

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

DISSERTATION

**„Fertilität nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter,
FeCt – Implementierungsstudie“**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Von

Anne Zynda
aus Berlin

Datum der Promotion: 27.02.2015

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung der Publikationspromotion	5
Abstract	5
Einleitung	9
Methodik	12
Ergebnisse	14
Diskussion	17
Literaturverzeichnis	21
Eidesstattliche Versicherung einschließlich Anteilserklärung	23
Ausgewählte Publikationen als Promotionsleistung	27
Childhood Leukemia and its Impact on Graduation and Having Children: Results from a National Survey	27
Educational Level of Childhood Brain Tumor Survivors: Results from a German Survey	28
Impact of Cranial Irradiation and Brain Tumor Location on Fertility: a Survey	29
Lebenslauf	30
Komplette Publikationsliste	33
Danksagung	35

Zusammenfassung der Publikationspromotion

Abstract (Deutsch)

Hintergrund: Aufgrund steigender Überlebensraten durch Therapieoptimierungen rücken Spätfolgen nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter immer mehr in den Vordergrund. Denn für Betroffene ist es nun zunehmend von zentraler Bedeutung, einen guten Schulabschluss zu erreichen und eigene Kinder zu haben. Aufklärungsgespräche über Behandlung und mögliche Risiken finden jedoch oft nur zwischen Arzt und Eltern statt und junge Patienten werden nicht genug mit eingebunden.

Methodik: Im Rahmen der bundesweiten Studie „Fertilität nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter, FeCt“ wurden in Kooperation mit dem Deutschen Kinderkrebsregister (DKKR) zur Spätfolgenerfassung 4689 Fragebögen an ehemalige, inzwischen erwachsene kideronkologische Patienten verschickt. Unsere Studienergebnisse wurden den Betroffenen über verschiedene Medien mitgeteilt: Als Danksagung per Post an das Teilnehmerkollektiv der bundesweiten „FeCt-Studie“, durch Vorträge im Rahmen des Waldpiraten-Camps der Deutschen Kinderkrebsstiftung und der Internationalen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie, auf der Homepage unserer Einrichtung als Information zur bundesweiten „FeCt-Studie“, als Publikationen in der Patientenzeitung „Wir“ und in Form von Patienteninformationsbroschüren zu Fertilitätsrisiken und Prophylaxemöglichkeiten nach einer Chemo- und Strahlentherapie und zur Unterstützung ärztlicher Aufklärungsgespräche im deutschsprachigen Raum. Im Rahmen des europäischen Projektes PanCareLIFE wird evaluiert, ob diese in andere Sprachen übersetzten Broschüren das Wissen um Fertilitätsrisiken und Maßnahmen zum Fertilitätserhalt verbessern und Sorgen über fertilitätsbezogene Themen reduzieren.

Ergebnisse: (I) Überlebende nach einer Leukämie absolvierten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung einen höheren Schulabschluss (Frauen: 48.6% vs. 38.0%, Männer: 52.6% vs. 35.8%; $p < 0.001$). Von diesen Personen gaben 93.3% der Frauen und 89.3% der Männer einen ähnlich starken allgemeinen Kinderwunsch wie die Allgemeinbevölkerung an, berichteten jedoch seltener über eine Elternschaft ($p < 0.001$). (II) Den Abitur- oder Fachabiturabschluss erreichte ein Drittel der Überlebenden nach

einem Hirntumor. (III) Überlebende, die eine Schädelbestrahlung erhalten hatten, erreichten seltener das Abitur im Vergleich zu Überlebenden ohne Bestrahlung. (IV) Überlebende mit einer Bestrahlungsdosis von ≥ 30 Gray auf die Hypophyse waren im Gegensatz zu Überlebenden mit einer niedrigeren Bestrahlungsdosis seltener schwanger und häufiger infertil.

Schlussfolgerungen: Bessere Schulabschlüsse ehemaliger kinderonkologischer Patienten können darauf zurückzuführen sein, dass diese nach einer überstandenen schweren Krankheit eine umso stärkere Motivation haben, einen guten Schulabschluss zu erlangen. Zu diesem guten Ergebnis kann auch diejenige Unterstützung beitragen, die ehemalige kinderonkologische Patienten in Form von individuellem Unterricht und intensiver Aufmerksamkeit durch die gesamte Familie erfahren. Da ein Drittel aller Patienten von Fertilitätseinschränkungen betroffen ist und sich die Hälfte nicht an Aufklärungsgespräche erinnern kann, sehen wir für zukünftige kinderonkologische Patienten die dringende Notwendigkeit zur Verbesserung von Aufklärung, die frühzeitig erfolgen und nachhaltig wirken soll.

Abstract (English)

Background: Late effects after chemo- and radiotherapy in childhood and adolescence become increasingly important since survival rates have increased due to advances in treatment. For the affected persons a good education and having children of one's own are of vital importance. However, communication about treatment and possible risks often takes place between physicians and parents only, children and adolescents are hardly ever addressed.

Methods: In our nationwide survey of fertility after chemo- and radiotherapy in childhood and adolescence, FeCt, in cooperation with German Childhood Cancer Registry (GCCR), we have sent 4,689 questionnaires to former, now adult, childhood cancer patients to register late effects. Our study results have been communicated through different media: As a note of thanks to the participants of the „FeCt-study“, through presentations at Waldpiraten Camp of German Children's Cancer Foundation and International Society of Pediatric Oncology, as information about our „FeCt-study“ on the homepage of our department, as publications in the patient magazine „Wir“ and by information brochures on fertility risks and prophylactic measures after

chemotherapy and radiotherapy to support medical counselling in German-speaking countries.

Within the framework of the European project PanCareLIFE it is evaluated whether these brochures translated into different languages will improve the knowledge about fertility risks and preventive measures and reduce concerns about fertility-related issues.

Results: (I) Survivors of childhood leukaemia reached higher levels of education compared to the general German population (female: 48.6% vs. 38.0%, male: 52.6% vs. 35.8%; ($p < 0.001$)). 93.3% of the female and 89.3% of the male survivors declared a similar desire to have children as the general population but were significantly less frequently parents ($p < 0.001$). (II) A third of the braintumor survivors obtained the highest school leaving certificate. (III) Survivors who had achieved craniospinal irradiation less frequently attained higher certificates compared to survivors without irradiation. (IV) Survivors receiving ≥ 30 gray to the pituitary gland reported less pregnancies and were more often infertile compared to survivors getting a lower irradiation dose.

Conclusion: Better school leaving certificates of former childhood cancer patients could also result from increased motivation after recovering from a serious illness. Even better supportive care in terms of improved educational training and intensified attention by the entire family may contribute to this good result. As one third of the patients are affected by fertility impairment and half of them cannot remember medical counselling, it is essential to inform future childhood cancer patients early and effectively.

Einleitung

Auf Grund verbesserter medizinischer Behandlungskonzepte durch Therapieoptimierungsstudien kam es zu einem konsequenten Anstieg der Überlebensraten kinderonkologischer Patienten. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate der an Krebs erkrankten Kinder unter 15 Jahren ist von 67 Prozent Anfang der 1980er Jahre auf nun 83 Prozent angestiegen [1]. Dadurch gewinnt zunehmend auch langfristig die Lebensqualität an Bedeutung [2]. Für viele ehemalige kinderonkologische Patienten beinhaltet dies, eine Familie zu gründen und einen guten Schulabschluss zu erreichen [3, 4, 5, 6]. Die Ergebnisse unserer bundesweiten Umfrage 2008 zeigten, dass der Kinderwunsch ehemaliger pädiatrisch-onkologischer Patienten dem der altersentsprechenden Allgemeinbevölkerung entspricht. Schwangerschaften werden im Vergleich zur altersentsprechenden Allgemeinbevölkerung signifikant häufiger ausgetragen. Leider lässt sich für einige der ehemaligen Patienten eine Elternschaft nach einer Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter nicht realisieren [7, 8]. Therapieintensivierungen haben zu vermehrten Nebenwirkungen und Spätfolgen wie Infertilität geführt. Für viele der Patienten kommt die Nachricht der Unfruchtbarkeit überraschend: Etwa die Hälfte der befragten ehemaligen kinderonkologischen Patienten in Deutschland erinnerte sich nicht, über mögliche Auswirkungen einer Chemo- und Strahlentherapie auf die Fertilität aufgeklärt worden zu sein. Der Anteil an Patienten, die sich an eine Aufklärung erinnerten, stieg von den Erkrankungsjahren 1980-1984 von 33% bis zu den Jahren 2000-2004 auf 50% an. Informierte Patienten hatten häufiger einen Fertilitätstest durchführen lassen als nicht aufgeklärte Patienten und zeigten, auf ihre Fertilität bezogen, weniger Ängste [9].

Neben der Infertilität können Probleme bei der Aufmerksamkeit und dem Lernen, die den Erwerb eines höheren Schulabschlusses und damit die Verwirklichung von sozialem und beruflichem Erfolg behindern, weitere Spätfolgen einer Krebserkrankung von Kindern und deren Behandlung sein [10,11]. Eine Aufklärung über diese Themen ist für die Patienten von großer Bedeutung für ihr Leben im jungen Erwachsenenalter und muss weiter optimiert werden.

Zahlreiche Studien, die sich mit der Arzt-Patienten-Kommunikation und deren Auswirkungen beschäftigen, zeigen, dass sich viele Patienten nur unzureichend über Behandlungsoptionen informiert fühlen [9,14]. Es stellt sich die Frage, ob Betroffene gar nicht oder nicht nachhaltig genug aufgeklärt wurden. Gründe für eine unzureichende Thematisierung von Seiten der behandelnden Ärzte können sowohl Zeitdruck als auch fehlende Kenntnisse über eine mögliche Fertilitätsbeeinträchtigung und Fertilitätsprotektion sein [15]. Zudem kann das Ansprechen von Infertilitätsrisiken und protektiven Maßnahmen eine zusätzliche Belastung für die Betroffenen bedeuten sowie auch das Ansprechen einer mit Tabus verbundenen Thematik [16]. Die Notwendigkeit einer adäquaten Aufklärung über mögliche Fertilitätsbeeinträchtigungen und Prophylaxemöglichkeiten wird ersichtlich, wenn man sich vergegenwärtigt, dass aufgeklärte Patienten häufiger ihren Fertilitätsstatus überprüfen lassen und ihre Chancen auf eigene Kinder durch frühzeitige Familienplanung, gegebenenfalls mit Hilfe fertilitätserhaltender Maßnahmen, besser realisieren können. Bei minderjährigen Patienten wird die ohnehin schon anspruchsvolle Aufgabe des Aufklärungsgesprächs noch komplexer. Die Richtlinien des „Working Committees on Psychosocial Issues“ der internationalen Gesellschaft für Kinderonkologie (SIOP) empfehlen, die Patienten mit altersentsprechender Information zu ihrer Erkrankung zu versorgen, um die aktive Partizipation des Kindes bzw. Jugendlichen an behandlungsbezogenen Entscheidungsprozessen zu fördern [17,18]. In der Praxis jedoch findet die Kommunikation über die Behandlung oft nur zwischen Arzt und Eltern statt und die Ansichten der Kinder bzw. Jugendlichen werden nur beschränkt berücksichtigt [19]. Eine direkte Kommunikation zwischen Arzt und krankem Kind kann jedoch zu einer höheren Zufriedenheit mit der Behandlung und besseren gesundheitsbezogenen Outcomes führen [20].

Aus dem medizinischen Aufklärungsgespräch mit jugendlichen Krebspatienten und ihren Eltern können gerade bei dem Thema der möglichen Fertilitätsschädigung durch die Krebsbehandlung und damit erforderlicher Präventionsmaßnahmen unmittelbare Handlungsimplicationen (z.B. Kryokonservierung von Keimzellen) resultieren. Eine ausführliche und verständliche Aufklärung der betroffenen Jugendlichen und ihrer Eltern über mögliche Risiken einer Fertilitätsschädigung ist Voraussetzung dafür, dass medizinisch zur Verfügung stehende Möglichkeiten eigenverantwortlich genutzt oder abgelehnt werden können [9].

Obwohl bei der Diagnose einer Krebserkrankung zunächst einmal viele andere Dinge wichtiger erscheinen als der zukünftige Kinderwunsch, sollte trotzdem nicht vergessen werden, dass dieser nach einer überstandenen Krebserkrankung doch sehr wichtig werden kann. Schon im Erstgespräch kann das Thema Elternschaft den Wunsch nach Heilung stärken. Die Patienten und ihre Eltern fühlen sich als ganze Menschen ernst genommen und können daraus Hoffnung für die Zukunft schöpfen [21]. Neben prophylaktischen Maßnahmen, die fertilitätserhaltend vor einer Chemoradiotherapie ergriffen werden können, kommen auch in der Nachsorge noch fertilitätsunterstützende Maßnahmen in Frage. Für eine fundierte Beratung über das Ausmaß des individuellen Risikos und adäquater Maßnahmen zum Erhalt der Fertilität ist eine hinreichende Sachkenntnis des behandelnden Arztes erforderlich.

Eine ungewollte Kinderlosigkeit kann für betroffene ehemalige Patienten erhebliche psychische Folgen mit sich bringen. So bedeutet Unfruchtbarkeit für einige den gänzlichen Verlust ihrer Weiblich- bzw. Männlichkeit [22]. Sie fühlen sich in ihrem Alltag beeinträchtigt und äußern unter anderem Perspektivlosigkeit, Unzufriedenheit mit ihrem Leben und Probleme in der Partnerschaft [23]. Die Aufklärung über mögliche individuelle Fertilitätsschädigungen und entsprechende fertilitätserhaltende Maßnahmen bei minderjährigen Krebspatienten stellt somit ein in der Praxis wichtiges Feld dar, in dem noch erheblicher Verbesserungsbedarf besteht.

In unserer bundesweiten Umfrage zur Fertilität nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter, FeCt mit 2770 erwachsenen, ehemaligen kinderonkologischen Patienten im Alter von 19-43 Jahren äußerten 90% einen Kinderwunsch. 31% der weiblichen und 25% der männlichen Teilnehmer gaben Fruchtbarkeitsuntersuchungen mit Ergebnissen an, die auf eine Unfruchtbarkeit hinwiesen [2]. 467 Teilnehmer berichteten über 760 Schwangerschaften, was im altersbezogenen Vergleich mit der deutschen Allgemeinbevölkerung signifikant weniger Schwangerschaften waren [9]. Künstliche Befruchtungsmethoden wurden von 19 Teilnehmern in Anspruch genommen. Der Anteil an Patienten, die sich an eine Aufklärung erinnerten, stieg von den Erkrankungsjahren 1980-1984 von 33% bis zu den Jahren 2000-2004 auf 50% an. Informierte Patienten ließen häufiger einen Fertilitätstest durchführen als die Patienten, die sich nicht an eine Aufklärung erinnern konnten. Zudem äußerten aufgeklärte Patienten seltener Ängste bezüglich ihrer Nachkommen [9].

Aufgrund dieser Ergebnisse möchten wir die Nachhaltigkeit der Aufklärung zukünftiger Patienten durch Entwicklung und Hinzunahme von altersentsprechenden, illustrierten Patienteninformationsbroschüren im Aufklärungsgespräch unterstützen.

Methodik

Zur Erfassung der Spätfolgen führten wir im Jahr 2008 eine bundesweite Umfrage zum Thema "Fertilität nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter, FeCt" unter den registrierten Langzeitüberlebenden der Krebserkrankten im Kindes- und Jugendalter in Zusammenarbeit mit dem Deutschen Kinderkrebsregister (DKKR) durch. Auch wurde hierbei nach soziodemografischen Daten wie z.B. dem Schulabschluss gefragt. Zusammenfassend identifizierten wir Namen und aktuelle Adressen von 4567 ehemaligen Patienten, bei denen zwischen 1980 und 2004 eine Krebserkrankung diagnostiziert wurde.

Wir informierten die Betroffenen über die Ergebnisse mit Hilfe verschiedener Medien: Die Teilnehmer der bundesweiten Studie zu „Fertilität nach Chemo- und Strahlentherapie, FeCt“ erhielten nach Auswertung der Daten per Post eine 4-seitige Danksagung mit einer Ergebnismitteilung. Diese beinhaltete Ergebnisse zu Diagnoseverteilung, Kinderwunsch, Häufigkeit von Schwangerschaften, Fehlgeburten und Schwangerschaftsabbrüchen, Fertilitätstests und Unfruchtbarkeit.

Im Rahmen des Waldpiraten-Camps, einem Nachsorgeprogramm der Deutschen Kinderkrebsstiftung, und im Rahmen der Jahrestagung der Internationalen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie (SIOP) hielten wir 2009 national sowie international Vorträge für Betroffene über fertilitätsrelevante Ergebnisse [24,6].

Auf der Internetseite unserer kinderonkologischen Klinik (http://paedonko.charite.de/forschung/fertilitaet_nach_chemotherapie) stellten wir Informationen zur bundesweiten „FeCt-Studie“ für alle Interessierten zur Verfügung.

Entsprechende Artikel für Betroffene und ihre Familien publizierten wir in der Patientenzeitschrift der Deutschen Kinderkrebsstiftung „Wir“, die krebskranke Kinder und ihre Familien über neue Entwicklungen aus Klinik und Forschung informiert [25,26].

Patienteninformationsbroschüren

Patienteninformationsbroschüren zu Fertilitätsrisiken- und Prophylaxemöglichkeiten nach einer Chemo- und Strahlentherapie wurden entwickelt und sollen im deutschsprachigen Raum das ärztliche Informationsgespräch unterstützen. In der Vorbereitung für die Entwicklung der Patienteninformationsbroschüren wurden im Rahmen von PanCare, - einem multidisziplinären europäischen Netzwerk von Experten, ehemaligen Patienten und deren Familien, dessen Ziel es ist, die Nachsorge ehemaliger Patienten durch die Entwicklung von Richtlinien und durch Aufklärung zu verbessern - , verschiedene bereits existierende europäische Empfehlungen zum Fertilitätserhalt erfasst. Darüber hinaus wurde mit einem standardisierten Fragebogens ermittelt, wie sich Kinderonkologen, Reproduktionsmediziner, Psychologen, Patienten und Angehörige in Deutschland eine Informationsbroschüre zum Thema Fertilitätsrisiken und Prophylaxemöglichkeiten für Patienten und ihre Eltern vorstellen. Zur Bestimmung der Risikofaktoren für eine Fertilitätseinschränkung nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter wurden umfangreiche Recherchen durchgeführt (inklusive eigener Studienergebnisse). Ebenfalls wurden die kumulativen Dosen der gonadotoxischen Medikamente in älteren und aktuellen Therapieprotokollen der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) berechnet.

Für die Weiterentwicklung dieser Patienteninformationsbroschüren wurden Anmerkungen berücksichtigt, die nach Korrekturlesen von Fachexperten aus den Bereichen der andrologischen und gynäkologischen Reproduktionsmedizin, der Kinderonkologie, Psychoonkologie, der Pflege und des Kinderjournalismus gemacht wurden. Auch Hinweise von betroffenen weiblichen und männlichen Jugendlichen, Kollegen aus den kideronkologischen Rehabilitationskliniken und allen Leitern oder Mitarbeitern der kideronkologischen Therapieoptimierungsstudien der Fachgesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie wurden in die Patienteninformationsbroschüren eingearbeitet. Anhand der abgestimmten Inhalte und der Ergebnisse der internationalen wissenschaftlichen Literaturrecherchen entwickelten wir illustrierte Broschüren für zwei verschiedene Phasen des Behandlungsprozesses.

Die so erarbeiteten Informationsbroschüren sollen nun, nach bereits erfolgter Abstimmung mit den Vertretern aller Therapieoptimierungsstudien (TOS) der GPOH, in der pädiatrischen Onkologie im deutschsprachigen Raum bekannt gemacht und

implementiert werden; auch mit dem Ziel, dass die Empfehlungen in die TOS-Protokolle einfließen und fester Bestandteil des Behandlungsprozederes werden.

Wir entwickelten eine kurze Patienteninformationsbroschüre, in der vor Einleitung einer Therapie über Fertilitätsrisiken und Prophylaxemöglichkeiten aufgeklärt wird. Am Ende dieser Kurzbroschüre ist ein Abschnitt für die Dokumentation der Aufklärung und der Entscheidung über fertilitätserhaltende Maßnahmen vorgesehen, durch die eine aktive Auseinandersetzung der Patienten und ihrer Eltern mit dem Thema Fruchtbarkeit nach durchlebter Krebserkrankung gefördert wird.

Eine zweite, ausführliche Broschüre informiert über weitere diagnostische und therapeutische Möglichkeiten zum Fertilitätserhalt nach der intensiven Chemo- und/oder Strahlentherapie.

Ziel hierbei ist, dass den Patienten, die ein erhöhtes Fertilitätsrisiko haben, geschlechtsspezifisch fertilitätserhaltende Maßnahmen zur Kenntnis gebracht und angeboten werden. Diagnostische Möglichkeiten sollen erläutert werden, damit die Patienten ihren individuellen Fertilitätsstatus kennen und ihre Familienplanung optimieren können. Die Broschüren wenden sich zwar speziell an Jugendliche, allerdings können die Broschüren auch den Eltern und den behandelnden Ärzten dienen, Risikofaktoren für Fertilitätsstörungen zu erkennen. Mit den Informationsbroschüren wollen wir dazu beitragen, die Lebensqualität kideronkologischer Patienten zu erhöhen.

Ergebnisse

Im Folgenden werden die prägnantesten Ergebnisse der Analyse der Daten zu Schulbildung, Kinderwunsch, Schwangerschaftsverlauf und zu Risikofaktoren für Unfruchtbarkeit von ehemaligen kideronkologischen Patienten aus der Bundesweiten Umfrage 2008 kurz vorgestellt. Die entsprechenden Originalpublikationen sind als Referenzen 7, 8 und 12 gelistet. Die Datenerhebung der „Intervention Study“ zur Unterstützung der ärztlichen Aufklärung mit Hilfe einer Patienteninformationsbroschüre zu Fertilitätsrisiken und Prophylaxemöglichkeiten ist voraussichtlich erst Ende 2015/2016 abgeschlossen, sodass Ergebnisse an dieser Stelle noch nicht präsentiert werden können.

Leukämie im Kindes- und Jugendalter: Einfluss auf Schulabschluss und Elternschaft: Ergebnisse einer bundesweiten Umfrage

Unter den Teilnehmern war akute Leukämie die häufigste Diagnose mit 1476 Patienten. Die Angaben der ehemaligen Patienten wurden mit den Daten des deutschen Statistischen Bundesamtes von 2005 und 2009 verglichen. 63,6% der angeschriebenen Überlebenden einer akuten lymphoblastischen oder akuten myeloischen Leukämie in der Kindheit wurden in die vorliegende Auswertung einbezogen. 89% dieser Überlebenden hatten an akuter lymphoblastischer Leukämie gelitten und 11% an akuter myeloischer Leukämie. 51,9% der in die Umfrage einbezogenen Überlebenden waren weiblich, 48,1% männlich. Sie hatten zum Zeitpunkt der Studie ein Durchschnittsalter von 25,7 Jahren. 100% der Patienten mit akuter myeloischer Leukämie und 61% der Patienten mit akuter lymphoblastischer Leukämie hatten eine Bestrahlung des Kopfes erhalten.

Die vorliegende Studie hat gezeigt, dass ehemalige Leukämiepatienten keine schlechteren Schulabschlüsse haben als die deutsche Allgemeinbevölkerung. Im Gegenteil, sie erreichten signifikant häufiger ein höheres Bildungsniveau im Vergleich zur deutschen Allgemeinbevölkerung mit 48,6% (Frauen) versus 38% und 52,6% (Männer) versus 35,8% ($p < 0.001$). Der Kinderwunsch war ähnlich stark ausgeprägt wie derjenige der Allgemeinbevölkerung. Jedoch war die Anzahl der Elternschaften unter den ehemaligen Leukämiepatienten niedriger als bei der Allgemeinbevölkerung gleichen Alters. Auch noch in der Altersgruppe der 35–44-Jährigen war die Schwangerschaftsrate um mehr als ein Viertel niedriger als in der Allgemeinbevölkerung. Die Fehlgeburtenrate von 13% unter ehemaligen Leukämiepatienten entsprach etwas den 15% bei der Allgemeinbevölkerung. In Bezug auf die Abbruchrate konnte ein bemerkenswerter Unterschied zwischen unserer Leukämie Teilnehmer-Gruppe mit 7% und der allgemeinen Bevölkerung mit 17% festgestellt werden.

Schulabschluss nach Hirntumorerkrankung im Kindesalter: Ergebnisse einer Umfrage in Deutschland

Von 40,2% (203 von 505) der angeschriebenen, ehemaligen pädiatrischen Hirntumorpatienten sind Daten zur Tumorbehandlung und zum Schulabschluss in die Analyse eingegangen. Die Behandlungsdaten wurden mit Hilfe der

Therapieoptimierungsstudien ermittelt. Daten zum Bildungsniveau der Teilnehmer, die zwischen den Jahren 1980 und 2004 erkrankt waren, wurden im Jahr 2008 erhoben. Die Hälfte aller Tumore (n=105) lag in der hinteren Schädelgrube. 54,7% (111/203) der ehemaligen Hirntumorpatienten waren männlich. Das Durchschnittsalter betrug 11 Jahre zum Zeitpunkt der Diagnose und 22 Jahre zum Zeitpunkt der Umfrage. Seit der Diagnose waren im Median 12 Jahre vergangen. Ein Drittel der teilnehmenden ehemaligen Hirntumorpatienten beendete die Schule mit dem Abitur (34,8% der weiblichen und 34,9% der männlichen Überlebenden). Ehemalige Patienten mit einem Tumor in der hinteren Schädelgrube, die eine kraniospinale und eine Bestrahlung des Tumors erhalten hatten, sowie auch Patienten nach einer Chemotherapie schienen eine geringere Chance für das Erlangen des Abiturs / Fachabiturs zu haben als Patienten, die weder Bestrahlung noch Chemotherapie bekommen hatten, und zwar mit 27,4%, 29,8% und 25,6% versus 43,8%, 48,9% und 48,2%. Auch eine Tumordiagnose im Vorschulalter wurde mit einem niedrigeren Bildungsniveau assoziiert, verglichen mit einer Tumordiagnose in höherem Alter. Nach Berichtigung für potenzielle Störfaktoren waren diese Effekte statistisch allerdings nicht signifikant.

Die Auswirkung von Schädelbestrahlung und Hirntumorlokalisation auf die Fertilität

60,3% der angeschriebenen Überlebenden nahmen an der Umfrage teil, davon waren 53,1% Frauen (1461/2754) und 46,9% Männer (1293/2754). 40,3% (1110/2754) der Teilnehmer hatten eine Bestrahlung des Kopfes erhalten und 7,4% (203/2754) hatten einen Hirntumor. Das Durchschnittsalter der Teilnehmer betrug zum Zeitpunkt der Krebsdiagnose 8 Jahre (Bereich 0–15) und 25 Jahre (Bereich 19–43) zum Zeitpunkt der Erhebung. Von den 1110 Patienten, die eine Bestrahlung des Kopfes erhielten, bekamen 43,8% (486/1110) eine Bestrahlungsdosis von 0–17 Gray, 43,6% (484/1110) von 18–29 Gray und 12,6% (140/1110) von mindestens 30 Gray. 40% (10/25) der ehemaligen Patienten, die mehr als 30 Gray erhalten hatten, wurden als eingeschränkt fruchtbar gewertet, verglichen mit 9,4% (18/191) und 12,5% (11/88) der Teilnehmer, die 18–29 Gray bzw. 0–17 Gray Hypophysendosis erhalten hatten ($p < 0,001$). 17% (6/36) der Teilnehmerinnen mit einer Hypophysendosis von mindestens 30 Gray berichteten von einer permanenten Amenorrhö im Vergleich zu 1,7% (3/180) und 0% (0/180) derjenigen Frauen mit einer Bestrahlungsdosis von 18–29 Gray bzw. 0–17 Gray ($p < 0,001$). 7,4% (10/135) der Teilnehmer, welche ≥ 30 Gray erhielten, berichteten von Schwangerschaften, verglichen zu 32,8% (157/478) der Teilnehmer, die 18–29 Gray

und 12,4% (60/482), die 0–17 Gray Hypophysendosis erhielten ($p < 0,001$). Subgruppenanalysen der Teilnehmer, die keine Becken(nahe)-Bestrahlung erhielten, bestätigten, dass eine Bestrahlung der Hypothalamus-Hypophysen-Achse mit mindestens 30 Gray in weniger Schwangerschaften und häufigerem Auftreten einer permanenten Amenorrhö resultierten. 82% der ehemaligen Hirntumorpatienten äußerten den Wunsch nach einer Familie, aber nur für wenige hatte sich dieser Wunsch zum Zeitpunkt der Studie erfüllt.

Diskussion

Eine Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter beeinträchtigt die Lebensqualität Betroffener stark. Unsere Studienergebnisse zeigen, wie wichtig daher eine nachhaltige Aufklärung ist.

Leukämie im Kindes- und Jugendalter: Einfluss auf Schulabschluss und Elternschaft:

Ergebnisse einer bundesweiten Umfrage

Ehemalige Leukämiepatienten erreichten signifikant häufiger einen höheren Schulabschluss als die Allgemeinbevölkerung. Die Ergebnisse der Umfrage zeigen auch, dass Überlebende einer Leukämie einen starken Kinderwunsch haben, eine Elternschaft jedoch seltener verwirklicht werden kann. Im Falle einer Schwangerschaft wurden von Überlebenden einer Leukämie deutlich weniger Abbrüche veranlasst. Eine mögliche Limitation der Studie besteht in der Rücklaufquote von nur 63,6%. Auch wurden die 1476 Teilnehmer zu verschiedenen Zeiten und dementsprechend nach unterschiedlichen, weiterentwickelten Therapieprotokollen der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) behandelt. Daher kann eine mögliche Schiefe der Datenanalyse nicht ausgeschlossen werden. Der Einfluss der eigenen starken Motivation der Patienten nach einer schweren Krankheit zusammen mit der intensiven psychosozialen und pädagogischen Unterstützung auf das Bildungsniveau ist bemerkenswert und sollte in zukünftigen Studien weitergehend untersucht werden.

Schulabschluss nach Hirntumorerkrankung im Kindesalter: Ergebnisse einer Umfrage in Deutschland

Ein Drittel der teilnehmenden ehemaligen Hirntumorpatienten beendete die Schule mit dem Abitur und somit ähnlich häufig wie die deutsche Allgemeinbevölkerung. Ehemalige Patienten mit einem Tumor in der hinteren Schädelgrube, die eine kraniospinale und Bestrahlung des Tumors erhalten hatten sowie Patienten nach einer Chemotherapie, scheinen schlechtere Chancen für das Erreichen eines höheren Bildungsniveaus zu haben. Auch Vorschulalter zum Zeitpunkt der Tumordiagnose wird mit einem niedrigeren Bildungsniveau in Verbindung gebracht.

Das Bildungsniveau innerhalb unserer Studienpopulation kann möglicherweise durch eine Überrepräsentation von gut ausgebildeten Hirntumorpatienten ohne große Spätfolgen durch die Krebserkrankung beeinflusst sein. Eine hohe Eigenmotivation nach überlebter Krebserkrankung und verstärkte Aufmerksamkeit und Förderung durch Eltern und Lehrer können behandlungsbedingte Spätfolgen zum Teil ausgleichen.

Die Auswirkung von Schädelbestrahlung und Hirntumorlokalisation auf die Fertilität

Eine Bestrahlung der Hypophyse mit über 30 Gray scheint mit einer niedrigeren Schwangerschaftsrate und einer erhöhten Rate an permanenter Amenorrhö bei Frauen verbunden zu sein. In Zukunft sollten Studien durchgeführt werden, um die dargestellten Ergebnisse zu bestätigen. Bessere Kenntnisse über Nebenwirkungen der Krebsbehandlung bei ehemaligen Hirntumorpatienten können deren Familienplanung positiv beeinflussen, gegebenenfalls in Verbindung mit der Substitution von Gonadotropinen.

Unsere Ergebnisse legen nahe, dass individuelle Bildung und Wiedereingliederung in das soziale Umfeld zu einer erfolgreichen Schullaufbahn und einem qualifizierten Abschluss führen können. Welchen Einfluss die Patientenaufklärung mit Unterstützung der Patienteninformationsbroschüren im Rahmen der „Intervention Study“ haben und welche Reaktionen sie hervorrufen wird, werden wir nach Abschluss der Studie und Auswertung der Daten erfahren. Mit der Implementierung der Patienteninformationsbroschüren im ärztlichen Gespräch besteht durchaus auch das Risiko, dass eine entsprechende Aufklärung über Fertilitätsrisiken und Prophylaxemöglichkeiten bei Patienten und ihren Familien zusätzliche Unruhe auslöst und sie möglicherweise eine Krebstherapie verweigern lässt. Andererseits könnte

genauerer Wissen über Nebenwirkungen der Krebsbehandlung schon bei kinderonkologischen Patienten den Umgang mit dem Thema zukünftiger Familienplanung positiv beeinflussen.

Ausblick

Im Rahmen des EU Projektes PanCareLIFE (November 2013 - Oktober 2018) soll eine Evaluation unserer Berliner Patienteninformationsbroschüren in vier verschiedenen europäischen Ländern (Deutschland, Österreich, Polen, Tschechische Republik) im Rahmen einer prospektiven Interventionsstudie erfolgen. Erfasst werden soll zum einen, ob das Wissen über Fertilitätsaspekte durch Unterstützung der Aufklärung durch illustriertes Informationsmaterial nachhaltig verbessert werden kann. Zum anderen soll eruiert werden, ob sich die Nutzung präventiver Maßnahmen zum Fertilitätserhalt steigern lässt und ob durch den Wissenszuwachs Ängste in Bezug auf eine mögliche Elternschaft reduziert werden und die Familienplanung optimiert werden kann. Außerdem soll evaluiert werden, wie die Broschüren von kinderonkologischen Patienten akzeptiert werden und ob sie deren Compliance erhöhen. Dieses Präventionsprojekt soll auf diese Weise helfen, die Lebensqualität kinderonkologischer Patienten unabhängig von der Art ihrer Krebserkrankung und ihres Herkunftslandes zu verbessern.

Es ist geplant, dass die Betroffenen durch weitere Veröffentlichungen in der Patientenzeitschrift „Wir“ über aktuelle Ergebnisse der „Intervention Study“ informiert werden. Auf der Homepage der Charité, Universitätsmedizin Berlin, ist unter dem Link http://paedonko.charite.de/forschung/fertilitaet_nach_chemotherapie/fect_implementationstudie_20122013/ eine Projektbeschreibung unserer Implementierungsstudie zu finden und in Kürze werden auch die Patienteninformationsbroschüren öffentlich einsehbar sein. Auch Internetportale (z.B. Kinderkrebsinfo.de) sollen zur Veröffentlichung unserer Patienteninformationsbroschüren genutzt werden, um möglichst viele Patienten und deren behandelnde Ärzte mit den Informationen zu erreichen.

Literaturverzeichnis

- 1 Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, Bertz J, Haberland J, Kraywinkel K, Wolf U. Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID), Robert Koch-Institut (Herausgeber). Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends, 7. Ausgabe. Berlin, 2010.
- 2 Borgmann-Staudt A, Rendtorff R, Reinmuth S. Fruchtbarkeit nach Krebstherapie in der Kinderonkologie. Wir – Die Zeitschrift der Deutschen Leukämie-Forschungshilfe e.V. und der Deutschen Kinderkrebsstiftung 2010;4:34-37.
- 3 Institut für Demoskopie Allensbach im Auftrag des Bundesministeriums für Familie, Senioren, Frauen und Jugend. Berlin. Das subjektive Zeitfenster für die Elternschaft 2005. Abrufbar unter: <http://www.bmfsfj.de/RedaktionBMFSFJ/Pressestelle/Pdf-Anlagen/allensbach-zeitfenster-charts,property=pdf,bereich=,rwb=true.pdf>
- 4 Zebrack BJ, Casillas J, Nohr L, Adams H, Zeltzer LK. Fertility issues for young adult survivors of childhood cancer. Psychooncology 2004;13:689-699.
- 5 Reinmuth S, Liebeskind A, Wickmann L, Bockelbrink A, Keil T, Henze G, Borgmann A. Having children after surviving cancer in childhood or adolescence – results of a Berlin survey. Klin Padiatr. 2008;220:159-65.
- 6 Borgmann-Staudt A, Rendtorff R, Reinmuth S, Hohmann C, Holzhausen S, Keil T, Henze G. Fertility after chemo- and radiotherapy in childhood and adolescence, FeCt: A nationwide survey. Pediatr Blood and Cancer 2009;53:857.
- 7 Zynda A, Reinmuth S, Pfitzer. Childhood leukemia and its impact on graduation and having children: results from a national survey. Leukemia. Lymphoma 2012;53:2419-2422.
- 8 Koustenis E, Pfitzer C, Balcerak C, Reinmuth S, Zynda A, Stromberger C, Hohmann C, Keil T, Borgmann-Staudt A. Impact of Cranial Irradiation and Brain Tumor Location on Fertility: a Survey. Klin Padiatr. 2013;225:320-4.
- 9 Hohmann C / Borgmann-Staudt A, Rendtorff R, Reinmuth S, Holzhausen S, Willich SN, Henze G, L. Goldbeck, T. Keil. Patient Counselling on the Risk of Infertility and its Impact on Childhood Cancer Survivors: Results from a National Survey. J Psychosoc Oncol 2011;29: 274-85.
- 10 Muhlhorn RK, Hancock J, Fairclough D, Kun L. Neuropsychological status of children treated for brain tumors: A critical review and integrative analysis. Med Pediatr Oncol 1992;20:181-191.
- 11 Sklar CA. Childhood brain tumors. J Pediatr Endocrinol Metab 2002;15:669-673.
- 12 Pfitzer C, Zynda A, Hohmann C, Keil T, Borgmann-Staudt A. Educational level of childhood brain tumor survivors: results from a German survey. Klin Padiatr 2013;225:138-44.
- 13 Arbeitsgemeinschaft bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland. 3. erweiterte, aktualisierte Ausgabe, Saarbrücken 2002.
- 14 Stiefel F, Barth J, Bensing J, Fallowfield L, Jost L, Razavis D, Kiss A. Communication skills training in oncology: a position paper based on a consensus meeting among European experts in 2009. Annals Oncology 2010;21:204-207.

- 15 Quinn GP, Vadaparampil ST, Gwede CK. Discussion of fertility preservation with newly diagnosed patients. *Oncologists`views. J Cancer Surviv* 2007;1:146-155.
- 16 Wollenschein M, Van der Ven K, Montag M, Braun M, Rohde A. Fertilitätsprotektion bei onkologischen Patientinnen: Kryobank Bonn-Beratung, Anwendung und die Bedeutung für die betroffene Frau. *Geburtsh Frauenheilk* 2008;68:262-267.
- 17 Masera G, Chesler MA, Jankovic M, Ablin AR, Ben Arush MW, Breatnach F, McDowell HP, Eden T, Epelman C, Fossati Bellani F, Green DM, Kosmidis HV, Nesbit ME, Wandzura C, Wilbur JR, Spinetta JJ. SIOP Working Committee on psychosocial issues in pediatric oncology: guidelines for communication of the diagnosis. *Med Pediatr Oncol* 1997;28:382-5.
- 18 Spinetta JJ, Masera G, Jankovic M, Oppenheim D, Martins AG, Ben Arush MW, van Dongen-Melman J, Epelman C, Medin G, Pekkanen K, Eden T; SIOP Working Committee on psychosocial issues in pediatric oncology. Valid informed consent and participative decision-making in children with cancer and their parents: a report of the SIOP Working Committee on psychosocial issues in pediatric oncology. *Med Pediatr Oncol* 2003;40:244-6.
- 19 Cahill P, Papageorgiou A. Triadic communication in the primary care paediatric consultation: a review of the literature. *Br J Gen Pract* 2007;57:904-11.
- 20 Tates K, Meeuwesen L. Doctor-parent-child communication. A (re)view of the literature. *Soc Sci Med* 2001;52:839-51.
- 21 Janßen F. Psychosoziale Aspekte der Infertilitätsprophylaxe. *Klin Pädiatr* 2000;148:418.
- 22 Schover LR. Psychosocial aspects of infertility and decisions about reproduction in young cancer survivors. *Medical and Pediatric Oncology* 1999;33:53-59.
- 23 Hartmann JT, Albrecht C, Schmoll H-J, Kuczyk MA, Kollmannsberger C, Bokemeyer C. Long-term effects on sexual function and fertility after treatment of testicular cancer. *Br J Cancer* 1999;80:801.
- 24 Rendtorff R, Reinmuth S, Mueller A, Beyer M, Hohman C, Keil T, Wickmann L, Henze G, Borgmann A. Fertility after chemo- and radiotherapy in childhood and adolescence „FeCt“: Hormone- and sperm analyses. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53: 857.
- 25 Zynda A, Borgmann-Staudt A. Leukämie im Kindes- und Jugendalter. Studie zum Einfluss der Krankheit auf Schulabschluss und Elternschaft. *WIR, Klinik und Forschung – Die Zeitschrift der Deutschen Leukämie-Forschungshilfe e.V. und der Deutschen Kinderkrebsstiftung* 02/2013, DLFH. Abrufbar unter: (http://www.kinderkrebsstiftung.de/fileadmin/Redaktion/Zeitschrift_Wir/2013_2/Leukaemie_im_Kindes_und_Jugendalter.pdf),
- 26 Borgmann A, Rendtorff R, Reinmuth S: Fruchtbarkeit nach Krebstherapie in der Kinderonkologie. *WIR, Klinik und Forschung– Die Zeitschrift der Deutschen Leukämie-Forschungshilfe e.V. und der Deutschen Kinderkrebsstiftung* 4/10 DLFH,34-37. Abrufbar unter: http://www.kinderkrebsstiftung.de/fileadmin/Redaktion/Zeitschrift_Wir/2010_4/FruchtbarkeitNachKrebstherapie.pdf

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Anne Zynda, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Fertilität nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter, FeCt - Implementierungsstudie 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 beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Publikation 1

Zynda A, Reinmuth S, Pfitzer C, Hohmann C, Keil T, Borgmann-Staudt A.

Childhood Leukemia and its Impact on Graduation and Having Children: Results from a National Survey. Leuk Lymphoma. 2012; 53:2419-22. doi: 10.3109/10428194.2012.688965.

Anteil Anne Zynda:

Aufarbeitung der Daten; Erstellung einer Datenbank mit Kategorisierung der Studienteilnehmer; Statistische Mitauswertung und -interpretation der Daten; Erstellung des Manuskriptes inkl. Abbildungen; harmonische Integration der Beiträge der Mitautoren in den Textfluss; online-Einreichung des Manuskriptes; Überarbeitung des Manuskriptes nach Begutachtung im peer-review system; Korrektur der Druckfahne.

Publikation 2

Pfitzer C, Zynda A, Hohmann C, Keil T, Borgmann-Staudt A.

Educational Level of Childhood Brain Tumor Survivors: Results from a Nationwide Survey in Germany. Klin Padiatr. 2013;225:138-44. doi: 10.1055/s-0033-1341488. Epub 2013 Apr 18.

Anteil Anne Zynda:

Aufarbeitung der Daten; Teilhabe an der statistischen Interpretation der Daten; Teilhabe an der Überarbeitung des Manuskriptes; harmonische Integration der Beiträge der Mitautoren in den Textfluss; Teilnahme der online-Einreichung des Manuskriptes; Mitüberarbeitung des Manuskriptes nach Begutachtung im peer-review system.

Publikation 3

Koustenis E, Pfitzer C, Balcersek M, Reinmuth S, Zynda A, Stromberger C, Hohmann C, Keil T, Borgmann-Staudt A.

Impact of Cranial Irradiation and Brain Tumor Location on Fertility: a Survey. Die Auswirkung von Schädelbestrahlung und Hirntumorlokalisation auf die Fertilität. Klin Padiatr. 2013;225:320-4. doi: 10.1055/s-0033-1353206. Epub 2013 Oct 24.

Anteil Anne Zynda:

Teilhabe an der statistischen Interpretation der Daten; Teilhabe an der Überarbeitung des Manuskriptes; harmonische Integration der Beiträge der Mitautoren in den Textfluss; online-Einreichung des Manuskriptes; Überarbeitung des Manuskriptes nach Begutachtung im peer-review system; Korrektur der Druckfahne.

Doktorandin: Cand. Med. Anne Zynda

Ausgewählte Publikationen als Promotionsleistung

Publikation 1

Zynda A, Reinmuth S, Pfitzer C, Hohmann C, Keil T, Borgmann-Staudt A.
Childhood Leukemia and its Impact on Graduation and Having Children: Results
from a National Survey. *Leuk Lymphoma*. 2012; 53:2419-22.
<http://dx.doi.org/10.3109/10428194.2012.688965>

Ausgewählte Publikationen als Promotionsleistung

Publikation 2

Pfitzer C, Zynda A, Hohmann C, Keil T, Borgmann-Staudt A.
Educational Level of Childhood Brain Tumor Survivors: Results from a Nationwide
Survey in Germany. *Klin Padiatr.* 2013;225:138-44.
<http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1341488>

Ausgewählte Publikationen als Promotionsleistung

Publikation 3

Koustenis E, Pfitzer C, Balcerek M, Reinmuth S, Zynda A, Stromberger C,
Hohmann C, Keil T, Borgmann-Staudt A.
Impact of Cranial Irradiation and Brain Tumor Location on Fertility: a Survey. Die
Auswirkung von Schädelbestrahlung und Hirntumorlokalisierung auf die Fertilität.
Klin Padiatr. 2013;225:320-4.
<http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1353206>

Lebenslauf

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

Komplette Publikationsliste

Publikationen

Pfitzer C, Zynda A, Borgmann-Staudt A. Schulabschluss nach Hirntumorerkrankung im Kindesalter. WIR, Klinik und Forschung – Die Zeitschrift der Deutschen Leukämieforschungshilfe e.V. und der Deutschen Kinderkrebsstiftung. Eingereicht zur Publikation.

Koustenis E, Pfitzer C, Balcersek M, Reinmuth S, Zynda A, Stromberger C, Hohmann C, Keil T, Borgmann-Staudt A. Impact of Cranial Irradiation and Brain Tumor Location on Fertility. *Klin Padiatr.* 2013;225:320-324.

Pfitzer C, Zynda A, Hohmann C, Keil T, Borgmann-Staudt A. Educational Level of Childhood Brain Tumor Survivors: Results from a Nationwide Survey in Germany. *Klin Padiatr.* 2013;225:138-44.

Zynda A, Borgmann-Staudt A. Leukämie im Kindes- und Jugendalter. Studie zum Einfluss der Krankheit auf Schulabschluss und Elternschaft. WIR, Klinik und Forschung – Die Zeitschrift der Deutschen Leukämie-Forschungshilfe e.V. und der Deutschen Kinderkrebsstiftung 02/2013, DLFH

Zynda A, Reinmuth S, Pfitzer C, Hohmann C, Keil T, Borgmann-Staudt A. Childhood Leukemia and its Impact on Graduation and Having Children: Results from a National Survey. *Leuk Lymphoma.* 2012;53:2419-22.

Abstracts

Koustenis E, Pfitzer C, Balcersek M, Reinmuth S, Zynda A, Stromberger C, Hohmann C, Keil T, Borgmann-Staudt A. "Brain Tumor in Childhood: Impact of Cranial Irradiation and Tumor Location on Fertility", *Pediatric Blood and Cancer*, Volume 59, Issue 6. Pages 965-1152. Dezember 2012

Poster

44. Kongress der Internationalen Gesellschaft für pädiatrische Onkologie (SIOP), London, 5.-8. Oktober 2012

The Impact of Cranial Irradiation and Brain Tumor Location on Fertility. Koustenis E, Pfitzer C, Balcersek M, Reinmuth S, Zynda A, Stromberger C, Hohmann C, Keil T, Borgmann-Staudt A.

Wissenschaftlicher Kongress Berlin, Juni 2012

Childhood Leukemia and its Impact on Graduation and Having Children: Results from a National Survey. Zynda A, Reinmuth S, Pfitzer C, Hohmann C, Keil T, Borgmann-Staudt A.

Vorträge

6. Sitzung der Arbeitsgemeinschaft „Langzeitbeobachtung“ (AG LB) der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Hannover, Januar 2014. Vortrag Zynda A., Titel: „FeCt – Fertilität nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter – Interventionsstudie – Patientenaufklärung“

Konferenz „(Langzeit-)Nachsorge und Beratung“ der Deutschen Kinderkrebsstiftung, Mainz, Oktober 2013. Vortrag Zynda A., Titel: „FeCt – Fertilität nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter - Nachkommens-, Longitudinal- und Implementierungsstudie“

5. Berliner Kongress „Wissenschaftliches Arbeiten im Reformstudiengang“, Mai 2009
Vortrag Zynda A., Titel „ Wie ist das Outcome bei Nabelschnurumwicklung?“

Danksagung

Vor allem möchte ich mich bei meiner Doktormutter Frau PD Anja Borgmann-Staudt für die Ermöglichung dieser Promotion ganz herzlich bedanken. Danke für Dein Engagement und die bereichernden Jahre während meines Studiums.

Danken möchte ich auch meinen Mitdotorandinnen Magdalena Balcerek und Constanze Pfitzer für die nette Zusammenarbeit und schöne Arbeitsatmosphäre.

Zudem danke ich Frau Dipl.-Psych. Dagmar Rolle, die mir als ehemalige Chefin während meiner Tätigkeit als studentische Mitarbeiterin mit Ratschlägen und Hilfestellungen den Studienalltag und den Beginn meiner Promotionszeit ganz herzlich erleichtert hat.

Dank sagen möchte ich auch der universitären Forschungsförderung der Charité – Universitätsmedizin Berlin und der Berliner Krebsgesellschaft e.V. für die finanzielle Unterstützung meiner Promotion.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinen Eltern und bei meiner Schwester bedanken, die mich in der Zeit des Studiums sowie während der Promotion liebevoll unterstützt haben.

Ebenso möchte ich mich bei meinen Schwiegereltern in spe für ihre Unterstützung bei der Erstellung der Doktorarbeit bedanken. Sei es in Form von Kinderbetreuung oder sorgfältigem Korrekturlesen.

Mein letzter Dank gilt jedoch meinem lieben Partner und Papa unserer Tochter Greta. Danke Jannis für deine Unterstützung in allen Lebenslagen.