

Aus der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie und
Hämatologie der Medizinischen Fakultät der
Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Leben nach dem Krebs: Spätfolgen und
Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit
Tumoren des Zentralnervensystems sowie
komplementäre Therapieansätze**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lindy Musial-Bright
aus London, Großbritannien

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. P. Hernáiz Driever
2. Prof. Dr. Dr. med. M. Frühwald
3. Prof. Dr. med. C. Kramm

Datum der Promotion: 30.11.2012

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	4
Abstrakt.....	5
1. Einführung.....	6
2. Zielsetzung.....	7
3. Methoden.....	8
4. Ergebnisse.....	9
5. Diskussion.....	10
6. Literaturverzeichnis.....	15
Anteilsklärung.....	19
Ausgewählte Publikationen.....	21
Komplette Publikationsliste.....	24
Lebenslauf.....	25
Selbständigkeitserklärung.....	26
Danksagung.....	27

ZUSAMMENFASSUNG DER PUBLIKATIONSPROMOTION

Leben nach dem Krebs: Spätfolgen und Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit Tumoren des Zentralnervensystems sowie komplementäre Therapieansätze

**von Lindy Musial-Bright
Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt für Hämatologie und Onkologie
Charité-Universitätsmedizin Berlin**

Abstrakt

Zielsetzung: Ziel dieser Promotion war die Darstellung der Probleme in der Nachsorge von pädiatrischen Patienten mit Hirntumoren bezüglich Spätfolgen und Lebensqualität einerseits sowie die Betrachtung des komplementären Therapieansatzes Eurythmie andererseits.

Methoden: Für die Analysen von Spätfolgen und Lebensqualität nach einem Hirntumor im Kindes- und Jugendalter wurden 24 Medulloblastompatienten bzw. 49 Patienten mit niedrig-gradigen Gliomen, die sich in der Nachsorge der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie/Hämatologie befanden, rekrutiert. Für die Erfassung der Spätfolgen und der Lebensqualität wurden folgende validierte Assessments angewandt: die Brock-Hörverlust-Skala, die modifizierte Rankin-Skala zur Erfassung des Behinderungsgrades und der KINDL-Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. In einer Studie mit Cross-over-Design zur möglichen Anwendbarkeit der Heileurythmie als komplementäre Therapie nach Hirntumorerkrankung, wurde bei 20 herzgesunden Probanden der Einfluss von Eurythmie auf die Variabilität der Herzfrequenz im Vergleich zu konventionellem Ergometertraining untersucht.

Ergebnisse: Das Gesamtüberleben von 24 Medulloblastompatienten, die im Rahmen der Behandlungsprotokolle der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie mit dem Ziel der Minderung von ototoxischen Spätfolgen mit Carboplatin statt Cisplatin behandelt wurden, betrug 96%. Lediglich zwei von 19 Patienten, für die ausreichende audiologische Daten vorhanden waren, zeigten eine relevante Hörminderung (Hörschwellenabfall > 20dB, Grad 2 nach Brock). 49 Patienten mit Zustand nach Erkrankung an einem niedrig-gradigen Gliom und deren Eltern nahmen an der Lebensqualitätsstudie teil. Die Patienten schätzten ihre Gesamtlebensqualität im Vergleich zu der gleichaltrigen Referenzbevölkerung signifikant höher ein. Die Perspektive der Eltern bezüglich der Lebensqualität der Überlebenden war im Gegensatz deutlich schlechter. In der Pilotstudie zur Eurythmie zeigte sich bei den Probanden nach den Eurythmieübungen im Gegensatz zum Ergometertraining anhand der Herzfrequenzvariabilität eine sympathovagale Balance, als Zeichen einer tiefen Relaxation.

Schlussfolgerung: Der Austausch Carboplatin gegen Cisplatin in den Behandlungsprotokollen für Medulloblastome ist einerseits nicht mit einem Verlust der Überlebenschance und andererseits mit einer geringeren Rate an später Ototoxizität assoziiert. Trotz funktioneller Einschränkungen ist die Kompensation der

Patienten so gut, dass sie ihre Lebensqualität im Vergleich zur gleichaltrigen Referenzbevölkerung sogar deutlich besser erleben. Lebensqualität scheint somit eine Messgröße zu sein, die weniger vom Ausmaß des Verlustes von funktionellen Fähigkeiten sondern mehr von der Anpassungsfähigkeit des Patienten im Verlauf bestimmt wird. Komplementäre Therapien, wie Eurythmie, führen im Vergleich zu konventionellem Ergometertraining bei herzgesunden Probanden zu messbaren Veränderungen physiologischer Parameter. Dies untermauert die Rationale, die Wirksamkeit von Eurythmie in Zukunft an einem Kollektiv von pädiatrischen Patienten mit einem Hirntumor im Rahmen der Rehabilitation zu prüfen.

1. Einführung

In der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts wurde ein beachtlicher Anstieg des Gesamtüberlebens nach Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter verzeichnet. Somit wurde geschätzt, dass einer von 450 jungen Erwachsenen, ein Krebsüberlebender ist¹. Von allen Krebserkrankungen in den ersten beiden Lebensjahrzehnten, sind Hirntumore die häufigsten soliden Tumore. Sie sind mit höherer Morbidität und mehr Spätfolgen assoziiert als andere Tumorarten². Abhängig von der Histologie, der Lokalisation, der Therapie und des Alters bei Diagnosestellung ist mit verschiedenen Spätfolgen zu rechnen: Visusminderung, Hörverlust, kognitive Defizite bezüglich Intelligenz und exekutive Funktionen, Epilepsie, neurologische Defizite, Verhaltens- und Erlebensauffälligkeiten, endokrinologische Defizite, Sekundärmalignome, chronische Schmerzen, Übergewicht und psychosoziale Defizite³⁻⁷.

Dank der Fortschritte in der Diagnostik und der operativen Versorgung von pädiatrischen Patienten mit Hirntumoren sowie dem risikoadaptierten Einsatz von Chemotherapie und Strahlentherapie nach nationalen und internationalen multizentrischen Behandlungsprotokollen, ist das Fünf-Jahres-Überleben für alle pädiatrischen Hirntumorpatienten auf gegenwärtig ca. 65% gestiegen⁸. Bei der häufigsten bösartigen Tumorentität, dem Medulloblastom, werden momentan bei günstiger Konstellation der Risikofaktoren Überlebensraten von über 75% erzielt⁹. Bei Patienten mit niedrig-gradigem Gliom liegt das Gesamtüberleben nach acht bis zehn Jahren bei kompletter Entfernung bei über 95%, während bei irresektablen

Tumoren die Patienten nach dieser Beobachtungszeit immer noch eine Überlebenschance von ca. 80% haben¹⁰⁻¹⁴.

Aufgrund der steigenden Anzahl überlebender pädiatrischer Hirntumorpatienten kommen die Spätfolgenprofile und die Qualität des Lebens nach dem Krebs in den wissenschaftlichen und klinischen Vordergrund. Hierbei stellen sich wichtige Fragen für die Nachsorge in der modernen pädiatrischen Neuroonkologie:

- Lassen sich Spätfolgen nach der Behandlung von Hirntumoren durch Änderung von Therapieelementen verhindern oder lindern?
- Gibt es einen Zusammenhang zwischen den tumor- und therapieassoziierten Spätfolgen und der Lebensqualität?
- Ist die komplementäre und anthroposophische Therapie wie Eurythmie eine Option zum Einsatz in der Rehabilitation von pädiatrischen Patienten nach Hirntumorerkrankungen?

2. Zielsetzung

In der vorliegenden Arbeit werden zwei Säulen der pädiatrischen neuroonkologischen Nachsorge, d.h. einerseits Spätfolgen durch den Einfluss von Carboplatin auf die Ototoxizität und Überleben bei Patienten nach Medulloblastom, und andererseits Lebensqualität nach Überleben eines niedrig-gradigen Glioms im Kindes- und Jugendalter untersucht. Im Weiteren wurde der Einfluss des komplementären Therapieansatzes der Eurythmie auf physiologische Parameter wie der Variabilität der Herzfrequenz bei herzgesunden Probanden geprüft.

2.1. Zielsetzung der ersten Publikation „Carboplatin and ototoxicity: hearing loss rates among survivors of childhood medulloblastoma.“

Der progressive, bilaterale Hochtonhörverlust ist eine Spätfolge der antitumoralen Therapie des Medulloblastoms, insbesondere der Strahlentherapie und der Anwendung von platinhaltigen Zytostatika. Dieser kann sich besonders bei sehr jungen Patienten negativ auf die psychosoziale- und Sprachentwicklung auswirken^{15,16}. Deshalb wurde an der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie/Hämatologie entschieden, konsequent das in den multizentrischen HIT-Protokollen vorgesehene Cisplatin durch das weniger ototoxische Carboplatin zu

ersetzen. Die behandelnden Ärzte erhofften sich dadurch eine Senkung der Rate an progressiver Hörminderung bei vergleichbarem Therapieerfolg. Ziel der Untersuchung war die retrospektive Erfassung des Gesamtüberlebens und der Hörfunktion der an der Klinik mit Carboplatin behandelten Medulloblastompatienten.

2.2. Zielsetzung der zweiten Publikation „Pediatric low-grade glioma survivors experience high quality of life“

Niedrig-gradige Gliome (low-grade glioma, LGG), wovon das pilozytische Astrozytom die häufigste Tumorentität bildet, haben insgesamt eine gute Prognose^{10–14,17–19}. Trotzdem leiden viele Patienten an tumor- und therapieassoziierten Spätfolgen wie Epilepsie, Hörminderung, Hydrozephalus, Visusminderung und anderen neurologischen, kognitiven und endokrinologischen Defiziten^{6,20–22}. Um die alltägliche Relevanz dieser Defizite und deren Auswirkung auf das subjektive Empfinden zu erfassen, untersuchten wir bei 49 LGG-Patienten das Ausmaß der Behinderung nach der modifizierten Rankin-Skala sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des KINDL-Fragebogens.

2.3. Zielsetzung der dritten Publikation „Effects of complementary Eurythmy therapy on heart rate variability“

Anthroposophische Therapieansätze finden sporadisch Anwendung in der pädiatrischen Rehabilitation nach Krebserkrankungen²³. Bis dato liegen kleine Fall- und Interventionsstudien vor, die auf den Nutzen von Eurythmie hindeuten, aber wenige Studien haben bisher physiologische Parameter systematisch untersucht²⁴. In der vorliegenden Pilotstudie wurde die Wirkung von Eurythmieübungen auf die Variabilität der Herzfrequenz (heart rate variability, HRV) als wichtiger Kreislaufparameter, der Auskunft über autonome Funktionen gibt, an 20 herzgesunden Probanden untersucht. Als Vergleich diente die Messung der Herzfrequenzvariabilität im Rahmen von konventionellem Kreislauftraining am Ergometer.

3. Methoden

3.1. Erfassung von Gesamtüberleben und Ototoxizität nach Medulloblastom

Teilnahmeberechtigt waren Patienten mit einem zwischen 1999 und 2006 neu diagnostizierten Medulloblastom, die mit Carboplatin in der Kinderonkologie der

Charité-Universitätsmedizin Berlin behandelt wurden. Ein zusätzliches Einschlusskriterium für die Erfassung der Hörfunktion war das Vorliegen von Audiometrieuntersuchungen bei Behandlungsbeginn und in der Nachsorge im Verlauf. Cisplatin wurde in den HIT-Protokollen mit Carboplatin anhand eines 1:5 Umrechnungsfaktors ersetzt. Somit wurden 24 Patienten in die Analyse bezüglich des Überlebens eingeschlossen. Bei 19 Patienten war eine Auswertung der Hörfunktion vor und nach Behandlung möglich. Demographische und therapiebezogene Daten wurden mit einem einheitlichen Erfassungsbogen erhoben. Relevante Hörverluste wurden als ein Abfall der Hörschwelle größer 20dB angesehen. Die Hörminderung wurde mittels der Brock-Skala quantifiziert, die für die Erfassung von platinassoziierten Hörschäden entwickelt wurde²⁵.

3.2. Erfassung von Spätfolgen und Lebensqualität nach niedrig-gradigem Gliom

Patienten nach einer niedrig-gradigen Gliomerkrankung, die zwischen 4 und 17 Jahre alt waren und sich zwischen November 2003 und November 2004 zur Nachsorge in der forschenden Klinik befanden, kamen für die Studie in Frage. Von 82 Patienten, willigten 49 Patienten und deren Familien ein. Demographische, tumor- und therapiebezogene Daten sowie Spätfolgen wurden mit einem einheitlichen Erfassungsbogen erhoben. Der Grad der Behinderung wurde anhand der modifizierten Rankin-Skala^{26,27} erfasst. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten wurde sowohl von den Patienten selbst als auch von den Eltern mittels des KINDL-Fragebogens, ein deutschsprachiges Lebensqualitätsinventar mit nachgewiesenen psychometrischen Eigenschaften und Normwerten, erhoben²⁸⁻³³.

3.3. Erfassung von Herzfrequenzvariabilität bei Eurythmie

20 herzgesunde erwachsene Probanden wurden von den Mitarbeitern der forschenden Klinik rekrutiert. Nach Einwilligung nahmen die Probanden im Cross-over-Design an zwei Eurythmieübungen (B- und L-Übungen) und zwei Kontroll-Ergometertrainingseinheiten unter kontinuierlicher Ableitung eines Elektrokardiogramms teil. Sowohl die Eurythmie- als auch die Ergometertrainingseinheiten hielten 30 Minuten an, an die sich eine 15-minütige Erholungsphase in Rückenlage anschloss. Danach wurde die aufgenommene Variabilität der Herzfrequenz in drei Frequenzbereichen analysiert: VLF- (very low frequency), LF- (low frequency) und HF- (high frequency) Oszillationen. Diese geben

Auskunft über die Funktion des vegetativen Nervensystems. Somit werden die Leistungen im LF-Bereich als Marker der sympathischen Aktivität und die Leistungen im HF-Bereich als Marker der vagalen Aktivität des Herzens angesehen³⁴⁻³⁶.

4. Ergebnisse

4.1. Ergebnisse der Ototoxizitätsanalyse

24 Patienten wurden eingeschlossen. Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung betrug 9,3 Jahre (Spannbreite 3,5 - 18,9 Jahre). Insgesamt wurde Carboplatin von den Patienten gut vertragen und eine durchschnittliche Kumulativdosis von 2131 mg/m² (Spannbreite 830 - 4312 mg/m²) konnte erreicht werden, was ca. 75% der Zieldosis entspricht. Die häufigste dosislimitierende Nebenwirkung (80%) war Myelotoxizität. Die durchschnittliche Bestrahlungsdosis des Tumors betrug 63Gy (Spannbreite 50-70Gy). Zum Zeitpunkt der Erfassung waren 23 Patienten in Vollremission. Ein Patient war an einem Rezidiv verstorben. Relevante Hörminderungen mit Hörschwellenabfall größer 20dB wurden bei 2 von 19 Patienten festgestellt. Beide hatten einen Grad 2 Hörschaden nach Brock. Das Vorliegen einer Hörminderung korrelierte positiv mit jüngerem Alter bei Diagnosestellung ($r=0,4$, $p=0.016$) und mit der kumulativen Carboplatindosis ($r=0,5$, $p=0.017$).

4.2. Ergebnisse der Lebensqualitätsanalyse

49 Patienten (25 Jungen, 24 Mädchen) und deren Familien nahmen an der Studie teil. Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung betrug 7,8 Jahre (Spannbreite 0,8 - 15,9 Jahre). Die Befragung fand im Schnitt 51,8 Monate (Spannbreite 4 - 169 Monate) nach Therapieabschluss statt. Der häufigste histologische Typ war das pilozytische Astrozytom (78%). Alle Patienten hatten Spät komplikationen; in 49% der Fälle waren die Einschränkungen alltagsrelevant (mod. Rankin-Score ≥ 2). Die häufigsten Spätfolgen waren chronische Kopfschmerzen (27,7%) und Ataxie (25,5%). Trotz der Spätfolgen bewerteten die Patienten ihre eigene Gesamtlebensqualität im Vergleich zur altersgleichen Referenzbevölkerung ($p<0,05$) signifikant höher. Dieses Ergebnis spiegelte sich nicht in den Angaben der Eltern wider. Selbst in den Körper- und Selbstwert-Subskalen des KINDL-Fragebogens, schätzten die Patienten im Vergleich zur Referenzbevölkerung ihre eigene Lebensqualität signifikant höher ein ($p<0,05$). Eine reduzierte Gesamtlebensqualität

korrelierte schwach mit dem Behinderungsgrad in der Elternversion ($r = -0.32$, $p < 0.05$), aber nicht im Selbstbericht.

4.3. Ergebnisse der Eurythmie-Studie

Während der „B-“ und „L-“ Eurythmieübung zeigten sich erhöhte LF-Oszillationen als Zeichen einer starken Aktivierung des sympathischen Anteils des vegetativen Nervensystems. Während des Ergometertrainings nahm die Herzfrequenzvariabilität in allen Oszillationsbereichen erwartungsgemäß ab. Das heißt, es wurden erniedrigte VLF-, LF- und HF-Oszillationen während des Trainings aufgezeichnet. In der Erholungsphase zeigte sich nach den Eurythmieübungen jedoch eine Abnahme des LF/HF-Index als Zeichen eines sympathikovagalen Gleichgewichtes, d.h. es kam zu einer tieferen Relaxation als beim Ergometertraining.

5. Diskussion

5.1. Gesamtüberleben und Ototoxizität nach Medulloblastom

Bei 24 Patienten, die wegen eines Medulloblastoms nach modifizierten HIT-Protokollen mit Carboplatin behandelt wurden, zeigte sich zum Zeitpunkt der Erfassung, d.h. im Schnitt 30,1 Monate nach Therapieabschluss, eine Gesamtüberlebensrate von 96%. Insgesamt wurde Carboplatin von allen Patienten gut vertragen. Dosisreduktionen waren in 80% der Fälle aufgrund von Myelotoxizität erforderlich, sodass im Durchschnitt ca. 75% der errechneten Zieldosis erreicht wurde. Es gibt Empfehlungen in der Literatur, dass 1:4 statt 1:5 ein geeigneter Umrechnungsfaktor wäre³⁷. Somit hätten die Patienten nach Anpassung durchschnittlich 94% der Zieldosis erreicht. Anhand der Empfehlung der Literatur und des Ergebnisses dieser Studie sollte der Umrechnungsfaktor 1:4 in den zukünftigen Protokollen berücksichtigt werden.

Eine relevante Hörminderung (Hörschwellenabfall $>20\text{dB}$, Grad 2 nach Brock) konnte bei nur zwei von 19 Patienten nachgewiesen werden. In der Literatur liegt die Häufigkeit von Cisplatin-assoziiertes Ototoxizität allgemein zwischen 13-68%^{15,38-44}, somit deutlich höher als bei dem untersuchten Patientenkollektiv, obwohl das Innenohr bei Medulloblastompatienten zusätzlich durch die Radiatio belastet wird. Unsere Untersuchungen unterstützend wurde in zwei Studien zu platinassoziiertes Ototoxizität bei Kindern berichtet, dass Hörverluste bei Patienten häufiger auftraten,

die mit Cisplatin behandelt wurden, als bei Patienten, die mit Carboplatin behandelt wurden. Allerdings scheinen die Präparate sich kumulativ auf die Toxizität auszuwirken, da die höchsten Raten der Ototoxizität sich bei Kindern zeigten, die sowohl Cisplatin als auch Carboplatin erhalten hatten^{15,39}.

Bilaterale Hochtonhörmindernng beeinträchtigt und verzögert die phonologische Entwicklung in der Kindheit^{15,45,46}. Daraus folgt, dass die betroffenen Kinder soziale und akademische Einbußen erleiden können. Frauenstimmen werden weniger verständlich erlebt und das Unterscheiden von Ansprache und Hintergrundgeräuschen wird erschwert⁴⁵. Kindern mit Hörminderungen größer 40dB tragen ein höheres Risiko in der Schule Klassen wiederholen zu müssen und weisen häufiger Probleme bezüglich Aufmerksamkeit, Leseverständnis, Mathematik und Stressniveau auf^{16,47}.

Die Aussagekraft dieser Studie ist durch die kleine Fallzahl und das Fehlen geeigneter Kontrollen in dem Patientengut der forschenden Klinik beeinträchtigt. Allerdings zeigt die Studie, dass es sinnvoll wäre, im Rahmen zukünftiger Behandlungsprotokolle die Minderung einer späten Ototoxizität mittels Carboplatin zu prüfen.

5.2. Spätfolgen und Lebensqualität nach niedrig-gradigem Gliom

Alle Patienten mit niedrig-gradigen Gliomen (LGG), die an der Studie teilnahmen, litten an Folgeerscheinungen nach Abschluss der Therapie. Bei der Hälfte der Patienten waren die Folgeerscheinungen alltagsrelevant (mod. Rankin-Score ≥ 2). Trotzdem schätzten die Patienten selbst ihre Gesamtlebensqualität signifikant höher als Kinder in der gleichaltrigen Referenzbevölkerung ein ($p < 0,05$). Auch in anderen Domänen des KINDL-Fragebogens, zum Beispiel bei körperlichem Wohlbefinden und Selbstwertgefühl, bewerteten die Patienten ihre Zufriedenheit signifikant höher als die Referenzbevölkerung ($p < 0,05$). In der Elternversion des KINDL-Fragebogens unterschieden sich die Angaben zur Gesamtlebensqualität der Patienten durch Fremdeinschätzung der Eltern nicht signifikant von der Lebensqualität der Referenzbevölkerung.

Diese Studie ist bisher die größte Studie zur Lebensqualität von Überlebenden nach niedrig-gradigen Gliomen im Kindes- und Jugendalter. Von den bisherigen drei

Studien zu diesem Thema berichteten nur Zuzak et al., dass LGG-Patienten Jahre nach Therapieabschluss eine (subjektiv) höhere Lebensqualität trotz Spätfolgen aufweisen^{22,48,49}. Im Gegensatz dazu berichteten Pompoli et al. und Aarsen et al. von einer niedrigeren Lebensqualität nach LGG als bei gesunden Kontrollen bzw. der Referenzbevölkerung^{48,49}.

Ein direkter Vergleich der Ergebnisse der drei Studien wird durch die Heterogenität der Methoden und der Stichprobenauswahl erschwert. Allerdings gibt es auch in der pädiatrischen Lebensqualitätsforschung ein grundlegendes Dilemma, das sich auf die Interpretation der Ergebnisse auswirkt. Eiser und Morse beschreiben drei Herausforderungen der Erfassung von gesundheitsbezogener Lebensqualität bei Kindern: Es ist anzunehmen, dass Kinder die Ursachen, die Therapie und die Folgen von Krankheiten anders als Erwachsene betrachten. Aufgrund des Entwicklungsstandes, können sie auch die Formulierungen in den Fragebögen grundlegend anders interpretieren als Erwachsene⁵⁰. Aus diesen Gründen, wird häufig eine Elternbefragung durchgeführt, aber wie auch in dieser Studie, können die Berichte der Eltern und der Kinder stark voneinander abweichen.

Trotz der erfreulichen Erkenntnis, dass unsere Patienten ihre Lebensqualität als besser empfinden, als Gleichaltrige in der Referenzbevölkerung, ist Vorsicht bei der Interpretation geboten. Die hohe Lebensqualität könnte entweder effektive Coping-Mechanismen der Kinder oder methodische Schwierigkeiten des Forschungszweiges reflektieren. Aus diesem Grund sind weitere Untersuchungen erforderlich bevor Lebensqualität als klinischer Endpunkt in randomisierten, kontrollierten Studien eingebunden werden kann.

5.3. Komplementäre Therapieansätze: Eurythmie

Beide Eurythmieübungen zeigten gegenüber dem konventionellen Ergometertraining einen stärkeren Einfluss auf die Variabilität der Herzfrequenz. In der Erholungsphase zeigte sich nach den Eurythmieübungen eine deutliche Abnahme des LF/HF-Index als Zeichen des Erreichens einer sympathikovagalen Balance.

Da die Nachsorge von Hirntumoren im Kindes- und Jugendalter durch ein buntes Bild an körperlichen, kognitiven und psychosozialen Defiziten gekennzeichnet ist, sind Rehabilitationsmaßnahmen erforderlich, die Patienten auf diesen unterschiedlichen

Ebenen auch ansprechen. Hierzu eignen sich anthroposophische Therapien, da sie einen holistischen Schwerpunkt beinhalten. Allerdings ist die Datenlage zu den Wirkungsmechanismen der Eurythmie gemessen an objektivierbaren physiologischen Parametern leider noch spärlich²⁴.

Dies ist die erste Studie zur Herzfrequenzvariabilität bei Heileurythmie. Die Herzfrequenzvariabilität eignete sich zur Untersuchung der Wirksamkeit der Heileurythmie, da sie als nicht-invasiver Kreislaufparameter auch Auskunft über vegetative Funktionen gibt. Als Kreislaufparameter korreliert eine erniedrigte Herzfrequenzvariabilität mit einer erhöhten Mortalität infolge von kardialen Ereignissen. Erscheint sie erniedrigt, ist sie ein Prädiktor für arterielle Hypertonie, diabetische Neuropathie, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Herzinsuffizienz und tödliche Arrhythmien nach akutem Myokardinfarkt^{34,35}. Zudem zeigt sich als Zeichen der schlechteren vegetativen Funktion eine veränderte Herzfrequenzvariabilität (erhöhte LF-, erniedrigte HF-Oszillationen) bei Stress- und Angstzuständen^{34,51}. Interventionsstudien mit bisher kleinen Stichproben zeigten eine Verbesserung der Herzfrequenzvariabilität nach Therapien der autonomen Dysfunktion wie Entspannungsübungen, Yoga, Qigong und Meditation^{34,51}. Die Ergebnisse dieser Studie, nach denen die Heileurythmie in der anschließenden Ruhephase zu einer intensiveren Entspannung verglichen mit dem Ergometertraining führte, sollten in größeren Studien bei pädiatrischen Hirntumorpatienten in der Rehabilitation untermauert werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Meadows AT. Pediatric cancer survivorship: research and clinical care. *J Clin Oncol* 2006;24(32):5160–5.
2. Vargo M. Brain tumor rehabilitation. *Am J Phys Med Rehabil* 2011;90(5 Suppl 1):S50–62.
3. Zebrack BJ, Chesler MA. Quality of life in childhood cancer survivors. *Psychooncology* 2002;11(2):132–41.
4. Mostow E, Byrne J, Connelly R, Mulvihill J. Quality of life in long-term survivors of CNS tumors of childhood and adolescence. *J Clin Oncol* 1991;9(4):592–9.
5. Anderson DM, Rennie KM, Ziegler RS, Neglia JP, Robison LR, Gurney JG. Medical and neurocognitive late effects among survivors of childhood central nervous system tumors. *Cancer* 2001;92(10):2709–19.
6. Rueckriegel SM, Blankenburg F, Henze G, Baqué H, Driever PH. Loss of fine motor function correlates with ataxia and decline of cognition in cerebellar tumor survivors. *Pediatric Blood & Cancer* 2009;53(3):424–31.
7. Rueckriegel SM, Driever PH, Blankenburg F, Lüdemann L, Henze G, Bruhn H. Differences in Supratentorial Damage of White Matter in Pediatric Survivors of Posterior Fossa Tumors With and Without Adjuvant Treatment as Detected by Magnetic Resonance Diffusion Tensor Imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3):859–66.
8. Kaatsch P, Rickert CH, Kühl J, Schüz J, Michaelis J. Population-based epidemiologic data on brain tumors in German children. *Cancer* 2001;92(12):3155–64.
9. Pollack IF, Jakacki RI. Childhood brain tumors: epidemiology, current management and future directions. *Nat Rev Neurol* 2011;7(9):495–506.
10. Lote K, Egeland T, Hager B, et al. Survival, prognostic factors, and therapeutic efficacy in low-grade glioma: a retrospective study in 379 patients. *J Clin Oncol* 1997;15(9):3129–40.
11. Fisher PG, Tihan T, Goldthwaite PT, et al. Outcome analysis of childhood low-grade astrocytomas. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51(2):245–50.
12. Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, et al. Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J Clin Oncol* 2008;26(8):1338–45.
13. Wisoff JH, Sanford RA, Heier LA, et al. Primary neurosurgery for pediatric low-grade gliomas: a prospective multi-institutional study from the Children's Oncology Group. *Neurosurgery* 2011;68(6):1548–1554; discussion 1554–1555.
14. Sievert AJ, Fisher MJ. Pediatric low-grade gliomas. *J Child Neurol* 2009;24(11):1397–408.
15. Knight KRG, Kraemer DF, Neuwelt EA. Ototoxicity in Children Receiving Platinum Chemotherapy: Underestimating a Commonly Occurring

- Toxicity That May Influence Academic and Social Development. *J Clin Oncol* 2005;23(34):8588–96.
16. Bess FH, Dodd-Murphy J, Parker RA. Children with minimal sensorineural hearing loss: prevalence, educational performance, and functional status. *Ear Hear* 1998;19(5):339–54.
 17. Gajjar A, Sanford R, Heideman R, et al. Low-grade astrocytoma: a decade of experience at St. Jude Children's Research Hospital. *J Clin Oncol* 1997;15(8):2792–9.
 18. Reddy AT, Packer RJ. Chemotherapy for low-grade gliomas. *Child's Nervous System: ChNS: Official Journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery* 1999;15(10):506–13.
 19. Hernáiz Driever P, von Hornstein S, Pietsch T, et al. Natural history and management of low-grade glioma in NF-1 children. *Journal of Neuro-Oncology* 2010;100(2):199–207.
 20. Benesch M, Lackner H, Sovinz P, et al. Late sequela after treatment of childhood low-grade gliomas: a retrospective analysis of 69 long-term survivors treated between 1983 and 2003. *J Neurooncol* 2006;78(2):199–205.
 21. Kortmann R-D, Timmermann B, Taylor RE, et al. Current and Future Strategies in Radiotherapy of Childhood Low-Grade Glioma of the Brain. *Strahlentherapie und Onkologie* 2003;179(8):509–20.
 22. Zuzak T, Poretti A, Drexel B, Zehnder D, Boltshauser E, Grotzer M. Outcome of children with low-grade cerebellar astrocytoma: long-term complications and quality of life. *Child's Nervous System: ChNS: Official Journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery* 2008;24(12):1447–55.
 23. Läengler A, Spix C, Edelhäuser F, et al. Anthroposophic medicine in paediatric oncology in Germany: results of a population-based retrospective parental survey. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55(6):1111–7.
 24. Büssing A, Ostermann T, Majorek M, Matthiessen PF. Eurythmy Therapy in clinical studies: a systematic literature review. *BMC Complement Altern Med* 2008;8:8.
 25. Brock PR, Bellman SC, Yeomans EC, Pinkerton CR, Pritchard J. Cisplatin ototoxicity in children: a practical grading system. *Med Pediatr Oncol* 1991;19(4):295–300.
 26. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J* 1957;2(5):200–15.
 27. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988;19(5):604–7.
 28. Ravens-Sieberer U, Bullinger M. Assessing health-related quality of life in chronically ill children with the German KINDL: first psychometric and content analytical results. *Quality of Life Research* 1998;7(5):399–407.

29. Cieza A, Ravens-Sieberer U. Lebensqualität und Gesundheitsökonomie in der Medizin: Konzepte, Methoden, Anwendung. Ecomed; 2000.
30. Ravens-Sieberer U, Görtler E, Bullinger M. Subjektive Gesundheit und Gesundheitsverhalten von Kindern und Jugendlichen--Eine Befragung Hamburger Schüler im Rahmen der schulärztliche Untersuchung. Gesundheitswesen 2000;62(3):148–55.
31. Ravens-Sieberer U, Ellert U, Erhart M. Gesundheitsbezogene Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Bundesgesundheitsbl 2007;50(5-6):810–8.
32. Ravens-Sieberer U, Redegeld M, Bauer C-P, et al. Lebensqualität chronisch kranker Kinder und Jugendlicher in der Rehabilitation. Zeitschrift für Medizinische Psychologie 2005;14(1).
33. Rajmil L, Herdman M, Fernandez de Sanmamed M-J, et al. Generic health-related quality of life instruments in children and adolescents: a qualitative analysis of content. Journal of Adolescent Health 2004;34:37–45.
34. Terathongkum S, Pickler RH. Relationships among heart rate variability, hypertension, and relaxation techniques. J Vasc Nurs 2004;22(3):78–82; quiz 83–84.
35. Hottenrott K, Hoos O, Esperer HD. [Heart rate variability and physical exercise. Current status]. Herz 2006;31(6):544–52.
36. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Eur Heart J 1996;17(3):354–81.
37. Lokich J, Anderson N. Carboplatin versus cisplatin in solid tumors: an analysis of the literature. Ann Oncol 1998;9(1):13–21.
38. Huang E, Teh BS, Strother DR, et al. Intensity-modulated radiation therapy for pediatric medulloblastoma: early report on the reduction of ototoxicity. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;52(3):599–605.
39. Bertolini P, Lassalle M, Mercier G, et al. Platinum compound-related ototoxicity in children: long-term follow-up reveals continuous worsening of hearing loss. J Pediatr Hematol Oncol 2004;26(10):649–55.
40. Ilveskoski I, Saarinen UM, Wiklund T, et al. Ototoxicity in children with malignant brain tumors treated with the “8 in 1” chemotherapy protocol. Med Pediatr Oncol 1996;27(1):26–31.
41. Kortmann RD, Kuhl J, Timmermann B, et al. Post-operative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in childhood: results of German prospective randomised trial HIT’91. Cancer/Radiotherapie 2001;5(2):197–8.
42. Montaguti M, Brandolini C, Ferri GG, Hatzopoulos S, Prete A, Pession A. [Cisplatin and carboplatin-induced ototoxicity in children: clinical aspects

and perspectives for prevention]. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2002;22(1):14–8.

43. De Lauretis A, De Capua B, Barbieri MT, Bellussi L, Passàli D. ABR evaluation of ototoxicity in cancer patients receiving cisplatin or carboplatin. *Scand Audiol* 1999;28(3):139–43.
44. Packer RJ, Sutton LN, Elterman R, et al. Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and cisplatin, CCNU, and vincristine chemotherapy. *J Neurosurg* 1994;81(5):690–8.
45. Stelmachowicz PG, Pittman AL, Hoover BM, Lewis DE, Moeller MP. The importance of high-frequency audibility in the speech and language development of children with hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130(5):556–62.
46. Pittman AL, Stelmachowicz PG. Perception of voiceless fricatives by normal-hearing and hearing-impaired children and adults. *J Speech Lang Hear Res* 2000;43(6):1389–401.
47. Gurney JG, Tersak JM, Ness KK, Landier W, Matthay KK, Schmidt ML. Hearing loss, quality of life, and academic problems in long-term neuroblastoma survivors: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatrics* 2007;120(5):e1229–1236.
48. Pompili A, Caperle M, Pace A, et al. Quality-of-life assessment in patients who had been surgically treated for cerebellar pilocytic astrocytoma in childhood. *J Neurosurg* 2002;96(2):229–34.
49. Aarsen FK, Paquier PF, Reddingius RE, et al. Functional outcome after low-grade astrocytoma treatment in childhood. *Cancer* 2006;106(2):396–402.
50. Eiser C, Morse R. A review of measures of quality of life for children with chronic illness. *Arch Dis Child* 2001;84(3):205–11.
51. Lucini D, Riva S, Pizzinelli P, Pagani M. Stress management at the worksite: reversal of symptoms profile and cardiovascular dysregulation. *Hypertension* 2007;49(2):291–7.

Anteilerklärung

Lindy Musial-Bright hatte folgenden Anteil an den vorliegenden Publikationen:

Publikation 1:

Autoren: Lindy Musial-Bright, Rüdiger Fengler, Günter Henze, Pablo Hernáiz Driever
Titel: Carboplatin and ototoxicity: hearing loss rates among survivors of childhood medulloblastoma.

Zeitschrift: Child's Nervous System. 2011; 27(3), 407-13

Impact Factor: 1,314

50 Prozent

Beitrag im Einzelnen:

Konzept & Fragestellung: erstellt in Zusammenarbeit mit RF, GH und PHD

Studiendesign: Selbstständig in Kooperation mit PHD

Erhebung der Daten: Selbstständig in Kooperation mit PHD

Verarbeitung der Daten: Selbstständig in Kooperation mit PHD

Statistische Analyse: Selbstständig in Kooperation mit PHD und Andrea Stroux (CBF Biometrie)

Erstellen der Publikation: Selbstständig in Kooperation mit PHD

Publikation 2:

Autoren: Lindy Musial-Bright, Louisa Panteli, Pablo Hernáiz Driever

Titel: Pediatric low-grade glioma survivors experience high quality of life

Zeitschrift: Child's Nervous System. 2011; 27(11), 1895-902.

Impact Factor: 1,314

40 Prozent

Beitrag im Einzelnen:

Konzept, Fragestellung: PHD

Studiendesign: PHD

Erhebung der Daten: LMB, LP

Verarbeitung der Daten: Selbstständig in Kooperation mit PHD

Statistische Analyse: Selbstständig in Kooperation mit PHD und Andrea Stroux (CBF Biometrie)

Erstellen der Publikation: Selbstständig in Kooperation mit PHD

Impact Factor: 1,484

Publikation 3:

Autoren: Georg Seifert, Pablo Hernáiz Driever, Kim Pretzer, Friedrich Edelhäuser, Susanne Bach, Hans-Broder v. Laue, Alfred Längler, Lindy Musial-Bright, Günter Henze, Dirk Cysarz

Titel: Effects of complementary Eurythmy therapy on heart rate variability

Zeitschrift: Complementary Therapies in Medicine. 2009, 17, 161 – 167

10 Prozent

Beitrag im Einzelnen:

Konzept & Fragestellung: GS, DC, GH

Studiendesign: GS, DC

Erhebung der Daten: KP, FE, SB, AL,

Verarbeitung der Daten: GS, DC,

Statistische Analyse: GS, DC, PHD, LMB

Erstellen der Publikation: GS, DC, PHD, LMB

Ausgewählte Publikationen

Publikation 1:

Autoren: Lindy Musial-Bright, Rüdiger Fengler, Günter Henze, Pablo Hernáiz Driever

Titel: Carboplatin and ototoxicity: hearing loss rates among survivors of childhood medulloblastoma.

Zeitschrift: Child's Nervous System. 2011; 27(3), 407-13

URL: <http://www.springerlink.com/content/5082710l03m63641/>

Ausgewählte Publikationen

Publikation 2:

Autoren: Lindy Musial-Bright, Louisa Panteli, Pablo Hernáiz Driever

Titel: Pediatric low-grade glioma survivors experience high quality of life

Zeitschrift: Child's Nervous System. 2011; 27(11), 1895-902.

URL: <http://www.springerlink.com/content/6777861214016n95/>

Ausgewählte Publikationen

Publikation 3:

Autoren: Georg Seifert, Pablo Hernáiz Driever, Kim Pretzer, Friedrich Edelhäuser, Susanne Bach, Hans-Broder v. Laue, Alfred Längler, Lindy Musial-Bright, Günter Henze, Dirk Cysarz

Titel: Effects of complementary Eurythmy therapy on heart rate variability

Zeitschrift: Complementary Therapies in Medicine. 2009, 17, 161 – 167

URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0965229908001222>

Komplette Publikationsliste

1. Musial-Bright L, Fengler R, Henze G, Hernáiz Driever P. Carboplatin and ototoxicity: hearing loss rates among survivors of childhood medulloblastoma. *Childs Nerv Syst* 2011;27(3):407-13.
2. Musial-Bright L, Panteli L, Hernáiz Driever P. Pediatric low-grade glioma survivors experience high quality of life. *Childs Nerv Syst* 2011;27(11):1895-902.
3. Seifert G, Driever PH, Pretzer K, et al. Effects of complementary eurythmy therapy on heart rate variability. *Complementary Therapies in Medicine* 2009;17(3):161–7.
4. Kloß L, Musial-Bright L, Klapp B, Groneberg D, Mache S. Observation and analysis of junior OB/GYNs' workflow in German hospitals. *Arch Gynecol Obstet.* 2010;281(5):871-8.
5. Vitzthum K, Scutaru C, Musial-Bright L, et al. Scientometric analysis and combined density-equalizing mapping of environmental tobacco smoke (ETS) research. *PLoS ONE* 2010;5(6):e11254.

Publizierte Abstracts

1. Musial-Bright L, Fengler R, Henze G, Hernáiz Driever P. Carboplatin and ototoxicity. Joint Meeting of the Society for Neuro-Oncology (SNO) and the American Association of Neurological Surgeons/Congress of Neurological Surgeons (AANS/CNS) Section on Tumors. *Neuro-Oncology* 2009;11(5):563–699.
2. Musial-Bright L, Fengler R, Henze G, Hernáiz Driever P. Hearing loss rates among survivors of childhood medulloblastoma. Abstracts from the Third Münster Symposium on Late Effects after Tumor Therapy in Childhood and Adolescence. *Strahlenther Onkol* 2009;185(S2):23–34.
3. Musial-Bright L, Panteli L, Hernáiz Driever P. Life after brain cancer: quality of life among pediatric survivors of low grade glioma. Joint Meeting of the Society for Neuro-Oncology (SNO) and the American Association of Neurological Surgeons/Congress of Neurological Surgeons (AANS/CNS) Section on Tumors. *Neuro-Oncology* 2009;11(5):563 –699.
4. Musial-Bright L, Panteli L, Hernáiz Driever P. Self- and proxy-evaluated quality of life among pediatric survivors of low grade glioma. Abstracts from the Third Münster Symposium on Late Effects after Tumor Therapy in Childhood and Adolescence. *Strahlenther Onkol* 2009;185(S2):23–34.

Curriculum Vitae

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Selbstständigkeitserklärung

Ich, Lindy Musial-Bright, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Leben nach dem Krebs: Spätfolgen und Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit Tumoren des Zentralnervensystems sowie komplementäre Therapieansätze“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

Danksagung

Ich möchte recht herzlich allen danken, die mich während meiner Promotionszeit unterstützt haben:

PD Dr. med. Pablo Hernáiz Driever, der mich in das wissenschaftliche Arbeiten einführte, der mich als Doktorvater und Mentor herausforderte und unterstützte, der mir die richtigen Haltungen eines Arztes und eines Wissenschaftlers vorlebte und dessen ansteckende Begeisterung mich stets voranbrachte. Danke für die häufigen Ermutigungen und die vielen Gelegenheiten, das neu gewonnene Wissen in Publikationen, Postern und Präsentationen anzuwenden. „One of the essential qualities of the clinician is interest in humanity, for the secret of the care of the patient is in caring for the patient.“

Dr. med. Francis W. Peabody, M.D., Boston, 1926

Herrn Jörn Kiselev für seine Kompromisslosigkeit und die kritischen Kommentare, die diese Publikationen in vielerlei Hinsicht fokussierten und verfeinerten. „Wer einen Menschen zurechtweist, wird zuletzt Dank haben, mehr als der da freundlich tut.“ Sprüche 28,23.

Frau Andrea Stroux für die wertvolle Beratung zum Einsatz angemessener biometrischen Verfahren in klinischen Studien.

Frau Dr. Lisa Baresi, Natalie Wahrlich, und Frederik Grosse für ihre Freundschaft, für die gemeinsamen Stunden und ihre unerschöpfliche Geduld beim Gegenlesen dieser Arbeit.

Allen Patienten und ihren Familien, die an den Untersuchungen teilnahmen.

Allen Freunden und meiner Familie, die mir intensiv zur Seite gestanden haben. Danke im Besonderen an Adam, der unerschütterlich an seine “Dr. Lindy” glaubt.