

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

DISSERTATION

**Tumor- und therapieassoziierte Neurotoxizität bei Kindern
und Jugendlichen mit Tumoren der hinteren Schädelgrube**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Stefan Mark Rückriegel

aus Büdingen

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. P. Hernáiz Driever
2. Prof. Dr. med. R.-D. Kortmann
3. Prof. Dr. med. M. Frühwald

Datum der Promotion: 16.05.2010

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	S. 4 - 14
Anteilerklärung.....	S. 15 - 16
Komplette Publikationsliste.....	S. 17 - 18
Selbstständigkeitserklärung.....	S. 19
Danksagung.....	S. 20

ZUSAMMENFASSUNG DER PUBLIKATIONSPROMOTION

Tumor- und therapieassoziierte Neurotoxizität bei Kindern und Jugendlichen mit Tumoren der hinteren Schädelgrube

von Stefan Rückriegel

Arbeitsgruppe Pädiatrische Neuroonkologie

Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt für Hämatologie und Onkologie

Charité-Universitätsmedizin Berlin

Zusammenfassung

Abstract

Die neurokognitiven und motorischen Langzeitfolgen bei der Behandlung von pädiatrischen Patienten mit Tumoren der hinteren Schädelgrube spielen beim Entwurf von Behandlungs- und Nachsorgekonzepten eine wichtige Rolle. Ziel der vorgestellten Arbeit war, das Ausmaß feinmotorischer, kognitiver und bildmorphologischer Veränderungen bei dieser Patientengruppe in Querschnittsstudien präziser als bisher zu quantifizieren. Dazu wurden 25 Patienten mit Medulloblastom (WHO IV, Therapie: Resektion, Chemo- und Strahlentherapie) und 16 Patienten mit pilozytischem Astrozytom der hinteren Schädelgrube (WHO I, Therapie: Resektion) unserer Klinik in der Nachsorge untersucht.

Die Erfassung der feinmotorischen Defizite erfolgte mittels eines digitalen Schreibtablets. Hierzu wurden vor dem Einsatz bei den Patienten erstmalig kinematische Kennwerte (Geschwindigkeit, Automatisierung, Variabilität, Druck) zur normalen Entwicklung von Zeichen- und Schreibbewegungen bei 184 gesunden Kindern und Jugendlichen im Alter von 6-18 Jahren untersucht. Im Weiteren wurde der Schweregrad ataktischer Symptome und die Intelligenz mittels der etablierten Messmethoden „International Cooperative Ataxia Rating Scale“ und „Hamburg Wechsler Intelligenztest“ bestimmt. Bildmorphologisch wurden mithilfe von Diffusionstensor-Kernspintomografie gewonnene Bilder voxel-basiert analysiert. Diese Bilder gaben die fraktionelle Anisotropie als Maß gestörter Diffusionsbarrieren der weißen Substanz wieder.

Bei der Untersuchung der feinmotorischen Funktionen der gesunden Kontrollgruppe zeigte sich eine starke Abhängigkeit der kinematischen Parameter vom Alter. Bei beiden Patientengruppen waren die komplexen Schreibbewegungen im Vergleich zu Kontrollpersonen beeinträchtigt, während simple, repetitive Zeichenbewegungen nur bei Patienten mit Medulloblastom schlechter ausgeführt wurden. Die Ataxie war ebenfalls bei Patienten mit Medulloblastom stärker ausgeprägt. Ein hoher Grad an Ataxie und ein niedriger Intelligenz-Quotient waren mit Einbußen von feinmotorischen Funktionen assoziiert. Die bildmorphologische Analyse zeigte zahlreiche Cluster signifikant verminderter fraktioneller Anisotropie, die bei beiden Patientengruppen sowohl zerebellär als auch supratentoriell lokalisiert, bei Patienten mit Medulloblastom jedoch ausgedehnter waren. Mögliche Pathomechanismen, die zur beobachteten supratentoriellen Schädigungen bei Patienten mit pilozytischem Astrozytom führen, schließen den toxischen Effekt eines Hydrocephalus internus auf die periventrikuläre weiße Substanz und eine transsynaptisch vermittelte Axondegeneration ein.

Diese Untersuchungen unterstrichen die Bedeutung der Langzeitfolgen durch den Tumor und die Operation. Die prospektive Evaluierung kinematischer Parameter und mit Diffusionstensor-Kernspintomografie dargestellter Veränderungen wird möglicherweise einen Hinweis auf die Dynamik der Schädigungsmuster bei Patienten mit Tumoren der hinteren Schädelgrube geben.

1. Einleitung

Die Mortalität bei Kindern und Jugendlichen mit Tumoren der hinteren Schädelgrube konnte erfreulicherweise in den letzten Jahrzehnten entscheidend reduziert werden. Durch diesen Erfolg nahm die Bedeutung der Morbidität bei immer mehr Überlebenden zu. Die Patienten leiden unter erheblichen tumor- und therapieassoziierten Spätfolgen. Die Spätfolgen zeigen sich einerseits in motorischen Dysfunktionen, andererseits in kognitiven und affektiven Defiziten. Patienten mit hochmalignen Tumoren wie dem Medulloblastom (MB), die neben der Resektion eine Chemo- und Strahlentherapie erhielten, sind von diesen Spätfolgen stärker betroffen als Patienten mit niedriggradigen Tumoren wie dem pilozytischem Astrozytom (PA). Eine exakte Darstellung der Schädigungen ist aus drei Gründen wichtig:

1. Eine optimale und individuelle Planung der Rehabilitation und Förderung aller defizitärer Bereiche setzt die genaue Kenntnis und die fortlaufende Kontrolle der Art und des Ausmaßes der Störungen voraus.
2. Nicht jeder Grad an therapieassoziierter Neurotoxizität ist tolerierbar. Als Illustration sei der Verzicht auf die Strahlentherapie der aktuellen Protokolle zur Behandlung des MB bei Kindern unter vier Jahren erwähnt, da die Vulnerabilität des frühkindlichen ZNS gegenüber der Bestrahlung unangemessen hoch ist. Die Entscheidungen zukünftiger Therapieprotokolle, welcher Grad der therapieassozierten Toxizität tolerierbar ist, muss sich auf eine spezifische Evaluierung und individuelle Prognose der zu erwartenden Schädigungen gründen können.
3. Der technische Fortschritt der Strahlentherapie macht die Schonung bzw. Mehrbelastung spezifischer Hirnregionen möglich. Um diese Möglichkeiten nutzen zu können, müssen Verteilungsmuster lokalisierter ZNS-Schädigungen durch die Strahlentherapie und ihre Bedeutung für funktionelle Defizite besser aufgeklärt werden.

2. Zielstellung

Ziel der vorliegenden Studie war, die Spätfolgen einer Tumorerkrankung der hinteren Schädelgrube bei Kindern und Jugendlichen sowohl funktionell als auch bildmorphologisch spezifisch zu charakterisieren. Im Folgenden wird auf die spezifischen Zielstellungen der einzelnen drei Publikationen, die diese Promotion beinhaltet, eingegangen.

Zielstellung der Publikation “Influence of age and movement complexity on kinematic hand movement parameters in childhood and adolescence”

Es war zunächst notwendig, die normale Reifung feinmotorischer Fähigkeiten bei gesunden Kindern und Jugendlichen zu untersuchen. Nur so konnten die Veränderungen der Feinmotorik bei Patienten mit Tumoren der hinteren Schädelgrube in der Dynamik ihrer altersabhängigen Entwicklung verstanden und interpretiert werden. Das Ziel dieser Studie war, die normale Entwicklung kinematischer Kennwerte von feinmotorischen Bewegungen sowie den Einfluss

von Geschlecht, Lateralisierung der Händigkeit und des außerschulischen Trainings der Feinmotorik zu beschreiben.

Zielstellung der Publikation “Loss of Fine Motor Function Correlates With Ataxia and Decline of Cognition in Cerebellar Tumor Survivors”

Mithilfe dieser Vergleichswerte stellten wir uns das Ziel einer exakten Darstellung von Störungen der Automatisierung, Geschwindigkeit, Variabilität und des Auflagedrucks bei Schreib- und Malbewegungen, der Ataxie und der Intelligenz beider Patientengruppen. Überdies überprüften wir die Hypothesen, dass diese funktionellen Störungen bei Patienten mit MB stärker ausgeprägt sind als bei Patienten mit PA und dass das Ausmaß feinmotorischer Störungen mit Einbußen der Intelligenz und dem Grad der Ataxie korrelieren.

Zielstellung der Publikation “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”

Im bildmorphologischen Vergleich der weißen Substanz der Patientengruppen mit altersentsprechenden Kontrollgruppen wurde die Hypothese einer Abnahme der FA, die bei Patienten mit MB stärker ausfällt als bei Patienten mit PA, überprüft.

3. Methoden

Funktionelle Charakterisierung der Spätfolgen

Um die Veränderungen der Feinmotorik bei Patienten mit Tumoren der hinteren Schädelgrube in der Dynamik ihrer altersabhängigen Entwicklung zu verstehen, war es zunächst notwendig, die normale Reifung feinmotorischer Fähigkeiten bei gesunden Kindern und Jugendlichen zu untersuchen. Hierzu wurden feinmotorische Bewegungen von 184 Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 – 18 Jahren durch eine Analyse kinematischer Parameter untersucht, die mithilfe des digitalen Schreibtablets „WACOM IV“ und des Programms „CSWin 1.2“ ermittelt wurden ¹. Mit derselben Methodik wurden anschließend 25 Patienten mit MB und 16 Patienten mit PA untersucht. Neben der spezifischen Evaluierung der Feinmotorik wurden bei den Patienten weitere Bewegungsstörungen untersucht, indem das Ausmaß zahlreicher Symptome der Ataxie mithilfe der „International Cooperative Ataxia Rating Scale“ (ICARS) bewertet wurde ².

Kognitive Funktionen der Patienten wurden mithilfe des Hamburg-Wechsler-Intelligenz Tests (HAWIK) dargestellt.

Bildmorphologische Charakterisierung der Spätfolgen

In der vorliegenden Studie wurde das bildgebende Verfahren Diffusionstensor-Kernspintomographie (diffusion tensor imaging, DTI) angewandt, um die Integrität zerebellärer

und supratentorieller Bahnen zu beurteilen. Die Messungen der Diffusionstensor-Kernspintomografie wurden mit dem Kernspintomografen Signa 3 T, der mit einer 8-Kanal-Kopfspule (Excite Technologie, GE Healthcare, Milwaukee, USA) ausgestattet ist, durchgeführt. Die Rohdaten wurden mithilfe des Programms „mricro“ in die Datenformate von „fMRI Brain Software Library“ (FSL, ³) konvertiert und eine voxelbasierten Analyse mithilfe der Anwendung tract-based spatial statistics (TBSS) durchgeführt ⁴.

4. Ergebnisse

4.1 Entwicklung der Feinmotorik bei gesunden Kindern

4.1.1 Einfluss des Alters

Kinematische Parameter aller vier Bewegungsdomänen korrelierten signifikant (Pearson's Correlation, $p < 0,05$) mit dem Alter. Der Vergleich verschiedener Modelle der Kurvenanpassung (linear, quadratisch, logarithmisch und kubisch) zeigte in der Regressionsanalyse, dass die kubischen Modelle die höchsten r^2 -Werte für jeden kinematischen Parameter und Aufgabe ergaben. Die Regressionskurven stabilisierten sich bei unterschiedlichem Alter. So war die Reifung der wichtigen Bewegungsdomäne Geschwindigkeit in der Aufgabe Kreise Zeichnen bereits mit 11 Jahren beendet, während sie beim Sätze Schreiben bis zu einem Alter von 17 Jahren anhielt (siehe Tab.1).

4.1.2 Einfluss von Geschlecht, feinmotorische Aktivität und Lateralisierung

Die Geschwindigkeit beim Kreise Zeichnen war der einzige Parameter, der sich nach Bonferroni-Korrektur ($p < 0,0125$) signifikant zwischen Jungen und Mädchen unterschied. Die mittlere Frequenz betrug für Jungen 3,39 Hz (95% Konfidenzintervall: 3,21; 3,57) und für Mädchen 3,06 Hz (95% Konfidenzintervall: 2,89; 3,23). Die feinmotorische Aktivität wies keinen signifikanten Einfluss auf die kinematischen Parameter auf. Im alterskorrigierten Modell hatte auch das Ausmaß der Händigkeit auf die kinematischen Parameter keinen Einfluss. Allerdings korrelierte das Alter signifikant mit dem Ausmaß der Händigkeit (Pearson's Korrelation: $r = 0,28$, $p < 0,001$). Mit dem Alter nahm die Lateralisierung zu.

4.2 Feinmotorik und deren Assoziation mit IQ und Ataxie bei den Patientengruppen

Für beide Patientengruppen wurden sowohl altersentsprechende Kontrollgruppen gebildet als auch altersentsprechende z-scores der kinematischen Parameter der Patienten mithilfe der Normwerte der gesamten gesunden Kontrollgruppe gebildet. Die Bewegungen der Patienten mit MB waren sowohl in der simplen als auch in der komplexen Aufgabe im Vergleich mit der Kontrollgruppe signifikant verändert. Die Bewegungen der Patienten mit PA dagegen zeigten

nur bei der komplexen Aufgabe signifikante Verschlechterungen in der Bewegungsdomäne Geschwindigkeit ($p = 0.019$) und Automatisierung ($p = 0.041$).

Der mediane ICARS-Score betrug 17 (Interquartilabstand: 32) bei Patienten mit MB und 9 (Interquartilabstand: 10) bei Patienten mit PA. Der ICARS-Score korrelierte signifikant mit den z-scores aller kinematischer Parameter außer Druck in der Aufgabe Kreise Zeichnen. In der Schreib-Aufgabe korrelierten die z-scores von Geschwindigkeit und Automatisierung signifikant mit dem ICARS-Score. Der mediane Intelligenz-Quotient betrug 91 (Interquartilabstand: 25) bei Patienten mit MB und 105 (Interquartilabstand: 17) bei Patienten mit PA. Er korrelierte signifikant mit den z-scores für Geschwindigkeit und Automatisierung der Aufgabe Kreise Zeichnen und der Schreibaufgabe.

4.3 Ergebnisse der bildmorphologischen DTI-TBSS Untersuchung

Der gepaarte Vergleich der Gruppen zwischen Patienten mit MB und der altersentsprechenden Kontrollgruppe zeigte zahlreiche Cluster signifikant verminderter FA. Diese Cluster waren hauptsächlich in zerebellären Mittellinienstrukturen, in den Frontallappen und im Corpus Callosum lokalisiert. Beim Vergleich zwischen Patienten mit PA und der altersentsprechenden Kontrollgruppe zeigten sich Cluster signifikant verminderter FA ($p < 0.05$) sowohl im Zerebellum als auch in supratentoriellen Regionen. Supratentorielle Cluster waren in den Frontallappen, dem Corpus Callosum und in der Corona radiata lokalisiert. Beim ungepaarten Vergleich der beiden Patientengruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied der FA zwischen den beiden Gruppen.

Das Ausmaß der Voxel signifikant verminderter FA im gesamten Skelett der Bahnen betrug 3909 mm^3 ($1 \text{ mm}^3 = 1 \text{ voxel}$) bei Patienten mit MB und 2412 mm^3 bei Patienten mit PA. Bei der ausschließlichen Betrachtung supratentorieller FA betrug das Ausmaß 2555 mm^3 bei Patienten mit MB und 1721 mm^3 bei Patienten mit PA. Es zeigte sich also ein um den Faktor von 1,48 größeres Volumen veränderter Trakte bei Patienten mit MB.

5. Diskussion

5.1 Entwicklung von Feinmotorik bei gesunden Kindern

Beeinträchtigungen feinmotorischer Fähigkeiten spielen gerade bei Kindern und Jugendlichen eine herausragende Rolle, da sich feinmotorische Funktionen in diesem Altersabschnitt in ihrer Entwicklung befinden. Insbesondere Zeichnen und Schreiben ist entscheidend für die schulische Ausbildung, die Selbstständigkeit im Alltag und die allgemeine Entwicklung des Menschen. Die erhobenen Normwerte für die Entwicklung der Feinmotorik ermöglicht nicht nur die Interpretation von Bewegungsstörungen bei pädiatrischen Patienten mit Tumoren des ZNS, sondern auch bei einer Vielfalt weiterer neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen. Die

Analyse der mittels digitalem Schreibtablett erworbenen kinematischen Daten wies eine ausgeprägte Altersabhängigkeit nach. Jede der vier Bewegungsdomänen Automatisierung, Geschwindigkeit, Variabilität und Druck waren wesentliches Substrat der motorischen Entwicklung.

Wie vermutet nahm die Geschwindigkeit mit dem Alter im Sinne einer Steigerung der Frequenz der Strichbewegungen zu. Diese Befunde stimmen mit den Ergebnissen anderer Studien, die eine positive Korrelation des Alters mit der Geschwindigkeit bei einfachen wiederholenden Schreibaufgaben nachwiesen, überein^{5,6}.

Die vorliegende Studie ist die erste, die sich mit der Ausreifung der Handbewegungen beim Zeichnen und Schreiben befasst. Hierzu erfolgte eine Kurvenanpassung durch die Regressionsanalyse der kinematischen Parameter. In der Regel befand sich nur die erste Phase der kubischen Funktion innerhalb des Messbereichs. Die schnelle Steigungsphase, die in der Folge ein Plateau erreicht, stellt am ehesten plausibel den Reifungsprozess der Handbewegungen dar. Wir nahmen an, dass der Zeitpunkt des Beginns der Plateauphase dem Alter der Abschluss der Reifung entspricht. Die Alterszeitpunkte der abgeschlossenen Reifung unterschieden sich bezüglich der Aufgaben (Kreise und Sätze) sowie der kinematischen Parameter. Die Geschwindigkeit war die erste Bewegungsdomäne die beim „Kreise Zeichnen“ bereits mit 11 Jahren ausgereift war, während sie bei „Schreiben eines Satzes“ erst mit dem 17. Lebensjahr ein Plateau erlangte. Die Geschwindigkeitszunahme der Handschrift nach dem 11. Lebensjahr ist somit wahrscheinlich überwiegend einer verbesserten Bewegungsplanung einer komplexen Folge von Linien und Schleifen zuzuordnen, die schneller und effizienter simultan zur Ausführung erfolgt.

5.2 Motorische und kognitive Schädigungen der Patientengruppen

5.2.1 Verschlechterung der feinmotorischen Fähigkeiten

Bei Patienten mit MB waren die kinematischen Parameter sowohl bei der simplen Aufgabe „Kreise Zeichnen“ als auch bei der komplexen Aufgabe „Schreiben“ verschlechtert. Interessanterweise zeigten im Gegensatz dazu die Bewegungen von Patienten mit PA normale kinematische Parameter beim „Kreise Zeichnen“. Erst bei der komplexen Aufgabe „Schreiben“ zeigten sich auch in dieser Patientengruppe Verschlechterungen in den Parametern der Geschwindigkeit und Automatisierung. Wir konnten nachweisen, dass komplexe feinmotorische Funktionen von Patienten mit PA immer noch Jahre nach Beendigung der Therapie beeinträchtigt sind. Für die Beobachtung dieses Unterschiedes zwischen den Patientengruppen gibt es zwei hoch wahrscheinliche Erklärungen: Zum einen trägt die adjuvante Therapie bei Patienten mit MB zum Verlust von feinmotorischen Fähigkeiten bei. Zum anderen ist der fokale zerebelläre Schaden bei Patienten mit MB stärker ausgeprägt als bei Patienten mit PA.

Wie in anderen Studien berichtet wurde, stellen Symptome der Ataxie wichtige motorische Defizite in beiden Patientengruppen dar^{7,8}. Patienten mit MB der vorliegenden Studie zeigten deutlich höhere Werte bei der Bewertung mithilfe des ICARS als Patienten mit PA. Die Autoren beider früherer Studien schlussfolgerten, dass der Effekt der adjuvanten Therapie weniger entscheidend als die Schädigung der tiefen Kleinhirnkerne waren. Auf der anderen Seite unterstrichen Studien, die stärkere neuropsychologische Beeinträchtigungen bei Patienten mit MB als bei Patienten mit PA nachwiesen, die Bedeutung der adjuvanten Therapie für die kognitiven Spätfolgen. Trotz der unterschiedlichen biologischen Aspekte der Tumoren wie Wachstumsverhalten und exakte Tumorage nehmen wir an, dass die adjuvante Chemo- und Strahlentherapie ebenfalls einen wichtigen Beitrag zu dem beobachteten Unterschied in den kinematischen Parametern und Ausmaß der Ataxie zwischen beiden Patientengruppen leistet. Allerdings limitierte uns das Design einer Querschnittsstudie der vorliegenden Untersuchung auf die Analyse der langfristigen Spätfolgen nach der Applikation aller neurotoxischen Faktoren. Ein Vergleich der motorischen Funktionen der Patienten direkt nach der Resektion würde wertvolle Informationen über den Einfluss der unterschiedlichen neurotoxischen Faktoren liefern.

5.2.2 Assoziation der feinmotorischen Funktionen mit allgemeiner Ataxie und IQ

Der ICARS-Score war stark mit den meisten kinematischen Parametern assoziiert. Diese Assoziation bestätigt, dass die quantitative Messung der kinematischen Parameter eine robuste Prozedur ist. Offensichtliche Vorteile der Messung von kinematischen Parametern gegenüber dem ICARS ist die hohe Objektivität durch eine computerisierte Analyse der Bewegungen und die hohe Differenzierungsmöglichkeit unterschiedlicher Bewegungseigenschaften.

Mehrere Untersuchungsreihen belegen, dass Patienten mit Tumoren der hinteren Schädelgrube nach der Therapie eine signifikante Verschlechterung ihrer kognitiven Funktionen erleiden. Als akute Schädigung entwickeln wenige Patienten nach einer infratentoriellen Operation ein sogenanntes Posterior-Fossa-Syndrom. Dies ist charakterisiert durch einen Mutismus, der ein bis vier Tage nach der Operation auftritt. Die Wiedererlangung der Sprache gelingt in der Regel schrittweise über Monate. Langfristig zeigen sich bei vielen Patienten mit Tumoren der hinteren Schädelgrube verminderte IQ-Werte, Defizite in der Aufmerksamkeit, im Erinnerungsvermögen, in der visuell-motorischen Integration, Wortfindungsstörungen und Verhaltensauffälligkeiten⁹.

Ein Teil dieser Defizite wird zusammengefasst als zerebellär kognitiv-affektives Syndrom bezeichnet. Dennoch stellt die motorische Beeinträchtigung nach wie vor eine wichtige Erschwerung für die korrekte Beurteilung kognitiver Funktionen dar. Die vorliegende Studie konnte eine signifikante Assoziation des IQs mit feinmotorischen Funktionen nachweisen. Eine spezifische Evaluierung der feinmotorischen Fähigkeiten ist also notwendig, wenn

neuropsychologische Instrumente mit motorischen Komponenten zum Einsatz kommen, um mögliche motorischer Einflussfaktoren aufzudecken.

5.3 Bildmorphologischen Veränderungen der Patientengruppe

Konventionelle kernspintomographische Untersuchungen können einige langfristige Veränderungen des ZNS-Gewebes wie lokale Tumorschädigungen, Hirnatrophie oder Leukenzephalopathie darstellen. In jüngster Zeit wurden sensitivere Methoden entwickelt, um subtile Schäden des zentralnervösen Gewebes zu quantifizieren. Volumetrische Untersuchungen zeigten eine Abhängigkeit zwischen neurokognitiven Funktionen und einer Atrophie der weißen und grauen Substanz¹⁰. Kürzlich wurde der Wert von DTI für die Darstellung struktureller Veränderungen bei Patienten mit MB von zwei unterschiedlichen Arbeitsgruppen aufgezeigt, die eine Verminderung der fraktionellen Anisotropie (FA) und eine Assoziation zwischen der Verminderung der FA und einem verminderten Intelligenz-Quotienten bei diesen Patienten nachgewiesen haben^{11, 12}. Die nachgewiesene Verminderung der FA der weißen Substanz bei Patienten mit MB wurde hauptsächlich auf die Bestrahlung des ZNS und die Chemotherapie zurückgeführt. Die vorliegende Studie wies zahlreiche Cluster verminderter FA in zerebellären und supratentoriellen Bahnen bei Patienten mit MB nach. Die Notwendigkeit der räumlichen Normalisierung der individuellen Bilder hat einen negativen Einfluss auf die Reliabilität der Ergebnisse, insbesondere des infratentoriellen Bereichs, da dort durch Tumor und Resektion große Verschiebungen der Bahnen möglich sind. Trotz dieser Schwierigkeit ist die Lokalisierung der Cluster verminderter FA bei Patienten mit MB in Übereinstimmung mit der häufigen Tumorlokalisierung des MBs in den Strukturen der zerebellären Mittellinie. Entsprechend finden sich bei Patienten mit PA mehr Cluster in den Kleinhirnhemisphären, da das PA vermehrt lateral im Kleinhirn lokalisiert ist. Die infratentoriellen Cluster geben also die Lage der Tumoren korrekt wieder.

Die Normalisierung des supratentoriellen Bereichs ist nicht durch große Gewebsverschiebungen erschwert und kann deshalb als verlässlicher angesehen werden. Es wurden lediglich geringe Veränderungen durch neuartige volumetrische Messmethoden bei Patienten mit MB beobachtet¹⁰. Deshalb kann die supratentorielle Verminderung der FA als echte Schädigung der Diffusionsbarrieren in den entsprechenden Bahnen interpretiert werden. Der Nachweis verminderter FA im supratentoriellen Bereich bei Patienten mit MB bestätigt frühere Studien zweier Forschungsgruppen^{11, 12}.

Dies ist die erste Diffusionstensor-basierte Untersuchung, die langfristige Veränderungen der normal erscheinenden weißen Substanz bei Hirntumor-Patienten, die keine Strahlentherapie erhielten, untersucht. Es wurden Cluster verminderter FA sowohl im zerebellären als auch im supratentoriellen Bereich nachgewiesen. Der Nachweis supratentorieller Cluster ist höchst bemerkenswert, da zum einen Tumorwachstum und Operation auf zerebelläres Gewebe

beschränkt blieb und zum anderen keine weiteren systemisch oder supratentoriell wirkenden neurotoxischen Faktoren eingesetzt wurden. Auch zeigten sich im direkten Vergleich der beiden Patientengruppen keine signifikanten Unterschiede der FA. Dies entspricht dem Nachweis ähnlicher Muster kognitiver Defizite beider Patientengruppen ¹³.

Die Verminderung supratentorieller FA könnte zum einen durch einen initial erhöhten intraventrikulären Druck, der zu einem Hydrocephalus internus führt, verursacht worden sein. Der erhöhte Druck könnte eine schlechtere Perfusion und ein Ödem in der periventrikulären weißen Substanz hervorgerufen haben, was zu ihrer langfristigen Schädigung führt. Zum anderen können neuronale Projektionen vom Kleinhirn ausgehend in das Großhirn beim fokalen Schaden des zerebellären Gewebes beeinträchtigt worden sein. Neuronale Netzwerke, die in kognitiven Prozessen beteiligt sind, beinhalten zerebelläre und frontale Strukturen, während motorische Prozesse in zerebellären und parietalen Strukturen vermittelt werden. Die Schädigung der zerebellären Anteile dieser Netzwerke könnte also möglicherweise zu einer supratentoriellen axonalen Degeneration und dadurch zu einer Verminderung der FA, besonders in frontalen und parietalen Strukturen, führen. Diese geschädigten Netzwerke könnten somit ein anatomisches Korrelat zu den kognitiven Beeinträchtigungen bei Patienten mit PA (zerebellär kognitiv affektives Syndrom) darstellen. Die Mechanismen, die zu einer verminderten supratentoriellen FA bei Patienten mit PA führen, sind bei Patienten mit MB ebenfalls vorhanden. Deshalb widersprechen wir der Annahme, dass die verminderte FA bei Patienten mit MB ausschließlich auf die adjuvante Therapie zurückzuführen ist. Die Anzahl supratentorieller Voxel mit verminderter FA ist jedoch bei Patienten mit MB deutlich höher. Dies zeigt, dass die adjuvante Therapie dennoch eine wichtige Rolle bei der Vermittlung von Neurotoxizität bei Patienten mit MB spielt.

Literaturverzeichnis

1. Marquardt C, Mai N. A computational procedure for movement analysis in handwriting. *J Neurosci Methods* 1994;52(1):39-45.
2. Trouillas P, Takayanagi T, Hallett M, et al. 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.
3. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage* 2004;23 Suppl 1:S208-19.

4. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, et al. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage* 2006;31(4):1487-505.
5. Blank R, Miller V, von Voss H, von Kries R. Effects of age on distally and proximally generated drawing movements: a kinematic analysis of school children and adults. *Dev Med Child Neurol* 1999;41(9):592-6.
6. van Mier H. Developmental differences in drawing performance of the dominant and non-dominant hand in right-handed boys and girls. *Hum Mov Sci* 2006;25(4-5):657-77.
7. 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.
8. Schoch B, Konczak J, Dimitrova A, Gizewski ER, Wieland R, Timmann D. Impact of surgery and adjuvant therapy on balance function in children and adolescents with cerebellar tumors. *Neuropediatrics* 2006;37(6):350-8.
9. Bull KS, Spoudeas HA, Yadegarfar G, Kennedy CR. Reduction of health status 7 years after addition of chemotherapy to craniospinal irradiation for medulloblastoma: a follow-up study in PNET 3 trial survivors on behalf of the CCLG (formerly UKCCSG). *J Clin Oncol* 2007;25(27):4239-45.
10. Reddick WE, Shan ZY, Glass JO, et al. Smaller white-matter volumes are associated with larger deficits in attention and learning among long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2006;106(4):941-9.
11. Qiu D, Kwong DL, Chan GC, Leung LH, Khong PL. Diffusion tensor magnetic resonance imaging finding of discrepant fractional anisotropy between the frontal and parietal lobes after whole-brain irradiation in childhood medulloblastoma survivors: reflection of regional white matter radiosensitivity? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(3):846-51.
12. Mabbott DJ, Noseworthy MD, Bouffet E, Rockel C, Laughlin S. Diffusion tensor imaging of white matter after cranial radiation in children for medulloblastoma: correlation with IQ. *Neuro Oncol* 2006;8(3):244-52.
13. Ronning C, Sundet K, Due-Tonnessen B, Lundar T, Helseth E. Persistent cognitive dysfunction secondary to cerebellar injury in patients treated for posterior fossa tumors in childhood. *Pediatr Neurosurg* 2005;41(1):15-21.

Anteilserklärung

Stefan Rückriegel hatte folgenden Anteil an den vorgelegten Publikationen:

Publikation 1:

Autoren: Stefan Mark Rueckriegel, Friederike Blankenburg, Roland Burghardt, Stefan Ehrlich, Günter Henze, Roland Mergl, Pablo Hernáiz Driever
 Titel: Influence of age and movement complexity on kinematic hand movement parameters in childhood and adolescence
 Zeitschrift: International Journal of Developmental Neuroscience,
 Erscheinungsjahr: 2008

50 Prozent

Beitrag im Einzelnen:

Konzept & Fragestellung: Das Konzept wurde in Absprache mit RB, FB und PHD erstellt.

Studiendesign: siehe Konzept

Erhebung der Daten: Selbständig in Kooperation mit FB und RB.

Verarbeitung der Daten: Selbständig in Kooperation mit RB und SE Statistische

Analyse: Selbständig in Kooperation mit RB und SE

Erstellen der Publikation: Selbständig in Kooperation mit PHD sowie RB, RM

Publikation 2:

Autoren: Stefan Mark Rueckriegel, Friederike Blankenburg, Günter Henze, Herrmann Baqué, Pablo Hernáiz Driever
 Titel: Loss of Fine Motor Function Correlates With Ataxia and Decline of Cognition in Cerebellar Tumor Survivors
 Zeitschrift: Pediatric Blood and Cancer
 Erscheinungsjahr: 2009

50 Prozent

Beitrag im Einzelnen:

Konzept & Fragestellung: In Kooperation mit PHD und FB

Studiendesign: wie Konzept

Erhebung der Daten: Selbständig in Kooperation mit FB

Verarbeitung der Daten: Selbständig in Kooperation mit HB

Statistische Analyse: Selbständig in Kooperation mit PHD

Erstellen der Publikation: Selbständig in Kooperation mit PHD

Publikation 3:

Autoren: Stefan Mark Rueckriegel, Pablo Hernáiz Driever, Friederike Blankenburg, Lutz Lüdemann, Günter Henze, Harald Bruhn
 Titel: 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

Zeitschrift: International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics,
Erscheinungsjahr: 2009

25 Prozent

Beitrag im Einzelnen:

Konzept & Fragestellung: Selbständig in Kooperation mit PHD, FB und HB

Studiendesign: Selbständig in Kooperation mit PHD und HB

Erhebung der Daten: Selbständig in Kooperation mit HB

Verarbeitung der Daten: Selbständig in Kooperation mit HB und LL

Statistische Analyse: Selbständig in Kooperation mit PHD, HB und LL

Erstellen der Publikation: Selbständig in Kooperation mit PHD, HB und LL

Komplette Publikationsliste

Publizierte wissenschaftliche Originalarbeiten

Stefan Mark Rueckriegel, Friederike Blankenburg, Roland Burghardt, Stefan Ehrlich, Günter Henze, Roland Mergl, Pablo Hernáiz Driever: Influence of age and movement complexity on kinematic hand movement parameters in childhood and adolescence, *International Journal of Developmental Neuroscience* 2008; 26(7): 655-663

Stefan Mark Rueckriegel, Pablo Hernáiz Driever, Friederike Blankenburg, Lutz Lüdemann, Günter Henze, Harald Bruhn: Diffusion tensor imaging reveals supratentorial damage of white matter in CNS irradiated and non-irradiated survivors of posterior fossa tumors, *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2009, in press

Stefan Mark Rueckriegel, Friederike Blankenburg, Günter Henze, Pablo Hernáiz Driever: Loss of fine motor function is an important long-term deficit of pediatric posterior fossa tumor survivors, *Pediatric Blood and Cancer* 2009, in press

Publizierte Abstracts

Rueckriegel SM, Blankenburg F, Henze G, Bruhn H, Hernáiz Driever P: Fractional Anisotropy correlates with functional outcome of posterior fossa tumor patients, *Proceedings, 40th Congress of the International Society of Paediatric Oncology, Berlin (2008)*

Rueckriegel SM, Kitzig F, Henze G, Hernáiz Driever P: Diadochokinesis and handwriting movements of pediatric survivors of a posterior fossa tumor, *Neurooncology* 10: 431 (2008)

Rueckriegel SM, Kitzig F, Henze G, Bruhn H, Hernáiz Driever P: Novel magnetic resonance techniques detect neurotoxicity profiles in pediatric posterior fossa tumor patients, *Journal of Neurooncology* 10: 471 (2008)

Rueckriegel SM, Burghardt R, Ehrlich S, Blankenburg F, Henze G, Hernáiz Driever P: Development of kinematic properties of drawing and handwriting movements in healthy children and adolescents, *Neuropediatrics* 30: 91 (2008)

Rueckriegel SM, Blankenburg F, Henze G, Hernáiz Driever P: Evaluation of diadochokinesis and handwriting movements of pediatric posterior fossa tumor survivors, *Neuropediatrics* 30: 61 (2008)

Rueckriegel S, Kitzig F, Henze G, Hernáiz Driever P, Bruhn H: Neurotoxicity associated with pediatric brain tumors revealed by novel magnetic resonance techniques, *European Journal of Pediatrics* 167: 363 (2008)

Rueckriegel S, Blankenburg F, Henze G, Bruhn H, Hernáiz Driever P: Cerebro-spinal irradiation in pediatric posterior fossa tumor patients causes permanent alterations of neural metabolite concentrations as detected by single-voxel MR proton spectroscopy, *Neuro-Oncology* 9:589 (2007)

Rueckriegel S, Blankenburg F, Henze G, Bruhn H, Hernáiz Driever P:

Long-term neurotoxicity of therapy in pediatric posterior fossa tumor survivors detected by diffusion tensor imaging: a comparison of analytic approaches based on regions of interest and voxel-based morphometry, *Neuro-Oncology* 9:589 (2007)

Rueckriegel SM, Kitzig F, Henze G, Hernáiz Driever P, Bruhn H:
Cerebro-spinal irradiation in pediatric posterior fossa tumor patients causes permanent alteration of neural metabolite concentrations detected by Single Voxel MR Proton Spectroscopy, *European Journal of Medical Research* 12/IV: 105 (2007)

Rueckriegel SM, Kitzig F, Henze G, Bruhn H, Hernáiz Driever P:
Long-Term Neurotoxicity of Posterior Fossa Tumors and Therapy detected by Diffusion Tensor Imaging and H-1 MR Spectroscopy, *Klinische Pädiatrie* (3, 2007)

Rueckriegel S, Kitzig F, Henze G, Hernáiz-Driever P, Bruhn H:
Long-term neurotoxicity of pediatric brain tumors and therapy as detected by Diffusion Tensor Imaging and H-1 MR Spectroscopy, online-publication:
www.medicin.unituebingen.de/kinder/veranstaltungen/abteilung-3/esmrn_2007/Abstract-Book.pdf

Rueckriegel S, Kitzig F, Henze G, Bruhn H, Hernáiz Driever P:
Effect of Pediatric Brain Tumor and Therapy on Fractional Anisotropy and Metabolite Concentration in CNS White Matter, *Monatszeitschrift Kinderheilkunde* 155: 398 (2007)

Rueckriegel S, Kitzig F, Henze G, Hernáiz-Driever P, Bruhn H:
Investigation of Long-Term Neurotoxicity of Irradiation and Chemotherapy by Diffusion Tensor Imaging and H-1 MR Spectroscopy: A Comparison of Pediatric Medulloblastoma and Pilocytic Astrocytoma Patients, 2007 Proceedings Joint Annual Meeting of International Society for Magnetic Resonance in Medicine

Rueckriegel SM, Kitzig F, Henze G, Bruhn H, Hernáiz Driever P:
Long-Term Neurotoxicity of Pediatric Brain Tumors and Therapy detected by Diffusion Tensor Imaging and MR Proton Spectroscopy, *Proceedings 16th Arbeitstagung Experimentelle Neuroonkologie* (2007)

Selbstständigkeitserklärung

„Ich, Stefan Rückriegel, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Tumor- und therapieassoziierte Neurotoxizität bei Kindern und Jugendlichen mit Tumoren der hinteren Schädelgrube“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei allen bedanken, die meine wissenschaftliche Lehrzeit während dieser Promotion gestaltet haben:

- im Besonderen PD Dr. med. Pablo Hernáiz Driever, der mich menschlich, ärztlich und wissenschaftlich prägte, der es immer wieder verstand, meine Begeisterung für die Forschung zu steigern und meine Entwicklung in außergewöhnlicher Weise förderte
- Dr. med. Friederike Blankenburg, die mich wunderbar in die wissenschaftliche Arbeit einführte
- PD Dr. med. Harald Bruhn, der mir mit seinem umfangreichen Sachverstand und seiner Erfahrung stets zur Seite stand
- Dipl. Psych. Hermann Baqué, Dr. rer. nat. Lutz Lüdemann, Dr. med. Roland Burghardt, Dr. med. Stefan Ehrlich und Dr. med. Roland Mergl für die fruchtbaren Kooperationen
- PD Dr. med. Ullrich-Wilhelm Thomale und PD Dr. med. Ernst-Johannes Haberl, die mein Verständnis für die neurochirurgischen Interventionen vertieften
- Prof. Dr. med. Dr. h.c. Günter Henze, der mich stets motivierte und unterstützte
- Dem Team der Poliklinik der Klinik für Pädiatrie m.S. Hämatologie/Onkologie für die Unterstützung der Durchführung der Studien
- Allen Patienten und Probanden, die an den Untersuchungen teilgenommen haben