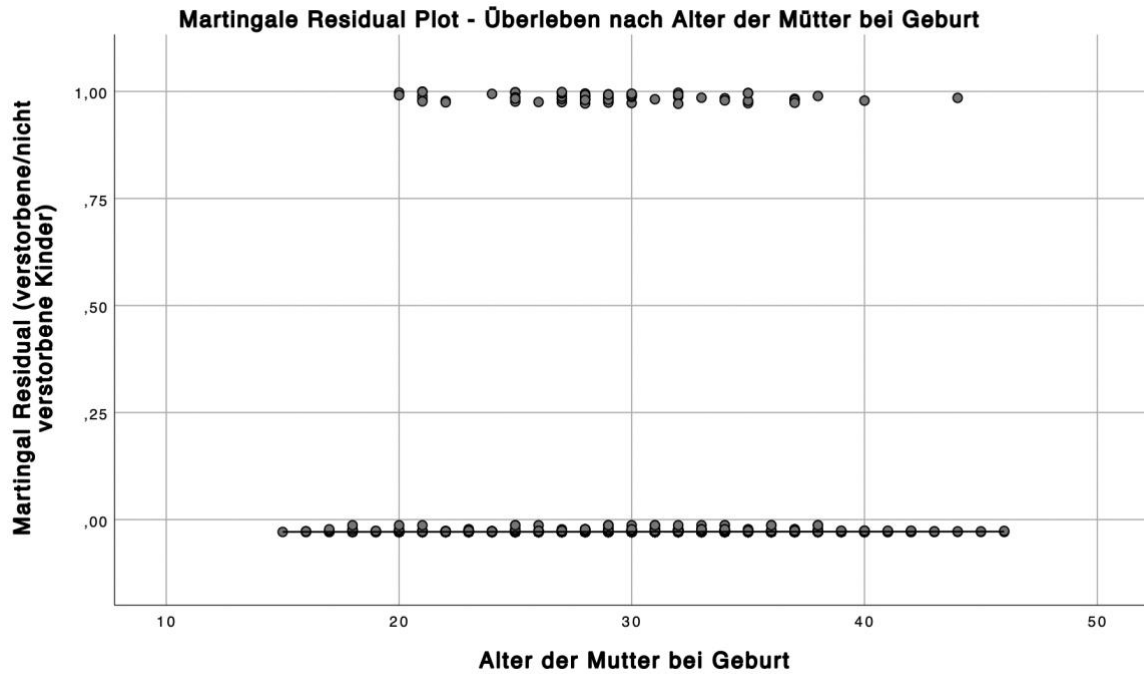


Abbildung 19: Überleben nach Alter der Mütter, in Jahren, bei Geburt

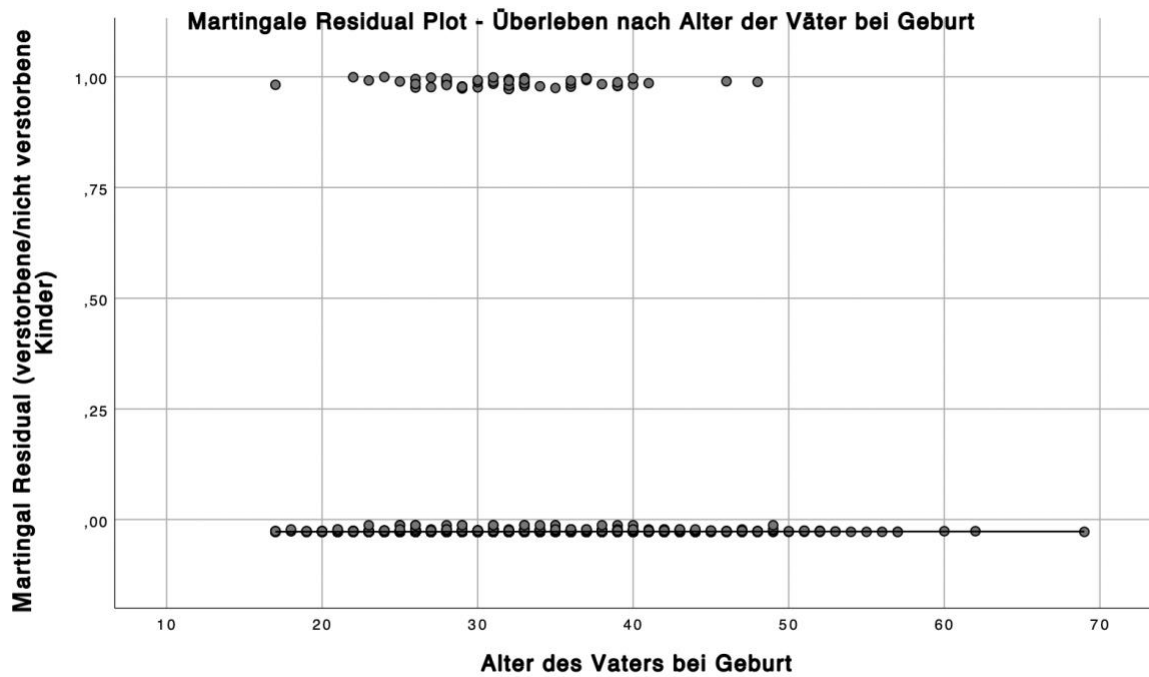


Abbildung 20: Überleben nach Alter der Väter, in Jahren, bei Geburt

Als einer der wichtigsten Parameter wurde jeweils für Mütter und Väter der Einfluss des Elternalters, auf die Überlebenszeit der Studienpatienten analysiert. In den hierzu, mit Hilfe der Cox-Regression, erstellten Martingal-Residual-Plots, ist eine Linearität zu beobachten. Es zeigen sich keine Ausbrüche oder Zunahmen des Versterbens der Kinder ab einem bestimmten Elternalter, sodass es keinen Anhalt für einen Einfluss des Elternalters auf das Überleben gibt.

5. Diskussion

5.1. Literaturübersicht

In einer durchgeführten PubMed-Recherche mit den Stichworten „parental age wilms tumor“ fanden sich 191 Arbeiten. Die Recherche umfasst den Zeitraum 1968 bis 2022. Durch eine Inhaltsanalyse konnten 6 Arbeiten identifiziert werden, die sich entweder explizit mit dem Alter der Eltern oder zumindest zu einem Teil mit dem Alter der Eltern beschäftigen. Eine Auflistung der Literatur findet sich in der nachfolgenden Tabelle. (Tab. 13)

Die Literaturrecherche und Inhaltsanalyse wurden vom Autor selbst durchgeführt und ausgewertet.

Studie	Fragestellung / Titel	Fallzahl	Ergebnisse
1993 – Olson J, et al. (11)	Wilms' tumour and parental age: a report from the National Wilms' Tumour Study	n (2437) 1996-1987	Positive Beziehung zwischen dem Elternalter und dem Auftreten von Wilms Tumor, so dass zumindest einige Wilms Tumore auf neue Keimbahnmutationen zurückzuführen sein können.
1996 – Heuchl J, et al. (15)	Birth characteristics and risk of Wilms' tumour: a nationwide prospective study in Norway	n (119) 1967-1992	Weder das Mütteralter noch das Väteralter ist mit einem erhöhten Risiko für Wilmstumor assoziiert.

2009 – Johnson K, et al. (16)	Parental age and risk of childhood cancer: A pooled analysis	n (17672) 1980-2004	Positiver linearer Trend bei 5-Jahres Alterszunahme des Mütteralters. Beobachtet für Kinder mit Krebsdiagnose generell (odds ratio = 1.08 [95% confidence interval = 1.06–1.10]) für Wilms Tumor (1.16 [1.09–1.22])
2017 – Contreras Z, et al. (17)	Parental age and childhood cancer risk: A Danish population-based registry study	n (5856) 1968-2015	Das Risiko für einen Wilms-Tumor schien auch mit höherem väterlichem Alter erhöht zu sein [OR = 1,11, 95 %-KI: (0,97; 1,28) pro 5-Jahres-Alterszuwachs]. Das höhere Alter der Eltern war ein Risikofaktor für verschiedene Krebsarten im Kindesalter bei dänischen Kindern. Eine weitere Untersuchung der biologischen und sozialen Faktoren, die zu diesen Assoziationen beitragen können, ist gerechtfertigt.
1999 – Sharpe F, et al. (18)	The influence of parental age on the risk of Wilms' tumour	n (109) 1987-1989	Bei Fällen, die vor dem 25. LM diagnostiziert wurden, gab es ein Zuwachs des WT-Risikos mit zunehmendem Alter der Mutter zum Zeitpunkt der Geburt des Kindes. Es gab kein erhöhtes Risiko für Fälle, die nach einem Alter von 25 LM diagnostiziert wurden. Die Auswirkungen des väterlichen Alters waren weniger ausgeprägt.
2006 – Yip B, et al. (19)	Parental age and risk of childhood cancers: A population-based cohort study from Sweden	n (7844) 1961–2000	Das Alter der Mutter war nicht mit einem erhöhten Risiko für Wilms-Tumor und NHL assoziiert. Es wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem väterlichen Alter und NHL oder Wilms-Tumor gefunden.

Tabelle 13: Literaturübersicht – PubMed

5.2. Methodik

In dieser Arbeit wurden für die Väter 2176 und für die Mütter 2277 Fälle von 3991 Fällen aus der Datenbank analysiert. Es wurden nur Fälle aussortiert, bei denen das Alter nicht bekannt war. Der Betrachtungszeitraum wurde an den aus den Daten des statistischen Bundesamtes für die Gesamtbevölkerung angepasst. Somit ergeben sich jeweils für Mütter und Väter Kohorten, die repräsentativ für das Gesamtkollektiv sind.

Der betrachteten Zeiträume betragen jeweils 30 Jahre und 29 Jahre. Sie bieten somit einen langen Zeitabschnitt in dem Patienten randomisiert und kontrolliert in Studien eingeschlossen wurden. Es kann also ausgeschlossen werden, dass eine Kohorte eines kleineren Zeitabschnittes zufällig gehäufte Ergebnisse liefert. Zusätzlich ist zu erwähnen, dass 99,4% der Kinder, die in Deutschland an einem Wilmstumor erkrankt sind in diesen Studien behandelt werden. (20)

Zusätzlich sind die Daten, die vom statistischen Bundesamt zur Verfügung gestellt wurden und die Gesamtbevölkerung betreffen sind mit 22.342.629 Fällen für das Alter der Mütter zum Zeitpunkt der Geburt und mit 18.973.274 Fällen für das Alter der Väter zum Zeitpunkt der Geburt absolut repräsentativ und bieten eine substanzielle Grundlage, um Vergleiche anzustellen.

Die ausgewählten statistischen Tests (t-test, Welch-Test, Cox-Regression, Martingal) sind standardisiert und wurden, mit Hilfe von Software (SPSS und Microsoft Excel), nur vom Autor dieser Dissertation selbst durchgeführt. Somit kann ein Bias durch verschiedene Anwender ausgeschlossen werden.

5.3. Ergebnisse

Das Ergebnis dieser Arbeit zeigt, dass das Alter der Eltern, bei Geburt der Studienpatienten, sich nicht signifikant von dem Alter der Eltern, bei der Geburt ihrer Kinder, in der Gesamtbevölkerung unterscheidet. Dies gilt sowohl für Väter als auch für Mütter.

Auch in den unterschiedlichen histologischen Untergruppen zeigten sich überwiegend keine signifikanten Unterschiede. Als einziges signifikantes Ergebnis, war bei den Müttern der Studienpatienten in der histologischen Untergruppe Mischtyp (n=560) ein zweiseitiger p-Wert von $<0,05$ zu sehen. Hierbei konnte die These, dass ein älteres Alter der Mütter entscheidend ist widerlegt werden, da die Mütter bei Geburt der Studienpatienten im Schnitt jünger sind (MW = 29,34 Jahre) als die Mütter in der Gesamtbevölkerung (MW = 29,83 Jahre).

Für die Studienpatienten mit Syndrom-Erkrankungen im Allgemeinen und auch für die unterschiedlichen Syndrom-Erkrankungen im Einzelnen konnten auch keine signifikanten Unterschiede im Elteralter festgestellt werden.

Es bleibt des Weiteren festzuhalten, dass auch bei den verstorbenen Patienten kein signifikanter Unterschied im Alter der Eltern bei Geburt, im Vergleich zur Gesamtbevölkerung, zu sehen war. Dies wurde mit Hilfe der Analyse des Überlebens im Hinblick auf das jeweilige Alter der Mütter und Väter bestätigt. Auch hier ist zu erkennen, dass sich mit steigendem Elteralter das Überleben der Studienpatienten nicht signifikant verändert. Damit kann ausgeschlossen werden, dass die Prognose der Kinder schlechter ist, je älter die Eltern sind. Ein früher Tod nach Diagnosestellung ist also faktisch unabhängig vom Elteralter.

Hinzu kommt, dass das follow-up der Patienten maximal 30 Jahre beträgt und mit steigendem Alter der Studienpatienten auch andere Todesursachen hinzukommen können.

Das Elteralter als Risikofaktor lässt sich dennoch nicht so eindeutig einschätzen, wie man auch an den Ergebnissen der unter 5.1. aufgeführten Studien erkennen kann. Die unterschiedlichen Ergebnisse der aufgeführten Studien im Vergleich mit dieser Arbeit könnten natürlich durch Zusammenstellung der Patientenkollektive und auch der Vergleichsgruppen zustande kommen, da Kohorten betrachtet wurden, die unterschiedlich groß sind und sich auch von den Kontrollkohorten unterscheiden. Die Kohorten, die in dieser Arbeit betrachtet werden, stellen zudem eine flächendeckende Analyse dar.

Nur drei Studien (16,17,19) haben eine deutlich höhere Fallzahl im Vergleich zu den Studiendaten, die als Grundlage für diese Arbeit dienen. Wobei in einer dieser Studien, nämlich in Yip et al.: „Parental age and risk of childhood cancers: A population-based cohort study from Sweden“ (19) gezeigt wird, dass sowohl für Mütter als auch für Väter kein Zusammenhang zwischen deren Alter und dem Auftreten von Wilmstumoren bei Kindern besteht. In Contreras et al.: „Parental age and childhood cancer risk: A Danish population-based registry study“ (17) wird darauf hingewiesen, dass weitere Analysen von biologischen und sozialen Faktoren gerechtfertigt sind, um zu untersuchen inwieweit es einen Zusammenhang zwischen einem höheren väterlichen Alter und dem gefundenen damit einhergehenden leicht erhöhten Risiko für einen Wilms-Tumor gibt.

In dieser Arbeit ist außerdem die Fallmenge aus der Gesamtbevölkerung der letzten 30 Jahre, mit 22.342.629 Fällen Lebendgeburten bei den Müttern und 18.973.274 Fällen Lebendgeburten bei den Vätern, sehr hoch. Lediglich drei Studien haben auch eine deutlich höhere Anzahl an Fällen in ihren Kontrollgruppen als in ihren Studienfällen, nämlich Contreras et al. (17) mit 585.594 Fällen in der Kontrollgruppe, die in Alter und Geschlecht mit den Kindern der Studie übereinstimmen, Heuchl et al. (15), die 1.489.297 in Norwegen geborene Kinder in ihrer Studie betrachteten und Yip et al. (19), die 4,3 Millionen Kinder in ihre Studie einschlossen.

Die Ergebnisse der verschiedenen Studien sind also unterschiedlich und eine weitere Differenzierung scheint sinnvoll. Eine differenziertere Herangehensweise könnte ähnlich der von Sharpe et al.: „The influence of parental age on the risk of Wilms' tumour“ (18) sein, indem man sich zum Beispiel den Zeitpunkt der Diagnose genauer anschaut, um ggf. Umweltfaktoren nach der Geburt als relevante Risikofaktoren auszuschließen. Der intrauterine Einfluss ist hierbei auch in Betracht zu ziehen. Dieser Einfluss ist durch die Mutter und ihr Verhalten natürlich deutlich größer ist als durch die Väter.

Im Bezug dazu sind auch Einflüsse durch die Umwelt auf die Eltern in Betracht zu ziehen. Wichtige Parameter sind Zeit und Intensität der Einflüsse. Umweltfaktoren die jahrelang auf die Eltern einwirken, könnten, durch die längere Exposition, dann bei älteren Eltern erheblich mehr Einfluss auf die Kinder haben als bei jüngeren Eltern. Eine Studie in Brasilien von Sharpe et al. (2) zeigt zum Beispiel, dass eine berufsbedingte Exposition mit Pestiziden durchaus das

Auftreten von Wilms-Tumoren begünstigen kann. Es wurden konsistent erhöhte Risiken bei landwirtschaftlichem Arbeiten mit häufigem Pestizideinsatz sowohl bei Müttern als auch bei Vätern gezeigt. Es ist also anzunehmen, dass auch äußere Faktoren wie sozialer Status, Bildung, Wohnort, Stress, Ernährung, Noxen und vor allem auch Umwelteinflüsse so auf die Eltern einwirken können, dass sie konsekutiv auch Einfluss auf die ungeborenen Kinder haben.

Ein weiterer Punkt, der gegen einen Einfluss des Alters der Eltern auf das Auftreten eines Wilms Tumors spricht, ist die Zunahme des Alters von Eltern in der Gesamtbevölkerung über die Jahre bei Geburt eines Kindes. In den, vom statistischen Bundesamt zur Verfügung gestellten, Kontrolldaten dieser Arbeit ist zu sehen, dass die Zahl der Geburten in höherem mütterlichem und väterlichem Alter zunimmt. Zur Verdeutlichung der Alterszunahme:

103.138 Geburten in den Jahren 1990 - 1997 bei Müttern im Alter von 40 - 45 Jahren im Vergleich zu 323.404 Geburten in den Jahren 2010 - 2018 bei Müttern im Alter von 40 - 45 Jahren. Wenn nun das Elteralter ein signifikanter Risikofaktor wäre, sollte die Inzidenz des Nephroblastoms steigen. Dem ist jedoch nicht so und die Inzidenz hat sich nicht verändert.
(20)

5.4. Ausblick

Das Elteralter allein eignet sich nicht als aussagekräftiger Risikofaktor. Dies zeigen die unterschiedlichen Ergebnisse der unter 5.1. aufgeführten Studien und auch eindeutig diese Arbeit. Es konnte nicht gezeigt werden, dass das Auftreten eines kindlichen Nephroblastoms mit einem älteren Alter der Eltern in Zusammenhang zu bringen ist. Damit besteht bei älteren werdenden Eltern kein Grund zur Sorge, dass das höhere Elteralter für einen Wilms Tumor ursächlich sein kann und somit müssen auch keine Maßnahmen zur Früherkennung ab einem gewissen Alter der Eltern ergriffen werden.

Die weiteren äußeren Faktoren haben wohlmöglich einen deutlich größeren Einfluss. Weitere Differenzierungen, sowie die Betrachtung von Einflüssen in Addition zum elterlichen Alter sind notwendig. Die Beispiele der Studien zeigen, dass das kumulative Risiko steigt, wenn Umweltfaktoren auf die Eltern, Keimbahnmutationen, sowie die ungeborenen und neugeborenen Kinder einwirken. Hauptsächlich summiert sich das Risiko dann auf, je länger die Exposition besteht. Ein älteres elterliches Alter kann also zu einem häufigeren Auftreten

führen, wenn zum Beispiel jahrelang die Exposition zu Umwelteinflüssen bestehen wie es die Pestizide in der Studie von Sharpe et al. (2) zeigt. Dabei ist dann aber nicht das Elteralter, sondern die kumulative Exposition ursächlich.

6. Anhang

6.1. Literaturverzeichnis

1. Gadd S, Huff V, Walz AL, Ooms AHAG, Armstrong AE, Gerhard DS, et al. A **Children's Oncology Group and TARGET initiative exploring the genetic landscape of Wilms tumor**. Nat Genet. 2017 Oct 1;49(10): 1487–94.
2. Sharpe CR, Franco EL, de Camargo B, Lopes LF, Barreto JH, Johnsson RR, et al. **Parental Exposures to Pesticides and Risk of Wilms' Tumor in Brazil**. American Journal of Epidemiology Vol. 141. 1995.: 210-17
3. Wu S, Wu F, Ding Y, Hou J, Bi J, Zhang Z. **Advanced parental age and autism risk in children: a systematic review and meta-analysis**. Acta Psychiatr Scand [Internet]. 2017 Jan 1;135(1):29–41. Available from: <https://doi.org/10.1111/acps.12666>
4. Wilcox AJ, Sandler DP, EVERSON Willcox A J Epidemiology Branch RB, Assessment Program R. **Using Father's Age to Explore the Role of Germ Cell Mutation as a Cause of Human Cancer** [Internet]. International Journal of Epidemiology 1988,17:469-471. Available from: <http://ije.oxfordjournals.org/>
5. Gromoll J, Tüttelmann F, Kliesch S. **„Social freezing“ – die männliche Seite**. Urologe. 2016 Jan 1;55(1):58–62.

6. Graf N. **Nephroblastom**. In: Gortner L, Meyer S, Hrsg. Duale Reihe Pädiatrie. 5., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018.
Available from: <https://eref.thieme.de/5NUN4>
7. Henn W, König R. **Angeborene morphologische Anomalien**. In: Gortner L, Meyer S, Hrsg. Duale Reihe Pädiatrie. 5., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018. Available from:
<https://eref.thieme.de/SYG74>
8. Vujanić GM, Gessler M, Ooms AHAG, Collini P, Coulomb-I'Hermine A, D'Hooghe E, et al. The UMBRELLA SIOP–RTSG 2016 **Wilms tumour pathology and molecular biology protocol**. Vol. 15, Nature Reviews Urology. Nature Publishing Group; 2018. p. 693–701.
9. Martínez CH, Dave S, Izawa J. **Wilms' tumor**. Adv Exp Med Biol [Internet]. 2010;685(1):196–209. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20687507>
10. Szychot E, Apps J, Pritchard-Jones K. **Wilms' tumor: biology, diagnosis and treatment**. Transl Pediatr [Internet]. 2014 Jan;3(1):12–24. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26835318>
11. Olson J, Breslow N, Beckwith J. **Wilms' tumour and parental age: a report from the National Wilms' Tumour Study**. Br J Cancer [Internet]. 1993 Apr [cited 2020 Jul 31];67(4):813–8. Available from:
<http://www.nature.com/articles/bjc1993148>
12. Yiallourous M, Yiallourous M, Graf N. - **Wilms-Tumor (Nephroblastom)- Kurzinformation**. 2022; S. 5-12; Available from:
https://www.gpoh.de/sites/gpoh/kinderkrebsinfo/content/e9031/e10591/e77090/e64030/e104326/PDF-Nephroblastom22062022_ger.pdf

13. Graf N. **Neuroblastom** In: Gortner L, Meyer S, Hrsg. Duale Reihe Pädiatrie. 5., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018.
Available from: <https://eref.thieme.de/H7SWI>
14. Graf N. SIOP 2001 / GPOH | **GPOH Studienportal** [Internet]. 2003.
Letzter Zugriff: 03.11.2022
Available from:
https://www.gpoh.de/studienportal/pohkinderkrebsinfortherapiestudien/siop_2001_gpoh/index_ger.html/index_ger.html?error_type=NotFound&op=not_found&url={%e2260/e13266/e67325/e67401}
15. Heuchl JM, Heuch2 I, Kvale3 G. **Birth characteristics and risk of Wilms' tumour: a nationwide prospective study in Norway**. Vol. 74, British Journal of Cancer. 1996. S. 1148-1151
16. Johnson KJ, Carozza SE, Chow EJ, Fox EE, Horel S, McLaughlin CC, et al. **Parental Age and Risk of Childhood Cancer: A Pooled Analysis**. Epidemiology [Internet]. 2009;20(4). S. 475-483 Available from:
https://journals.lww.com/epidem/Fulltext/2009/07000/Parental_Age_and_Risk_of_Childhood_Cancer_A.2.aspx
17. Contreras ZA, Hansen J, Ritz B, Olsen J, Yu F, Heck JE. **Parental age and childhood cancer risk: A Danish population-based registry study**. Cancer Epidemiol. 2017 Aug 1;49: S. 202–15.
18. Sharpe, Franco, Camargo D, Lopes, Barreto, Johnsson, et al. **The influence of parental age on the risk of Wilms' tumour**. Paediatric and Perinatal Epidemiology [Internet]. 1999 Apr 1;13(2):138–43. Available from:
<https://doi.org/10.1046/j.1365-3016.1999.00168.x>

19. Yip BH, Pawitan Y, Czene K. **Parental age and risk of childhood cancers: A population-based cohort study from Sweden.** International Journal of Epidemiology 2006 Dec;35(6):1495–503.

20. Strauch K, et al., **Jahresbericht 2019,**
Deutsches Kinderkrebsregister am Institut für Medizinische Biometrie,
Epidemiologie und Informatik (IMBEI) Universitätsmedizin der Johannes-
Gutenberg-Universität Mainz
2020: S. 58 Available from: www.kinderkrebsregister.de

6.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Statistik - Alter der Mutter, in Jahren, bei Geburt (Studiendaten ab 1990).....	19
Abbildung 2: Histogramm - Alter der Mutter, in Jahren, bei Geburt (Studiendaten ab 1990)	19
Abbildung 3: Statistik - Alter des Vaters, in Jahren, bei Geburt (Studiendaten ab 1991).....	20
Abbildung 4: Histogramm - Alter des Vaters, in Jahren, bei Geburt (Studiendaten ab 1991).	20
Abbildung 5: Statistik - Alter der Mutter, in Jahren, bei Geburt (Histologie - Stromareicher Subtyp)	22
Abbildung 6: Histogramm - Alter der Mutter, in Jahren, bei Geburt (Histologie - Stromareicher Subtyp)	22
Abbildung 7: Statistik - Alter der Mutter, in Jahren, bei Geburt (Histologie - Mischtyp)	23
Abbildung 8: Histogramm - Alter der Mutter, in Jahren, bei Geburt (Histologie - Mischtyp) .	23
Abbildung 9: Statistik - Alter der Mutter, in Jahren, bei Geburt (Histologie - Regressiver Subtyp)	24
Abbildung 10: Histogramm - Alter der Mutter, in Jahren, bei Geburt (Histologie - Regressiver Subtyp)	24
Abbildung 11: Statistik - Alter des Vaters, in Jahren, bei Geburt (Histologie - Stromareicher Subtyp)	25
Abbildung 12: Histogramm - Alter des Vaters, in Jahren, bei Geburt (Histologie - Stromareicher Subtyp)	25
Abbildung 13: Statistik - Alter des Vaters, in Jahren, bei Geburt (Histologie - Mischtyp)	26
Abbildung 14: Histogramm - Alter des Vaters, in Jahren, bei Geburt (Histologie - Mischtyp)	26
Abbildung 15: Statistik - Alter des Vaters, in Jahren, bei Geburt (Histologie - Regressiver Subtyp)	27
Abbildung 16: Histogramm - Alter des Vaters, in Jahren, bei Geburt (Histologie - Regressiver Subtyp)	27
Abbildung 17: Balkendiagramm - Alter der Mütter, in Jahren, bei Geburt (Gesamtbevölkerung 1990-2019)	29
Abbildung 18: Balkendiagramm - Alter der Väter, in Jahren, bei Geburt (Gesamtbevölkerung 1991-2019)	29
Abbildung 19: Überleben nach Alter der Mütter, in Jahren, bei Geburt	41
Abbildung 20: Überleben nach Alter der Väter, in Jahren, bei Geburt.....	41

6.3. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ergebnisse - Mütter aller Studienpatienten im Vergleich zur Normalbevölkerung	31
Tabelle 2: Ergebnisse - Väter aller Studienpatienten im Vergleich zur Normalbevölkerung ..	32
Tabelle 3: Ergebnisse - Mütter von Studienpatienten mit unterschiedlicher Histologie im Vergleich zur Normalbevölkerung - Teil 1.....	33
Tabelle 4: Ergebnisse - Mütter von Studienpatienten mit unterschiedlicher Histologie im Vergleich zur Normalbevölkerung - Teil 2.....	34
Tabelle 5: Ergebnisse - Mütter von Studienpatienten mit unterschiedlicher Histologie im Vergleich zur Normalbevölkerung - Teil 3.....	34
Tabelle 6: Ergebnisse - Väter von Studienpatienten mit unterschiedlicher Histologie im Vergleich zur Normalbevölkerung - Teil 1.....	35
Tabelle 7: Ergebnisse - Väter von Studienpatienten mit unterschiedlicher Histologie im Vergleich zur Normalbevölkerung - Teil 2.....	36
Tabelle 8: Ergebnisse - Väter von Studienpatienten mit unterschiedlicher Histologie im Vergleich zur Normalbevölkerung - Teil 3.....	36
Tabelle 9: Ergebnisse - Mütter von Studienpatienten mit Syndromerkrankung allgemein und unterschiedlichen Syndromen im Vergleich zur Normalbevölkerung	37
Tabelle 10: Ergebnisse - Väter von Studienpatienten mit Syndromerkrankung allgemein und unterschiedlichen Syndromen im Vergleich zur Normalbevölkerung	38
Tabelle 11: Ergebnisse - Mütter von verstorbenen Studienpatienten im Vergleich zur Normalbevölkerung.....	39
Tabelle 12: Ergebnisse - Väter von verstorbenen Studienpatienten im Vergleich zur Normalbevölkerung.....	40
Tabelle 13: Literaturübersicht - PubMed	43

6.4. Abkürzungsverzeichnis

bzgl. = bezüglich

bzw. = beziehungsweise

CT = Computertomographie

ggf. = gegebenenfalls

GPOH = Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

KI = Konfidenzintervall

LM = Lebensmonat

MRT = Magnetresonanztomographie

MW = Mittelwert

n = Stichprobengröße / Fallzahl

OR = odds ratio

SD = Standardabweichung

SIOP = International Society of Pediatric Oncology

WT = Wilms Tumor

7. Eidesstattliche Versicherung

7.1. Erklärung gemäß § 7 Abs. 1 Nr. 2

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Weitere Personen waren an der inhaltlich-materiellen Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberaterinnen/Promotionsberater oder anderer Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder in ähnlicher Form in einem anderen Verfahren zur Erlangung des Doktorgrades einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die Wahrheit gesagt und nichts verschwiegen habe.

Die Bedeutung der eidesstattlichen Erklärung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Erklärung sind mir bekannt.

Homburg,

Georgios Politis

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Menschen danken, die mich bei der Erstellung dieser Dissertation unterstützt haben:

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Norbert Graf bedanken, dass ich diese Arbeit in der Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, am Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar durchführen durfte. Er hat mich jederzeit bestens unterstützt, betreut und mich motiviert diese Arbeit anzufertigen.

Herrn Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil möchte ich für die Beratung bei allen statistischen Fragen, sowie die entgegengebrachte Geduld und Zeit danken.

Mein besonderer Dank gilt allen Patientinnen, Patienten, und ihren Eltern, die Teil der Studien sind und ihre Daten anonymisiert bereitgestellt haben.

Zusätzlich möchte ich mich beim statistischen Bundesamt für die zügige Bereitstellung aller Daten bedanken, die ich zum Bearbeiten der Fragestellungen benötigte.

Dem Statistischen Bundesamt danke ich für die freundliche Unterstützung und zügige unkomplizierte Zurverfügungstellung der Daten.

Zuletzt möchte ich meinen Eltern und meiner Familie danken, die mich in meinem ganzen Leben und auch während des Studiums immer unterstützt und ermutigt haben und ohne die vieles einfach nicht möglich gewesen wäre. Auch meiner Partnerin Valeska Jockel danke ich für die Unterstützung und Ermutigung zu jeder Zeit.

Vielen Dank!

9. Curriculum Vitae

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

10. Eigene Veröffentlichungen

Eine Veröffentlichung dieser Arbeit ist bereits in Vorbereitung.