

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

DISSERTATION

**Voxel-basierte Läsions-Symptom-Kartierung nach Hirntumor in der hinteren
Schädelgrube im Kindes- und Jugendalter**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Frederik Grosse

Datum der Promotion: 3. Dezember 2021

Vorwort

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden am 30.01.2021 zur Publikation im Journal Child's Nervous System unter dem Titel „Mapping of long-term cognitive and motor deficits in pediatric cerebellar brain tumor survivors into a cerebellar white matter atlas“ eingereicht. Die Autoren der Publikation sind Frederik Grosse (Erstautor), PD Dr. Stefan-Mark Rueckriegel, Prof. Dr. Ulrich-Wilhelm Thomale und PD Dr. Pablo Hernáiz Driever (Letztautor).

Inhaltsverzeichnis

Abbildungverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	III
Abkürzungsverzeichnis.....	IV
Zusammenfassung.....	VI
Abstract.....	VIII
1 Einleitung und Fragestellung.....	1
1.1 Einleitung.....	1
1.1.1 Hirntumoren im Kindes- und Jugendalter.....	1
1.1.2 Pilozytische Astrozytome.....	1
1.1.3 Medulloblastome.....	2
1.1.4 Funktionsdefizite infolge Tumorerkrankung in der hinteren Schädelgrube im Kindes- und Jugendalter.....	3
1.1.5 Voxel-basierte Läsions-Symptom-Kartierung (VLSM).....	5
1.2 Fragestellung.....	6
2 Material und Methodik.....	7
2.1 Patienten.....	7
2.2 Zerebrale Bildgebung.....	8
2.3 Motorische Untersuchungen.....	9
2.3.1 Ataxie.....	9
2.3.2 Feinmotorik der Hand.....	10
2.4 Kognitive und exekutive Funktionsuntersuchungen.....	11
2.4.1 Intelligenz (HAWIK III und HAWIE).....	11
2.4.2 Planungsfähigkeit (Tower of London).....	11
2.4.3 Exekutive Funktion (Amsterdam Neuropsychological Tasks).....	12
2.5 Voxel-basierte Läsions-Symptom Kartierung (VLSM).....	13

2.6	Statistische Analyse.....	15
3	Ergebnisse	17
3.1	Motorische Funktion.....	17
3.1.1	Ataxie.....	17
3.1.2	Feinmotorik der Hand	17
3.2	Kognitive Funktionen.....	17
3.2.1	Intelligenz.....	17
3.2.2	Planungsfähigkeit.....	18
3.2.3	Exekutive Funktion.....	18
3.3	Charakterisierung der individuellen Kleinhirnläsionen.....	20
3.4	Zerebelläre Läsionvolumina	24
3.5	Assoziation der zerebellären Läsionsvolumina zu motorischen, kognitiven und exekutiven Funktionen	24
3.6	Assoziation der zerebellären Läsionslokalisation zu motorischen, kognitiven und exekutiven Funktionen	25
3.7	VLSM	25
3.7.1	Motorische Funktion.....	25
3.7.2	Intelligenz.....	25
3.7.3	Planung und Exekutivfunktion.....	26
4	Diskussion	28
5	Literaturverzeichnis	34
	Eidesstattliche Versicherung	39
	Lebenslauf.....	40
	Komplette Publikationsliste.....	42
	Danksagung	43

Abbildungverzeichnis

Abbildung 1: Summationsbilder der individuellen Kleinhirnläsionen	20
Abbildung 2: Kleinhirnschnittbilder der Ergebnisse von VLSM mit motorischen und funktionellen Untersuchungen	27
Abbildung 3: Kleinhirnschnittbilder von VLSM auf Höhe des proximalen SCP	32

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Überlebendencharakteristika	8
Tabelle 2: Ergebnisse der neurologischen und funktionellen Untersuchungen nach Tumorerkrankung und Schädigung von ND oder SCP	19
Tabelle 3: Individuelle Kleinhirnläsionen und betroffene zerebelläre Strukturen	21

Abkürzungsverzeichnis

PA	Pilozytisches Astrozytom
MB	Medulloblastom
IQR	Interquartilsabstand
VLSM	Voxel-basierte Läsions-Symptom-Kartierung
KH	Kleinhirn
ICARS	International Cooperative Ataxia Rating Scale
ToL	Tower of London
HAWIK III	Deutsche 3. Version des Hamburg Wechsler Intelligenztests für Kinder (3-16 Jahre)
HAWIE	Deutsche 3. Version des Hamburg Wechsler Intelligenztests für Personen älter als 16 Jahre
WISC-III	3. Version des Wechsler Intelligenztests für Kinder
acPRS	Alterskorrelierter Perzentilenrangwert
F	Frequenz der Striche
NCV	Automatisierung der Handbewegung
Manu-F	Geschwindigkeit (Frequenz) der Feinmotorik der Hand
Manu-A	Automatisierung der Feinmotorik der Hand
FSIQ	Gesamtwert-Intelligenzquotient
VIQ	Verbaler Intelligenzquotient
PIQ	Handlungsbasierter-Intelligenzquotient
MRT	Magnetresonanztomographie
DTI	Diffusions-Tensor-Bildgebung
FA	Fraktionelle Anisotropie
SCP	Oberer Kleinhirnschenkel (superiorer zerebellärer Pedunkel)
ICP	Unterer Kleinhirnschenkel (inferiorer zerebellärer Pedunkel)
MCP	Mittlerer Kleinhirnschenkel (medianer zerebellärer Pedunkel)
ANT	Amsterdam Neuropsychologisches Testprogramm
MNI	Montreal Neurological Institute
NPM	Non-parametric Mapping
CCAS	Zerebelläres kognitiv-affektives Syndrom
ND	Nucleus dentatus

NI	Nucleus interpositus
NF	Nucleus fastigii
BS	1. Aufgabe des ANT (Daueraufmerksamkeit, baseline speed)
FI	2. Aufgabe des ANT (Mustererkennung, feature identification)
SSV	3. Aufgabe des ANT (Aufmerksamkeitswechsel, shifting attention)
Bzw.	beziehungsweise
ALL	Gesamtgruppe aus PA und MB Überlebenden

Zusammenfassung

Einleitung Eine Schädigung von zerebrozerebellären Bahnen ist am Auftreten von motorischen und kognitiven Funktionsdefiziten bei Überlebenden von Kleinhirntumoren im Kindes- und Jugendalter maßgeblich beteiligt. Wir verwendeten den Atlas der weißen Kleinhirnbahnen und untersuchten die Hypothese, dass voxel-basierte Läsions-Symptom-Kartierung kritische Läsionen von zerebellären Bahnen nachweist.

Methodik Wir untersuchten 31 Langzeitüberlebende einer Hirntumorerkrankung mit isolierter zerebellärer Lokalisation (13 pilozytische Astrozytome, 18 Medulloblastome). Die Überlebenden erhielten neben einer Kernspintomographie (MRT) des Schädels eine neurologische Untersuchung zur Beurteilung der Ataxie (ICARS) und der feinmotorischen Funktion der Hand (digitales Grafiktablett) sowie eine kognitive Testung (deutsche Version des WISC-III) und Prüfung von Exekutivfunktionen (Planungsfähigkeit mit Tower of London-Test, Aufmerksamkeitsflexibilität mit Amsterdam Neuropsychological Task Programm (ANT)). Die individuellen konsolidierten Kleinhirnläsionen wurden manuell auf das individuelle MRT des Überlebenden mit dem Programm MRlcroN gezeichnet. Nach Normalisierung in den MNI (Montreal Neurological Institute) Koordinatenraum erfolgte eine voxel-basierte Läsions-Symptom-Kartierung (VLSM) unter Anwendung des Programmes NPM.

Ergebnisse Die Überschneidungen der Kleinhirnläsionen bei Überlebenden nach MB Erkrankung umfassten den Vermis, den paravermalen Lobulus IX, den SCP, ICP sowie die tiefen Kleinhirnkerne. Bei Überlebenden nach PA Erkrankung lag die größte Überschneidung der Läsionen etwas mehr kranial und umfasste neben dem Vermis die paravermalen Anteile der Lobuli V und VI, die dorsomedialen Anteile von CRUS I und II sowie die tiefen Kleinhirnkerne.

VLSM ergab eine Assoziation von motorischen Funktionsdefiziten mit Läsionen des SCP, der tiefen Kleinhirnkerne (NI, NF, ventromedialer ND) und des inferioren Vermis (VIIIa, VIIIb, IX, X). Die mit VLSM erstellten Läsionskarten zu Defiziten der Intelligenz und Planungsfähigkeit identifizierten die gleichen zerebellären Strukturen und zusätzlich paravermale Regionen von Lobulus VI, Crus I und Teile des oberen Vermis (V, VI). Funktionsdefizite der Exekutivfunktion wurden auf den SCP, den medialen ND und unteren Vermis (VIIIa, VIIIb, IX) projiziert. Insbesondere bei beeinträchtigter Mustererkennung zeigten die mit VLSM erstellten Läsionskarten den Nucleus interpositus (NI) und Nucleus fastigii (NF) neben dem unteren Vermis und kleineren Anteilen des

unteren vorderen Kleinhirnlappens (medianer Lobulus IV, V). Defizite der Planungsfähigkeit und Intelligenz waren zusätzlich assoziiert mit Läsionen der paravermalen Areale des hinteren Kleinhirnlappens (Crus I, Crus II).

Zusammenfassung Wir identifizierten Läsionen des SCP neben Läsionen der tiefen Kleinhirnkerne als kritische Strukturen für ein persistierendes Defizit motorischer und kognitiver Funktionen bei Überlebenden einer Kleinhirntumorerkrankung im Kindes- und Jugendalter. Weitere Studien mit dem Ziel des Erhalts der motorischen und kognitiven Funktion werden präoperativ Patienten mit erhöhtem Risiko für eine Schädigung dieser kritischen Strukturen identifizieren müssen und somit multimodale Therapiekonzepte individualisieren können.

Abstract

Introduction Cerebrocerebellar diaschisis contributes to cognitive and motor deficits in survivors of pediatric cerebellar brain tumors. We used a cerebellar white matter atlas and hypothesized that lesion symptom mapping may reveal the critical lesions of cerebellar tracts.

Methods We examined 31 long-term survivors of pediatric posterior fossa tumors (13 pilocytic astrocytoma, 18 medulloblastoma). Patients underwent cerebral imaging (MRI), examination for ataxia (ICARS), fine motor (digital tablet) and cognitive function (German version of WISC-III), planning abilities (Tower of London (ToL)) and executive function (Amsterdam Neuropsychological Tasks (ANT)). Individual consolidated cerebellar lesions were drawn manually onto patients' individual MRI using MRicroN software. After normalization into MNI (Montreal Neurological Institute) space we performed voxel-based lesion symptom mapping using non-parametric mapping (NPM).

Results Tumor lesion overlap for MB survivors identified vermis, deep cerebellar nuclei and inferior anterior cerebellar lobe while PA patients' tumor lesion overlap depicted additionally paravermal areas of lobule V, VI and dorsomedial parts of Crus I and II. Lesion symptom mapping linked deficits of motor function to the superior cerebellar peduncle (SCP), deep cerebellar nuclei (NI, NF, ventromedial ND) and the inferior vermis (VIIIa, VIIIb, IX). Statistical maps of deficits of intelligence and planning mapped to the same cerebellar structures and in addition to paravermal region of lobule VI, Crus I, and superior vermis (V, VI). Deficits of executive function mapped to the SCP, medial ND and inferior vermis (VIIIa, VIIIb, IX). Especially, an impaired feature identification task performance mapped to NI, NF, inferior vermis and small parts of inferior anterior cerebellum (median lobule IV, V). Impaired planning and lower IQ-scores were additionally associated with areas in the paravermal posterior cerebellar lobe (Crus I, Crus II).

Conclusion We identified lesions to the SCP next to deep cerebellar nuclei as critical for limiting both motor and cognitive function in pediatric cerebellar tumor survivors. Future strategies safeguarding motor and cognitive function will have to identify patients preoperatively at risk for damage to these critical structures and adapt multimodal therapeutic options accordingly.

1 Einleitung und Fragestellung

1.1 Einleitung

1.1.1 Hirntumoren im Kindes- und Jugendalter

Hirntumore stellen mit 24% die zweithäufigste Tumorgruppe im Kindes- und Jugendalter und stellen unter den soliden Tumoren die größte Gruppe dar (1). Histologisch ist eine Vielzahl von unterschiedlichen Tumorentitäten beschrieben, von denen am häufigsten Astrozytome (45%) und Medulloblastome (12%) auftreten (1). Fast die Hälfte der Hirntumoren sind infratentoriell lokalisiert und 28% innerhalb des Zerebellums (2). Unter den zerebellären Tumoren sind das pilozytische Astrozytom (PA) und das Medulloblastom (MB) die häufigsten Tumorentitäten (2). Eine vollständige Tumorsektion hat jeweils einen maßgeblichen Einfluss auf das 5-Jahres Gesamtüberleben (3, 4).

1.1.2 Pilozytische Astrozytome

Ungefähr 15 - 25% der Hirntumoren im Kindes- und Jugendalter sind PA, davon befinden sich 37% innerhalb des Zerebellums und sind dort vorwiegend hemisphärisch lokalisiert (4-6). Weitere häufige Lokalisationen sind neben dem Chiasma opticum / Sehbahn der Hypothalamus, der Hirnstamm und die zerebralen Hemisphären. Es handelt sich morphologisch um in der Regel gut abgegrenzte niedrig proliferative (WHO Grad I) Tumoren mit einer soliden Komponente, die in der zerebralen Bildgebung Kontrastmittel aufnimmt, und einer angrenzenden zystischen Komponente (singuläre Zyste oder Zystenkonglomerat) mit Zystenwand, welche Kontrastmittel aufnehmen kann (7). Eine progrediente Infiltration von umgebendem Gewebe oder Metastasierung kommt selten vor (4). Molekularbiologisch konnte insbesondere bei den zerebellären PA im Kindes- und Jugendalter bei 72 – 98% der Tumoren eine Genfusion von KIAA1549 und BRAF identifiziert werden, die über einen Verlust der autoregulatorischen Domäne von BRAF zu einer erhöhten Aktivität der Kinase und damit des Ras/ERK Stoffwechselweges führt (8). Innerhalb der Gruppe der PA wurden außerdem Punktmutationen mit BRAF-Aktivierung und weitere Genmutationen entdeckt. Die prognostischen oder therapeutischen Implikationen dieser molekularen Veränderungen sind bisher nicht voll geklärt. Bei unklarer zerebellärer Tumorphistologie mit der Differentialdiagnose PA / diffuses Astrozytom WHO II kann durch Identifizierung der Genfusion KIAA1549-BRAF

die Diagnose eines PA untermauert werden (9). Zerebelläre PA zeigen eine gute Prognose mit einem 10 Jahres-Gesamtüberleben von annähernd 100% (10). Therapeutisch ist eine komplette Resektion des zerebellären Tumors anzustreben, da dann in weniger als 5% der Fälle ein Rezidiv zu beobachten ist (11). Sind durch den Tumor funktionell essentielle zerebelläre Strukturen betroffen oder im Rahmen einer Operation gefährdet, und nur eine inkomplette Tumorsektion möglich, so tritt ein Rezidiv / Progress in bis zu 50% der Fälle auf (11). Therapeutisch steht dann eine Re-Operation mit dem Ziel einer kompletten Tumorsektion an erster Stelle. Bei Inoperabilität und progredientem Tumorwachstum kommt in der Regel eine Chemotherapie zum Einsatz (4). Eine adjuvante Strahlentherapie wird aufgrund der Neurotoxizität eher seltener angewandt. In vereinzelten Fällen ist nach inkompletter Tumorsektion neben einer stabilen Erkrankung auch eine spontane Rückbildung möglich. In jedem Fall ist nach erfolgter Tumorsektion bei zerebellären PA eine Tumornachsorge ohne adjuvante Therapie angezeigt (4).

1.1.3 Medulloblastome

Medulloblastome machen ungefähr 63% aller intrakraniellen embryonalen Tumoren aus und stellen die häufigsten malignen Tumore im Kindes- und Jugendalter dar (3). Zum Staging erfolgt eine kraniale und spinale MRT mit und ohne Kontrastmittelgabe sowie eine zytologische Untersuchung des Liquor cerebrospinalis. Nach der Chang Klassifikation wird eine Einteilung des Erkrankungsstadiums in M0-M4 anhand des Vorhandenseins von Metastasen, der Metastasenlokalisation und des Vorhandenseins von Tumorzellen im Liquor cerebrospinalis vorgenommen. Die aktuelle Therapie bei nicht metastasiertem MB umfasst initial die komplette Tumorsektion mit adjuvanter kraniospinaler Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 23,4 Gy und Aufsättigung des Primärtumorbettes mit 54 Gy. Im Anschluss erhalten die Patienten eine adjuvante Chemotherapie mit Cisplatin, Vincristin, Cyclophosphamid oder Lomustine. Durch eine stete Verbesserung adjuvanter Behandlungsprotokolle und konsequentem Einschluss der pädiatrischen Patienten in internationale und multizentrische Studien konnten die Überlebensraten von Patienten mit MB deutlich erhöht werden (3). Gegenwärtig besteht für Patienten mit einem Alter > 3 Jahre, nicht metastasierter Tumorerkrankung und vollständiger Tumorsektion ein 5-Jahres Gesamtüberleben von 70-85%. Bei Vorliegen einer Hochrisikokonstellation mit metastasierter Tumorerkrankung und subtotaler

Tumorresektion liegt das 5-Jahres Gesamtüberleben bei $< 70\%$ (3). Durch molekulargenetische Tumoranalyse war eine weitere Unterteilung des MB in 4 Subgruppen möglich: WNT-MB, Sonic hedgehog- (SHH) MB, Gruppe 3-MB, Gruppe 4-MB. Die Tumoren dieser vier Gruppen unterscheiden sich hinsichtlich des Patientenalters sowie der Prognose, die für einige Subgruppen deutlich günstiger ausfällt. Hierbei weisen die WNT-MB, welche ungefähr 10% der MB darstellen und vorwiegend bei Patienten jünger als 16 Jahre auftreten, ein 5-Jahres Gesamtüberleben von $> 95\%$ auf (3). Für die SHH-MB sind weitere Subgruppen identifiziert worden, von denen desmoplastische SHH-MB bei Patienten < 5 Jahre bei Diagnose nach Hochdosismethotrexat oder intrathekalen Gabe von Methotrexat ohne kraniospinale Bestrahlung ein hohes rückfallfreies Überleben von bis zu 90% aufweisen (3).

Für die Überlebenden sind Ausmaß von Krankheits- und therapiebedingten Spätfolgen wie kognitive und exekutive Defizite (Intelligenzminderung, reduzierte Aufmerksamkeit, reduzierte Planungsfähigkeit), endokrinologische Störungen, Seh- und Hörstörungen, Verhaltensauffälligkeiten und psychosoziale Probleme neben zerebellären Symptomen (Ataxie, Dysmetrie, Nystagmus) oder motorischen Lähmungen bestimmend für die verbleibende Lebensqualität (12-16).

1.1.4 Funktionsdefizite infolge Tumorerkrankung in der hinteren Schädelgrube im Kindes- und Jugendalter

Unabhängig von einer neurotoxischen adjuvanten Therapie wurden auch nach Resektion von zerebellären PA kognitive und exekutive Funktionsdefizite sowie supratentorielle Veränderungen der weißen Substanz (reduzierte fraktionale Anisotropie (FA)) bei überlebenden Patienten beschrieben, welche eine anatomisch-funktionelle Genese infolge Strukturschädigung durch Tumorwachstum (lokal oder infolge von Hydrozephalus) oder Resektion wahrscheinlich machen (14, 17-19). Bereits postoperativ entwickeln 11-29% der pädiatrischen Patienten wenige Tage nach Resektion eines zerebellären Tumors ein zerebelläres Mutismus-Syndrom (CMS), welches vordergründig durch Verstummung und Reizbarkeit gekennzeichnet ist (20). Begleitend können unterschiedlich schwer ausgeprägte klassisch zerebelläre Defizite (Ataxie, Dysmetrie, Nystagmus), motorische Lähmungen, Hirnnervenlähmungen (21) und weitere psychologische Auffälligkeiten in Erscheinung treten. Für verschiedene operative

Zugangswege zum vierten Ventrikel (transvermal, telovelar) wurde kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Auftretens eines postoperativen CMS beschrieben (22). In einer Studie reduzierte der intraoperative Einsatz von Ultraschall signifikant das Auftreten eines postoperativen CMS (22).

Das Ausmaß der Langzeitschäden korreliert bei Überlebenden einer zerebellären Tumorerkrankung mit der Inzidenz und dem Ausmaß des postoperativen Mutismus-Syndroms (23, 24). Schmahmann et al. berichtete von einem zerebellären kognitiv-affektiven Syndrom (Cerebellar Cognitive Affective Syndrome (CCAS)), welches Defizite von Exekutivfunktionen, visuell-räumlicher Wahrnehmung, Sprache und Affektregulation in unterschiedlichem Ausmaß beinhaltet und nach Kleinhirntumorresektion bei Erwachsenen sowie pädiatrischen Patienten zu beobachten war (25, 26). Neben einer Assoziation des postoperativen zerebellären Mutismus-Syndroms und des CCAS zu einer Schädigung von Strukturen des Guillain-Mollaret-Dreiecks (27, 28), welches eine Kreisverbindung zwischen Nucleus ruber, Nucleus olivaris inferior und Nucleus dentatus (ND) beschreibt, wird eine Störung von wechselseitigen Verbindungen zwischen Zerebellum und Zerebrum als ursächlich angenommen. Diese Verbindungen zwischen dem Zerebellum und supratentoriellen motorischen und nicht motorischen Bereichen wurden in Tierstudien nachgewiesen und als vielfache geschlossene Kreisverbindungen beschrieben (29). Durch fMRT-Studien konnte eine Beteiligung des Kleinhirns bei kognitiven Funktionen und eine topographische Organisation innerhalb des Kleinhirns mit Aktivierung im Kleinhirnvorderlappen sowie im Lobulus VIII bei motorischen Aufgaben und Aktivierung im Kleinhirnhinterlappen bei kognitiven Aufgaben (Sprache, Arbeitsgedächtnis, räumliche Wahrnehmung) gezeigt werden (30, 31). Durch weitere fMRT Studien konnte sogar eine zuvor in Tieren beschriebene funktionelle Unterteilung des Nucleus dentatus (ND) in einen rostr dorsalen motorisch geprägten Anteil und einen ventrocaudalen nicht-motorischen Anteil bestätigt werden (29, 32, 33). Das Ausmaß der Schädigung des ND sowie des zerebello-thalamo-zerebralen Traktes im oberen Kleinhirnpedunkel (SCP) scheint entscheidend für das Muster und die Schwere von Langzeitschäden zu sein (34, 35).

1.1.5 Voxel-basierte Läsions-Symptom-Kartierung (VLSM)

Voxel basierte Läsions-Symptom Kartierung (VLSM) ist eine Methode um einen Zusammenhang zwischen Läsionslokalisation und einem bestimmten funktionellen Defizit zu untersuchen (36). Anhand wahrscheinlichkeitstheoretischer Atlanten des zerebellären Kortex (37) und der zerebellären tiefen Kerne (ND, NI, NF) (38) erfolgt eine voxel-basierte Assoziationsanalyse von individuellen normalisierten zerebellären Läsionen und eines bestimmten Funktionsdefizites (36). Bei Überlebenden nach pädiatrischer Hirntumorerkrankung wurde mit VLSM eine Assoziation von Feinmotorik und Gleichgewicht zu Läsionen der tiefen zerebellären Kerne (Nucleus dentatus (ND), Nucleus interpositus (NI), Nucleus fastigii (NF)) sowie des unteren Vermis beschrieben (39-42). Im Falle einer verbleibenden Schädigung der tiefen Kleinhirnkerne ist eine postoperative Rückbildung motorischer Defizite nur begrenzt möglich (42). Nach Beschreibung des CCAS und dem Nachweis einer Beteiligung des Zerebellums an kognitiven Funktionen rückten die zerebello-zerebralen Verbindungen als weitere mögliche Risikostruktur einer Schädigung in den Fokus. Baarsen et al. entwickelten einen wahrscheinlichkeitstheoretischen Atlas der weißen Substanz mit dem eine Identifikation von SCP, ICP und MCP in den normalisierten Kleinhirnmasken ermöglicht wurde (43). Nur zwei Studien mit VLSM untersuchten kognitive Defizite (Arbeitsgedächtnis, CCAS) (44, 45). Für das Arbeitsgedächtnis berichtete Ilg et al. in einer Untersuchung von 17 Überlebenden einer zerebellären Tumorerkrankung im Kindes- und Jugendalter mit chronischen fokalen zerebellären Läsionen eine Assoziation zu intaktem ventralen ND, Lobus V, VI, VIII, IX und Crus I (44). Bisher wurde der Atlas der zerebellären weißen Substanz lediglich in einer Studie zu VLSM verwendet. Albazon et al. untersuchten retrospektiv 195 Überlebende nach zerebellärer Tumorerkrankung im Kindes- und Jugendalter mit VLSM hinsichtlich einer Assoziation von chronischen zerebellären Läsionen und postoperativem CCAS, welches anhand der Dokumentation in Patientenakten definiert wurde. Sie berichteten von einer Assoziation von CCAS zu einer Schädigung des efferenten zerebellären Schenkels (NF, NI, mittlerer ND, SCP) und des unteren Vermis (45).

1.2 Fragestellung

Bisher wurde in keiner publizierten Arbeit zu VLSM eine Assoziation von kognitiven und exekutiven Langzeitdefiziten und den Kleinhirnrakten, insbesondere dem SCP als solitärem efferenten Kleinhirnschenkel, unter Verwendung des wahrscheinlichkeitstheoretischen Atlas der weißen zerebellären Substanz (43), untersucht. In der vorliegenden Arbeit verwendeten wir VLSM um bei Überlebenden einer Kleinhirntumorerkrankung im Kindes- und Jugendalter mit chronischen konsolidierten Läsionen eine Assoziation von motorischen und kognitiven Langzeitdefiziten unter besonderer Berücksichtigung der Kleinhirnrakten sowie der Kleinhirnerkerne zu untersuchen. Es wurden die folgenden Hypothesen untersucht:

1. Es besteht eine Assoziation von Läsionen des SCP zu motorischen, kognitiven und exekutiven Funktionsdefiziten.
2. Es besteht eine Assoziation von Läsionen des ND zu motorischen, kognitiven und exekutiven Funktionsdefiziten.
3. Es besteht eine Assoziation von Läsionen des Kleinhirnhinterlappens zu kognitiven und exekutiven Funktionsdefiziten.
4. Es besteht eine Assoziation der Gesamtläsionsvolumina zu kognitiven sowie exekutiven Funktionsdefiziten.
5. Es besteht eine Assoziation der Läsionsvolumina des ND zu kognitiven sowie exekutiven Funktionsdefiziten.

2 Material und Methodik

2.1 Patienten

Überlebende von Kleinhirntumoren im Kindes- und Jugendalter, die zwischen 1990 und 2009 operiert worden sind, und sich in unserer Tagesklinik in der Tumornachsorge befanden, wurden per Post angeschrieben. Die Studie stellte eine retrospektive Querschnittsuntersuchung dar. Überlebende mit makroskopischer Metastasierung wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Nach Information über die Studie erklärten die Überlebenden und/oder ihre gesetzlichen Vertreter ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie. Die lokale Ethikkommission genehmigte die retrospektive Studie (EA2/099/06). Insgesamt konnten 13 PA Überlebende und 18 MB Überlebende in die Studie eingeschlossen werden. PA Überlebende hatten sich einer Tumorresektion ohne weitere adjuvante Therapie unterzogen. Eine Re-Operation war bei zwei Überlebenden aufgrund eines Lokalrezidives erforderlich (Pat #11 fünf Monate nach initialer Operation, Pat #12 fünf Jahre und neun Monate nach Erstoperation). MB Überlebende erhielten eine adjuvante Therapie nach Tumorresektion bestehend aus kraniospinaler Bestrahlung mit Aufsättigung der hinteren Schädelgrube und Chemotherapie gemäß den von der deutschen Sektion der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) anerkannten Therapieprotokollen. Zwölf Überlebende erhielten eine Therapie nach dem Protokoll HIT-2000, vier Überlebende nach dem Protokoll HIT-91 und zwei nach einem deutsch-ungarischen Protokoll welches Dibromodulcitol zusätzlich zu konventioneller Chemotherapie enthielt. Die Therapieprotokolle weisen ein vergleichbares Ausmaß an Neurotoxizität auf. Bei drei MB Überlebenden wurden einzelne Tumorzellen im Liquor cerebrospinalis diagnostiziert (M1). Zehn PA Überlebende und 16 MB Überlebende wurden vorübergehend mit einer externen Ventrikeldrainage bei Erstdiagnose behandelt. Zum Zeitpunkt der für die Studie verwendeten MRT-Untersuchung hatten 3 MB Überlebende ein implantiertes Rickham-Reservoir und lediglich ein MB Überlebender einen ventrikuloperitonealen Shunt. Charakteristika der Überlebenden sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Überlebendencharakteristika

	PA	MB
Überlebendenanzahl (n)	13	18
Geschlecht		
Weiblich (n)	6	9
Männlich (n)	7	9
Hormosubstitution (n)	-	11
Alter bei Operation (Jahre)	8.5 (5.4)	8.8 (3.9)
Alter bei Therapieende (Jahre)	8.8 (4.8)	10.0 (3.8)
Zeitintervall seit Therapieende (Jahre)	5.2 (5.8)	6.9 (4.5)
Alter bei Untersuchung (Jahre)	17.2 (9.7)	17.4 (6.3)
Lateraliitätsindex	0.90 (0.32)	0.80 (0.55)
Hydrozephalus bei Diagnose (n)	9	9
Leukenzephalopathie (n)	0	14
Ventrikeldrainage bei Diagnose (n)	10	16
Rickham Reservoir bei Untersuchung (n)	0	3
VP-Shunt bei Untersuchung (n)	0	1

n - Gesamtanzahl, sonst Medianwert und Interquartilenabstand.

PA – pilozytisches Astrozytom, MB - Medulloblastom

2.2 Zerebrale Bildgebung

MRT-Untersuchungen wurden im Rahmen der Vorstellung zur Tumornachsorge durchgeführt. Für die Bildgebung wurde ein 3 Tesla MRT System mit einer 8-Kanal Kopfspule genutzt (Signa Excite; GE Healthcare, Milwaukee, WI). Neben der für die klinische Routine angefertigten axialen und sagittalen T2-gewichteten FLAIR Sequenz (FOV 256 mm, 4 mm Schnittdicke, in-plane resolution 0,78 mm x 0,78 mm, TR/TE 11000/125 ms, Kippwinkel 90°) sowie einer axialen T1- gewichteten Sequenz ohne und nach Kontrastmittelgabe (Dotarem, FOV 512 mm, 4 mm Schnittdicke, in-plane resolution 0,43 mm x 0,43 mm, TR/TE 2200/12,416 ms, Kippwinkel 90°) wurde eine 3D-T1-gewichteten MP-RAGE Sequenz (FOV=256 mm, number of partitions=156, voxel size=1 x 0,86 x 0,86 mm³, TR/TE 7,872/3,248 ms, Kippwinkel 20°) angefertigt. Kein Patient zeigte klinische oder radiologische Zeichen eines Hydrozephalus zum Untersuchungszeitpunkt. Mit Hilfe der T2-gewichteten Sequenzen wurde das Ausmaß der Marklagerveränderungen sowie Leukenzephalopathie bewertet.

2.3 Motorische Untersuchungen

2.3.1 Ataxie

Wir verwendeten die "International Cooperative Ataxia Rating Scale" (ICARS), um das Ausmaß der Ataxie zu erfassen (46). Diese Skala beinhaltet verschiedene Aspekte von Ataxie (Gang-, Rumpf-, Arm-, Beinataxie, Diadochokinese und Augenbewegungen) und wurde während der routinemäßigen Nachsorge durchgeführt. Im Detail stellt der ICARS-Gesamtwert die Summe aus 19 verschiedenen Untertests dar, in denen jeweils eine abgestufte Punktevergabe anhand der neurologischen Funktion erfolgt. Die Untertests erfassen das Laufvermögen (0-8 Punkte), die Ganggeschwindigkeit (0-4 Punkte), das Standvermögen (0-6 Punkte), den Malleolen-Abstand (0-4 Punkte), die Körperschwankungen bei geöffneten und geschlossenen Augen (je 0-4 Punkte), die Sitzposition (0-4 Punkte), den Intentionstremor im Knie-Hacke-Versuch (rechts/links je 0-4 Punkte), den Aktionstremor im Knie-Hacken-Versuch (rechts/links je 0-4 Punkte), die Dysmetrie im Finger-Nase-Test (rechts/links je 0-4 Punkte), den Intentionstremor im Finger-Nase-Test (rechts/links je 0-4 Punkte), den Aktionstremor und die Instabilität im Finger-Finger-Test (rechts / links je 0-4 Punkte), die Diadochokinese im Pronations-Supinations-Test (rechts / links je 0-4 Punkte), die Genauigkeit und Dysmetrie beim Zeichnen der Archimedes-Spirale auf einer Vorlage (0-4 Punkte), die Sprachflüssigkeit (0-4 Punkte), die Sprachklarheit (0-4 Punkte), den Endstellnystagmus (0-3 Punkte), eine Sakkadierung bei Augenfolgebewegungen (0-2 Punkte) sowie das Vorhandensein einer Sakkadendysmetrie (0-1 Punkt). Der ICARS-Gesamtwert kann somit Werte von 0 bis maximal 100 Punkte betragen, wobei höhere Werte ein größeres Ausmaß der Ataxie abbilden. Trotz einer weiten Verbreitung des ICARS zur Erfassung der Ataxie, ist er bisher nur für Erwachsene Patienten validiert und nicht für Kinder. Ferner wurde eine Altersabhängigkeit des ICARS bis zum Alter von 12 Jahren beschrieben (47). In der aktuellen Untersuchung waren fünf Patienten jünger als 12 Jahre zum Zeitpunkt der Untersuchung. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Alter von PA und MB Überlebenden. Wir berechneten altersadjustierte z-Werte für den ICARS-Gesamtwert anhand einer Kontrollgruppe von 52 gesunden Kindern- und Jugendlichen (Alter 4-16 Jahre) gemäß Brandsma et al. (47).

2.3.2 Feinmotorik der Hand

Durch eine kurze Befragung mit Hilfe eines nicht validierten, selbst entworfenen Fragebogens wurde die wöchentliche Übungszeit für Grob- und Feinmotorik (Stunden pro Woche) geschätzt. Die Befragung sowie die weiteren Untersuchungen wurden in einem ruhigen Raum in unserer Tagesklinik durchgeführt und dauerten circa 40 Minuten. Die Patienten saßen auf einem an die jeweilige Körpergröße angepassten Stuhl mit Rückenlehne.

Die Händigkeit wurde mit Hilfe des "Edinburgh Handedness Inventory" bestimmt (48). Zur Untersuchung der Feinmotorik der Hand verwendeten wir ein digitales Grafiktablett, auf dem die Patienten zwei Aufgaben von unterschiedlicher Komplexität absolvierten:

1. Kreise zeichnen (Durchmesser 16mm) mit der dominanten Hand und maximaler Geschwindigkeit für eine Dauer von 30 Sekunden.
2. Einen Satz mit der individuell normalen Geschwindigkeit schreiben („Der Ball rollt ins Tor.“).

Alle kinematischen Daten wurden auf einen PC übertragen, nachbearbeitet mit der kommerziell erhältlichen Software CSWIN 1.2 und analysiert mit SPSS 26.0. Aus den verschiedenen kinematischen Parametern wählten wir aufgrund der Erkenntnisse aus früheren Studien der Feinmotorik bei pädiatrischen Hirntumorpatienten (15) zwei Parameter als Kennzeichen der Handschrift aus:

1. Geschwindigkeit: Frequenz der Striche (F)
2. Automatisierung: Anzahl der Wechsel auf der y-Achse der Geschwindigkeit (NCV) von Beschleunigung zu Verlangsamung und umgekehrt. Somit kennzeichnet ein höherer Wert eine schlechtere Automatisierung.

Zur weiteren Analyse ermittelten wir die z-Werte anhand von Untersuchungsergebnissen einer gesunden Kontrollgruppe (49).

2.4 Kognitive und exekutive Funktionsuntersuchungen

2.4.1 Intelligenz (HAWIK III und HAWIE)

31 Überlebende absolvierten einen Intelligenztest (13 PA, 18 MB). 16 Überlebende wurden mit dem HAWIK III (deutsche Version des WISC-III für Kinder und Jugendliche mit einem Alter von 6 – 16 Jahren) untersucht. 15 Überlebende wurden mit dem HAWIE (deutsche Version des WISC-III für Personen älter als 16 Jahre) untersucht. Diese Tests erlauben eine Unterscheidung von verbaler Intelligenz (VIQ) und Handlungs-Intelligenz (PIQ).

2.4.2 Planungsfähigkeit (Tower of London)

Wir verwendeten die deutsche Version des Turms von London (ToL) um die mentale Problemlösungsfähigkeit der Überlebenden zu untersuchen. Der Turm von London (ToL) umfasst ein Holzbrett mit drei senkrechten hölzernen Stäben, welche eine unterschiedliche Höhe aufweisen, sowie drei unterschiedlich farbigen Bällen mit einem Loch in der Mitte. Die Bälle sind auf dem Holzbrett in einer Startposition aufgebaut und müssen in eine vorgegebene Endposition überführt werden. Hierzu ist nur eine vordefinierte Anzahl von Ballbewegungen erlaubt. Es dürfen nicht mehrere Bälle gleichzeitig bewegt werden. Die Überlebenden wurden angewiesen den kompletten Bewegungsablauf zum Erreichen der Endposition gedanklich zu planen bevor sie beginnen die Ballpositionen zu verändern sowie Unterbrechungen bei der Ausführung zu vermeiden. Eine Aufgabe galt als gelöst, wenn die Anzahl an einzelnen Ballbewegungen nicht die vordefinierte Maximalanzahl überschritten hatte und die Bälle die Endposition erreicht hatten. Zunächst absolvierten alle Überlebenden zwei Übungsaufgaben bevor sie mit den 20 Aufgaben mit steigendem Schwierigkeitsgrad begannen. Die Gesamtanzahl an richtig gelösten Aufgaben wurde mit einer altersadjustierten Kontrollgruppe verglichen und als alterskorrigierter Perzentilenrangwert angegeben (acPRS) (50). Zusätzlich wurden die Rohwerte der gelösten Probleme sowie der medianen Planungszeit mit den Untersuchungsergebnissen einer Vergleichsgruppe von 41 gesunden Kindern und Jugendlichen (medianes Alter 10.5 Jahre, Spannweite 6 – 18 Jahre), die in einer ambulanten Klinik unseres Krankenhauses rekrutiert wurden, verglichen. Zum Zeitpunkt der Untersuchung bestand weder eine neurologische Symptomatik noch eine medizinische Erkrankung (51).

2.4.3 Exekutive Funktion (Amsterdam Neuropsychological Tasks)

Das Amsterdam Neuropsychological Task (ANT) Programm umfasst ein ganzes Bouquet von verschiedenen unterteilten Aufgaben zur neurokognitiven Testung mit schrittweiser Steigerung der Komplexität und Schwierigkeit. Alle Teststimuli wurden auf einem Computerbildschirm dargestellt. Die Reaktionszeit der Überlebenden wurde gemessen durch Drücken einer Maustaste mit dem linken oder rechten Zeigefinger. 'Ja' und 'Nein' Antworten wurden der rechten und linken Maustaste für Rechtshänder und umgekehrt für Linkshänder zugewiesen. Jede Aufgabe startete mit einer kurzen Erklärung und einer Einführung der verwendeten Teststimuli. Hiernach absolvierten die Überlebenden Übungsaufgaben bis sie die Aufgabenstruktur und die erforderliche Reaktion zur Antwort verstanden hatten. Das Programm lieferte integrierte alters- und geschlechtsadjustierte Daten einer Vergleichsgruppe zur Berechnung von z-Werten. Drei Aufgaben des ANT wurden für diese Studie ausgewählt:

2.4.3.1 Reaktionszeit (BS, Daueraufmerksamkeit)

Die Überlebenden mussten so schnell wie möglich auf einen Wechsel des dargestellten visuellen Stimulus auf dem Computerbildschirm reagieren. Dort wurde in zufällig gewählten Zeitintervallen ein weißes Quadrat auf einem schwarzen Hintergrund gezeigt während in der Zwischenzeit ein weißes Kreuz auf schwarzem Hintergrund zu sehen war. Für jede Hand wurden 32 weiße Quadrate gezeigt. Die z-Werte der durchschnittlichen Reaktionszeit wurden für beide Hände berechnet.

2.4.3.2 Mustererkennung (FI, Arbeitsgedächtnis)

Die Aufgabe beinhaltete die automatische und kontrollierte Wiedererkennung von visuellen Mustern. Die Überlebenden mussten sich eine spezifische Anordnung von drei roten Vierecken und sechs weißen Vierecken in einer Matrize aus 3 x 3 Vierecken merken. Während einer Aufgabe wurden jeweils vier Matrizen mit je 3 x 3 Vierecken dargestellt und die Überlebenden mussten so schnell wie möglich durch visuellen Abgleich angeben ob eine Matrize der initial dargestellten gemerkten Matrize entspricht. Die Zusammenstellung der Matrizen in einer Darstellung in Bezug auf die gesuchte Matrize war entweder ähnlich (,similar', die Matrizen enthielten die gleiche Anzahl an roten Vierecken wie in der gesuchten Matrize, jedoch in unterschiedlicher Anordnung) oder nicht ähnlich (,dissimilar', die Matrizen enthielten weniger rote Vierecke als in der

gesuchten Matrize). Bei der Unterscheidung zwischen ähnlichen Matrizen ist im Gegensatz zu nicht ähnlichen Matrizen eine langsamere Reaktionszeit und geringere Genauigkeit zu erwarten. Hierbei wird das Arbeitsgedächtnis stärker gefordert, da wiederholt kontrollierte serielle Vergleiche von ähnlich aussehenden Matrizen mit der im Gedächtnis eingprägten Matrize erforderlich sind. Vierzig Aufgaben mit enthaltener gemerkter Matrize (20 nicht ähnliche, 20 ähnliche), die eine Antwort mit der dominanten Hand erforderten und vierzig Aufgaben ohne gemerkte Matrize (20 nicht ähnliche, 20 ähnliche), die eine Antwort mit der nicht dominanten Hand erforderten wurden gezeigt.

2.4.3.3 Aufmerksamkeitswechsel (SSV, mentale Anpassungsfähigkeit)

Die dritte Aufgabe erfasste die Reaktionszeit bei wechselnder Kompatibilität zwischen Reiz und Reizantwort. Sie befasst sich mit der Hemmung von vorprogrammierten Reizantworten und der Anpassungsfähigkeit der Aufmerksamkeit mit Variation der Reizantwort. Ein horizontaler Balken bestehend aus zehn grauen Vierecken wurde durchgehend auf dem Monitor dargestellt mit einem farbigen Viereck, welches zufällig auf den grauen Vierecken nach links oder rechts sprang. Im ersten Teil der Aufgabe (40 Tests) sollten die Überlebenden entsprechend dem Stimulus (Bewegung eines grünen Vierecks) reagieren (,compatible‘) und die Maustaste auf der gleichen Seite drücken in die sich das grüne Viereck bewegt hatte. Im zweiten Teil der Aufgabe (40 Tests) sollten die Überlebenden entgegen dem Stimulus (Bewegung eines roten Vierecks) reagieren (,incompatible‘) und die Maustaste auf der entgegengesetzten Seite drücken in die sich das rote Viereck bewegt hatte. Im dritten Teil der Aufgabe wechselte die Farbe des Vierecks zufällig nach jeder Bewegung zwischen grün und rot, welches eine stetige Anpassungsfähigkeit der Aufmerksamkeit und kontinuierliche Anpassung der Reizantwort (,compatible‘ / ,incompatible‘) erforderte.

2.5 Voxel-basierte Läsions-Symptom Kartierung (VLSM)

Individuelle zerebelläre Läsionen wurden manuell in axiale, sagittale und coronare Schichten der individuell digitalisierten zerebralen MRTs der Überlebenden mit der Software MRICroN (<http://www.mccauslandcenter.sc.edu/mricro/mricron/>) eingezeichnet und als Volumen gespeichert (,volume of interest‘, VOI). MRT-Bilddaten und VOI wurden simultan in einen normal proportionierten stereotaktischen Koordinatenraum nach neurologischem Institut von Montreal (Montreal Neurological Institute (MNI) space) unter

Verwendung der Software SPM 8 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>; Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) normalisiert.

Die normalisierten VOIs wurden manuell angepasst, wenn im Rahmen der Normalisation räumliche Verschiebungen aufgetreten waren, die sonst zu inkorrekt Lokalisation der Läsion innerhalb des normalisierten Kleinhirns führen würden. Basierend auf den horizontalen (x), sagittalen (y), und vertikalen (z) Koordinaten der individuellen, normalisierten Kleinhirnläsionen wurden die betroffenen zerebellären Strukturen unter Verwendung der wahrscheinlichkeitstheoretischen Atlanten von Kleinhirnrinde (37), Kleinhirnerne (38) und weißer Kleinhirnbahnen (43) bestimmt. Das Volumen der korrigierten normalisierten individuellen Läsionen und die Volumina der betroffenen zerebellären Strukturen (z.B. betroffenes Volumen des ND) wurden mit Hilfe der Maske 'Cerebellum-SUIT.nii.gz' bestimmt. Nur zerebelläre Strukturen die einen Schädigungsanteil von mindestens 5% der Gesamtvoxel oder mehr als einhundert geschädigte Voxel aufwiesen wurden als betroffen bzw. geschädigt gewertet. Das gesamte Läsionsvolumen der Kleinhirnerne wurde als Summe der Einzelvolumina der geschädigten Kleinhirnerne (ND, NI, NF) berechnet. Das Läsionsvolumen der weißen Kleinhirnbahnen wurde mit Hilfe der Maske 'SUIT-1mm-parcellation map thrP90.nii' bestimmt (43). Um eine höhere Überlagerung der individuellen normalisierten Kleinhirnläsionen zu erreichen wurden zerebellär rechts lokalisierte Läsionen nach links gespiegelt.

Für die weitere Auswertung wurden die Patienten für jede Variable in „beeinträchtigt“ und „nicht beeinträchtigt“ eingeteilt. Überlebende mit einem z-Wert > 2 wurden als „beeinträchtigt“ gewertet. Konnte kein z-Wert berechnet werden wurde ein Wert, der mehr als zwei Standardabweichungen vom Mittelwert gesunder, altersadjustierter Personen abwich als auffällig und der Patient somit als in diesem Test „beeinträchtigt“ gewertet. Für ToL wurde ein Ergebnis unterhalb des altersadjustierten Perzentilenwertes (acPRS) von sechszehn als „beeinträchtigt“ gewertet. Werte zwischen dem sechszehnten und vierundachtzigsten Perzentilenrang wurden als durchschnittlich gewertet, da sie im Intervall „Mittelwert \pm eine Standardabweichung“ liegen (52). Da ein IQ-Wert von 85 einen Perzentilenrang von 15 darstellt wurden IQ-Werte unter 85 als beeinträchtigt gewertet. VLSM wurde mit Hilfe der Software NPM, welche zusammen mit MRICroN bereitgestellt wurde, durchgeführt. Hierfür wurden z-Werte und kontinuierliche Werte in binäre Werte

mit „0“ für „beeinträchtigt“ und „1“ für „nicht beeinträchtigt“ gemäß den oben genannten Kriterien angepasst. Nur Voxel, die in mindestens 10% der Patienten innerhalb einer Läsion lagen wurde im Rahmen der Analyse berücksichtigt.

Für jedes geschädigte Voxel gruppierte NPM alle VOIs in „beeinträchtigt“ und „nicht beeinträchtigt“ bezogen auf die jeweilige Testvariable. NPM berechnete statistische Karten mit z-Werten abgeleitet vom Lieberman-Test für jedes geschädigte Voxel. Außerdem berechnete NPM Grenzwerte für z-Werte welche ein bestimmtes Niveau an statistischer Signifikanz repräsentierten (z.B. Falscherkennungsrate, Bonferroni-Korrektur)

In dieser Arbeit wurden in den VLSM-Bildern alle Voxel mit einer Falscherkennungsrate von 5% (ein falsch positives Voxel auf 20 richtig positive Voxel) dargestellt. Zur Identifikation der betroffenen Kleinhirnstrukturen in den VLSM Karten verwendeten wir die wahrscheinlichkeitstheoretischen Atlanten von Kleinhirnrinde, Kleinhirnkernen und weißer Kleinhirnbahnen (37, 38, 43). Wenn VLSM kein Ergebnis erbrachte, verwendeten wir stattdessen eine Subtraktionsanalyse. Hierbei wurden alle Läsionen (VOIs) von Überlebenden, die hinsichtlich einer Testvariable als „beeinträchtigt“ definiert waren und alle VOIs von Überlebenden, die als „nicht beeinträchtigt“ eingestuft waren, übereinander summiert, sodass eine VOI für beide Gruppen („beeinträchtigt“ / „nicht-beeinträchtigt“) entstand (36). Schließlich wurde das „nicht beeinträchtigte“ VOI vom „beeinträchtigten“ VOI mit MRICroN subtrahiert, um eine Assoziation bestimmter Kleinhirnregionen mit funktionellen Defiziten zu demaskieren. MRICroN berechnete für jedes Voxel den prozentualen Anteil der als übereinstimmend „beeinträchtigt“ gewerteten Überlebenden. Als Ergebnis erhielt jedes Voxel eine prozentuale Angabe von Überlebenden die übereinstimmend „beeinträchtigt“ waren.

2.6 Statistische Analyse

Zur statistischen Auswertung verwendeten wir die Software IBM SPSS Statistics Version 26. Aufgrund der geringen Gruppengröße wurde eine nicht parametrische Verteilung der Daten angenommen und kontinuierliche Daten wurden durch Angabe von Medianwert und Interquartilenabstand (IQR) beschrieben. Z-Werte von Geschwindigkeit (F) und Automation (NCV) der Feinmotorik der Hand wurden unter Verwendung einer gesunden Kontrollgruppe berechnet (49). Für den ICARS Gesamtwert berechneten wir altersadjustierte z-Werte mit Hilfe der Daten einer Kontrollgruppe aus 52 gesunden

Kindern- und Jugendlichen im Alter von 4-16 Jahren (47). FSIQ, VIQ, PIQ, acPRS, ICARS Gesamtwert und z-Werte von ICARS, Geschwindigkeit (F) und Automation (NCV) der feinmotorischen Handbewegung und z-Werte der Reaktionszeiten der Testung exekutiver Funktionen (BS, FI, SSV) wurden hinsichtlich signifikanter Unterschiede in Abhängigkeit der Tumorphistologie sowie der Läsionslokalisierung (Läsion des ND oder SCP versus keine Läsion dieser Strukturen) untersucht. Hierzu wurde der Mann-Whitney-U Test verwendet, da eine nicht parametrische Verteilung der Daten angenommen wurde. Die Planungszeit im ToL wurde mit einer Kontrollgruppe von 41 gesunden Kindern verglichen (51). Mögliche Assoziationen des gesamten Läsionsvolumens sowie der Läsionsvolumina der Kleinhirnerkerne und weißen Kleinhirnschicht zu kognitiver und exekutiver Funktion (FSIQ, VIQ, PIQ, acPRS, FI, SSV) und den z-Werten von ICARS Gesamtwert, F, NCV wurden mit der Korrelation nach Spearman untersucht. Bei der Analyse mit VLSM wurden beide Gruppen von Überlebenden (PA und MB) gemeinsam analysiert. Eine Auswertung lediglich der PA Überlebenden war aufgrund der geringen Fallzahl insgesamt sowie der geringen Anzahl an überlebenden PA mit signifikantem Defizit gemäß den oben aufgeführten Kriterien nicht möglich.

3 Ergebnisse

3.1 Motorische Funktion

3.1.1 Ataxie

Sechs PA Patienten und siebzehn MB Patienten litten an einer klinisch relevanten Ataxie, d.h. sie hatten einen signifikant erhöhten z-Wert für ICARS (z-Wert > 2). Die Gruppe der PA Überlebenden insgesamt hatte signifikant geringere Gesamtwerte für ICARS ($p=0.018$) und z-Werte für ICARS ($p=0.004$), und somit eine milder ausgeprägte Ataxie, im Vergleich zur Gruppe der MB Überlebenden (Tabelle 2).

3.1.2 Feinmotorik der Hand

Auf dem Grafiktablett absolvierten 30 Überlebende (13 PA, 17 MB) die Zeichenaufgabe. Ein sechs Jahre alter Junge wurde von der Schreibaufgabe ausgenommen, da er das Schreiben noch nicht gelernt hatte. Ungefähr ein Drittel der MB Überlebenden zeigte signifikante Beeinträchtigungen der Feinmotorik der Hand in den verschiedenen Aufgaben verglichen mit gesunden Kindern- und Jugendlichen. Nur ein PA Überlebender hatte eine signifikant eingeschränkte Feinmotorik (z-Wert > ± 2 für F und NCV). Die Geschwindigkeit und Automation der Handbewegung von MB Überlebenden in der Zeichenaufgabe war signifikant schlechter im Vergleich zu PA Überlebenden (F $p=0.009$, NCV $p=0.004$, Tabelle 2). Die Übungszeit für Grob- und Feinmotorik sowie Dauer der Computerbenutzung in der Freizeit unterschieden sich nicht zwischen den beiden Überlebendengruppen.

3.2 Kognitive Funktionen

3.2.1 Intelligenz

Sechszehn Überlebende absolvierten den HAWIK III (deutsche Version des WISC-III für Kinder und Jugendliche, 6-16 Jahre) und fünfzehn Überlebende wurden mit dem WIE (deutsche Version des WAIS-III für Personen älter als 16 Jahre) untersucht. Der FSIQ lag bei zwei PA und bei sechs MB Überlebenden unterhalb von 85. Fünf PA und sieben MB Überlebende hatten einen PIQ unter 85 und zwei PA und vier MB Überlebende einen VIQ unterhalb von 85. Der Unterschied der IQ-Werte zwischen beiden Überlebendengruppen war jedoch statistisch nicht signifikant (Tabelle 2).

3.2.2 Planungsfähigkeit

Alle PA und MB Überlebenden absolvierten den ToL Test. Die mediane Anzahl von gelösten Problemen betrug 15 in beiden Gruppen. Die Planungsfähigkeit war sowohl bei PA (medianer acPRS 24%) als auch bei MB Überlebenden (medianer acPRS 39%) beeinträchtigt im Vergleich zu gesunden Kindern- und Jugendlichen (PA: $p < 0.001$, MB: $p < 0.001$). Beide Überlebendengruppen benötigten signifikant längere Planungszeiten mit Zunahme der Aufgabenschwierigkeit im Vergleich zu Gesunden (PA: $p = 0.025$, MB: $p < 0.001$).

3.2.3 Exekutive Funktion

Dreizehn PA und siebzehn MB Überlebende absolvierten die Aufgaben aus dem ANT Programm. Bei den verschiedenen Aufgaben des ANT wies die Gruppe der PA Überlebenden verzögerte Reaktionszeiten lediglich bei den Aufgabenteilen mit erhöhter Schwierigkeit und Komplexität auf. Die Reaktionszeit der Gruppe der MB Überlebenden war häufiger beeinträchtigt und zeigte einen signifikanten Unterschied zu PA Überlebenden (BS: $p = 0.001$; FI: $p = 0.001$; SSV: $p = 0.014$). Hinsichtlich der begangenen Fehler traten bei den Gruppen der PA und MB Überlebenden mehr Fehler mit Zunahme der Aufgabenkomplexität auf, jedoch ohne signifikanten Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen. Somit war die Reaktionszeit von der Gruppe der MB Überlebenden zwar verlangsamt, nicht jedoch die Genauigkeit der Antwort in Bezug auf die Anzahl der begangenen Fehler (Tabelle 2).

Tabelle 2: Ergebnisse der neurologischen und funktionellen Untersuchungen nach Tumorerkrankung und Schädigung von ND oder SCP

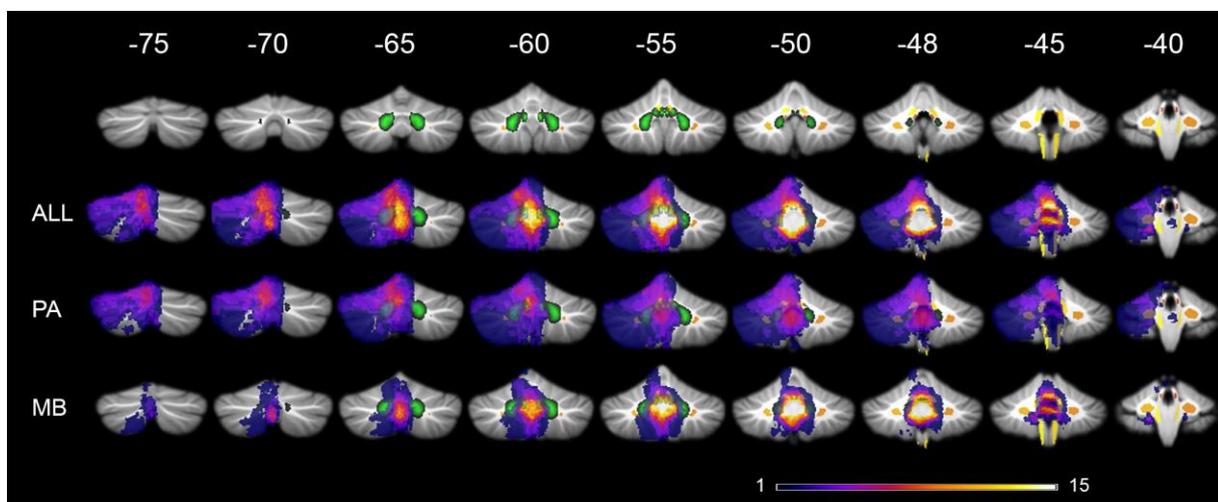
		PA (n=13)	MB (n=18)	ND+ (n=15)	ND- (n=16)	SCP+ (n=16)	SCP- (n=15)
Ataxie	ICARS Gesamtwert	4 (3)*	9 (13,5)*	11 (16)	6 (5,3)	13,5 (5,3)**	4 (3)**
	ICARS z-Score	1,4**	9,7**	13,8	5,8	17,2**	2,4**
Feinmotorik der Hand	Kreise zeichnen						
	F	-0,72**	-1,61**	-1,36	-1,10	-1,9	-0,8
	NCV	0,72**	2,52**	1,89	1,61	2,8*	1,1*
	Satz schreiben						
	F	-0,6	-1,05	-1,41*	-0,35*	-1,1*	-0,3*
	NCV	0,34	1,22	1,54*	0,22*	1,0**	-0,2**
Intelligenz	FSIQ	102 (21)	88 (22,5)	88 (14)	102 (24)	87,5 (33)*	102 (25)*
	VIQ	100 (19)	93 (14,3)	89 (25)	100 (18)	89 (27)	100 (20)
	PIQ	94 (27)	86,5 (18,5)	84 (9)*	101 (26,3)*	83 (15,8)*	97 (27)*
Planungsfähigkeit	ToL						
	acPRS	24 (56)	38,5 (51,3)	24 (81)	49,5 (51,3)	28,5 (63)	53 (67)
Exekutive Funktionen	Daueraufmerksamkeit	-1,16**	-0,03**	-0,47	-0,89	0,0**	-1,0**
	Mustererkennung						
	unähnlich	-0,77	-0,11	0,06	-0,46	0,2	-0,7
	ähnlich	-0,80**	0,92**	0,16	-0,07	0,2	-0,2
	Aufmerksamkeitswechsel						
	Kompatibel fixiert	-0,27**	1,84**	1,05	0,48	1,6*	0,2*
	Inkompatibel fixiert	1,05	0,90	1,48	0,71	1,1	0,6
Kompatibel zufällig	0,63	1,34	1,02	0,97	1,4	0,9	
Inkompatibel zufällig	0,28*	1,28*	0,90	0,59	1,3*	0,3*	

Legende Tabelle 2: Medianwerte und Interquartilabstände (IQR). *PA* pilozytisches Astrozytom, *MB* Medulloblastom, *ND+* Läsion des Nucleus dentatus, *ND-* keine Läsion des Nucleus dentatus, *SCP+* Läsion des superioren zerebellären Pedunkels, *SCP-* keine Läsion des superioren zerebellären Pedunkels, *F* Frequenz, *NCV* Automation der Handbewegung, *FSIQ* Gesamt-Intelligenzquotient, *VIQ* verbaler IQ, *PIQ* Handlungs-IQ, *ToL* Tower of London, *acPRS* alterskorrigierter Perzentilenrangwert, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

3.3 Charakterisierung der individuellen Kleinhirnläsionen

Die maximale Überlagerung aller Läsionen stellte sich im Bereich des unteren Vermis, der paravermalen Arelae der Lobuli IX, VIIIa, VIIIb, VI und V, des unteren medialen Lobulus IV, der tiefen Kleinhirnkerne und dem SCP, nahe seines Ursprungs am ventrocaudalen ND, ebenso wie dem unteren Kleinhirnstiel (ICP) nahe dem unteren Lobulus IV und dem SCP dar (Abbildung 1, Tabelle 3). Läsionen von MB Überlebenden zeigten die höchste Überschneidung im unteren Vermis, paravermalen Lobulus IX, dem SCP, ICP und den tiefen Kleinhirnkernen. Bei PA Überlebenden lag die höchste Überschneidung der Läsionen etwas mehr kranial und umfasste neben dem Vermis die paravermalen Anteile der Lobuli V und VI, dorsomedialen Anteilen von Crus I und II sowie die tiefen Kleinhirnkerne während ICP, SCP und die zerebellären Hemisphären seltener betroffen waren (Abbildung 1, Tabelle 3).

Abbildung 1: Summationsbilder der individuellen Kleinhirnläsionen



Legende zu Abbildung 1: *ALL* Gesamtgruppe aus *PA* und *MB* Überlebenden, *PA* pilozytisches Astrozytom, *MB* Medulloblastom, Farbverlauf zeigt die Anzahl von überlagerten Läsionen. Arabische Zahlen zeigen y-Koordinaten im MNI Koordinatenraum. Rechtsseitige Läsionen wurden nach links gespiegelt auf der Kleinhirnmaske mit tiefen Kleinhirnkernen in grün und Kleinhirntrakten in gelb/orange.

Tabelle 3 – Individuelle Kleinhirnläsionen und betroffene zerebelläre Strukturen

Pat	Histo	KH-Trakte	KH-Kerne	Vermal (x <= ± 10)	Hemisphären	
					Paravermal (-24 <= x <= -10) (+10 <= x <= +24)	Lateral (x < -24, x > +24)
1	PA	-	R: ND		R: VI, Crus I + II	R: VI, Crus I + II
2	PA	L: SCP, ICP R: SCP, ICP	L: ND, NI, NF R: NI, NF	I IV, V, VI, VIIb, VIIIa + b, IX, X, Crus I + II	L: V, VI, VIIb, VIIIa, IX, Crus I + II R: IX	L: Crus I
3	PA	R: SCP, ICP	R: NI, NF L: NI, NF	I IV, V, VI, VIIIa + b, IX, X	R: V, VI	
4	PA	R: SCP, ICP	R: ND, NI, NF L: NF	I IV, V, VI, VIIb, VIIIa + b, IX, X, Crus I + II	R: I IV, V, VI, VIIb, VIIIa + b, IX, X, Crus I + II	R: V, VI, VIIb, VIIIa + b, X, Crus I + II
5	PA	R: SCP, ICP, MCP L: SCP	R: ND, NI, NF L: NF, NI, NF	I IV, V, VI, VIIb, VIIIa + b, IX, X	R: I IV, V, VI, VIIb, VIIIa + b, IX, X Crus I + II L: IX	R: V, VI, VIIb, VIIIa + b, Crus I + II
6	PA	-		I IV		
7	PA	R: ICP		IX, X		
8	PA	-	L: ND, NI	V, VI, VIIb, VIIIa, Crus I + II	L: VI, Crus I + II	L: Crus I
9	PA	-	L: ND, NI	V, VI, VIIb, VIIIa, Crus I + II	L: VI, Crus I + II R: VIIb, Crus II	
10	PA	-	L: NI, NF R: NI, NF	V, VI, VIIb, VIIIa, Crus I + II	L: VI	
11	PA	R: MCP	R: ND		R: I IV, V, VI, Crus I + II	R: V, VI
12	PA	L: ICP R: ICP	R: NI, NF L: NI, NF	I IV, V, VI, VIIb, VIIIa + b, IX, X, Crus II	R: IX	
13	PA	-	L: NI	V, VI, VIIb, VIIIa, Crus I + II	L: V, VI	

14	MB	R: SCP, ICP L: ICP	L: NI, NF R: NI, NF	I IV, V, VI, VIIb, VIIIa + b, IX, X, Crus II	R: IX	
15	MB	R: SCP	L: ND, NI, NF R: ND, NI, NF	VIIb, VIIIa + b, IX, X	R: IX	
16	MB	R: SCP, ICP L: ICP	L: NI, NF R: ND, NI, NF	I IV, V, VI, VIIb, VIIIa + b, IX, X	L: IX R: IX	
17	MB	R: SCP	L: NI, NF R: NI, NF	I IV, VIIIb, IX, X	R: IX, X	
18	MB	-	L: NF R: NI, NF	VIIb, VIIIa + b, IX, X, Crus II		
19	MB		L: NF R: NI, NF	VIIIa + b, IX, X	R: IX	
20	MB	R: SCP	L: NF R: NI, NF	IX, X	L: IX R: IX	
21	MB	R: SCP, ICP	L: NF R: ND, NI, NF	I IV, VIIb, VIIIa + b, IX, X	R: VIIb, VIIIa + b, IX, Crus II	R: VIIb
22	MB	R: ICP	L: NF R: ND, NI, NF	I IV, V, VI, VIIb, VIIIa + b, Crus I + II	R: V, VI	
23	MB	-	L: NI, NF R: NI, NF	IX, X	R: IX	
24	MB	R: SCP		VIIb, VIIIa + b, IX, X, Crus II		
25	MB	R: SCP, ICP L: SCP, ICP	L: ND, NI, NF R: NI, NF	I IV, V, VI, VIIb, VIIIa + b, IX, X, Crus II	L: VIIIb, IX, X R: IX, X	
26	MB	-		IX, X	L: IX	
27	MB	R: SCP, ICP L: SCP	L: NI, NF R: NI, NF	VIIIa + b, IX, X	L: IX R: IX	

28	MB	R: SCP, ICP L: SCP, ICP	L: ND, NI, NF R: NI, NF	I IV, VIIb, VIIIa + b, IX, X	L: IX R: IX
29	MB	-		I IV, V, VI	L: V, VI
30	MB	R: SCP, ICP L: SCP, ICP	L: ND, NI, NF R: ND, NI, NF	I IV, V, VI, VIIb, VIIIa + b, IX, X	L: IX, X R: I IV, V, VIIIb, IX
31	MB	R: SCP, ICP L: SCP	L: NI, NF R: ND, NI, NF	VIIIa + b, IX, X	L: IX R: IX

Legende zu Tabelle 3: *Pat* Überlebendenummer, *KH* Kleinhirn, *PA* pilozytisches Astrozytom, *MB* Medulloblastom, *SCP* superiorer zerebellärer Pedunkel, *ICP* inferiorer zerebellärer Pedunkel, *MCP* medianer zerebellärer Pedunkel, *R*: rechts, *L*: links, *ND*: Nucleus dentatus, *NI*: Nucleus interpositus, *NF*: Nucleus fastigii. Lateinische Zahlen bezeichnen betroffene zerebelläre Lobuli. Arabische Zahlen bezeichnen Koordinaten in SUIT Maske.

3.4 Zerebelläre Läsionsvolumina

In der Gruppe der PA Überlebenden betrug das mediane Gesamt-Läsionsvolumen 10,39 cm³ (IQR 9,4 cm³), das mediane Läsionsvolumen des ND 0,18 cm³ (IQR 0,32 cm³) und das mediane Läsionsvolumen der weißen Substanz 0,31 cm³ (IQR 0,39 cm³). Bei der Gruppe der MB Überlebenden lag das mediane Gesamt-Läsionsvolumen bei 6,03 cm³ (IQR 5,82 cm³), das mediane Läsionsvolumen des ND bei 0 cm³ (IQR 0,3 cm³) und das mediane Läsionsvolumen der weißen Substanz 0,13 cm³ (IQR 0,23 cm³). Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen PA und MB Überlebenden für die einzelnen Läsionsvolumina.

3.5 Assoziation der zerebellären Läsionsvolumina zu motorischen, kognitiven und exekutiven Funktionen

Für die individuellen Gesamtläsionsvolumina ergab sich eine signifikante negative Korrelation zu FSIQ ($p = 0,049$, $r = -0,356$), VIQ ($p = 0,024$, $r = -0,405$), PIQ ($p = 0,023$, $r = -0,406$) und der Planungsfähigkeit ($p = 0,016$, $r = -0,429$).

Bei ausschließlicher Betrachtung der Läsionsvolumina der tiefen Kleinhirnkerne blieben die Korrelationen für FSIQ, PIQ und VIQ bestehen. Zusätzlich ergaben sich signifikante positive Korrelationen für die Automation der Feinmotorik der Hand ($p = 0,033$, $r = 0,396$), den z-Wert vom ICARS Gesamtwert ($p = 0,009$, $r = 0,463$), den ICARS Gesamtwert ($p = 0,015$, $r = 0,433$) und eine negative Korrelation für die Geschwindigkeit (F) der Feinmotorik der Hand ($p = 0,043$, $r = -0,378$).

Für die Läsionsvolumina des ND bestand eine signifikante negative Korrelation zu FSIQ, VIQ, PIQ, der Geschwindigkeit der Feinmotorik der Hand sowie eine negative Korrelation zur Automatisierung der Feinmotorik der Hand.

Für die individuellen Gesamtläsionsvolumina der PA Überlebenden ergab sich eine signifikante negative Korrelation zur Planungsfähigkeit ($p = 0,008$, $r = -0,699$) und eine positive Korrelation zur Daueraufmerksamkeit ($p = 0,041$, $r = 0,572$). Bei Fokussierung auf die Läsionsvolumina der tiefen Kleinhirnkerne der PA Überlebenden ergaben sich signifikante negative Korrelationen für die Planungsfähigkeit ($p = 0,02$, $r = -0,633$) und VIQ ($p = 0,04$, $r = -0,574$). Für die Läsionsvolumina des ND der PA Überlebenden bestanden keine Korrelationen.

3.6 Assoziation der zerebellären Läsionslokalisierung zu motorischen, kognitiven und exekutiven Funktionen

Der SCP war bei 16 Überlebenden von Kleinhirntumoren geschädigt, während der ICP in seinem zerebellären Anteil in unmittelbarer Nähe zum SCP und unteren Lobulus IV bei 15 Überlebenden geschädigt war. Bei einer Schädigung des SCP bestanden eine signifikant betontere Ataxie, beeinträchtigte Feinmotorik beim Schreiben sowie beeinträchtigte kognitive (FSIQ, PIQ) und exekutive (BS, SSV) Funktion (Tabelle 2) während bei einer Läsion des ICP lediglich eine signifikant ausgeprägtere Ataxie bestand (ICARS Gesamtwert: $p=0.021$; z-Wert für ICARS: $p=0.004$).

Fünfzehn Überlebende von Kleinhirntumoren hatten eine persistierende Läsion innerhalb des ND. Sie wiesen signifikante Beeinträchtigungen der Feinmotorik der Hand beim Schreiben sowie des PIQ auf.

3.7 VLMS

3.7.1 Motorische Funktion

Durch VLMS erzeugte Läsionskarten von Überlebenden mit beeinträchtigten z-Werten für ICARS beinhalteten den SCP nahe seines Ursprungs am ventrokaudalen ND, den Vermis, NI, NF, und kleinere Anteile des inferior medialen Lobulus IV (Abbildung 2). Läsionskarten von Beeinträchtigungen der Geschwindigkeit und Automation der Feinmotorik der Hand zeigten ebenso den SCP, inferior anterioren Vermis, NI, NF sowie zusätzlich den ventrokaudalen-medialen ND und kleine Anteile des ICP in unmittelbarer Nähe zum SCP und unteren Lobulus IV (Abbildung 2).

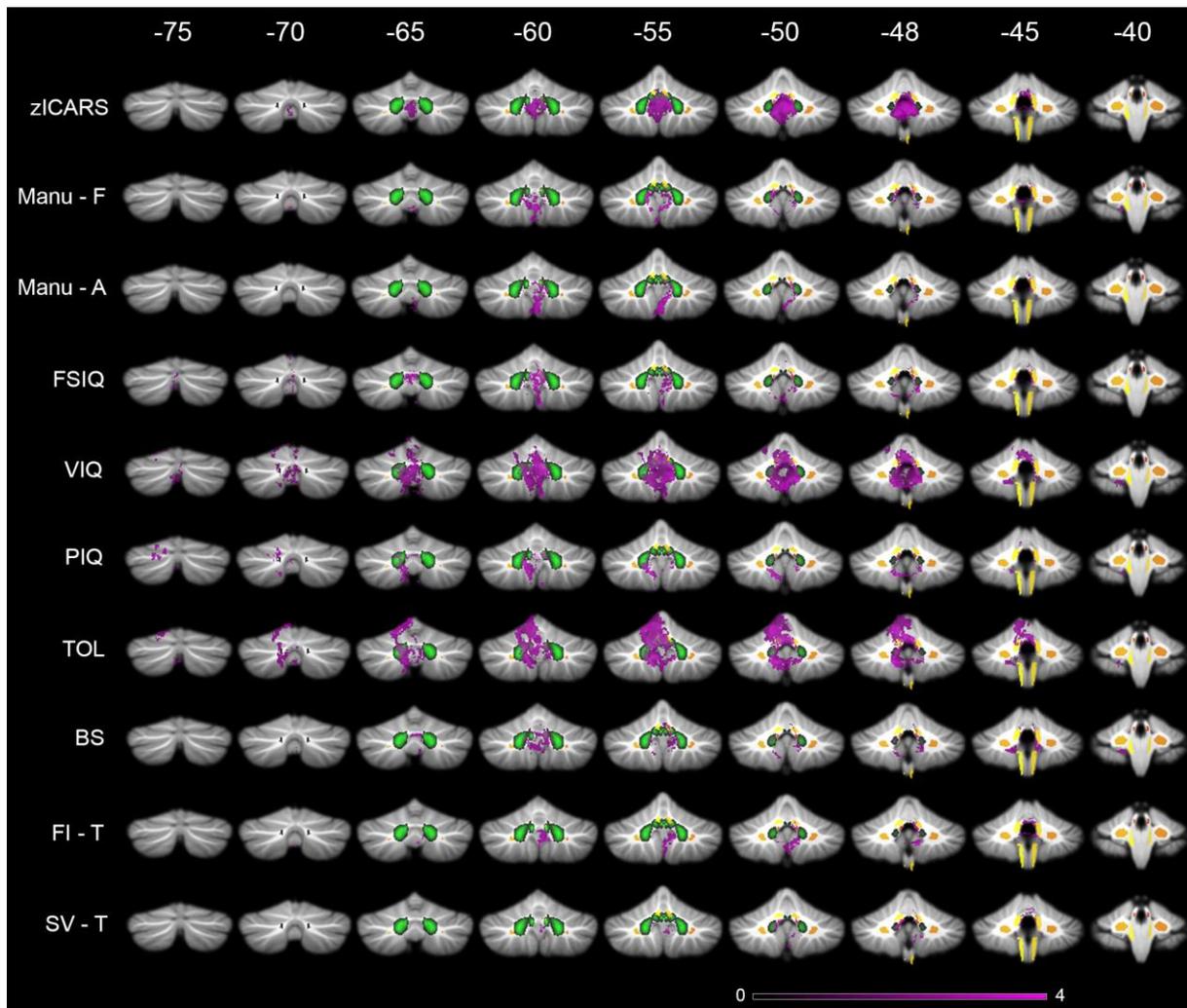
3.7.2 Intelligenz

Signifikante Einschränkungen des FSIQ zeigten in VLMS eine Assoziation zum proximalen SCP, dem Vermis, NI und NF (Abbildung 2). Läsionskarten von PIQ beinhalteten vorwiegend paravermale Arelae (Lobulus VI, Crus I, VIIIa, VIIIb), den unteren Vermis (Lobulus IX), NI, dorsaler und medialer ND sowie eine mögliche Assoziation zum proximalen SCP nahe dem ventrokaudalen ND. Läsionskarten von VIQ zeigten den SCP, eine intensive Betonung des Vermis, NI, NF und kleine Anteile des ICP. Zusätzlich wurden auch paravermale Areale von Lobulus V, VI, Crus I und dorsomediale Anteile des ND abgebildet (Abbildung 2).

3.7.3 Planung und Exekutivfunktion

Signifikante Einschränkungen der Planungsfähigkeit (acPRS) zeigten in VLSM eine Assoziation zum SCP, dem Vermis, NI, NF, medialen ND, paravermalen Arealen der Lobuli V, VI, Crus I+II, VIIb, VIIIb, IX und kleinen Anteilen des ICP nahe dem SCP und unteren Lobulus IV (Abbildung 2). Für Defizite der Daueraufmerksamkeit (BS) zeigten die mit VLSM erzeugten Läsionskarten eine Assoziation zu NI, NF, medialem ND, dem unteren Vermis (Lobuli VIIIa, VIIIb, IX) sowie kleinen Anteilen des ICP nahe dem SCP und dem unteren Lobulus IV. Läsionskarten für Beeinträchtigungen des Arbeitsgedächtnisses (FI) beinhalteten den SCP, unteren Vermis und inferior medialen Lobulus IV (Abbildung 2). Läsionskarten der mentalen Anpassungsfähigkeit mit Aufmerksamkeitsverlagerung (SSV) zeigten den SCP, unteren Vermis, ventromedialen ND und inferior medialen Lobulus IV.

Abbildung 2: Kleinhirnschnittbilder der Ergebnisse von VLSM mit motorischen und funktionellen Untersuchungen



Legende zu Abbildung 2: *zICARS* z-Wert vom ICARS Gesamtwert, *Manu-F* Frequenz der Feinmotorik der Hand (schreiben), *Manu-A* Automation der Feinmotorik der Hand (schreiben), *FSIQ* Gesamt-Intelligenzquotient, *VIQ* verbaler IQ, *PIQ* Handlungs-IQ, *TOL* z-Wert des altersadjustierten Perzentilenrangwertes vom Tower of London, *BS* Daueraufmerksamkeit (ANT), *FI-T* Reaktionszeit bei Mustererkennung unter ähnlichen Bildern (ANT), *SV-T* Reaktionszeit bei Aufmerksamkeitswechsel mit zufälligem Reizstimulus (ANT). Tiefe Kleinhirnkerngebiete sind dargestellt in grün, Kleinhirnrinde in gelb / orange. Farbverlauf kennzeichnet z-Werte für einzelne Voxel in den Läsionskarten. Arabische Zahlen kennzeichnen y-Koordinaten im MNI Koordinatenraum.

4 Diskussion

Die aufgestellten Hypothesen konnten anhand der Ergebnisse von VLSM wie folgt beantwortet werden:

1. VLSM zeigte Assoziationen von Läsionen des SCP zu motorischen (ICARS, F, NCV), kognitiven (FSIQ, VIQ) und exekutiven Langzeitdefiziten (FI, SSV, acPRS) auf.
2. VLSM zeigte Assoziationen von Läsionen des ND zu motorischen (F, NCV), kognitiven (VIQ, PIQ) und exekutiven Langzeitdefiziten (BS, SSV, acPRS) auf.
3. VLSM wies in der gegenwärtigen Studie keine sichere Assoziation von Läsionen des Kleinhirnhinterlappens zu kognitiven und exekutiven Funktionsdefiziten nach.
4. Wir fanden signifikante negative Korrelationen der Gesamtläsionsvolumina zu kognitiven Funktionen (FSIQ, VIQ, PIQ) sowie der Planungsfähigkeit, in der Subgruppe der PA Überlebenden jedoch nur zu Planungsfähigkeit und eine positive Korrelation zur Daueraufmerksamkeit.
5. Wir entdeckten signifikante negative Korrelationen der Läsionsvolumina des ND zu kognitiven Funktionen (FSIQ, VIQ, PIQ), welche in der Subgruppe der PA Überlebenden nicht zu beobachten waren.

Unter Verwendung des Atlas der weißen Kleinhirnbahnen (43) konnten wir mit Voxelbasierter Läsions-Symptom-Kartierung von Langzeitfolgen bei Überlebenden von Kleinhirntumoren im Kindes- und Jugendalter demonstrieren, dass Läsionen des SCP eine kritischen Risikostruktur für eine Beeinträchtigung sowohl der motorischen als auch der kognitiven Funktion darstellen. Der SCP war in seinem proximalen Anteil nahe dem ventrokaudalen ND sowohl in den Läsionskarten der motorischen Funktionen (z-Score von ICARS, F, NCV) als auch der kognitiven Funktionen (FSIQ, VIQ, FI, SSV, acPRS) enthalten (Abbildung 3). Zusätzlich unterstreichen unsere Ergebnisse eine Assoziation einer Läsion der tiefen Kleinhirnerne sowie des inferioren Vermis mit Defiziten der motorischen und kognitiven Funktion.

Unsere Ergebnisse stehen im Einklang mit früheren Studien, die Diffusions-Tensor MRT und Traktographie zur Untersuchung der efferenten zerebello-zerebralen Bahn verwendeten. Hierbei konnte unsere Gruppe ein signifikant reduziertes Volumen der

frontozerebellären Bahnen sowie eine reduzierte fraktionelle Anisotropie (FA) als Ausdruck einer Schädigung der weißen Substanz sowohl im Frontallappen als auch im SCP mit Assoziation sowohl zu postoperativen Symptomen eines zerebellären Mutismus (18) als auch Beeinträchtigungen der kognitiven Funktion (FSIQ, Aufmerksamkeitswechsel) (19) bei Überlebenden von Kleinhirntumoren im Kindes- und Jugendalter nachweisen. Law et al. berichtete von einer Assoziation von reduzierter FA und gesteigertem Diffusionsvermögen in zerebello-thalamo-zerebralen Bahnen und Einschränkungen des Arbeitsgedächtnisses nach Kleinhirntumorerkrankung bei Kindern (13). In einer anderen Studie beschrieben Gomes et al. eine signifikante Korrelation von reduzierter FA im SCP und Beeinträchtigung des motorischen Lernens bei 18 Langzeitüberlebenden von Kleinhirntumoren im Kindesalter im Vergleich zu Gesunden (53). Unter Verwendung von VLSM fanden Albazron et al. eine Assoziation von Läsionen des SCP, der tiefen Kleinhirnerne (NF, NI, medialer ND) und des inferioren Vermis (Lobuli IX, VIIIa, VIIIb, X) zu postoperativem CCAS, welches anhand der Dokumentation in den medizinischen Akten der Überlebenden definiert wurde (45). All diese Studien unterstreichen den Einfluss einer Läsion des SCP für die Integrität von motorischen (Balance, Feinmotorik der Hand) und höheren kognitiven Funktionen. Hinsichtlich des ICP erscheint ein Einfluss auf Ataxie und Dysmetrie der Feinmotorik plausibel, da der ICP ausschließlich afferente Informationen vom Rückenmark transportiert. Bisher existieren keine publizierten Arbeiten zu einer Schädigung des ICP infolge zerebellärer Tumorsektion mit folgenden motorischen Funktionseinschränkungen. Da eine Beteiligung des ICP in den Läsionskarten nur sehr kleine Areale umfasst, welche auch in Läsionskarten kognitiver Funktionen abgebildet wurden, kann ein falsch positives Signal hier nicht völlig ausgeschlossen werden.

VLSM erbrachte Assoziationen zwischen einer Läsion des ND und motorischen sowie kognitiven (VIQ, PIQ) und exekutiven (Planungsfähigkeit, Aufmerksamkeitswechsel) Funktionseinschränkungen (Abbildung 2+3). NI und NF waren involviert in Läsionskarten aller motorischen Aufgaben sowie der Planungsfähigkeit, FSIQ und VIQ. Eine Beteiligung der tiefen Kleinhirnerne bei motorischen und kognitiven Aufgaben steht im Einklang zur aktuellen Literatur (32, 34, 42). Publizierte Läsionsstudien zur Ataxie bei Überlebenden von Kleinhirntumoren im Kindes- und Jugendalter beschreiben eine signifikante Assoziation zu einer Läsion von NI und NF sowie dorsomedialem ND (39, 40, 54). Eine

detailliertere Betrachtung deutet darauf hin, dass NF und NI vorwiegend eine wichtige Funktion für das Gleichgewicht spielen (39-41, 54) während NI und ND eine wichtige Funktion bei Bewegungen der oberen und unteren Extremität zukommt (40, 54). Küper et al. zeigten durch eine postoperative Verlaufsbeurteilung mit VLSM dass eine Reduktion des Ödems im Bereich des ND mit einem Funktionsgewinn von Balance und Bewegung der oberen Extremität korreliert, während eine permanente Läsion der tiefen Kleinhirnerkerne und des Vermis mit einer anhaltenden Funktionsstörung assoziiert waren (42). In einer anderen Studie mit 61 Überlebenden eines Kleinhirntumors im Kindes- und Jugendalter, die 5,6 Jahre nach Abschluss der multimodalen adjuvanten Therapie untersucht wurden, konnte eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Schädigung des ND und sowohl von motorischen als auch kognitiven (FSIQ) Funktionseinschränkungen berichtet werden (34). Die aktuelle Studie ist die Erste, welche eine Assoziation des ND zu Defiziten der Exekutivfunktion (Planungsfähigkeit, Aufmerksamkeitswechsel) aufzeigt. Eine Beteiligung von NI und NF mit unterschiedlichem Ausmaß in den Läsionskarten von kognitiven Funktionen (Planungsfähigkeit, FSIQ, VIQ) könnte auch Ausdruck eines motorischen Defizits sein, da jeder Test motorische Elemente beinhaltete. Bisher haben lediglich Albazron et al. vom Auftreten eines postoperativen CCAS infolge Kleinhirntumorresektion und Schädigung des zerebellären efferenten Traktes mit größter Assoziation zu NF berichtet, welches eine Beteiligung von NF an höheren kognitiven Funktionen wahrscheinlich erscheinen lässt (45). Im Weiteren ist bisher keine Assoziation von NF oder NI zu kognitiven Funktionen publiziert worden.

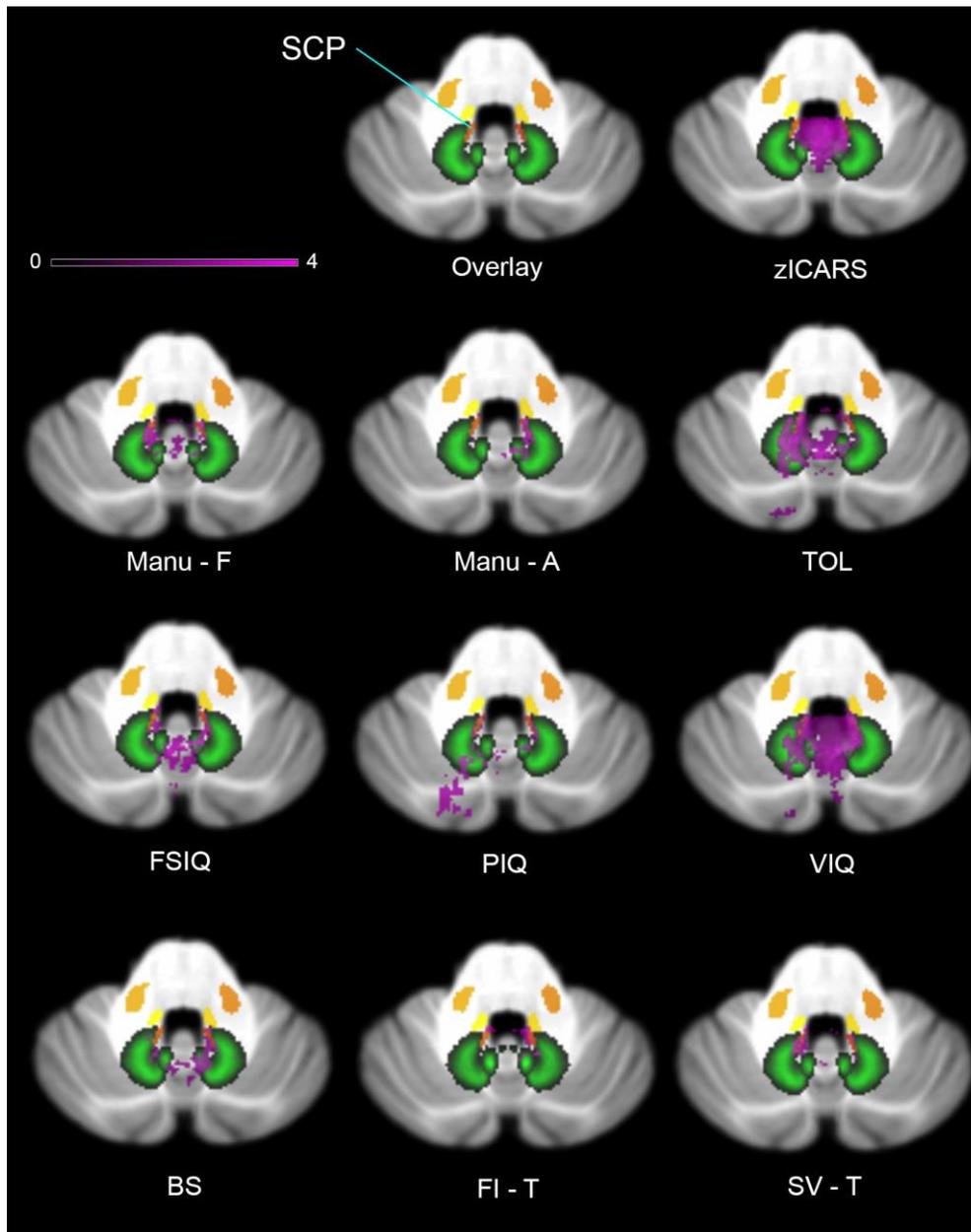
Unsere Ergebnisse der VLSM Analyse schlossen den unteren Vermis (VIIIb, IX) in jeder untersuchten motorischen und kognitiven Funktion ein. In der Mehrzahl der Läsionskarten ist der vermale Anteil des Lobulus VIIIa und insbesondere bei Ataxie der Lobulus X enthalten. Einige Studien beschreiben eine Läsion des unteren Vermis neben einer Schädigung der tiefen Kleinhirnerkerne als einen kritischen Risikofaktor für anhaltende motorische (Ataxie, Dysmetrie, Balance, Intentionstremor) und kognitive Einschränkungen (PIQ, CCAS) (34, 42, 45).

Hinsichtlich der Läsionsgröße ergaben sich zwar für die gesamte Gruppe der Überlebenden signifikante Korrelationen von Gesamtläsionsvolumina zu kognitiver Funktion (FSIQ, VIQ, PIQ) und Planungsfähigkeit, sowie von Läsionsvolumina des ND zu kognitiven Funktionen (FSIQ, VIQ, PIQ). Jedoch war hiervon in der Subgruppe der PA

Überlebenden lediglich die Korrelation von Gesamtläsionsvolumina zu Planungsfähigkeit konsistent. Aufgrund des größeren medianen Gesamtläsionsvolumens der PA Überlebenden im Vergleich zu MB Überlebenden scheint hier die Läsionslokalisation entscheidender für kognitive und exekutive Funktionsdefizite zu sein. Die Läsionen der MB Überlebenden befanden sich überwiegend innerhalb des Vermis und betrafen häufig mediale Anteile des ND (n = 8) sowie den proximalen SCP (n = 12), während die Läsionen der PA Überlebenden etwas mehr kranial und lateral lokalisiert waren und der SCP hier seltener betroffen war (n.= 4). Eine andere mögliche Erklärung für die Korrelation der Gesamtläsionsvolumina zu FSIQ, VIQ und PIQ könnte ein zusätzlicher neurotoxischer Effekt in der Gruppe der MB Überlebenden durch die adjuvante Therapie sein. Jedoch ergab sich für die Ergebnisse der Intelligenztestung kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Überlebendengruppen. Insgesamt schien die Korrelationsanalyse der Läsionsvolumina indirekt die Ergebnisse der VLSM Analyse zu unterstreichen und stellte den SCP als Risikostruktur der efferenten Kleinhirnbahn heraus.

Eine entscheidende Limitation der vorliegenden Studie war die geringe Anzahl an Überlebenden in den beiden Überlebendengruppen (PA und MB), da unterschiedliche Tumorentitäten mit unterschiedlicher Histologie unterschiedliche lokale Schädigungsmuster bedeuten. Darüber hinaus tragen Chemotherapie, kraniospinale Bestrahlung und der Hydrozephalus zur generellen Neurotoxizität bei und können somit Störfaktoren neben der Schädigung der zerebello-zerebralen Trakte darstellen. Dennoch scheint die Toxizität der adjuvanten Therapie zunehmend eine untergeordnete Rolle zu spielen, da Überlebende einer Medulloblastomerkrankung der Sonic hedgehog Subgruppe, die eine geringere Wahrscheinlichkeit einer Schädigung des SCP oder ND aufgrund der weiter lateral gelegenen Tumorlokalisation aufweisen, durch eine bessere kognitive Leistungsfähigkeit trotz einer vergleichbaren behandlungsassoziierten Neurotoxizität auffallen (55).

Abbildung 3: Kleinhirnschnittbilder von VLSM auf Höhe des proximalen SCP



Legende zu Abbildung 3: *zICARS* z-Wert vom ICARS Gesamtwert, *Manu-F* Frequenz der Feinmotorik der Hand (schreiben), *Manu-A* Automation der Feinmotorik der Hand (schreiben), *FSIQ* Gesamt-Intelligenzquotient, *VIQ* verbaler IQ, *PIQ* Handlungs-IQ, *TOL* z-Wert des altersadjustierten Perzentilenrangwertes vom Tower of London, *BS* Daueraufmerksamkeit (ANT), *FI-T* Reaktionszeit bei Mustererkennung unter ähnlichen Bildern (ANT), *SV-T* Reaktionszeit bei Aufmerksamkeitswechsel mit zufälligem Reizstimulus (ANT). Tiefe Kleinhirnerkerne sind dargestellt in grün, Kleinhirnrinde in gelb / orange. Farbverlauf kennzeichnet z-Werte für einzelne Voxel in den Läsionskarten. Kleinhirnschnittbilder bei $z = -32$ im MNI Koordinatenraum.

Zusammenfassung

Läsionen des SCP waren bei Überlebenden einer Kleinhirntumorerkrankung im Kindes- und Jugendalter neben Läsionen des ND und inferioren Vermis mit Defiziten der motorischen, kognitiven und exekutiven Funktion assoziiert. Die Vermeidung einer intraoperativen Verletzung des SCP und der tiefen Kleinhirnkerne scheint essenziell zu sein, um die bestmögliche motorische und kognitive Funktion bei pädiatrischen Patienten mit Kleinhirntumor zu erhalten. Radiologische Algorithmen des konventionellen MRT, die funktionelle MRT und DTI könnten bereits präoperativ Patienten identifizieren mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines postoperativen zerebellären Mutismus (56), dessen Auftreten mit einem hohen Risiko für Langzeitschäden assoziiert ist (57). Moderne MRT-Radiomics (58) und Methoden der Diagnose aus Körperflüssigkeiten (59) können die präoperative Diagnosegenauigkeit verbessern. Hierdurch könnte eine neoadjuvante Therapie ermöglicht werden, die eventuell zu einer kompletten Tumorsektion ohne den Kompromiss einer möglichen Schädigung der tiefen Kleinhirnkerne oder des SCP beitragen kann (60, 61). Weitere Studien zu genetischem Polymorphismus, welcher sowohl Neurodegeneration als auch Neuroregeneration (62) beeinflussen und neuroprotektiven sowie neurorehabilitativen Maßnahmen, die dazu beitragen können Ausmaß und Muster funktioneller Defizite zu verringern, (63) sind dringend erforderlich.

5 Literaturverzeichnis

1. Erdmann F KP, Grabow D, Spix C. German Childhood Cancer Registry - Annual Report 2019 (1980-2018). . Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz. 2020.
2. Kaatsch P, Rickert CH, Kuhl J, Schuz J, Michaelis J. Population-based epidemiologic data on brain tumors in German children. *Cancer*. 2001;92(12):3155-64.
3. Northcott PA, Robinson GW, Kratz CP, Mabbott DJ, Pomeroy SL, Clifford SC, Rutkowski S, Ellison DW, Malkin D, Taylor MD, Gajjar A, Pfister SM. Medulloblastoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):11.
4. Bonfield CM, Steinbok P. Pediatric cerebellar astrocytoma: a review. *Childs Nerv Syst*. 2015;31(10):1677-85.
5. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Rouse C, Chen Y, Dowling J, Wolinsky Y, Kruchko C, Barnholtz-Sloan J. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007-2011. *Neuro Oncol*. 2014;16 Suppl 4:iv1-63.
6. Johnson DR, Brown PD, Galanis E, Hammack JE. Pilocytic astrocytoma survival in adults: analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program of the National Cancer Institute. *J Neurooncol*. 2012;108(1):187-93.
7. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016;131(6):803-20.
8. Collins VP, Jones DT, Giannini C. Pilocytic astrocytoma: pathology, molecular mechanisms and markers. *Acta Neuropathol*. 2015;129(6):775-88.
9. Korshunov A, Meyer J, Capper D, Christians A, Remke M, Witt H, Pfister S, von Deimling A, Hartmann C. Combined molecular analysis of BRAF and IDH1 distinguishes pilocytic astrocytoma from diffuse astrocytoma. *Acta Neuropathol*. 2009;118(3):401-5.
10. Saunders DE, Phipps KP, Wade AM, Hayward RD. Surveillance imaging strategies following surgery and/or radiotherapy for childhood cerebellar low-grade astrocytoma. *J Neurosurg*. 2005;102(2 Suppl):172-8.
11. Ogiwara H, Bowman RM, Tomita T. Long-term follow-up of pediatric benign cerebellar astrocytomas. *Neurosurgery*. 2012;70(1):40-7; discussion 7-8.
12. Palmer SL, Armstrong C, Onar-Thomas A, Wu S, Wallace D, Bonner MJ, Schreiber J, Swain M, Chapieski L, Mabbott D, Knight S, Boyle R, Gajjar A. Processing speed, attention, and working memory after treatment for medulloblastoma: an international, prospective, and longitudinal study. *J Clin Oncol*. 2013;31(28):3494-500.
13. Law N, Smith ML, Greenberg M, Bouffet E, Taylor MD, Laughlin S, Malkin D, Liu F, Moxon-Emre I, Scantlebury N, Mabbott D. Executive function in paediatric medulloblastoma: The role of cerebrocerebellar connections. *J Neuropsychol*. 2017;11(2):174-200.
14. Aarsen FK, Paquier PF, Arts WF, Van Veelen ML, Michiels E, Lequin M, Catsman-Berrevoets CE. Cognitive deficits and predictors 3 years after diagnosis of a pilocytic astrocytoma in childhood. *J Clin Oncol*. 2009;27(21):3526-32.
15. Rueckriegel SM, Blankenburg F, Henze G, Baque H, Driever PH. Loss of fine motor function correlates with ataxia and decline of cognition in cerebellar tumor survivors. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53(3):424-31.

16. Vaquero E, Gómez CM, Quintero EA, González-Rosa JJ, Márquez J. Differential prefrontal-like deficit in children after cerebellar astrocytoma and medulloblastoma tumor. *Behav Brain Funct.* 2008;4:18.
17. Rueckriegel SM, Driever PH, Blankenburg F, Ludemann 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.* 2009;76(3):859-66.
18. Soelva V, Hernaiz Driever P, Abbushi A, Rueckriegel S, Bruhn H, Eisner W, Thomale UW. Frontocerebellar fiber tractography in pediatric patients following posterior fossa tumor surgery. *Childs Nerv Syst.* 2012;29(4):597-607.
19. Rueckriegel SM, Bruhn H, Thomale UW, Hernaiz Driever P. Cerebral white matter fractional anisotropy and tract volume as measured by MR imaging are associated with impaired cognitive and motor function in pediatric posterior fossa tumor survivors. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62(7):1252-8.
20. Gudrunardottir T, Morgan AT, Lux AL, Walker DA, Walsh KS, Wells EM, Wisoff JH, Juhler M, Schmahmann JD, Keating RF, Catsman-Berrevoets C, Iceland Delphi G. Consensus paper on post-operative pediatric cerebellar mutism syndrome: the Iceland Delphi results. *Childs Nerv Syst.* 2016;32(7):1195-203.
21. Catsman-Berrevoets CE, Aarsen FK. The spectrum of neurobehavioural deficits in the Posterior Fossa Syndrome in children after cerebellar tumour surgery. *Cortex.* 2010;46(7):933-46.
22. Toescu SM, Samarth G, Layard Horsfall H, Issitt R, Margetts B, Phipps KP, Jeelani NU, Thompson DNP, Aquilina K. Fourth ventricle tumors in children: complications and influence of surgical approach. *J Neurosurg Pediatr.* 2020:1-10.
23. Palmer SL, Hassall T, Evankovich K, Mabbott DJ, Bonner M, Deluca C, Cohn R, Fisher MJ, Morris EB, Broniscer A, Gajjar A. Neurocognitive outcome 12 months following cerebellar mutism syndrome in pediatric patients with medulloblastoma. *Neuro Oncol.* 2010;12(12):1311-7.
24. Huber JF, Bradley K, Spiegler BJ, Dennis M. Long-term effects of transient cerebellar mutism after cerebellar astrocytoma or medulloblastoma tumor resection in childhood. *Childs Nerv Syst.* 2006;22(2):132-8.
25. Levisohn L, Cronin-Golomb A, Schmahmann JD. Neuropsychological consequences of cerebellar tumour resection in children: cerebellar cognitive affective syndrome in a paediatric population. *Brain.* 2000;123 (Pt 5):1041-50.
26. Schmahmann JD. Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2004;16(3):367-78.
27. Morris EB, Phillips NS, Laningham FH, Patay Z, Gajjar A, Wallace D, Boop F, Sanford R, Ness KK, Ogg RJ. Proximal dentatohalamocortical tract involvement in posterior fossa syndrome. *Brain.* 2009;132(Pt 11):3087-95.
28. Patay Z, Enterkin J, Harreld JH, Yuan Y, Löbel U, Rumboldt Z, Khan R, Boop F. MR imaging evaluation of inferior olivary nuclei: comparison of postoperative subjects with and without posterior fossa syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014;35(4):797-802.
29. Strick PL, Dum RP, Fiez JA. Cerebellum and nonmotor function. *Annu Rev Neurosci.* 2009;32:413-34.
30. Stoodley CJ, Schmahmann JD. Functional topography in the human cerebellum: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage.* 2009;44(2):489-501.
31. Stoodley CJ, Valera EM, Schmahmann JD. Functional topography of the cerebellum for motor and cognitive tasks: an fMRI study. *Neuroimage.* 2012;59(2):1560-70.

32. Küper M, Dimitrova A, Thurling M, Maderwald S, Roths J, Elles HG, Gizewski ER, Ladd ME, Diedrichsen J, Timmann D. Evidence for a motor and a non-motor domain in the human dentate nucleus--an fMRI study. *Neuroimage*. 2011;54(4):2612-22.
33. Thurling M, Küper M, Stefanescu R, Maderwald S, Gizewski ER, Ladd ME, Timmann D. Activation of the dentate nucleus in a verb generation task: A 7T MRI study. *Neuroimage*. 2011;57(3):1184-91.
34. Puget S, Boddaert N, Viguier D, Kieffer V, Bulteau C, Garnett M, Callu D, Sainte-Rose C, Kalifa C, Dellatolas G, Grill J. Injuries to inferior vermis and dentate nuclei predict poor neurological and neuropsychological outcome in children with malignant posterior fossa tumors. *Cancer*. 2009;115(6):1338-47.
35. Oh ME, Driever PH, Khajuria RK, Rueckriegel SM, Koustenis E, Bruhn H, Thomale UW. DTI fiber tractography of cerebro-cerebellar pathways and clinical evaluation of ataxia in childhood posterior fossa tumor survivors. *J Neurooncol*. 2016.
36. Timmann D, Konczak J, Ilg W, Donchin O, Hermsdorfer J, Gizewski ER, Schoch B. Current advances in lesion-symptom mapping of the human cerebellum. *Neuroscience*. 2009;162(3):836-51.
37. Diedrichsen J, Balsters JH, Flavell J, Cussans E, Ramnani N. A probabilistic MR atlas of the human cerebellum. *Neuroimage*. 2009;46(1):39-46.
38. Diedrichsen J, Maderwald S, Kuper M, Thurling M, Rabe K, Gizewski ER, Ladd ME, Timmann D. Imaging the deep cerebellar nuclei: a probabilistic atlas and normalization procedure. *Neuroimage*. 2010;54(3):1786-94.
39. Konczak J, Schoch B, Dimitrova A, Gizewski E, Timmann D. Functional recovery of children and adolescents after cerebellar tumour resection. *Brain*. 2005;128(Pt 6):1428-41.
40. Ilg W, Giese MA, Gizewski ER, Schoch B, Timmann D. The influence of focal cerebellar lesions on the control and adaptation of gait. *Brain*. 2008;131(Pt 11):2913-27.
41. Schoch B, Hogan A, Gizewski ER, Timmann D, Konczak J. Balance control in sitting and standing in children and young adults with benign cerebellar tumors. *Cerebellum*. 2010;9(3):324-35.
42. Küper M, Doring K, Spangenberg C, Konczak J, Gizewski ER, Schoch B, Timmann D. Location and restoration of function after cerebellar tumor removal-a longitudinal study of children and adolescents. *Cerebellum*. 2013;12(1):48-58.
43. van Baarsen KM, Kleinnijenhuis M, Jbabdi S, Sotiropoulos SN, Grotenhuis JA, van Cappellen van Walsum AM. A probabilistic atlas of the cerebellar white matter. *Neuroimage*. 2015;124(Pt A):724-32.
44. Ilg W, Christensen A, Mueller OM, Goericke SL, Giese MA, Timmann D. Effects of cerebellar lesions on working memory interacting with motor tasks of different complexities. *J Neurophysiol*. 2013;110(10):2337-49.
45. Albazron FM, Bruss J, Jones RM, Yock TI, Pulsifer MB, Cohen AL, Nopoulos PC, Abrams AN, Sato M, Boes AD. Pediatric postoperative cerebellar cognitive affective syndrome follows outflow pathway lesions. *Neurology*. 2019;93(16):e1561-e71.
46. Trouillas P, Takayanagi T, Hallett M, Currier RD, Subramony SH, Wessel K, Bryer A, Diener HC, Massaquoi S, Gomez CM, Coutinho P, Ben Hamida M, Campanella G, Filla A, Schut L, Timann D, Honnorat J, Nighoghossian N, Manyam B. International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. The Ataxia Neuropharmacology Committee of the World Federation of Neurology. *J Neurol Sci*. 1997;145(2):205-11.
47. Brandsma R, Spits AH, Kuiper MJ, Lunsing RJ, Burger H, Kremer HP, Sival DA. Ataxia rating scales are age-dependent in healthy children. *Dev Med Child Neurol*. 2014;56(6):556-63.

48. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. 1971;9(1):97-113.
49. Rueckriegel SM, Blankenburg F, Burghardt R, Ehrlich S, Henze G, Mergl R, Hernaiz Driever P. Influence of age and movement complexity on kinematic hand movement parameters in childhood and adolescence. *Int J Dev Neurosci*. 2008;26(7):655-63.
50. Tucha O e. Turm von London- Deutsche Version. Hogrefe Verlag GmbH & Co2004.
51. Burkhardt L, Lobitz S, Koustenis E, Rueckriegel SM, Hernaiz Driever P. Cognitive and fine motor deficits in a pediatric sickle cell disease cohort of mixed ethnic origin. *Ann Hematol*. 2017;96(2):199-213.
52. Fisseni H-J. Lehrbuch der psychologischen Diagnostik. Hogrefe Verlag GmbH. 1990.
53. Gomes CA, Steiner KM, Ludolph N, Spisak T, Ernst TM, Mueller O, Goricke SL, Labrenz F, Ilg W, Axmacher N, Timmann D. Resection of cerebellar tumours causes widespread and functionally relevant white matter impairments. *Hum Brain Mapp*. 2021.
54. Schoch B, Dimitrova A, Gizewski ER, Timmann D. Functional localization in the human cerebellum based on voxelwise statistical analysis: a study of 90 patients. *Neuroimage*. 2006;30(1):36-51.
55. Moxon-Emre I, Taylor MD, Bouffet E, Hardy K, Campen CJ, Malkin D, Hawkins C, Laperriere N, Ramaswamy V, Bartels U, Scantlebury N, Janzen L, Law N, Walsh KS, Mabbott DJ. Intellectual Outcome in Molecular Subgroups of Medulloblastoma. *J Clin Oncol*. 2016;34(34):4161-70.
56. Liu JF, Dineen RA, Avula S, Chambers T, Dutta M, Jaspan T, MacArthur DC, Howarth S, Soria D, Quinlan P, Harave S, Ong CC, Mallucci CL, Kumar R, Pizer B, Walker DA. Development of a pre-operative scoring system for predicting risk of post-operative paediatric cerebellar mutism syndrome. *Br J Neurosurg*. 2018;32(1):18-27.
57. Wibroe M, Ingersgaard MV, Larsen HB, Juhler M, Piil K. Living with the cerebellar mutism syndrome: long-term challenges of the diagnosis. *Acta Neurochir (Wien)*. 2020.
58. Iv M, Zhou M, Shpanskaya K, Perreault S, Wang Z, Tranvinh E, Lanzman B, Vajapeyam S, Vitanza NA, Fisher PG, Cho YJ, Laughlin S, Ramaswamy V, Taylor MD, Cheshier SH, Grant GA, Young Poussaint T, Gevaert O, Yeom KW. MR Imaging-Based Radiomic Signatures of Distinct Molecular Subgroups of Medulloblastoma. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2019;40(1):154-61.
59. Li J, Zhao S, Lee M, Yin Y, Li J, Zhou Y, Ballester LY, Esquenazi Y, Dashwood RH, Davies PJA, Parsons DW, Li XN, Huang Y, Sun D. Reliable tumor detection by whole-genome methylation sequencing of cell-free DNA in cerebrospinal fluid of pediatric medulloblastoma. *Sci Adv*. 2020;6(42).
60. Guerrini-Rousseau L, Abbas R, Huybrechts S, Kieffer-Renaux V, Puget S, Andreiuolo F, Beccaria K, Blauwblomme T, Bolle S, Dhermain F, Longaud A, Roujeau T, Sainte-Rose C, Tauziède-Espériat A, Varlet P, Zerah M, Valteau-Couanet D, Dufour C, Grill J. Role of neoadjuvant chemotherapy in metastatic medulloblastoma: a comparative study in 92 children. *Neuro Oncol*. 2020.
61. Nobre L, Zapotocky M, Ramaswamy V, Ryall S, Bennett J, Alderete D, Balaguer Guill J, Baroni L, Bartels U, Bavle A, Bornhorst M, Boue DR, Canete A, Chintagumpala M, Coven SL, Cruz O, Dahiya S, Dirks P, Dunkel IJ, Eisenstat D, Faure Conter C, Finch E, Finlay JL, Frappaz D, Garre ML, Gauvain K, Bechensteen AG, Hansford JR, Harting I, Hauser P, Hazrati LN, Huang A, Injac SG, Iurilli V, Karajannis M, Kaur G, Kyncl M, Krskova L, Laperriere N, Larouche V, Lassaletta A, Leary S, Lin F, Mascelli S, McKeown T, Milde T, Morales La Madrid A, Morana G, Morse H, Mushtaq N, Osorio DS, Packer R, Pavelka Z, Quiroga-Cantero E, Rutka J, Sabel M, Salgado D, Solano P, Sterba J, Su J, Sumerauer D, Taylor MD, Toledano H, Tsang DS, Valente Fernandes M, van Landeghem F, van Tilburg CM, Wilson B, Witt O, Zamecnik J, Bouffet E, Hawkins C, Tabori U. Outcomes of BRAF V600E Pediatric Gliomas Treated With Targeted BRAF Inhibition. *JCO Precis Oncol*. 2020;4.

62. Oyefiade A, Erdman L, Goldenberg A, Malkin D, Bouffet E, Taylor MD, Ramaswamy V, Scantlebury N, Law N, Mabbott DJ. PPAR and GST polymorphisms may predict changes in intellectual functioning in medulloblastoma survivors. *J Neurooncol.* 2019;142(1):39-48.

63. Paquier PF, Walsh KS, Docking KM, Hartley H, Kumar R, Catsman-Berrevoets CE. Post-operative cerebellar mutism syndrome: rehabilitation issues. *Childs Nerv Syst.* 2020;36(6):1215-22.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Frederik Grosse, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Voxel-basierte Läsions-Symptom-Kartierung nach Hirntumor in der hinteren Schädelgrube im Kindes- und Jugendalter“, „Voxel based lesion symptom mapping after posterior fossa brain tumor in childhood and adolescence“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

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

Komplette Publikationsliste

1. Misch M, Guggemos A, Hernáiz Driever P, Koch A, Grosse F, Steffen IG, Plotkin M, Thomale UW. (18)F-FET-PET guided surgical biopsy and resection in children and adolescence with brain tumors. *Childs Nerv Syst.* 2015 Feb;31(2):261-7. doi: 10.1007/s00381-014-2552-y. Epub 2014 Sep 18.
2. Grosse F, Wedel F, Thomale UW, Steffen I, Koch A, Brenner W, Plotkin M, Hernáiz Driever P. Benefit of static FET PET in pretreated pediatric brain tumor patients with equivocal conventional MRI results. *Klin Padiatr.* 2021 May;233(3):127-134. doi: 10.1055/a-1335-4844. Epub 2021 Feb 17.
3. Grosse F, Rueckriegel SM, Thomale UW, Hernáiz Driever P. Mapping of long-term cognitive and motor deficits in pediatric cerebellar brain tumor survivors into a cerebellar white matter atlas. *Childs Nerv Syst.* 2021 Sep;37(9):2787-2797. doi: 10.1007/s00381-021-05244-2. Epub 2021 Aug 5.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinem Doktorvater PD Dr. med. Pablo Hernáiz Driever von ganzem Herzen danken. Er hat mir die Möglichkeit einer Promotion eröffnet, führte mich in das wissenschaftliche Arbeiten im Rahmen der klinischen Forschung in der Neuropädiatrie ein und hat das Projekt stets konstruktiv und verlässlich begleitet. Darüber hinaus ermöglichte er mir die Teilnahme und Präsentation von Forschungsergebnissen auf internationalen wissenschaftlichen Kongressen und hat mich hervorragend auf die mündlichen Präsentationen vorbereitet. Für die viele Geduld, die Anregungen und Leitplanken um nicht vom Wege zu kommen, das loyale Betreuungsverhältnis und vor allem für seine Zeit möchte ich mich von ganzem Herzen bedanken. Danke für den Wissensaustausch innerhalb der Arbeitsgruppe pädiatrische Neuroonkologie, hier insbesondere Stefan Rückriegel, Elisabeth Koustenis, Harald Bruhn, Hermann Baqué, Anna-Maria Göbel und Ulrich-Wilhelm Thomale. Besonderer Dank gilt Harald Bruhn für die Durchführung der MRT-Untersuchungen und Hermann Baqué für die Durchführung der Intelligenztestung der Überlebenden.

Ich möchte mich ebenso herzlich bei Frau Prof. Dr. med. Dagmar Timmann-Braun bedanken. Durch die Möglichkeit einer Hospitation in Ihrem Forschungslabor an der Uniklinik Essen konnte ich die Methodik der voxel basierten Läsions-Symptom Kartierung erlernen. Zusätzlich zum technischen Vorgehen hat Sie mir viele Detailfragen mit Ihrem Expertenwissen beantworten können und so für Licht im Dunkeln gesorgt. Ganz herzlichen Dank für Ihre Unterstützung dieser Arbeit und ihre Zeit.

Darüber hinaus gilt mein Dank allen Überlebenden einer Hirntumorerkrankung, die an den Untersuchungen teilgenommen haben, und die Arbeit dadurch erst ermöglicht haben.

Doch ohne eine solide Basis und einen sicheren Rückhalt ist die Erstellung einer solchen Arbeit nicht zu denken. Dieses Fundament wurde mir bereits während des Studiums stets von meinen lieben Eltern, Marion und Wolfgang, gegeben. Sie haben mich stets bedingungslos unterstützt und an mich geglaubt. In den letzten Jahren ist mir diese bedingungslose Grundsicherheit und der Rückhalt von meiner Familie, zu allererst meiner lieben Frau Jeannette, und unseren Kindern Andor und Loreley gegeben worden. Ich danke euch zutiefst für die Zeit, die Unterstützung, die Ermutigung und die stete Bestärkung darin nicht locker zu lassen.

Ich liebe und danke euch von ganzem Herzen.