

Aus dem Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Magnetresonanz-basierte Analyse neurovaskulärer Veränderungen nach Hirntumorerkrankung im
Kindesalter

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Barbara Anna-Maria Dörr
aus Ludwigshafen

Mainz, 2020

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

08. Dezember 2020

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	III
Abbildungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis.....	IV
1 Einleitung.....	1
2 Literaturdiskussion.....	3
2.1 Das Medulloblastom.....	3
2.1.1 Epidemiologie und Ätiologie.....	3
2.1.2 Symptomatik.....	4
2.1.3 Bildgebung und Diagnostik.....	5
2.1.4 Therapie und Therapieveränderungen.....	6
2.2 Weitere pädiatrische Hirntumoren.....	7
2.3 Cavernome und andere Spätfolgen nach Radiochemotherapie bei ZNS-Tumoren.....	9
2.3.1 Ätiologie, Epidemiologie und Symptomatik.....	9
2.3.2 Diagnostik.....	12
2.3.3 Therapie.....	14
2.4 Das MRT.....	16
2.4.1 Prinzip der Magnetresonanztomographie.....	16
2.4.2 T2-* und SWI-Sequenzen.....	18
3 Material und Methoden.....	20
3.1 Studiendesign und -ablauf.....	20
3.1.1 Studiendesign.....	20
3.1.2 Vorbereitung der Studie und Aufklärung.....	20
3.1.3 Identifikation und Charakterisierung des Studienkollektivs.....	21
3.1.4 Ein- und Ausschlusskriterien.....	22
3.1.5 Untersuchungsablauf und Zielgrößen.....	22
3.2 Technische Durchführung der MR-Tomographie.....	23
3.3 Berechnungen/statistische Methoden.....	24
4 Fragestellungen.....	25
5 Ergebnisse.....	26
5.1 Patientenkollektiv.....	26
5.2 Strahlentherapie.....	28
5.3 Cerebrale Mikroblutungen und Cavernome.....	31
5.4 Korrelationsanalysen bezüglich therapieassoziierter Risikofaktoren.....	36
5.5 Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	40
5.6 Analysen bezüglich des Einflusses kardiovaskulärer Risikofaktoren an der Entstehung cerebraler Mikroblutungen.....	42
5.7 Klinische Symptomatik.....	43

6	Diskussion.....	45
6.1	Gesamtkollektiv.....	45
6.2	Charakteristika der cerebrovaskulären Veränderungen.....	46
6.3	Therapieassoziierte Risikofaktoren.....	48
6.4	Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	52
6.5	Klinische Symptomatik.....	53
6.6	Methodische Einschränkungen und Limitationen.....	55
6.7	Schlussfolgerung und Ausblick.....	57
7	Zusammenfassung.....	59
	Literaturverzeichnis.....	IV
	Danksagung.....	XIII
	Lebenslauf.....	XIV

Abkürzungsverzeichnis

AML	Akute myeloische Leukämie
CCM	Cerebrale cavernöse Malformation, cavernöses Hämangiom, Cavernom
CMB	Cerebrale Mikroblutung
CT	Computertomographie
DVA	Developmental venous anomaly
ED	Erstdiagnose
FU	Follow-Up, Nachsorge
GK	Gesamtkollektiv
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
GRE	Gradienten-Echo-Sequenz
HIT	Hirntumor-Therapieoptimierungsstudie
HIT-SKK	Hirntumor-Therapieoptimierungsstudie für Säuglinge und Kleinkinder
KM	Kontrastmittel
MB	Medulloblastom
MRT	Magnetresonanztomographie
Nicht-MB/NMB	Nicht-Medulloblastom (Kontrollgruppe, bestehend aus Patienten mit anapl. Ependymom, Glioblastoma multiforme, primitivem neuroektodermalem Tumor (PNET), atyp. teratoidem Rhabdoidtumor (AT/RT) und cribriformem neuroepithelialelem Tumor (CRINET))
RICH	Radiation-induced cavernous hemangioma
RTX	Radiotherapie
SIOP	International Society of Pediatric Oncology
SWI	Susceptibility weighted imaging, suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung
T	Tesla
TIA	Transitorische ischämische Attacke
VEGF	Vascular endothelial growth factor
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Spins im Magnetfeld.....	17
Abbildung 2: Charakteristika des Kollektivs	27
Abbildung 3: Kumulativdosen der kraniospinalen Achse und primären Tumorregion.....	29
Abbildung 4: Übersicht Bestrahlungsarten	30
Abbildung 5: Cerebrale Mikroblutungen in der MR-Darstellung	34
Abbildung 6: Räumliche Verteilung der cerebralen Mikroblutungen (CMB).....	35
Abbildung 7: Durchschnittliche Anzahl an CMB pro Patient.....	35
Abbildung 8: Größenverteilung der CMB pro Patient.....	35
Abbildung 9: Korrelation der FU-Zeit seit Bestrahlung mit CMB-Anzahl	38
Abbildung 10: Korrelation kraniospinaler Strahlendosen mit CMB-Anzahl.....	38
Abbildung 11: Korrelation lokaler Strahlendosen mit CMB-Anzahl.....	38
Abbildung 12: CMB-Anzahl in Abhängigkeit der Nachsorgezeit	39
Abbildung 13: CMB-Prävalenz in Abhängigkeit der Nachsorgezeit	40
Abbildung 14: Mögliche CMB-assozierte Symptomatik.....	44
Abbildung 15: Mögliche CMB-assozierte Symptomatik.....	44
Abbildung 16: Mögliche Symptomatik in Abhängigkeit der CMB-Größe.....	44

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Modifizierte TNM-Klassifikation nach Chang	5
Tabelle 2: MR-Morphologie der Cavernome nach Zabramski	13
Tabelle 3: Charakteristika des Kollektivs.....	27
Tabelle 4: Übersicht Strahlentherapie	29
Tabelle 5: Übersicht cerebraler Mikroblutungen.....	33
Tabelle 6: Korrelationen therapieassoziierter Risikofaktoren mit der CMB-Anzahl.....	37
Tabelle 7: Korrelationen therapieassoziierter Risikofaktoren mit CMB-Größen	38
Tabelle 8: CMB-Anzahl in Abhängigkeit der Nachsorgezeit	39
Tabelle 9: CMB-Prävalenz in Abhängigkeit der Nachsorgezeit	40
Tabelle 10: Übersicht kardiovaskulärer Risikofaktoren	41
Tabelle 11: CMB-Anzahl in Abhängigkeit kardiovaskulärer Risikofaktoren	42
Tabelle 12: Korrelationen CMB-Auftreten in Abhängigkeit kardiovaskulärer Risikofaktoren	42
Tabelle 13: Übersicht CMB-Symptomatik.....	44

1 Einleitung

Hirntumoren machen den zweitgrößten Anteil der pädiatrisch-onkologischer Erkrankungen aus. Hierbei tritt am häufigsten das Medulloblastom auf (1, 2). Durch stetige Anpassung und Optimierung der Therapieprotokolle konnte das 5-Jahres-Überleben durch eine Kombination von Operation und Radiochemotherapie von einer ursprünglich infausten Prognose auf bis zu 75% angehoben werden (3, 4). Somit rückt der Fokus nicht mehr nur auf eine optimale onkologische Therapie, sondern auch therapieinduzierte Spätfolgen werden immer wichtiger.

Dass im Rahmen einer Radiotherapie eine kognitive Dysfunktion auftreten kann, ist bereits bekannt. Vermutet wird, dass durch toxische Schädigung der Gefäße Hirnzellen unterversorgt werden und absterben (5). In den letzten Jahren wurden mittels MR-Tomographie weitere Gefäßveränderungen, cerebrale Mikroblutungen und Cavernome, beobachtet, die – ebenfalls als Langzeitfolge – einer stattgehabten Radiotherapie zugeschrieben werden (6, 7). Allerdings existieren bisher vor allem Untersuchungen, die über Einzelfälle und gemischte Kollektive unterschiedlicher Hirntumorpatienten berichten, aber v.a. auch adulte Patientenkollektive beschreiben (8-11).

Lediglich zwei MR-Studien wurden an ehemaligen Medulloblastom-Patienten durchgeführt, in denen mittels T2*-Sequenzen bereits cerebrale Mikroblutungen und Cavernome detektiert werden konnten. Über Risikofaktoren zur Entstehung der Läsionen ist bisher noch nicht viel bekannt (12, 13).

Zudem unterscheiden sich die Ergebnisse der Untersuchungen deutlich: In einigen Untersuchungen wird über einzelne vaskuläre Veränderungen berichtet, in anderen können multiple Läsionen dargestellt werden (12-14).

In den letzten Jahren wurden neue suszeptibilitätsgewichtete MR-Sequenzen (SWI) entwickelt, welche hochsensitiv kleine Blutungen und Blutprodukte darstellen können. In mehreren Untersuchungen konnte bereits festgestellt werden, dass mittels SWI-Sequenzen eine deutlich höhere Anzahl an cerebrovaskulären Veränderungen darstellbar ist als mit konventionellen Sequenzen (14-16).

Zum aktuellen Zeitpunkt gibt es dementsprechend bis auf einen Fallbericht zu sieben ehemaligen Medulloblastom-Patienten keine Daten zu cerebrovaskulären Veränderungen in diesem Kollektiv, die auf sensitiven SWI-MR-Techniken basieren (17). Somit ist nicht bekannt, welches Ausmaß an vaskulären Langzeitfolgen der Strahlentherapie zu erwarten ist oder wie mit ihnen umgegangen werden muss.

Ziel dieser Studie war es daher MR-basiert mittels T2* und SWI-Sequenzen Prävalenzen und Charakteristiken von cerebralen Mikroblutungen und Cavernomen nach Strahlentherapie in einem Kollektiv ehemaliger Medulloblastom-Patienten zu eruieren und mit einem Kollektiv anderer pädiatrischer

Hirntumorpatienten zu vergleichen. Weiterhin wurden Risikofaktoren zur Entwicklung der cerebrovaskulären Läsionen untersucht und die klinische Relevanz der Bildgebung auch im Hinblick auf aktuelle Nachsorgeempfehlungen beurteilt.

2 Literaturdiskussion

2.1 Das Medulloblastom

2.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

ZNS-Tumoren stellen nach den Leukämien die zweithäufigste Ursache für Tumorerkrankungen im Kindes- und Jugendalter dar (1). Den größten Anteil der malignen Tumoren innerhalb der ZNS-Tumoren macht das Medulloblastom aus, das zu den malignen embryonalen ZNS-Tumoren gehört und früher der Gruppe der primitiven neuroektodermalen Tumoren (PNET) zugeordnet wurde (2). Es verursacht bis zu 25% aller kindlichen ZNS-Tumoren, wohingegen es beim Erwachsenen nur selten auftritt (18, 19).

Nach Angaben des Deutschen Kinderkrebsregisters erkrankten in Deutschland innerhalb eines Jahres 5 Kinder von 1 Million Kindern unter 15 Jahren (nach Segi world Standardisierung) an einem Medulloblastom. Das entspricht 55 Neuerkrankungen in Deutschland innerhalb eines Jahres (3, 20, 21). Einen Häufigkeitsgipfel der Diagnosestellung findet man im pädiatrischen Kollektiv bei einem Alter von 5-7 Jahren, wobei Jungen ungefähr doppelt so häufig erkranken wie Mädchen (sex ratio 1,9 m/f) (1, 18, 20).

Medulloblastome nehmen ihren Ursprung in entartetem Kleinhirngewebe und sind daher infratentoriell in der hinteren Schädelgrube gelegen. Dort treten sie vor allem im Vermis und am Dach des 4. Ventrikels, seltener auch in den Kleinhirnhemisphären auf (18, 21, 22). Medulloblastome neigen zu infiltrativem Wachstum in den Hirnstamm und in den vierten Ventrikel, aber auch eine Ausbreitung in die Kleinhirnhemisphären ist möglich (22). Entlang der Liquorwege können sich Tumorzellen ausbreiten und spinale Metastasen entstehen. Extraneurale Metastasen sind selten und treten als Knochen-, Lymphknoten-, Leber- oder Lungenmetastasen auf. Ganz selten finden sich auch peritoneale Metastasen (23, 24). So finden sich bereits bei Erstdiagnose bei einem Drittel der Patienten solide Metastasen, bei 25% der Patienten Liquormetastasen (3).

Makroskopisch imponiert das Medulloblastom als weiche, graue Masse, die sich nur unscharf vom umliegenden Kleinhirngewebe abgrenzt. Histopathologisch zeigt sich ein klein-, rund- und in der HE-Färbung blauzelliger Tumor. Aufgrund von undifferenziert wachsenden Zellen sowie einer hohen Mitoserate und damit eines sehr schnellen Wachstums wird das Medulloblastom durch die WHO als höchstmaligne (WHO Grad IV) klassifiziert (18, 25, 26).

Trotz des schnellen Tumorwachstums dauert es aufgrund der unspezifischen Symptome in 75% der Fälle bis zu 3 Monate, bis bei den Kindern nach Auftreten des ersten Symptoms die richtige Diagnose gestellt und eine onkologische Therapie begonnen wird (22, 27).

Die Einteilung der Medulloblastome erfolgt nach WHO seit 2016 anhand von histopathologischen und genetischen Merkmalen. Nach Histologie unterscheidet man das klassische, desmoplastisch/noduläre, extensiv noduläre und das großzellig/anaplastische Medulloblastom.

In den letzten Jahren konnten mehrere Gene identifiziert werden, die für die Entstehung von Medulloblastomen verantwortlich sind. Anhand dieser Gene erfolgt die zweite Einteilung ebenfalls in 4 Gruppen: Medulloblastome mit WNT-Aktivierung, mit Sonic Hedgehog (SHH)-Aktivierung sowohl mit und ohne TP53-Mutation und die Variationen ohne Nachweis einer WNT oder SHH- Genmutation, die als Gruppe 3 und Gruppe 4 Medulloblastome bezeichnet werden (2, 28, 29).

Häufig findet sich eine Assoziation zwischen genetischer Veränderung und histopathologischer Form: Bei WNT-Mutationen treten oft klassische, bei SHH-Mutationen – desmoplastisch/noduläre oder extensiv noduläre Medulloblastome auf (28, 29).

2.1.2 Symptomatik

Aufgrund der Tumoralage entstehen die charakteristischen Symptome einer cerebellären Dysfunktion sowie Hirndrucksymptomatik. Ausgelöst wird dies einerseits durch Zerstörung und Irritation bzw. Kompression des umliegenden Hirngewebes, andererseits aber auch durch ein tumorinduziertes Hirnödem und einen Aufstau des Liquors. Typischerweise treten hierbei morgendliches Nüchternerebrechen und Kopfschmerzen auf. Bei Kindern mit noch nicht verschlossenen Schädelnähten fehlt die Hirndrucksymptomatik. Hier dominiert eine abnorm schnelle Größenzunahme des Kopfumfanges im Rahmen des Hydrocephalus.

Bei Affektion des Vermis manifestieren sich Rumpf- und Gangataxien sowie ein Nystagmus. Aber auch fokale neurologische Defizite, ausgelöst u.a. durch eine Funktionsstörung besonders der Nervi oculomotorius, trochlearis und abducens mit Sonnenuntergangssphänomen, sind typisch. Tumoren, die in den Kleinhirnhemisphären lokalisiert sind, können Ataxien der Extremitäten, eine skandierende Sprache und einen Intentionstremor verursachen.

Eine akute Verschlechterung der neurologischen Symptomatik ist bei spontaner Einblutung in den Tumor möglich (22).

Spinale Auffälligkeiten wie Lähmungen oder Parästhesien sind bei meningealer Aussaat als Erstsymptome möglich. Im Verlauf kommt es bei Hirnstammfiltration zur zunehmenden Funktionsstörung des Hirnstamms mit Bewusstseinsintrübung bis hin zur zentralen Atemlähmung und Kreislaufdysregulation (18, 22, 27).

2.1.3 Bildgebung und Diagnostik

Zur initialen Sicherung des Verdachts auf ein Medulloblastom dient die Magnetresonanztomographie (MRT) mit Kontrastmittel als Mittel der Wahl. Hierbei werden sowohl Aufnahmen des Schädels als auch zum Ausschluss spinaler Metastasen ein spinales MRT angefertigt. Hier präsentiert sich das Medulloblastom in T1 hypointens und in T2 hyperintens von heterogener Morphologie. Nach Kontrastmittel-Applikation stellt sich ein Enhancement dar. Oftmals ist bei Diagnosestellung der 4. Ventrikel bereits komprimiert (18, 30).

Zur Diagnosesicherung ist jedoch eine zusätzliche histologische Untersuchung der Raumforderung unerlässlich. Postoperativ erfolgt in der Regel zur Komplettierung des Stagings eine Lumbalpunktion mit Liquorzytologie, um eine potentielle Mikrometastasierung über die Liquorwege – trotz unauffälliger Bildgebung der spinalen Achse – auszuschließen (18, 27, 31).

Bei akuter Bewusstseinsminderung oder Hirndruckzeichen stellt die Computertomographie im Notfall die alternative Methode der Bildgebung dar. Das Medulloblastom präsentiert sich hier als hyperdense, zystische kontrastmittelanreichernde Masse, oft in Verbindung mit einem perifokalen Ödem und Zeichen eines Okklusionshydrocephalus. Allerdings lässt sich das typische CT-Bild nur in knapp einem Drittel der Fälle darstellen (18, 21, 30).

Das von anderen Tumoren her bekannte TNM-Staging ist beim Medulloblastom nicht üblich. Prognostisch viel bedeutsamer sind der Nachweis eines postoperativen Resttumors und Metastasen, weshalb lange Zeit die modifizierte TNM-Klassifikation nach CHANG verwendet wurde. Hier spielen anhand von CT- oder MRT-Bildgebung nur das Tumorstadium (T) sowie der Metastasierungsgrad (M) eine Rolle (29) (Tabelle 1).

Tabelle 1: Modifizierte TNM-Klassifikation nach Chang (21, 32, 33)

Tumorstadium	
T1	Durchmesser < 3cm, begrenzt auf Vermis/Dach des 4. Ventrikels/eine Kleinhirnhemisphäre
T2	Durchmesser ≥ 3 cm, Infiltration benachbarter Strukturen oder teilweises Ausfüllen des 4. Ventrikels
T3a	Infiltration zweier benachbarter Strukturen oder komplettes Ausfüllen des 4. Ventrikels
T3b	4. Ventrikel vollständig ausgefüllt und Infiltration von Hirnstamm und Boden des 4. Ventrikels
T4	Infiltration nach kranial (ins Mesencephalon) oder in den 3. Ventrikel oder nach kaudal bis ins obere Zervikalmark

Metastasen	
M0	Keine Metastasen
M1	Liquormetastasen (mikroskopischer Nachweis im Liquor)
M2	durch CT/MRT gesicherte Metastasen in Cerebellum/Großhirn
M3	durch CT/MRT gesicherte Metastasen im Spinalkanal
M4	Extraneurale Metastasen

Da das Tumorstadium keine Relevanz bzgl. der Prognose aufweist, wurde von dieser Klassifikation wieder Abstand genommen (18). Eine weitaus größere Bedeutung obliegt der Metastasierung. Diese ist nicht nur prognostisch relevant, sondern wird auch zur Risikostratifizierung und damit für die Zuordnung zu Therapieregimes verwendet (18).

Daher erfolgt inzwischen die Klassifikation und Einordnung der Patienten in Therapiearme anhand von Metastasierung, Alter des Patienten, histologischem Subtyp, molekularbiologischen Kriterien und der Genetik (21, 31, 34).

2.1.4 Therapie und Therapieveränderungen

Im Laufe der Jahre wurden Therapieprotokolle entwickelt, deren Therapiestrategien im Rahmen von Studien evaluiert und verbessert wurden. Das Kollektiv der vorliegenden Untersuchung erhielt aufgrund des großen Einschlusszeitraums unterschiedliche Therapieprotokolle: GPO-SIOP Medulloblastomstudie Nr. 2, HIT91, „8-in-1 Chemotherapie“, HIT2000 und COG-ACNS0332. Grundsätzlich besteht die Primärtherapie aus einer Kombination von Operation und Radiochemotherapie. Im Rahmen von Rezidivtherapien und Tumorprogress unter Therapie wurden in Absprache mit der zuständigen Studienzentrale der GPOH individuelle Therapieschemata entwickelt.

Zentraler Bestandteil aller Therapieprotokolle ist als erster therapeutischer Schritt unmittelbar nach Diagnosestellung die Tumoresektion. Ziel ist hierbei, das Tumorgewebe komplett zu entfernen, um das Rezidivrisiko zu minimieren (3, 29). Da man davon ausgehen muss, dass Medulloblastome aufgrund ihres infiltrativen Wachstums und ihrer Nähe zum 4. Ventrikel durch okkulte Metastasierung nie R0-reseziert werden können, muss eine Radiochemotherapie angeschlossen werden, die sich in unterschiedlicher Form seit 1970 durch alle Therapieprotokolle zieht. Paterson et al. konnten 1953 zum ersten Mal nach dem Einsatz von Strahlentherapie eine dramatische Verbesserung des 3-Jahres-Überlebens von einer infausten Prognose auf 65% beschreiben. Damals wurde die kraniospinale Achse mit 35Gy bestrahlt und ein Boost der hinteren Schädelgrube bis 50Gy verabreicht (4). Seither ist die Strahlentherapie in ähnlicher Dosierung ein unverzichtbarer Bestandteil der Therapieprotokolle.

Eine der wichtigsten Veränderungen der Therapieprotokolle im Laufe der Zeit basiert auf einer Risikostratifizierung. In frühen Therapieprotokollen wurden alle Patienten nach dem gleichen Protokoll behandelt. Erst in der HIT2000-Studie erfolgte anhand des histologischen Medulloblastom-Subtyps, der Metastasierung und des Resttumors während der Therapie eine Einteilung der Kinder in Risikogruppen. Bereits in den Vorgängerstudien (HIT-SKK 87 und 92) fand mit gutem Erfolg eine Risikostratifizierung nach dem Patientenalter statt, um die strahleninduzierte Neurotoxizität bei jungen Patienten zu reduzieren (35). Daher wurde dieses Vorgehen in die Nachfolgestudien übernommen. Kinder zunächst unter 3 Jahren (HIT-SKK 87 und 92), später unter 4 Jahren (HIT-SKK 2000) er-

hielten primär keine Strahlentherapie. Lediglich bei Tumorpersistenz oder Progress unter Chemotherapie wurde ab einem Alter von frühestens 18 Monaten mit der Bestrahlung begonnen (35-37).

Ebenfalls wurde in der HIT2000 Studie erstmals die Dosis der Strahlentherapie dem Alter der Patienten und dem histologischen Subtyp angepasst. So ergab sich in fast allen Fällen eine Dosis der kraniospinalen Achse zwischen 23-35Gy, bei makroskopischen Metastasen sogar bis 40Gy bei gleichbleibender Boost-Dosis von 54-55Gy. Alleine bei älteren Kindern mit makroskopischen Metastasen wurde die Boost-Dosis mit 60Gy höher gewählt.

In den vorangehenden Therapieprotokollen ebenso wie in der COG-ACNS0332-Studie wurden in der Regel für die kraniospinale Achse 35-36Gy und eine Aufdosierung der hinteren Schädelgrube bis 55Gy gewählt (37-41).

Über die Zeit veränderte sich die Art der Bestrahlung. Die ersten Patienten wurden mittels Telekobalt-Therapie bestrahlt. In der Folge wurde diese Therapie durch eine Radiotherapie mittels Photonen über einen Linearbeschleuniger abgelöst, die bis heute als Standard gehandhabt wird. Alternativ zur Photonenbestrahlung gibt es in den letzten Jahren immer mehr Studien, in denen Patienten mit für das gesunde Gewebe nebenwirkungsärmeren Protonen bestrahlt werden. Eine weitere Alternative zur konventionellen Photonentherapie ist die Verwendung von Elektronen oder eine stereotaktische Bestrahlung mittels Gammaknife (Kobalt). Bei diesen Methoden geht man von einer niedrigeren Sekundärkomplikationsrate aus. Allerdings fehlen dazu bisher noch Langzeitergebnisse (29, 34, 42-46).

Zudem konnte im Laufe der Jahre die Zielgenauigkeit der Bestrahlung mittels neuer technischer Entwicklung wie beispielsweise die Verwendung von Kollimatoren am Linearbeschleuniger und routinemäßig eingesetzte CT-/MRT- gestützte 3D-Bestrahlungsplanung verbessert werden (45).

2.2 Weitere pädiatrische Hirntumoren

Als Vergleichsgruppe wurde in dieser Studie eine heterogene Gruppe an Patienten mit hochmalignen pädiatrischen Hirntumoren untersucht, die nicht zu den Medulloblastomen gehören und in der Folge zusammenfassend als Nicht-Medulloblastom-Tumoren (NMB) bezeichnet werden. Hierbei handelt es sich um Patienten mit Ependymomen, Glioblastoma multiforme, primitiven neuroektodermalen Tumoren (PNET), atypischen theratoid/rhabdoiden Tumoren (AT/RT) sowie cribriformen neuroepithelialen Tumoren (CRINET).

Allen Tumoren gemeinsam ist ihr aggressives Wachstum mit schneller lokaler Infiltration in das umliegende Gewebe sowie eine spinale Metastasierung über die Liquorwege. Die Tumoren werden des-

halb nach der WHO-Klassifikation der Gruppe der Grad III-IV Neoplasien zugeordnet. Die Ausnahme bildet hierbei der CRINET, der bislang aufgrund nur vereinzelter Fallberichte über sein Auftreten noch nicht in die WHO-Klassifikation aufgenommen wurde. Sein Verhalten bezüglich Entität, Malignität und Prognose ist bislang unklar (25, 47-49).

Das Erkrankungsalter liegt durchschnittlich bei Ependymomen und dem Glioblastom zwischen 6 und 10 Jahren, PNET, AT/RT sowie CRINET treten in der Regel in jüngerem Alter auf (0-4 Jahre) (20, 48, 50, 51).

Die Symptomatik ähnelt bei Ependymom-, Glioblastom- und PNET-Patienten der Symptomatik eines Medulloblastom-Patienten. Patienten mit AT/RT fallen in der Regel aufgrund ihres sehr jungen Alters mit unspezifischen Symptomen wie schrillum Schreien, aber auch einer Kopfumfangsvermehrung bei Hydrozephalus und Hirnnervenlähmung auf. Ursächlich für die Symptome sind hierbei einerseits eine Liquorabfluss- oder Zirkulationsstörung, andererseits aber auch Lokalsymptome, die durch das ausgeprägte infiltrative Wachstum aller Tumorarten verursacht werden. Bei Glioblastom-Patienten entsteht Hirndrucksymptomatik zusätzlich durch ein ausgeprägtes Begleitödem des Hirnparenchyms (47, 48).

Insbesondere Ependymome und PNET sind in der hinteren Schädelgrube und im Bereich des 4. Ventrikels zu finden; Glioblastome sind v.a. im Großhirn lokalisiert. Häufig finden sich hier auch AT/RT, die aber auch im Bereich der Kleinhirnhemisphären oder an den Kleinhirnbrückenwinkeln auftreten können (47, 48).

Wie bei Medulloblastomen erfolgt die Therapie der Nicht-MB-Tumoren risikoadaptiert im Rahmen von Therapieoptimierungsstudien. So werden die Patienten mittels Operation, Radiotherapie und Chemotherapie nach dem jeweiligen Forschungsstand behandelt. Auch hier spielen insbesondere der Metastasierungsgrad und das Alter des Patienten eine herausragende Rolle.

Alle Tumoren werden lokal mit 54-68 Gy bestrahlt, bei leptomeningealer Aussaat erfolgt zusätzlich eine Bestrahlung der kraniospinalen Achse mit 24-40Gy (34, 39, 47, 52). Im Rahmen der Studie wurden allerdings nur Patienten für die Kontrollgruppe ausgewählt, die keine kraniospinale Bestrahlung erhalten hatten. Verwendete Chemotherapeutika und neue innovative Medikamente zur Verbesserung des Überlebens wie beispielsweise die Verwendung von Valproat und Chloroquin bei Glioblastom-Patienten sind aktuell Gegenstand der Forschung (47, 48, 53).

2.3 Cavernome und andere Spätfolgen nach Radiochemotherapie bei ZNS-Tumoren

Da es erfreulicherweise immer mehr Langzeitüberlebende nach Medulloblastom-Erkrankung gibt, werden therapieassoziierte Spätfolgen sowie deren klinische und therapeutische Relevanz immer wichtiger.

Die häufigsten therapieassoziierten Spätfolgen nach einer Radiochemotherapie sind bisher vielfach beschrieben: Durch den Zelluntergang kommt es zu neurokognitiven Defiziten und endokrinen Dysfunktionen. Aber auch Sekundärtumoren und insbesondere bei Platinderivaten, die in der Medulloblastom-Therapie standardisiert eingesetzt werden, ist die Ototoxizität als klassische Langzeitkomplikation bekannt (5, 54, 55).

Ebenfalls beschrieben sind kardiovaskuläre Probleme nach erfolgter onkologischer Therapie, die bei Langzeitüberlebenden eines Hirntumors sogar die vierthäufigste Todesursache darstellen (56). In den letzten Jahren wurde in der Forschung vermehrt der Fokus auf cerebrovaskuläre Veränderungen nach Radiotherapie an den großen Gefäßen (Moyamoya), vor allem aber auch an kleinen Gefäßen im Sinne von Cavernomen und cerebralen Mikroblutungen gelegt (6, 7, 13, 57, 58).

Inwiefern Cavernome und cerebrale Mikroblutungen im Kollektiv ehemaliger pädiatrischer Hirntumorpatienten, insbesondere pädiatrischer Medulloblastom-Patienten auftreten, ist ebenso wie deren Relevanz bisher nur unzureichend untersucht. (12, 13).

2.3.1 Ätiologie, Epidemiologie und Symptomatik

Cerebrale Mikroblutungen (CMB) entsprechen pathophysiologisch kleinen Ansammlungen von Blutabbauprodukten wie Hämosiderin, die sich aufgrund einer Leckage der Hirngefäße im umliegenden gesunden Hirnparenchym ablagern. Das Hämosiderin wird umgeben von Makrophagen (16).

CMB treten nicht nur beim gesunden älteren Patienten auf, sondern auch im Verlauf nach stattgehabter cerebraler Strahlentherapie. Roddy et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass ein Jahr nach Strahlentherapie 11% der Kinder, 5 Jahre nach Bestrahlung schon fast die Hälfte der Kinder cerebrale Mikroblutungen aufwiesen (59). CMB finden sich jedoch auch bei vielen anderen Erkrankungen wie der arteriellen Hypertonie, dem Fettemboliesyndrom, infektiöser Endokarditis und dementiellen Erkrankungen sowie Amyloidosen (59-64). Zudem ließ sich in mehreren Studien zeigen, dass die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Diabetes, Nikotinkonsum, sowie eine Hypercholesterinämie mit einer erhöhten Anzahl an cerebralen Mikroblutungen korrelieren (61).

Cavernome setzen sich histologisch aus einer Ansammlung dilatierter Gefäße zusammen, bei der jedes Gefäß nur von einer einzelnen Endothelschicht umgeben ist. Charakteristischerweise fehlen glatte Muskelzellen und elastische Fasern, was die Gefäße brüchig macht und zu chronischen Mikroblutungen, aber auch größeren Blutungen führen kann.

Zwischen den Gefäßen befindet sich wenig bis kein Hirnparenchym, allerdings ist dort eine Fibrinbildung als Ausdruck einer reaktiven Gliose möglich. Zudem können Makrophagen die Gefäßwand infiltrieren. Die Gefäßansammlungen sind typischerweise von Hämosiderinablagerungen im umliegenden Hirnparenchym umgeben, aber auch Zysten und Verkalkungen lassen sich dort finden (11, 65-71). Häufig beschrieben wurde auch die Assoziation mit venösen Malformationen (developmental venous anomaly, DVA) (67, 72).

Cavernome können im Laufe der Zeit an Zahl und Größe zunehmen und Komplikationen verursachen (72, 73).

Sie lassen sich bei ca. 0,4-0,8% der Normalbevölkerung nachweisen und repräsentieren 10-20% aller cerebrovasculären Malformationen (66, 72, 74-76).

Ob eine Geschlechterprädisposition besteht, wird in der Literatur unterschiedlich diskutiert. In den meisten Studien ergibt sich kein Unterschied in der Verteilung (66, 72, 77). Wenige weitere Studien konnten ein gehäuftes Auftreten bei Männern feststellen (11, 13). Wahrscheinlich scheint allerdings, dass die Anzahl der Cavernome mit zunehmendem Alter steigt (72).

Cavernome lassen sich ätiologisch in drei Gruppen einteilen: sporadische, familiäre und Radiotherapie-assoziierte Cavernome.

Die häufigste Form machen dabei sporadische Cavernome aus. Hier finden sich in der Regel einzelne Cavernome, welche vor allem zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr entstehen (75, 78-81).

Die zweite Gruppe stellen autosomal dominant vererbte familiäre Cavernome dar. Hierbei werden loss-of-function Mutationen in den 3 Genen CCM1 (KRIT1) auf Chromosom 7q, CCM2 (MGC4607, Malcavernin) auf Chromosom 7p und CCM3 (PDCD10) auf Chromosom 3q mit incompletter Penetranz vererbt (82, 83).

Alle 3 Gene kodieren für Proteine, die unter anderem durch Interaktion miteinander für einen korrekten Ablauf der Angiogenese essentiell sind: Sie sind verantwortlich für dichte interzelluläre Verbindungen der Endothelzellen, Apoptose, Antwort auf Stress und Modulation von Endothelwachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor, VEGF) -induzierten Signalwegen, wodurch eine überschießende Angiogenese gehemmt wird (75, 81, 84, 85).

Typischerweise treten bei der familiären Form multiple Cavernome auf, deren Anzahl mit dem Alter des Patienten zunimmt. Fraglich ist hier jedoch, ob die neuen Läsionen in den Untersuchungen tatsächlich de novo entstanden sind oder zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung so klein waren, dass sie mittels konventioneller SE-MR-Sequenzen nicht darstellbar waren (73, 83, 86).

Hiervon abgegrenzt werden muss die dritte Gruppe der Cavernome, die Strahlentherapie-induzierten Cavernome (RICH, radiotherapy-induced cavernous haemangioma). Erstmals vermutet wurden vaskuläre Veränderungen nach Strahlentherapie 1994 durch Circillo et al.. Er bezeichnete die Veränderungen als „kryptische vaskuläre Malformationen“ (7). In nachfolgenden Studien konnte die Vermutung bestätigt werden; hier fanden sich bei bis zu 20% der Kinder nach stattgehabter kranialer Strahlentherapie vaskuläre Veränderungen im Sinne von Cavernomen oder Mikrohämorrhagien (6, 65, 87). Die Prävalenz der Veränderungen steigt je nach Methode der Bildgebung bis auf 94% an (88). Dies ist insofern von großer Bedeutung, da es immer mehr Langzeitüberlebende nach kranialer Strahlentherapie gibt, die an RICH und deren Folgen leiden.

Nach Entdeckung der RICH erfolgten viele Studien, in denen die Latenzzeit untersucht wurde. Die Zeit von Bestrahlung bis zur Diagnose des Cavernoms variiert dabei von minimal 4 Monaten bis hin zu 20 Jahren; durchschnittlich liegt sie bei 12 Jahren (10, 11, 17, 65, 89). Von Medulloblastom-Langzeit-Überlebenden entwickelten 43% 10 Jahre nach Bestrahlung ein RICH, bei gemischten Kollektiven an Hirntumorpatienten nur 4% (12). Die Diskrepanz der Ergebnisse lässt sich durch unterschiedliche, z.T. auch sehr kleine Kollektive, unterschiedliches Alter der untersuchten Patienten und weitere Risikofaktoren, die im Folgenden näher erläutert werden, erklären.

Der Pathomechanismus, der zur Entstehung der RICH führt, ist bislang noch unklar. Einen möglichen Erklärungsansatz liefert Knudsons 2-Hit-Hypothese: Durch eine Keimbahnmutation verliert das erste Allel seine Funktion. Der vollständige Funktionsverlust des Gens wird jedoch erst durch den 2. Hit erreicht, der im Rahmen einer somatischen Mutation im 2. Allel in der peripheren Zelle stattfindet und damit die Cavernomentstehung ermöglicht (83, 90, 91).

Wie genau der Mechanismus des zweiten Hits aussieht, wird derzeit nur vermutet. Hierbei spielen wohl multiple Faktoren eine Rolle. Beispielsweise kann der 2. Hit im Rahmen einer Strahlentherapie ausgelöst werden, von dem man Folgendes annimmt: Durch ionisierende Strahlung kommt es zur Nekrose und Hyalinisierung der Gefäßwände, was einen Gefäßverschluss mit Hypoxie und Infarzierung des Gewebes zur Folge hat. Reaktiv werden angiogenetische Faktoren wie VEGF sezerniert, die eine Endothelproliferation und das Wachstum dünnwandiger, brüchiger Gefäße induzieren (87, 92, 93).

Unklar ist bisher, inwieweit die Formation der RICH durch Chemotherapeutika begünstigt wird (9). Ebenso wie die RICH treten auch cerebrale Mikroblutungen nach Radiotherapie auf. Mit zunehmendem Zeitintervall nach Ende der Radiotherapie steigt die Anzahl der Mikroblutungen (94).

Inzwischen wurden mehrere Risikofaktoren identifiziert, die das Auftreten von RICH und Mikroblutungen begünstigen. Hierzu gehören Bestrahlungsdosen >30-50 Gy und Bestrahlung in den ersten 10 Lebensjahren (8, 11, 59).

Ebenfalls ließ sich eine kürzere Latenzzeit für die Entstehung von Cavernomen feststellen, wenn die Kinder in den ersten 10 Lebensjahren eine Strahlentherapie erhalten hatten und die Strahlendosis >30 Gy betrug (8, 87).

Eine Geschlechterprädisposition wird bei CMB in der Literatur ebenso wie bei Cavernomen kontrovers diskutiert. Di Giannatale et al. sowie Hedge et al. konnten keine Korrelation feststellen (9, 67), andere Autoren fanden ein vermehrtes Auftreten bei Männern (11, 95).

92-95% der Cavernome und CMB treten supratentoriell auf, nur wenige infratentoriell (96, 97). Die meisten Läsionen verursachen keine Symptomatik, ansonsten sind cerebrale Krampfanfälle, neu aufgetretene Kopfschmerzen, neurologische Ausfallsymptomatik, aber auch Spontanblutungen bis hin zum hämorrhagischen Schlaganfall (5, 8, 11, 65, 66, 87, 98) möglich.

Al-Holou et al. konnten zeigen, dass größere Cavernome eher symptomatisch werden als kleine. Hier wurde eine kritische durchschnittliche Größe von 19,8mm (\pm 9,8mm) beschrieben, ab der die Läsionen symptomatisch wurden (72).

Auch scheint die Lokalisation der Cavernome das klinische Bild zu beeinflussen. Supratentorielle Cavernome verursachen vor allem Krampfanfälle, infratentorielle Veränderungen eher fokale neurologische Defizite. Eine cerebelläre Lokalisation kann sich durch Erbrechen, Ataxie, Schwindel, Nystagmus und Kopfschmerzen manifestieren. Kritisch sind Cavernome im Hirnstamm, die bei Blutung schwerwiegende neurologische Symptomatik im Sinne sensorischer oder visueller Defizite, Hemiparesen bis hin zum Versterben des Patienten verursachen können (99, 100).

2.3.2 Diagnostik

Das Mittel der Wahl zur Diagnose von Cavernomen und cerebralen Mikroblutungen stellt die MR-Tomographie dar. Hier präsentiert sich das Cavernom meist als eine inhomogene, unregelmäßig begrenzte, blumenkohlartige Struktur mit heterogener, aber überwiegend niedriger Signalintensität im T1- und T2-gewichteten Bild. Diese Morphologie wird auch als popcorn-like Appearance bezeichnet, welche durch eine Mischung unterschiedlich alter Blutabbauprodukte sowie Calcifizierungen und Fibrose entsteht. Charakteristisch in T2 ist zusätzlich ein hypointenser Ring, der die Struktur umgibt und Korrelat einer Hämosiderin- und Eisenablagerung im umgebenden Hirnparenchym ist (9, 65-67, 98, 101).

Die Verwendung von Gradient-Echo-(z.B. T2*) und SWI-Sequenzen erhöht die Sensitivität der Darstellung im Vergleich zu T1- und T2-Sequenzen (99, 101). Zur Darstellung der Cavernome ist eine

Verwendung von Kontrastmittel nicht notwendig (67). Angiographisch können Cavernome z.T. unsichtbar bleiben (65, 101).

Große Läsionen können auch mittels CT dargestellt werden; zur Darstellung kleiner Cavernome ist das CT allerdings nicht sensitiv genug. Auch lässt diese Bildgebung mehrere Differentialdiagnosen (Gliom oder Infarkt) zu und ist daher zur alleinigen Diagnosestellung zu unspezifisch. Rigamonti et al. konnten (bei sehr kleiner Probanden-Zahl) bei 30% der Patienten deren Läsionen nicht im CT darstellen. Die restlichen Läsionen erschienen als hyper- und isodense Strukturen z.T. mit Masseneffekt infolge einer Blutung (101). Insbesondere in der Notfalldiagnostik mittels CT bei akuter intrakranieller Blutung lässt sich das Cavernom häufig nicht als Ursache der Hämorrhagie abbilden (99, 101).

Zabramski et al. entwickelten 1994 anhand der MR-Morphologie der Cavernome eine Klassifikation in vier Gruppen (Tabelle 2) (97).

Tabelle 2: MR-Morphologie der Cavernome nach Zabramski (67, 76, 97)

Typ	MR-Morphologie	Histologisches Korrelat
1	T1: hyperintenser Kern T2: hyper-/ hypointenser Kern mit hypointensem Ringsaum	Subakute Blutung mit zentralem Met-Hb, umgeben von einem Ring aus Hämosiderin-beladenen Makrophagen und Gliose-Areal
2	T1: Retikuläre Struktur, Mischung aus Hyper- und Hypointensitäten (pocorn-like appearance) T2: wie T1, zudem umgeben von hypointensem Ringsaum	Nebeneinander von Blutung und Thromben unterschiedlichen Alters, umgeben von einem Hämosiderin-Ring; z.T. auch Kalzifizierungen
3	T1: iso-/ hypointens T2: hypointens mit hypointensem Ring Gradienten Echo Sequenz (T2*): hypointens, aber in größerer Darstellung als in T2	Chronische sich resorbierende Blutung, Hämosiderinablagerungen in und um das Cavernom
4	T1 und T2: kaum oder nicht sichtbar; Gradient-Echo Sequenz (T2*): punktförmige Hypointensität	vermutlich kapilläre Teleangiektasien mit winzigen Hämosiderinablagerungen

Kleine Cavernome (Typ 4 nach Zabramski) stellen sich im MRT in den Gradient-Echo-Sequenzen als punktförmige Hypointensitäten (black dots) dar. In T1- oder T2-Sequenzen sind sie kaum oder überhaupt nicht sichtbar (97, 101). Peters et al. vermuten, dass deshalb der Großteil der Cavernome in den konventionellen MR-Sequenzen gar nicht entdeckt wird (17).

Die Hypointensität der Typ 4 Läsionen resultiert aus der Suszeptibilität der Hämosiderinablagerung. Tritt eine Blutung inner- oder außerhalb der Läsion auf, lassen sich diese hyperintens in T1 und T2 darstellen (Typ 1 nach Zabramski). Beginnt der Abbau der Blutung, erhält man das gemischt hypo- und hyperintense MR-Signal mit hyperintensem Ring, mit dem Zabramski et al. Typ 2 Cavernome beschreiben. Ist das gesamte Blut zu Hämosiderin abgebaut, zeigt das MR gemischte hypo- und

isointense Signale (102). Übergänge zwischen den einzelnen Typen im Laufe der Zeit wurden in mehreren Studien beobachtet (74, 102).

Cerebrale Mikroblutungen stellen sich MR-tomographisch in T2* und SWI-Sequenzen als kleine punktförmige hypointense Strukturen als Ausdruck eines Hämosiderinabbaus dar, der Folge der vorausgegangenen Blutung ist. Sie lassen sich daher in der MR-Tomographie nicht von Typ 4 Cavernomen unterscheiden. Wie die Typ 4 Cavernome sind CMB mit konventionellen MR-Sequenzen kaum sichtbar, sodass T2*- oder SWI-Sequenzen eine verbesserte Darstellung erlauben (103-105).

2.3.3 Therapie

Zur Behandlung von Cavernomen ergeben sich drei Optionen: die mikrochirurgische Entfernung, eine stereotaktische Radiotherapie und ein konservatives Management.

Grundsätzlich ist ein abwartendes Procedere mit regelmäßiger bildgebender Kontrolle bei asymptomatischen Cavernomen aufgrund von möglichen Therapiekomplicationen gerechtfertigt. Ein ebenfalls abwartendes Verhalten ist bei tief liegenden, chirurgisch nur schwierig zu erreichenden Cavernomen oder einer einzelnen Blutung ohne schweres neurologisches Defizit die Methode der Wahl.

Die Entscheidung zur invasiven Cavernomtherapie und insbesondere zur Wahl der Methode stellt immer ein individuelles Konzept dar, das an die Lokalisation des Cavernoms, dessen Größe bzw. Verhalten und die Gesamtsituation des Patienten angepasst werden muss (76, 106, 107).

Die Methode der Wahl zur invasiven Therapie stellt die mikrochirurgische Therapie dar. Cavernome werden allerdings nur dann mikrochirurgisch reseziert, wenn sie rezidivierende Beschwerden oder Blutungen verursachen, sie eine Progredienz in Symptomatik oder Größe aufweisen oder einen Masseneffekt verursachen. Neuronavigationsgestützte Verfahren oder intraoperatives Monitoring können hierbei den Zugangsweg erleichtern (9, 74, 93, 99, 106).

Tiefliegende Cavernome oder tiefe Hirnstammcavernome stellen dabei aufgrund ihrer Lage in Hochrisikogebieten Probleme dar. Li et al. beschrieben in ihrer Studie eine OP-assoziierte Morbidität von 46% (108). Bei zu hohem OP-Risiko werden Cavernome deshalb mittels stereotaktischer Radiotherapie behandelt, worunter sich das Blutungsrisiko deutlich dezimieren lässt (76, 109). Oberflächlich gelegene Hirnstammcavernome und tief gelegene Hirnstammcavernome mit möglichem Zugangsweg sollten trotzdem aufgrund des relativ hohen Blutungs- und Rezidivblutungsrisikos bei schwerer Klinik in Kombination mit einer Blutung operiert werden. (76)

Cerebrale Krampfanfälle als Symptom von Cavernomen werden primär medikamentös eingestellt, da eine Operation im Vergleich keine Verbesserung der Symptomkontrolle ermöglicht. Nur, wenn die Krampfanfälle medikamentös nicht mehr einzustellen sind, sollte eine chirurgische Entfernung angestrebt werden (76, 107, 110). Die für das Cavernom charakteristischen Hämosiderin-Ablagerungen im umliegenden Hirnparenchym sollten in der Operation aufgrund ihres epileptogenen Potentials mit entfernt werden, um ein besseres Outcome zu erreichen (111).

Inzwischen existieren einige neue, noch experimentelle Ansätze und Casereports zur Cavernomtherapie, die auf den Mechanismen der Pathophysiologie basieren: Hemmung der Cavernomentstehung bzw. des Wachstums durch Angiogenesehemmer (Bevazizumab, Sorafenib) oder in Analogie zur Hämangiomtherapie der Einsatz von Propranolol (85, 110, 112).

2.4 Das MRT

2.4.1 Prinzip der Magnetresonanztomographie

Atomkerne mit einer ungeraden Anzahl an Protonen und Neutronen im Kern weisen einen Drehimpuls um die eigene Achse (Kernspin) auf. Diese Eigenschaft wird für die MR-Tomographie genutzt; hier werden v.a. die Kerne von Wasserstoffatomen (Protonen) verwendet.

Durch Verlagerung der Kernladung bei der Rotation entsteht im Bereich der Atomkerne ein elektrischer Strom, der an jedem Wasserstoffkern ein kleines Magnetfeld entlang der Drehachse induziert (Abbildung 1). Die Spins liegen dabei normalerweise ungeordnet im menschlichen Körper vor, sodass sich die einzelnen kleinen Magnetfelder gegenseitig auslöschen. Durch den MR-Tomographen wird ein starkes äußeres Magnetfeld angelegt, welches die einzelnen kleinen Magnetfelder entlang der Feldlinien des äußeren Magnetfeldes ausrichtet. Hierbei entsteht eine Längsmagnetisierung, welche sich durch den MR-Tomographen allerdings noch nicht nachweisen lässt (113-116). Gleichzeitig werden die Spins aus ihrer Rotationsebene herausgelenkt und rotieren nun in einer Kreiselbewegung um die Längsachse des Magnetfeldes (Präzession). Die Frequenz, mit der die Spins rotieren, wird als Larmorfrequenz bezeichnet und ist abhängig von der Stärke des angelegten äußeren Magnetfeldes (115).

Zum Nachweis des Magnetfeldes wird durch einen Hochfrequenzpuls, dessen Frequenz mit der Lamorfrequenz übereinstimmt, die Längsmagnetisierung in eine Quermagnetisierung überführt. Dabei rotieren die einzelnen Spins weiterhin in der Lamorfrequenz. Durch die rotierende Quermagnetisierung wird in einer Empfängerspule eine Spannung erzeugt, welche als MR-Signal registriert wird. Das MR-Signal ist also die Summe aller Signale, die durch angeregte Spins entstehen. Der Auslenkungswinkel zwischen Längs- und Quermagnetfeld wird als Flip-Winkel bezeichnet; er ist abhängig von der Stärke und Dauer des Hochfrequenzpulses. Beispielsweise wird bei einem Flip-Winkel von 90° die gesamte Längs- in eine Quermagnetisierung überführt, bei einem Winkel von 180° wird die Längsmagnetisierung antiparallel ausgerichtet. Dabei erfolgt die Umwandlung der Längs- in eine Quermagnetisierung nur dann, wenn die Frequenz des HF-Impulses und die Larmorfrequenz übereinstimmen (113, 117).

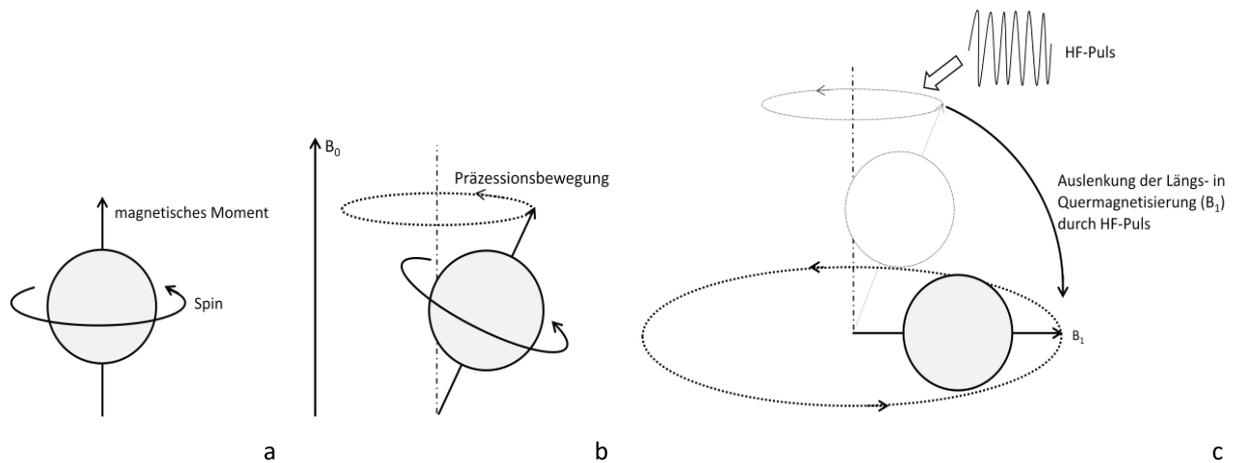


Abbildung 1: Spins im Magnetfeld. a. Spin ohne Magnetfeld, b. Spin im angelegten äußeren Magnetfeld mit resultierender Längsmagnetisierung (B_0), c. Auslenkung der Längs- in Quermagnetisierung (B_1) durch Zuschalten eines Hochfrequenz-Pulses (HF-Puls) (115, 118)

Bei der Umwandlung der Längs- in eine Quermagnetisierung nimmt das Gewebe Energie auf, die nach Abschalten des Hochfrequenzpulses durch Rückkehr des Quermagnetfeldes in die ursprüngliche Längsausrichtung wieder abgegeben wird. Dabei laufen zwei exponentielle Prozesse gleichzeitig, aber in unterschiedlichen Geschwindigkeiten ab: Durch einen Energieaustausch zwischen den einzelnen Spins heben sich die kleinen Magnetfelder gegenseitig auf und die Spins geraten außer Phase (Dephasierung). Die Quermagnetisierung (T2) nimmt dadurch schnell ab. Im Gegensatz dazu baut sich die Längsmagnetisierung (T1) nur langsam wieder auf. Als Längsrelaxation (T1-Relaxation) bezeichnet man die Zeit, die das Gewebe benötigt, um 63% der Längsmagnetisierung wieder zu erreichen. Die Querrelaxation (T2-Relaxation) bezeichnet die Zeitspanne, nach der die Quermagnetisierung auf 37% abgefallen ist. Durch die gewebespezifischen Relaxationszeiten und den unterschiedlichen Protonengehalt der Gewebe entstehen charakteristische Signalmuster (113-115, 117).

Drei mehrmals kurzzeitig zugeschaltete speziell geformte Magnetfelder, die durch drei Gradientenspulen im MR-Tomographen erzeugt werden und in den drei Raumebenen angeordnet sind, verändern künstlich das äußere Magnetfeld und führen dadurch zu ortsabhängigen Veränderungen der Larmorfrequenz. Das MR-Signal verändert sich dadurch kurzfristig und erlaubt somit eine räumliche Zuordnung des Signals (117). Die Schichtdicke des Schnittbildes und die Position des zu betrachtenden Areals wird dabei durch den Gradienten festgelegt (119).

Zur bildlichen Darstellung werden aus dem erzeugten Gesamtsignal mittels Fourier-Transformation die einzelnen Frequenzanteile am Gesamtsignal errechnet und räumlich zugeordnet (Frequenzkodierung). Je nach Signalstärke wird dem daraus bestimmten Einzelsignal ein bestimmter Grauton zugewiesen. Dabei ist der Grauton umso heller, je höher der Signalanteil am Gesamtsignal ist. Eine weitere Möglichkeit der örtlichen Zuordnung besteht durch eine Phasenkodierung (113, 117).

2.4.2 T2*-* und SWI-Sequenzen

Besonders gut zur Darstellung von Cavernomen und Mikroblutungen eignen sich T2* und suszeptibilitätsgewichtete (SWI) Sequenzen.

Tatsächlich geschieht die Querrelaxation, die in Kapitel 2.4.1 beschrieben wurde, nicht mit der Zeitkonstante T2, sondern viel schneller, was als T2*-Zeitkonstante beschrieben wird. Ursachen hierfür sind Inhomogenitäten im äußeren angelegten Magnetfeld, die einerseits technisch bedingt im Rahmen der Anlage des äußeren Magnetfeldes auftreten, andererseits auch durch den Körper des Patienten selbst verursacht werden. Dies lässt die Spins schneller dephasieren und das MR-Signal verschwindet schneller wieder als in T2. Dieser Effekt tritt besonders stark an Gewebegrenzflächen und in Regionen mit eisenhaltigen Strukturen auf (115, 117).

Die Suszeptibilität beschreibt die Magnetisierbarkeit eines Materials durch ein extern angelegtes Magnetfeld und ist damit charakteristisch für das jeweilige Gewebe. Werden nun die unterschiedlichen Gewebe durch ein angelegtes äußeres Magnetfeld unterschiedlich stark magnetisiert, stören sie das extern angelegte homogene Magnetfeld je nach spezifischer Suszeptibilität. Es entstehen also lokale, gewebespezifische Inhomogenitäten, die zu einer Phasendifferenz im MR-Bild führen. Die Phasendifferenz stellt sich in T2*-sensitiven Sequenzen als Signalverlust dar (120, 121).

Das Prinzip der SWI-Sequenzen beruht dabei auf der Verstärkung und anschließenden Kombination zweier Mechanismen: Einerseits wird der Kontrast verstärkt, der durch eine T2*-Sequenz gegeben wird; andererseits werden Amplituden- und Phasenunterschiede, die durch die unterschiedliche Suszeptibilität der einzelnen Gewebe entstehen, miteinander kombiniert und verstärkt.

Die daraus entstehenden minimalen Inhomogenitäten des Magnetfelds werden also lokal verstärkt oder abgeschwächt und können visualisiert werden (105, 122).

Paramagnetische Stoffe wie die Blutabbauprodukte Desoxyhämoglobin, Hämosiderin und Eisen verstärken dabei das Magnetfeld. Es kommt zur Dephasierung der Spins in T2*, was einen Signalverlust erzeugt und die eisenhaltige Struktur als Hypointensität im MR-Bild darstellt. Diamagnetische Stoffe schwächen das Magnetfeld lokal ab. Allerdings lassen sich Calcifizierungen im SWI-Bild nicht von paramagnetischen Substanzen unterscheiden, da beide Stoffe Hypointensitäten im SWI-Bild verursachen. Eine Differenzierung ist nur im Phasenbild möglich, in dem sich die Verkalkung hyperintens darstellen lässt (14, 94, 121, 122).

Suszeptibilitätsgewichtete Sequenzen erlauben daher eine hochsensitive Darstellung von Blutgefäßen wie z.B. Cavernome und Mikroblutungen. Sogar Blutungen aus kleinsten Gefäßen mit weniger als 200µm Durchmesser lassen sich abbilden (120-123).

Dabei steigt die Sensitivität der Darstellung mit zunehmender Feldstärke des angelegten äußeren Magnetfeldes. Allerdings nimmt hierbei auch die Anzahl an Suszeptibilitätsartefakten in eisenhaltigen Geweben zu, welche die Darstellung von cerebralen Mikroblutungen erschweren oder sogar unmöglich machen (14, 120).

In mehreren Studien konnte so gezeigt werden, dass SWI-Sequenzen gegenüber T2*-Sequenzen eine deutlich höhere Sensitivität aufweisen und insbesondere kleine Cavernome gut darstellen können, die mit den herkömmlichen Sequenzen bisher nicht sichtbar waren (122, 124).

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign und -ablauf

3.1.1 Studiendesign

Die vorliegende Untersuchung setzt sich aus einer retrospektiven und einer prospektiven Analyse im Rahmen der Früh- und Langzeitnachsorge von Medulloblastom-Patienten und Patienten anderer pädiatrischer Hirntumoren mit aktueller und ausgeheilter Erkrankung zusammen. Die prospektive Analyse wurde als monozentrische, nicht randomisierte und nicht kontrollierte Studie am Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Mainz durchgeführt. Die Auswertung der prospektiven MR-Untersuchungen erfolgte verblindet durch zwei erfahrene Neuroradiologen.

Die retrospektive Analyse der MR-Aufnahmen erfolgte ebenfalls monozentrisch und verblindet, allerdings nicht randomisiert und nicht kontrolliert.

3.1.2 Vorbereitung der Studie und Aufklärung

Vor Beginn der Studie wurde ein Ethikantrag verfasst, der bei der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz (Bearbeitungsnummer 837.103.14 (9342-F)) eingereicht wurde. Nach positivem Votum der Ethikkommission begann die Rekrutierung der Patienten zur prospektiven Studie. Gleichzeitig erfolgte zusätzlich eine retrospektive Auswertung des Patientenkollektivs anhand von bereits vorhandenen Daten aus der regulären Therapie- und Nachsorgezeit.

Die Studienteilnehmer wurden mittels einer detaillierten altersentsprechenden Informationsbroschüre über Untersuchungsmethoden und Ziele der Studie aufgeklärt. Bei minderjährigen Teilnehmern wurde den Erziehungsberechtigten zusätzlich Informationsmaterial zugeschickt. Die Möglichkeit zur Fragenklärung war jederzeit telefonisch oder persönlich mit den zuständigen Studienärzten sowie mit den wissenschaftlichen Mitarbeitern der Studie gegeben. Die Studienteilnahme erfolgte freiwillig nach schriftlicher Einwilligung. Bei Minderjährigen wurden die schriftliche Einwilligung eines Erziehungsberechtigten sowie zusätzlich das Einverständnis des Minderjährigen eingeholt. Zudem bestand die Möglichkeit, nur an Teilen der Studie teilzunehmen. Ein Abbruch der Studienteilnahme war außerdem jederzeit möglich. Hierbei konnte der Teilnehmer bzw. bei Minderjährigen der Erziehungsberechtigte selbst entscheiden, ob die bisher erhobenen Daten pseudonymisiert verwendet oder gelöscht werden sollten.

Zu Beginn der Studie erfolgte vor den Untersuchungen ein ärztliches Aufklärungsgespräch, in dem nochmals Art und Umfang der Studie erklärt und die Entscheidung über den Umgang mit Zufallsbefunden im Vorfeld schriftlich festgehalten wurde.

3.1.3 Identifikation und Charakterisierung des Studienkollektivs

Die Identifikation der Studienpopulation erfolgte anhand der Patientendatenbank des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin Mainz. Hierbei wurden alle überlebenden Patienten, die eine Erstdiagnose oder Behandlung eines kindlichen ZNS-Tumors an der Universitätsmedizin Mainz zwischen 1960 und 2014 erhielten und welche die unter 3.1.4 genannten Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, schriftlich zur Studienteilnahme eingeladen. 97 Medulloblastom-Patienten konnten anhand der Patientendatenbank identifiziert werden, wovon 9 Patienten wegen fehlender retrospektiver Daten ausgeschlossen wurden und 36 Patienten verstorben waren. In der Folge wurden 52 Medulloblastom-Patienten in zwei Durchläufen per Post anhand der Informationsbroschüre über die Studie informiert und zur Teilnahme eingeladen. Bei fehlender positiver oder negativer Rückmeldung wurde telefonisch versucht Kontakt aufzunehmen, um gleichzeitig eventuelle Verständnisprobleme oder organisatorische Schwierigkeiten beheben zu können. Analoges Procedere erfolgte für Patienten der Gruppe pädiatrischer cerebraler NMB-Tumoren.

29 Medulloblastom-Patienten sowie 7 Patienten mit anderen Tumorentität aus der Gruppe der pädiatrischen Hirntumoren bzw. deren Erziehungsberechtigte zwischen 4 und 54 Jahren mit einer Erstdiagnose der Tumorerkrankung zwischen 1970 und 2014 stimmten einer Studienteilnahme zu und wurden zu weiteren Untersuchungen in das Studienzentrum eingeladen. Gründe für die Nicht-Teilnahme der eingeladenen Patienten waren Auswanderung ins Ausland oder der Wunsch nach keiner erneuten Konfrontation mit der überstandenen Krankheit.

Beurteilungen der Blutdruckwerte erfolgten für minderjährige Patienten anhand der KiGGS-Referenzperzentilen des Robert-Koch-Instituts (RKI) von 2013 (125). Im Folgenden werden Blutdruckwerte ≥ 90 . Perzentile, die durch das RKI als hochnormal und ab der 95. Perzentile als manifeste Hypertonie bezeichnet werden, als Hypertonie zusammengefasst. Als Hypertonie bei Erwachsenen werden anhand der ESC Pocket Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie Blutdruckwerte $\geq 130/85$ mmHg (in der Leitlinie als hochnormal und manifeste Hypertonie bezeichnet) zusammengefasst (126).

Die Beurteilung von Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterin sowie der Triglyceride erfolgte für Kinder und Jugendliche anhand der Referenzwerte der Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Hyperlipidämien (127). Hierbei wurden pathologische Werte definiert als: Gesamtcholesterin >200 mg/dl; Triglyceride >19 : ≥ 150 mg/dl, 10-19J: ≥ 130 mg/dl, 0-9J: ≥ 100 mg/dl; HDL-Cholesterin <35 mg/dl; LDL-Cholesterin ≥ 130 mg/dl.

Für Erwachsene wurden die laboreigenen Referenzwerte der Universitätsmedizin Mainz verwendet: Cholesterin <200 mg/dl, Triglyceride <150 mg/dl, HDL-Cholesterin >40 mg/dl, LDL-Cholesterin

<160mg/dl. Zur weiteren Auswertung wurden zusätzlich pathologische Werte des Fettstoffwechsels als Oberbegriff der Fettstoffwechselstörung zusammengefasst.

3.1.4 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle Patienten mit einem histologisch gesicherten Medulloblastom oder hochmalignem pädiatrischen Hirntumor anderer Entität mit Erstdiagnose zwischen 1960 und 2014. Dabei wurden alle Patienten eingeschlossen, die entweder eine abgeschlossene oder schon begonnene, aber zum Zeitpunkt der Studienteilnahme noch andauernde Therapie erhalten hatten. Allerdings wurden bei andauernder Therapie nur Patienten eingeschlossen, deren Strahlentherapie zum Zeitpunkt der Follow-Up-MR-Tomographie mindestens 12 Monate zurücklag. Als weiteres Einschlusskriterium wurde ein Alter der Studienteilnehmer zwischen 0 und 60 Jahren definiert.

Ausschlusskriterien beinhalteten eine fehlende schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme und der Exitus letalis ebenso wie eine zurückliegende Radiotherapie innerhalb der letzten 12 Monate. Weiterhin galten als Ausschlusskriterien die allgemeinen Kontraindikationen zur Durchführung einer Magnetresonanztomographie (Kapitel 3.2).

3.1.5 Untersuchungsablauf und Zielgrößen

Die 36 Studienteilnehmer wurden zwischen Juni 2015 und April 2016 zu jeweils 2-3 Untersuchungsterminen eingeladen. Falls sich Patienten noch innerhalb des Nachsorgeintervalls befanden, wurden die Studientermine und -untersuchungen im Rahmen der regulären Nachsorgetermine als erweiterte Untersuchungen durchgeführt.

Nach ärztlicher Aufklärung über den Studienablauf und -inhalt wurde ein ausführlicher standardisierter Fragebogen zu anamnestischen Angaben u.a. bezüglich der Tumorerkrankung und -therapie, bekannter kardiovaskulärer Risikofaktoren und Erkrankungen, familiärer Belastung für familiäre Gefäß-erkrankungen oder möglicher hinweisender Symptomatik – insbesondere auf cerebrovaskuläre Veränderungen – erhoben. Zusätzlich wurden anthropometrische Daten erhoben, eine körperliche Untersuchung sowie eine craniospinale MRT durchgeführt.

Für die prospektiven MR-Untersuchungen wurden zusätzlich zu konventionellen Sequenzen suszeptibilitätsgewichtete Sequenzen (T2* und SWI) ohne Kontrastmittel (KM) verwendet, in denen aufgetretene vaskuläre Veränderungen qualitativ und quantitativ beurteilt wurden. Falls MR-Untersuchungen abgebrochen werden mussten, ging nur die letzte Untersuchung in die Auswertung mit ein. MR-Untersuchungen wurden lediglich dann in Sedierungen oder Narkose durchgeführt, wenn sich die medizinische Indikation zur Bildgebung ergab. Rein zu Studienzwecken erfolgten keine

Sedierungen. Die retrospektive Auswertung der bereits vorhandenen craniospinalen MR-Untersuchungen erfolgte anhand der damals verfassten neuroradiologischen Beurteilung. Eine erneute neuroradiologische Befundung erfolgte nicht.

3.2 Technische Durchführung der MR-Tomographie

Alle MR-Untersuchungen erfolgten an einem 1.5 T oder 3 T Gerät (Magnetom® Espree/Magnetom® Skyra Siemens, Erlangen, Deutschland) mit einer 20-Kanal-Spule. Routine-Sequenzen repräsentierten sagittale, axiale und coronare T1- und T2-Sequenzen meist ohne, vereinzelt auch mit KM (KM: Gadotersäure als Megluminsalz (Dotarem®), Guerbet, Villepinte, Frankreich). Für die SWI-Sequenzen erfolgten axiale Aufnahmen am 3T Gerät bestehend aus einem 3D-Block aus 80 Transversalschnitten (Schichtdicke: 1,5 mm, 20% Distanzfaktor, 10% slice-oversampling, Sichtfeld (FOV) 220x200, TR/TE = 27 ms/20 ms).

Zu den allgemeingültigen Kontraindikationen zur MR-Tomographie zählten eine Gadoliniumallergie, Herzschrittmacher, metallische Fremdkörper sowie eine Schwangerschaft im 1. Trimenon. Cochleaimplantate galten je nach Hersteller ebenfalls als Kontraindikation. Keiner der 36 Patienten wies eine dieser Kontraindikationen auf.

In den MR-Aufnahmen wurden zur standardisierten Identifizierung der Cavernome die durch Zabramski et al. beschriebenen Kriterien verwendet (97):

Als Typ 4-Cavernome bzw. cerebrale Mikroblutungen wurden kleine runde oder ovale Hypointensitäten definiert, die einen minimalen Durchmesser von 1mm in der T2*GRE oder SWI-Sequenz aufwiesen. Voraussetzung zudem war, dass keine Verbindung der Strukturen zu Gefäßen bestand.

Mikroblutungen ab 5mm Durchmesser, die auch in T2-Sequenzen darstellbar waren, wurden als Cavernom bzw. cavernomverdächtig bezeichnet.

Ausgeschlossen wurden Strukturen mit den oben genannten Kriterien, die sich in einem Kreis von 0,5cm um die ursprüngliche Tumor-Resektionsstelle befanden.

Die Analyse und Auswertung der MR-Bilder erfolgte verblindet mit Hilfe des Programms Sectra PACS radiologist workstation IDS7™, Version 18.18 (Sectra AB, Linköping, Schweden) durch zwei Neuroradiologen.

Jede Läsion wurde manuell gezählt und ausgemessen, die Läsionen bezüglich der Lokalisation (supra- und infratentoriell sowie rechts/links) und Größe (<2mm, 2-2,9mm, 3-3,9mm, 4-4,9mm und ≥5mm) eingeteilt, in der Auswertung allerdings zu Gruppen aus <2mm, 2-4,9mm und ≥5mm zusammengefasst.

3.3 Berechnungen/statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte durch das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics®, Version 23 (IBM, Armonk, NY, USA) für Windows.

Stetige Merkmale wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung, vereinzelt auch als Median angegeben. Bei nicht-normalverteilten Variablen wurde zum Vergleich der Mittelwerte zweier Stichproben der Man-Whitney-U-Test verwendet. Zum Vergleich der Mittelwerte zweier Variablen innerhalb einer Stichprobe bei nicht-normalverteilten Daten erfolgten die Berechnungen anhand des Wilcoxon-Tests. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ gewählt.

Korrelationen bei nicht-normalverteilten intervallskalierten Variablen wurden mittels Spearman-Rang-Korrelationsindex errechnet, der für Ausreißer weniger anfällig ist. Hierbei wurden folgende Bezeichnungen verwendet: sehr starke Korrelation ($r = 0,8-1$), starke Korrelation ($r = 0,6-0,79$), mäßige Korrelation ($r = 0,4-0,59$), schwache Korrelation ($r = 0,2-0,39$), keine Korrelation ($r = 0-0,19$).

Korrelationen zwischen dichotomen (nominalen) Variablen erfolgten mittels Phi-Korrelationsindex (Φ). Interpretiert wurden die Ergebnisse wie folgt: $\Phi = 0,1 - 0,3$ schwacher Zusammenhang; $0,4 - 0,5$ mittlerer Zusammenhang, $> 0,5$ starker Zusammenhang.

Falls nicht zu allen Patienten Daten vorlagen wurden die errechneten Zahlen jeweils auf das Kollektiv bezogen, zu dem Daten erhoben worden waren. Patienten, zu denen keine Angaben vorlagen, wurden in der jeweiligen Analyse ausgespart.

4 Fragestellungen

Anhand der retro- und prospektiven Daten ergaben sich folgende Fragestellungen:

1. Wie hoch sind Prävalenz und Latenz von cerebrovaskulären Veränderungen nach Radiochemotherapie bei Medulloblastompatienten im Vergleich zu Patienten mit Radiochemotherapie anderer Hirntumoren und welche Charakteristika weisen sie auf?
2. Lassen sich Einflüsse der therapieassoziierten Faktoren Alter bei Diagnosestellung, Alter zum Nachsorgezeitpunkt, Nachsorgezeit und verabreichte Strahlendosis bezüglich der Anzahl cerebrovaskulärer Veränderungen, deren Lokalisation oder Größe beobachten?
3. Beeinflussen die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie oder generell eine Fettstoffwechselstörung das Auftreten von cerebrovaskulären Veränderungen?
4. Korrelieren klinische Symptomatik und das radiologische Bild?

5 Ergebnisse

5.1 Patientenkollektiv

Ein Großteil der Daten wurde bereits im Rahmen einer Publikation vorveröffentlicht (128).

In die vorliegende prospektive Studie wurden insgesamt 29 Medulloblastom-Patienten und als Vergleichsgruppe 7 Patienten mit anderen pädiatrischen Hirntumoren eingeschlossen (Tabelle 3). Zu diesen zählen Patienten mit anaplastischem Ependymom (n=2), Glioblastoma multiforme (n=2), primitivem neuroektodermalem Tumor (PNET) (n=1), atypischem teratoidem Rhabdoidtumor (AT/RT) (n=1) und cribriformem neuroepitheliale Tumor (CRINET) (n=1).

Es nahmen 21 weibliche und 15 männliche Patienten an der Studie teil, wobei innerhalb der Medulloblastom-Gruppe 62% der Patienten (n=18) weiblich, in der Nicht-MB Gruppe 43% der Patienten (n=3) weiblich waren.

Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug zum Zeitpunkt der Untersuchung 22,3 (\pm 13,3; Spannweite 4,8-53,8) Jahre, wobei das Kollektiv der Medulloblastom-Patienten mit 24,3 Jahren (\pm 13,7) signifikant älter war als das der Nicht-Medulloblastom-Patienten (13,7 \pm 6,7Jahre, $p = 0,044$) (Abbildung 2).

Die Altersverteilung zum FU-Zeitpunkt ergab im Gesamtkollektiv 18 Patienten mit einem Alter <18 Jahre (13MB, 5NMB) sowie 18 Patienten >18 Jahre (16MB, 2NMB).

Bei Erstdiagnose der Tumorerkrankung waren die Patienten mit Medulloblastom durchschnittlich 9,2 (\pm 5,8) Jahre, die Patienten mit Nicht-MB-Tumoren 5,7 (\pm 4,9) Jahre alt. Medulloblastom-Patienten wurden somit durchschnittlich 15,1 (\pm 11,4) Jahre, Nicht-MB-Patienten durchschnittlich 8,1 (\pm 7,3) Jahre nach der Erstdiagnose im Rahmen der Studie untersucht. Der Unterschied war jeweils nicht signifikant. Die mittlere Follow-Up-Zeit zum Ende der Strahlentherapie betrug im Gesamtkollektiv 13,2 \pm 11,2 Jahre, bei Medulloblastom-Patienten 14,7 \pm 11,6 Jahre und bei Nicht-MB-Patienten 7,1 \pm 7,2 Jahre. Auch hier war der Unterschied zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant ($p = 0,05$).

Metastasen bei Diagnosestellung fanden sich nur bei zwei der Medulloblastom-Patienten (5,6%), Rezidive oder einen Progress unter Therapie erlitten 6 Patienten (16,7%), wovon 4 Medulloblastom- und 2 Nicht-MB Patienten waren.

Alle Patienten erhielten eine Kombinationstherapie aus Operation und Radiochemotherapie. Vier Medulloblastom-Patienten und einer der Nicht-MB-Patienten wurden im Rahmen eines Rezidivs erneut behandelt. Zweitumoren traten bei 9 MB-Patienten auf (31% der MB); bei den Nicht-MB-Patienten erkrankte lediglich ein Patient an einem Sekundärtumor (AML). Als Zweitumoren traten

Meningeome (3 Fälle) und Schilddrüsenadenome (4 Fälle) sowie Schilddrüsenkarzinome (1 Fall), Basalzellkarzinome (2 Fälle), ein Ependymom und eine AML auf.

Tabelle 3: Charakteristika des Kollektivs

		Gesamtkollektiv (n=36)	MB-Patienten (n=29)	Nicht-MB-Patienten (n=7)	p-Werte**
Geschlecht		m = 15, w = 21	m = 11, w = 18	m = 4, w = 3	
Alter bei Erstdiagnose*	Jahre	8,5 ± 5,7	9,2 ± 5,8	5,7 ± 4,9	0,093
Alter bei Follow-Up*	Jahre	22,3 ± 13,3	24,3 ± 13,7	13,7 ± 6,7	0,044
Alter bei FU <18J	n =	18	13	5	
Alter bei FU >18J	n =	18	16	2	
Follow-Up-Zeit ab Erstdiagnose*	Jahre	13,7 ± 11,0	15,1 ± 11,4	8,1 ± 7,3	0,086
Follow-Up-Zeit ab Bestrahlungsende*	Jahre	13,2 ± 11,2	14,7 ± 11,6	7,1 ± 7,2	0,05
Metastasen	n =	2	2	0	
Rezidiv/Tumorprogress unter Therapie	n =	6	4	2	
Zweitumoren	n =	10	9	1	

*Angaben als Mittelwert ± Standardabweichungen, ** p-Wert mit Signifikanzniveau $p < 0,05$

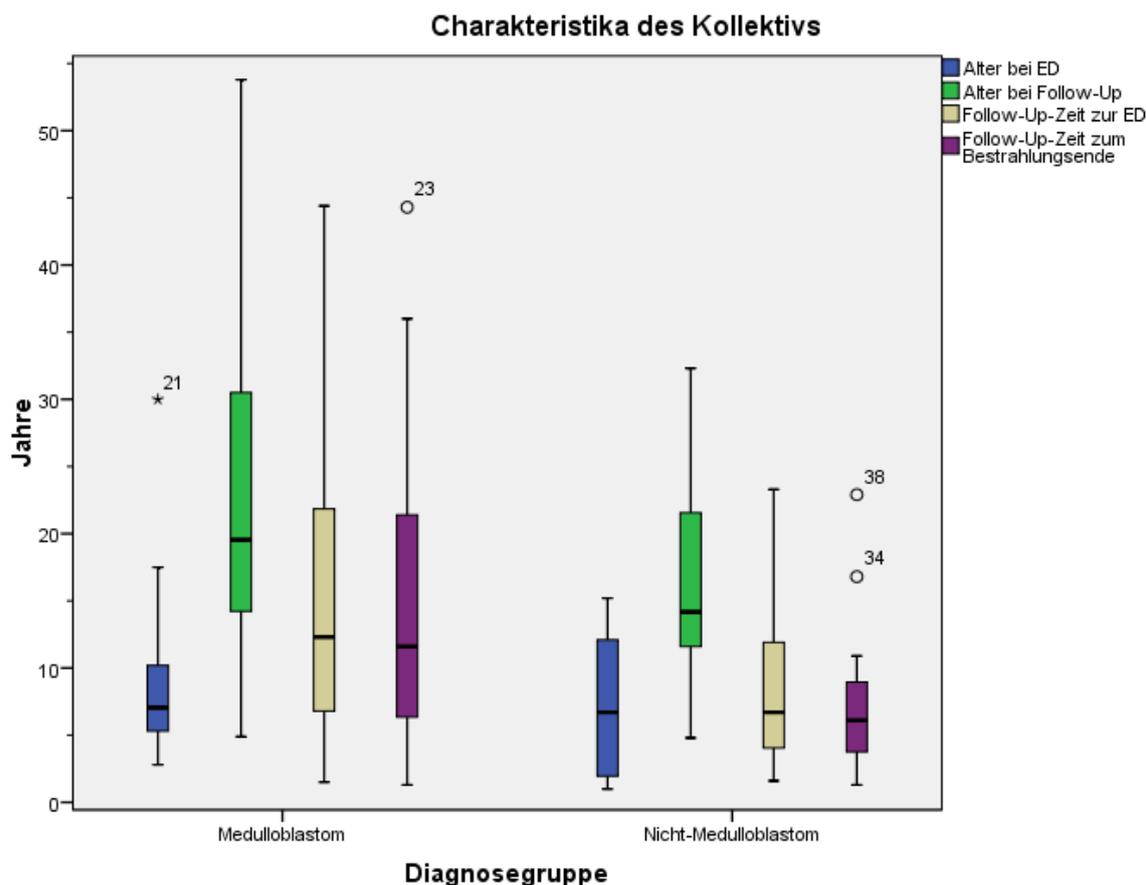


Abbildung 2: Charakteristika des Kollektivs

5.2 Strahlentherapie

Bei Medulloblastom-Patienten wurde sowohl die kraniospinale Achse mit einer Gesamtdosis von durchschnittlich $30,6 \pm 6,8\text{Gy}$ (Spannweite 23,4-50Gy) als auch die primäre Tumorregion mit einer Aufsättigung auf durchschnittlich $58,2 \pm 11,6\text{ Gy}$ (Spannweite 54-109Gy) bestrahlt (Tabelle 4, Abbildung 3). Bei einem der MB-Patienten fehlen exakte Angaben zur Strahlendosis.

Die Nicht-MB-Patienten erhielten ausschließlich eine Lokaltherapie der Tumorregion von durchschnittlich $55,7 \pm 3,7\text{Gy}$ (Spannweite 50-59,4Gy). Hierbei ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Strahlendosis im Vergleich zur Boost-Dosis der MB-Patienten ($p = 0,552$). Eine Bestrahlung der kraniospinalen Achse erfolgte bei NMB-Patienten nicht, weshalb sich dieses Vorgehen signifikant von der Therapie der MB-Patienten unterscheidet ($p = 0,000$).

Ein MB-Patient wurde aufgrund des frühen Erkrankungsalters <4 Jahren erst im Rahmen eines Rezidivs bestrahlt (kraniospinal 30Gy, Boost der hinteren Schädelgrube bis 55,2Gy).

Drei weitere MB-Patienten mit Rezidiv erhielten im Rahmen der Rezidivtherapie eine erneute Bestrahlung der Tumorregion ohne kraniospinale Achse mit durchschnittlich 36,4Gy (Spannweite 24,6-54,0Gy) bzw. 41,1Gy (Spannweite 24,6-55,2Gy), wenn der o.g. vierte Rezidiv-Patient auch berücksichtigt wird.

Auch in der Gruppe der NMB-Patienten erhielt ein Patient aufgrund seines geringen Alters bei Erstdiagnose erst im Rahmen eines Rezidivs eine Bestrahlung der Tumorregion mit 59,4Gy.

Alle anderen Patienten dieser Gruppe erhielten regulär direkt nach Diagnosestellung eine Bestrahlung; weitere Rezidive traten in dieser Patientengruppe nicht auf.

94% der Patienten ($n=33$) wurden mittels Photonen bestrahlt, jeweils 3% ($n=1$) wurden mittels Protonen bzw. Gammaknife bestrahlt; Angaben zu einem Medulloblastom-Patienten fehlen (Abbildung 4).

Tabelle 4: Übersicht Strahlentherapie

			Gesamtkollektiv (n=34, fehlend: 2)	MB-Patienten (n=28, fehlend: 1)	Nicht-MB- Patienten (n=7)	p-Wert*
Strahlendosis firstline-Therapie	kraniospinal	Gy	24,3 ± 14,0	30,6 ± 6,9	0	0,000
	Boost bis	Gy	55,2 ± 2,2	55,2 ± 1,8	55,7 ± 3,7	0,383
Strahlendosis Rezidiv-Therapie	Kraniospinal	Gy	15,0 ± 21,2	30 ± 0 ¹	0	1,000
	Boost bis	Gy	44,8 ± 15,9	41,1 ± 15,8	59,4 ± 0 ²	0,400
Kumulativdosis	Kraniospinal	Gy	24,5 ± 13,8	30,6 ± 6,8	0	0,000
	Boost bis	Gy	57,7 ± 10,5	58,2 ± 11,6	55,7 ± 3,7	0,552

Angaben als Mittelwert ± Standardabweichungen, * p-Wert mit Signifikanzniveau $p < 0,05$

¹ ein MB-Patient erhielt erst im Rahmen der Rezidivtherapie bei fehlender vorangegangener Bestrahlung eine kraniospinale Dosis von 30Gy, alle anderen Rezidivpatienten erhielten keine kraniospinale Radiatio.

² ein NMB-Patient wurde erst im Rahmen der Rezidivtherapie mit 59,4Gy bestrahlt, weitere Bestrahlungen waren bei ausbleibenden Rezidiven in dieser Gruppe nicht notwendig.

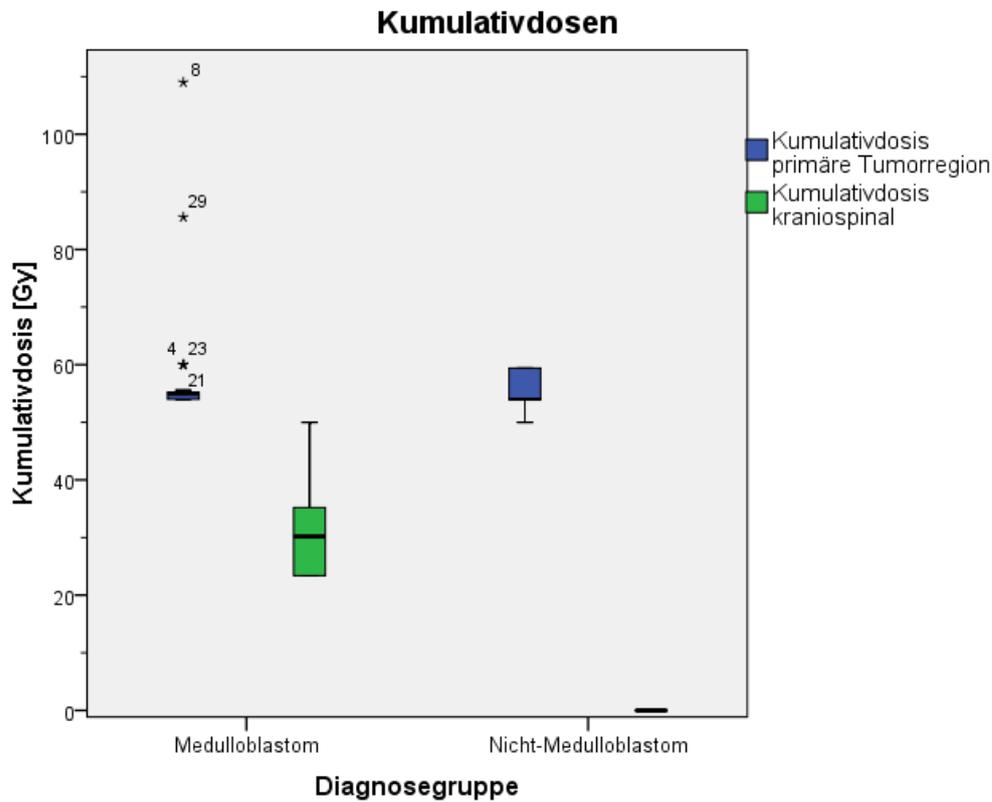


Abbildung 3: Kumulativdosen der kraniospinalen Achse und primären Tumorregion

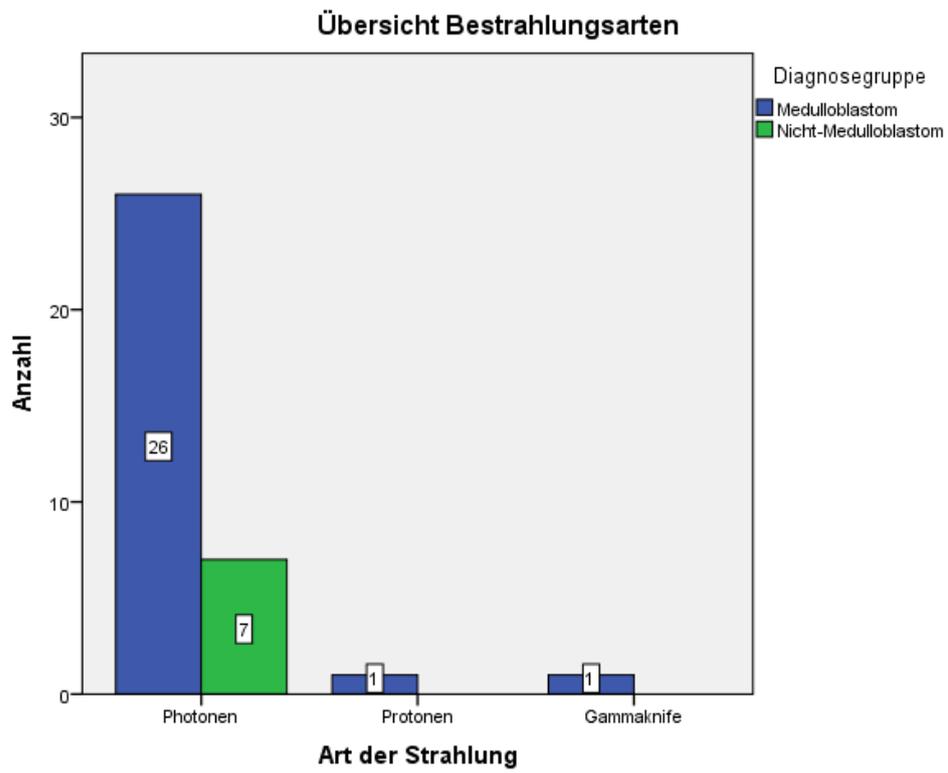


Abbildung 4: Übersicht Bestrahlungsarten

5.3 Cerebrale Mikroblutungen und Cavernome

Bei 89% der Patienten (n=32) stellten sich in den MR-Bildern cerebrale Mikroblutungen (CMB) dar (Tabelle 5, Abbildung 5). Hiervon waren 27 MB-Patienten und 5 Nicht-MB-Patienten betroffen. Innerhalb der MB-Kohorte stellt dies einen Anteil von 93%, innerhalb der Nicht-MB-Kohorte einen Anteil von 71% dar.

Nach Geschlechtern getrennt wiesen 100% der weiblichen (entsprechend 18 MB- und 3 NMB-Patienten) und 73% der männlichen Teilnehmer (9 MB- und 2 NMB-Patienten) CMB auf. Bei Teilnehmern, welche einen CMB-Nachweis hatten, waren 65,6% weiblich.

Die durchschnittliche CMB-Anzahl ergab sowohl im Gesamtkollektiv (30,3 versus 43,1 CMB pro Patient) als auch in den einzelnen Diagnoseuntergruppen (MB, NMB) keinen signifikanten Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Teilnehmern ($p(\text{Gesamtkollektiv}) = 0,319$, $p(\text{MB}) = 0,910$, $p(\text{NMB}) = 0,154$).

Die minimale Latenzzeit zum Auftreten von CMB seit Erstdiagnose betrug 1,5 Jahre, zum Ende der Strahlentherapie 1,3 Jahre. Die maximale Beobachtungszeit bei Patienten ohne CMB-Nachweis betrug 5,8 Jahre zum Ende der Strahlentherapie sowie 10,6 Jahre seit Erstdiagnose. Dieser Patient war erst im Rahmen des Rezidivs erstmalig bestrahlt worden.

Pro Patient fanden sich durchschnittlich 36 Läsionen (Median 13,5, Spannweite 0-195), wobei hochsignifikant mehr CMB bei MB-Patienten auftraten (durchschnittlich 43 pro Patient, Median 18, Spannweite 0-195). Im Vergleich hierzu traten bei den Nicht-MB nur 4 Läsionen pro Patient (Median 3, Spannweite 0-14) auf ($p = 0,006$) (Abbildung 6 und Abbildung 7).

88% der CMB waren supratentoriell (durchschnittlich 31 Läsionen, Spannweite 0-163) und 12% infratentoriell (durchschnittlich 4 Läsionen, Spannweite 0-32) gelegen ($p = 0,000$). Auch in der Gruppe der MB-Patienten zeigten sich im Durchschnitt hochsignifikant mehr CMB pro Patient supratentoriell (38,1 Läsionen) als infratentoriell (5,1 Läsionen, $p = 0,000$) gelegen. Innerhalb der Nicht-MB-Patienten konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,357$) (Abbildung 6).

Im Vergleich zwischen MB und NMB-Patientengruppe zeigten sich signifikant mehr Läsionen bei MB-Patienten im Hinblick auf supratentorielle und infratentorielle Mikroblutungen als bei NMB-Patienten ($p = 0,006$, $p = 0,037$).

Aufgrund der Häufigkeiten wurden die Mikroblutungen nach ihrer Größe in 3 Gruppen zusammengefasst: <2mm, 2-4,9mm und \geq 5mm. Hierbei stellten sich in der MB-Patientengruppe durchschnittlich pro Patient 29 Läsionen <2mm (Median 9, Spannweite 0-162), 13 Läsionen mit 2-4,9mm (Median 7, Spannweite 0-71) und 1 Läsion \geq 5mm (Median 1, Spannweite 0-6) dar. In der Vergleichsgruppe der Nicht-MB fanden sich deutlich weniger Läsionen: Pro Person ergaben sich durchschnittlich 1,5 Läsionen <2mm (Median 1, Spannweite 0-5), 2,4 Läsionen mit einer Größe von 2-4,9mm und 0,3 Läsionen \geq 5mm (Abbildung 8). Statistisch signifikant war der Unterschied zwischen der MB und NMB-Gruppe allerdings nur bei CMB <2mm ($p = 0,011$) und für die Gruppe 2-4,9mm ($p = 0,014$).

CMB \geq 5mm, die auch in konventionellen T2-Sequenzen darstellbar und damit Cavernom-verdächtig waren, traten mit einer Häufigkeit von durchschnittlich 1 Läsion pro Patient in der MB-Gruppe auf (Median 0, Spannweite 0-6). In der Nicht-MB Gruppe fanden sich dagegen durchschnittlich nur 0,3 Läsionen pro Patient (Median 0, Spannweite 0-1). Der Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,247$).

Für Patienten mit einer CMB-Größe >5mm ($n=16$) betrug die durchschnittliche Größe der größten Läsion $7,1 \pm 1,6$ mm (Spannweite 5,1-10,1mm). Auch hier fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen MB und NMB-Patienten ($p = 0,153$).

Fast alle Patienten (86%) wiesen dabei CMB mit einer Größe \geq 2mm auf (MB $n=26$, Nicht-MB $n=5$).

Bei 17 Patienten (47%) fanden sich CMB \geq 5mm; bei 16 dieser Patienten konnten CMB dieser Größe mittels konventioneller T2-Sequenz dargestellt werden. Allerdings ergab sich kein signifikanter Unterschied in der mittleren CMB-Anzahl von Läsionen \geq 5mm ($0,9 \pm 1,4$) gegenüber der Anzahl an Läsionen >5mm, die in T2 darstellbar waren ($0,8 \pm 1,3$; $p = 0,102$). Auch in den Subgruppen (MB und NMB) stellten sich keine signifikanten Unterschiede dar ($p_{MB} = 0,102$, $p_{NMB} = 1,000$). Ein Vorteil der Verwendung von SWI-Sequenzen bei CMB \geq 5mm ergibt sich also nicht.

In den retrospektiv betrachteten MRT-Sequenzen, die routinemäßig im Rahmen der Tumordiagnosestellung und -nachsorge mittels konventioneller Sequenzen angefertigt wurden, ließen sich bei 9 Medulloblastom-Patienten (31% der MB-Patienten) bereits vor Beginn dieser Studie cerebrale Mikroblutungen oder Cavernome darstellen. Bei zweien dieser Patienten traten größere Blutungen auf; allerdings war nur bei einem Patienten eine Resektion des Cavernoms bei rezidivierender Blutung notwendig.

Bei drei weiteren Patienten wurde der Verdacht auf eine CMB/Mikroangiopathie geäußert, eine sichere Diagnose konnte jedoch mittels der vorliegenden Aufnahmen nicht gestellt werden.

Auswertungen des Nicht-Medulloblastom-Kollektivs erfolgten nicht.

Anhand des Anamnesebogens konnte eruiert werden, dass bei keinem der Patienten der Verdacht auf eine familiäre Cavernomatose bestand.

Tabelle 5: Übersicht cerebraler Mikroblutungen

	Gesamtkollektiv (n=36)	MB-Patienten (n=29)	Nicht-MB- Patienten (n=7)	p-Werte**
CMB Anzahl gesamt*	35,6 ± 51,8	43,2 ± 55,2	4,3 ± 4,9	0,006
CMB Anzahl supratentoriell*	31,3 ± 46,2	38,1 ± 49,1	3,3 ± 5,0	0,006
CMB Anzahl infratentoriell*	4,3 ± 6,8	5,1 ± 7,4	1,0 ± 1,5	0,037
CMB Anzahl <2mm*	23,5 ± 39,2	28,8 ± 42,1	1,6 ± 2,1	0,011
CMB Anzahl 2-4,9mm*	11,2 ± 15,0	13,3 ± 16,0	2,4 ± 3,2	0,014
CMB Anzahl ≥5mm*	0,9 ± 1,4	1,1 ± 1,5	0,3 ± 0,5	0,169
CMB Anzahl ≥ 5mm und in T2 darstellbar*	0,8 ± 1,3	0,9 ± 1,4	0,3 ± 0,5	0,247
Durchmesser der größten Läsion in mm (falls >5mm)	7,1 ± 1,6 (n=16)	7,3 ± 1,6 (n=14)	5,6 ± 0,2 (n=2)	0,153
Anzahl der Patienten mit CMB	32	27	5	
Anzahl der Frauen mit CMB	21	18	3	
Anzahl der Männer mit CMB	11	9	2	
durchschnittliche CMB-Anzahl bei Frauen	30,3 ± 44,7	34,2 ± 47,3	7,3 ± 6,1	0,096
durchschnittliche CMB-Anzahl bei Männern	43,1 ± 61,3	58,0 ± 65,9	2,0 ± 2,4	0,087
Anzahl der Patienten mit CMB ≥2mm	31	26	5	
Anzahl der Patienten mit CMB ≥ 5mm	17	15	2	
Anzahl der Patienten mit CMB ≥ 5mm und T2 darstellbar	16	14	2	
Min. Latenzzeit bis zum Auf- treten von CMB nach ED (J)	1,5	1,5	1,6	
Min. Latenzzeit bis zum Auf- treten von CMB nach Ende der Strahlentherapie (J)	1,3	1,3	1,3	

* Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung, **p-Wert mit Signifikanzniveau $p < 0,05$

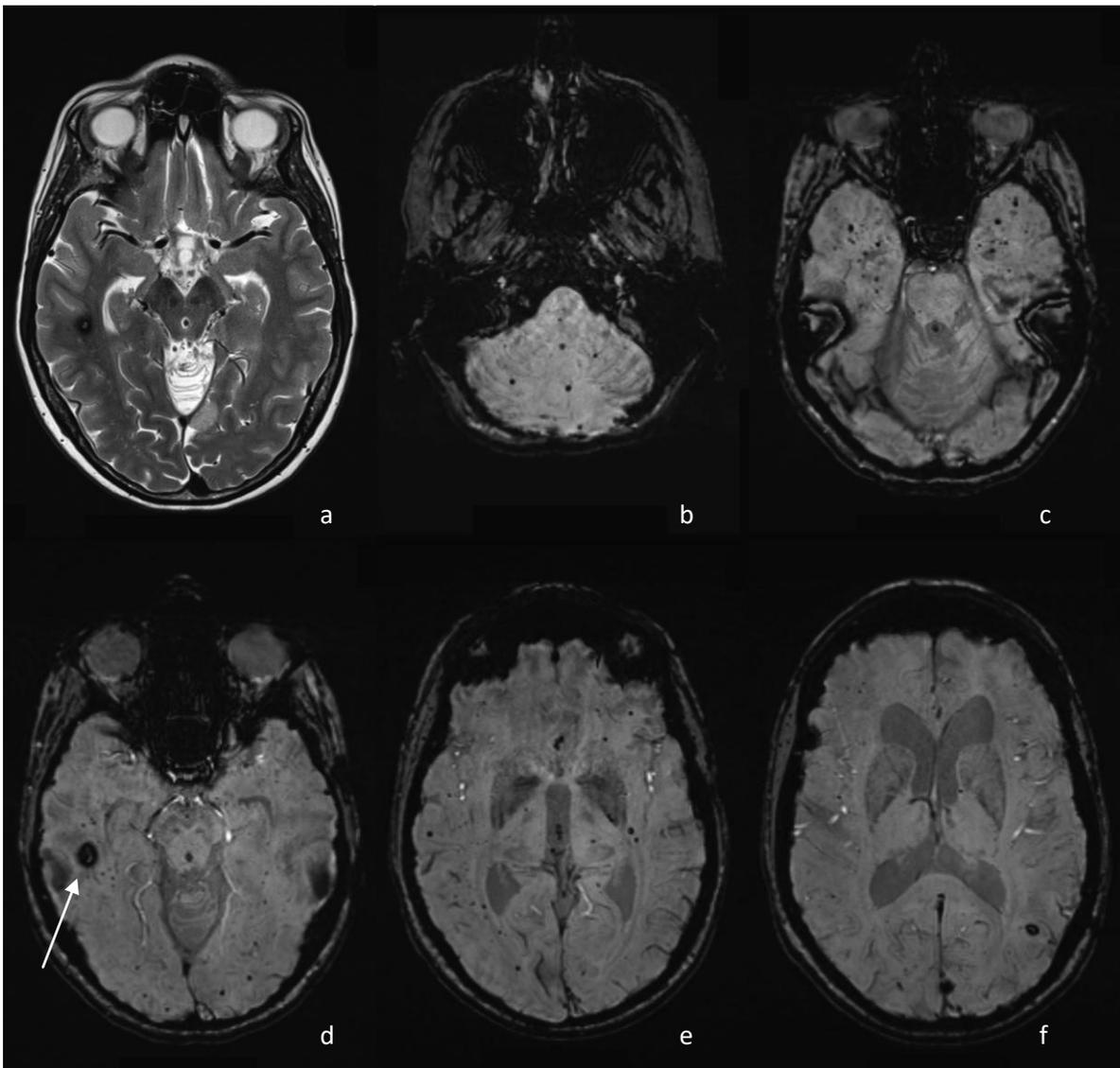


Abbildung 5: Cerebrale Mikroblutungen in der MR-Darstellung (128). Kranielle MR-Bilder einer 37-jährigen ehemaligen Medulloblastom-Patientin 28 Jahre nach Ende der Strahlentherapie. Mittels SWI-Sequenzen (b-f) ließen sich multiple cerebrale Mikroblutungen darstellen. Eine besonders große Läsion im rechten Temporal-lappen (→), die am ehesten einem Cavernom entspricht, lässt sich ebenfalls in einer konventionellen T2-Sequenz (a) abbilden.

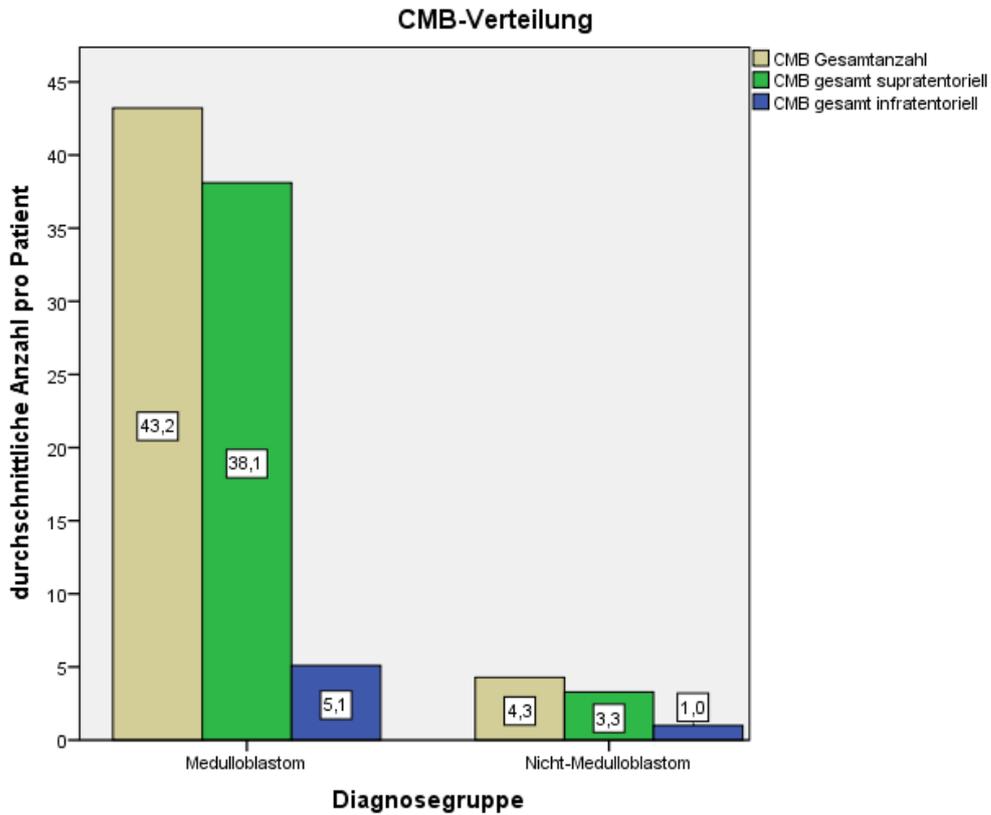


Abbildung 6: Räumliche Verteilung der cerebralen Mikroblutungen (CMB)

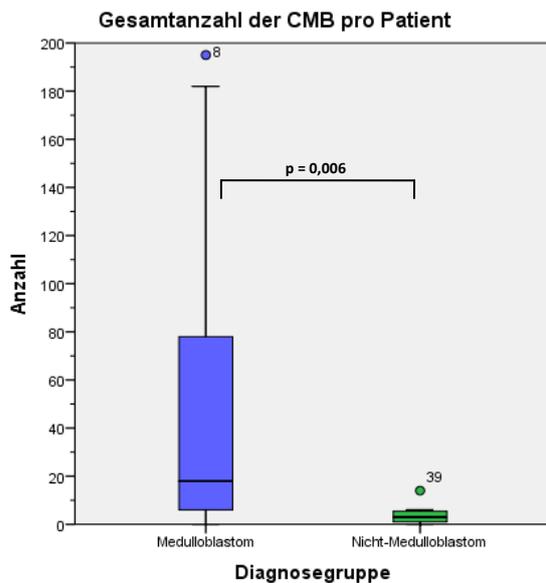


Abbildung 7: Durchschnittliche Anzahl an CMB pro Patient

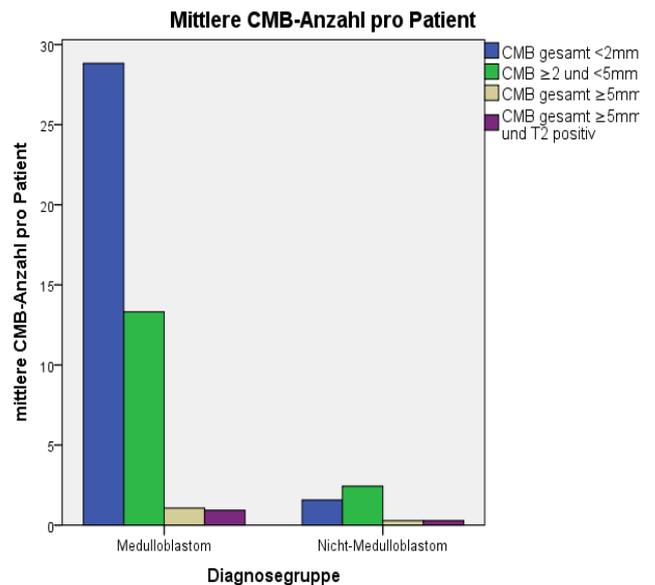


Abbildung 8: Größenverteilung der CMB pro Patient

5.4 Korrelationsanalysen bezüglich therapieassoziierter Risikofaktoren

Einerseits wurde der Einfluss der therapieassozierten Risikofaktoren Alter bei Erstdiagnose und Follow-Up, Follow-Up-Zeit zur Erstdiagnose (ED) bzw. Radiotherapie (RTX) sowie die kumulative kraniospinale und lokale Strahlendosis auf die örtliche Verteilung der CMB untersucht (Tabelle 6 sowie Abbildung 9, Abbildung 10, Abbildung 11).

Eine signifikant mäßig starke Korrelation zeigte sich hierbei im Gesamtkollektiv zwischen dem Alter bei Erstdiagnose und der Anzahl der gesamten ($r=0,411$) sowie der supratentoriellen ($r = 0,431$) CMB.

Betrachtet man die Subgruppen, lässt sich lediglich für die MB-Patienten eine signifikant schwache Korrelation zwischen dem Alter bei Erstdiagnose mit der Anzahl der supratentoriellen CMB nachweisen ($r = 0,389$). Weder im Gesamtkollektiv noch in den Subgruppen ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen infratentoriellen CMB und dem Alter bei Erstdiagnose.

Korreliert man das Alter bei FU, die FU-Zeit seit Erstdiagnose sowie seit dem Ende der Strahlentherapie mit der Gesamtanzahl der CMB und den supratentoriellen CMB, ergeben sich signifikant starke Korrelationen im Gesamtkollektiv sowie in der MB-Untergruppe ($r = 0,632$ bis $r = 0,694$). Für die Nicht-MB-Gruppe ist keine Signifikanz nachweisbar.

In der Korrelation der genannten Parameter mit der Anzahl infratentorieller Veränderungen ergeben sich mäßige Korrelationen mit statistischer Signifikanz für das Gesamtkollektiv sowie die MB-Untergruppe ($r = 0,418$ bis $r = 0,540$). Innerhalb der NMB-Gruppe ergibt sich ausschließlich für die FU-Zeit seit Radiotherapie ein hochsignifikanter sehr starker Zusammenhang mit dem Auftreten infratentorieller Veränderungen ($r = 0,867$). Für die restlichen Untersuchungen innerhalb der NMB-Gruppe ergibt sich keine Signifikanz.

Betrachtet man die kraniospinale Kumulativdosis stellt sich für das Gesamtkollektiv und die MB-Gruppe ein mäßiger bis starker Zusammenhang zur Zahl der gesamten und supratentoriellen CMB dar. Lediglich schwach korreliert sie mit der Zahl der infratentoriellen CMB.

Auch die Dosis der Lokalthherapie steht nach statistischen Berechnungen im MB-Kollektiv im Zusammenhang mit der gesamten und supratentoriellen CMB-Anzahl ($r = 0,481$ bis $r = 0,512$). Darüber hinaus ergibt sich zwischen den genannten Parametern für das Nicht-MB-Kollektiv ein negativer Zusammenhang.

Zusätzlich wurde der Einfluss der o.g. Faktoren auf die Größenverteilung der CMB untersucht (Tabelle 7).

Das Alter bei ED korrelierte nur im Gesamtkollektiv mit der Anzahl an CMB <2mm und 2-4,9mm schwach bis mäßig ($r = 0,375$ bis $r = 0,405$) mit statistischer Signifikanz. In den Subgruppen ergab sich nur in der NMB-Gruppe ein signifikanter negativer Zusammenhang mit der Häufigkeit großer Läsionen ≥ 5 mm in konventionellen und SWI Sequenzen.

Auch bezüglich der FU-Zeit seit Erstdiagnose und dem Ende der Strahlentherapie lässt sich ein positiver hochsignifikanter Zusammenhang mit dem Auftreten aller Größen im Gesamtkollektiv und der MB-Gruppe beobachten. Auffällig ist hierbei, dass insbesondere im Auftreten sehr kleiner CMB eine starke Korrelation besteht ($r = 0,646$ bis $r = 0,713$). Signifikante Ergebnisse für NMB-Patienten konnten nicht erreicht werden.

Ein hochsignifikant schwacher bis starker Zusammenhang ergab sich weiterhin im Gesamtkollektiv zwischen der kraniospinalen Kumulativdosis sowie der Anzahl an CMB jeder Größe in den SWI-Sequenzen ($r = 0,369$ bis $r = 0,666$). Für das MB-Kollektiv konnte dies ebenfalls in der Gruppe der CMB <2mm werden ($r = 0,588$). Unterschiedliche Werte zur Korrelation zwischen kraniospinaler Kumulativdosis und Anzahl der einzelnen CMB-Größen zwischen Gesamtkollektiv und MB-Gruppe ergeben sich dadurch, dass im Gesamtkollektiv eine größere Patientenzahl ($n = 36$) als Bezugsgröße als in der NMB-Gruppe ($n = 29$) verwendet wird und dadurch die mittlere Strahlendosis aufgrund der nicht bestrahlten NMB-Patienten im Durchschnitt sinkt (vgl. Kapitel 5.2). Für die NMB-Gruppe traten keine signifikanten Ergebnisse auf.

Bezüglich der kumulativen Lokaldosis fand sich nur im Bereich der CMB <2mm innerhalb des Gesamtkollektivs und der MB-Subgruppe ein positiver Zusammenhang ($r = 0,387$ und $r = 0,579$). Es stellt sich im NMB-Kollektiv erneut eine signifikante negative Korrelation zwischen der Lokaldosis und dem Auftreten von CMB zwischen 2 und 4,9mm dar.

Tabelle 6: Korrelationen therapieassoziiierter Risikofaktoren mit der CMB-Anzahl

	Gesamtanzahl der CMB	Supratentorielle CMB	infratentorielle CMB
Alter bei ED	GK: $r = 0,411$ ($p = 0,013$)	GK: $r = 0,431$ ($p = 0,009$)	GK: $r = 0,161$ ($p = 0,348$)
	MB: $r = 0,364$ ($p = 0,052$)	MB: $r = 0,389$ ($p = 0,037$)	MB: $r = 0,136$ ($p = 0,483$)
	NMB: $r = -0,036$ ($p = 0,939$)	NMB: $r = -0,091$ ($p = 0,846$)	NMB: $r = 0,020$ ($p = 0,967$)
Alter bei FU	GK: $r = 0,676$ ($p = 0,000$)	GK: $r = 0,694$ ($p = 0,000$)	GK: $r = 0,479$ ($p = 0,003$)
	MB: $r = 0,656$ ($p = 0,000$)	MB: $r = 0,679$ ($p = 0,000$)	MB: $r = 0,418$ ($p = 0,024$)
	NMB: $r = 0,072$ ($p = 0,878$)	NMB: $r = 0,109$ ($p = 0,816$)	NMB: $r = 0,256$ ($p = 0,579$)
FU-Zeit (ED)	GK: $r = 0,632$ ($p = 0,000$)	GK: $r = 0,633$ ($p = 0,000$)	GK: $r = 0,520$ ($p = 0,001$)
	MB: $r = 0,658$ ($p = 0,000$)	MB: $r = 0,667$ ($p = 0,000$)	MB: $r = 0,484$ ($p = 0,008$)
	NMB: $r = -0,162$ ($p = 0,728$)	NMB: $r = -0,291$ ($p = 0,527$)	NMB: $r = 0,591$ ($p = 0,162$)
FU-Zeit (RTX-Ende)	GK: $r = 0,652$ ($p = 0,000$)	GK: $r = 0,651$ ($p = 0,000$)	GK: $r = 0,540$ ($p = 0,001$)
	MB: $r = 0,672$ ($p = 0,000$)	MB: $r = 0,680$ ($p = 0,000$)	MB: $r = 0,489$ ($p = 0,008$)
	NMB: $r = 0,018$ ($p = 0,969$)	NMB: $r = -0,145$ ($p = 0,756$)	NMB: $r = 0,867$ ($p = 0,012$)
Kumulativdosis kraniospinale Radiotherapie	GK: $r = 0,623$ ($p = 0,000$)	GK: $r = 0,652$ ($p = 0,000$)	GK: $r = 0,467$ ($p = 0,005$)
	MB: $r = 0,503$ ($p = 0,006$)	MB: $r = 0,534$ ($p = 0,003$)	MB: $r = 0,379$ ($p = 0,047$)
	NMB: -	NMB: -	NMB: -
Kumulativdosis lokale Radiotherapie	GK: $r = 0,283$ ($p = 0,100$)	GK: $r = 0,325$ ($p = 0,057$)	GK: $r = 0,218$ ($p = 0,208$)
	MB: $r = 0,481$ ($p = 0,010$)	MB: $r = 0,512$ ($p = 0,005$)	MB: $r = 0,373$ ($p = 0,051$)
	NMB: $r = -0,856$ ($p = 0,014$)	NMB: $r = -0,805$ ($p = 0,029$)	NMB: $r = -0,426$ ($p = 0,341$)

r = Korrelationskoeffizient nach Spearman, p -Wert mit Signifikanzniveau $p < 0,05$

Tabelle 7: Korrelationen therapieassoziiierter Risikofaktoren mit CMB-Größen

		CMB Anzahl <2mm	CMB Anzahl 2-4,9mm	CMB Anzahl ≥5mm	CMB Anzahl ≥5mm und T2 posi- tiv
Alter bei ED	GK	$r = 0,375$ ($p = 0,024$)	$r = 0,405$ ($p = 0,014$)	$r = 0,041$ ($p = 0,813$)	$r = 0,011$ ($p = 0,948$)
	MB	$r = 0,304$ ($p = 0,109$)	$r = 0,355$ ($p = 0,059$)	$r = 0,104$ ($p = 0,590$)	$r = 0,088$ ($p = 0,649$)
	NMB	$r = 0,468$ ($p = 0,290$)	$r = -0,091$ ($p = 0,846$)	$r = -0,791$ ($p = 0,034$)	$r = -0,791$ ($p = 0,034$)
FU-Zeit (ED)	GK	$r = 0,646$ ($p = 0,000$)	$r = 0,516$ ($p = 0,001$)	$r = 0,549$ ($p = 0,001$)	$r = 0,477$ ($p = 0,003$)
	MB	$r = 0,702$ ($p = 0,000$)	$r = 0,541$ ($p = 0,002$)	$r = 0,553$ ($p = 0,002$)	$r = 0,463$ ($p = 0,012$)
	NMB	$r = -0,131$ ($p = 0,780$)	$r = -0,291$ ($p = 0,527$)	$r = 0,158$ ($p = 0,735$)	$r = 0,158$ ($p = 0,735$)
FU-Zeit (RTX- Ende)	GK	$r = 0,658$ ($p = 0,000$)	$r = 0,537$ ($p = 0,001$)	$r = 0,539$ ($p = 0,001$)	$r = 0,462$ ($p = 0,005$)
	MB	$r = 0,713$ ($p = 0,000$)	$r = 0,554$ ($p = 0,002$)	$r = 0,537$ ($p = 0,003$)	$r = 0,443$ ($p = 0,018$)
	NMB	$r = 0,112$ ($p = 0,811$)	$r = -0,145$ ($p = 0,756$)	$r = 0,158$ ($p = 0,735$)	$r = 0,158$ ($p = 0,735$)
Kumulativdosis kraniospinale Radiotherapie	GK	$r = 0,666$ ($p = 0,000$)	$r = 0,493$ ($p = 0,003$)	$r = 0,369$ ($p = 0,029$)	$r = 0,280$ ($p = 0,104$)
	MB	$r = 0,588$ ($p = 0,001$)	$r = 0,351$ ($p = 0,067$)	$r = 0,322$ ($p = 0,094$)	$r = 0,231$ ($p = 0,236$)
Kumulativdosis lokale Radio- therapie	NMB	-	-	-	-
	GK	$r = 0,387$ ($p = 0,022$)	$r = 0,124$ ($p = 0,477$)	$r = 0,212$ ($p = 0,221$)	$r = 0,129$ ($p = 0,459$)
	MB	$r = 0,579$ ($p = 0,001$)	$r = 0,280$ ($p = 0,150$)	$r = 0,368$ ($p = 0,054$)	$r = 0,289$ ($p = 0,136$)
	NMB	$r = -0,465$ ($p = 0,293$)	$r = -0,805$ ($p = 0,029$)	$r = -0,683$ ($p = 0,091$)	$r = -0,683$ ($p = 0,091$)

r = Korrelationskoeffizient nach Spearman, p-Wert mit Signifikanzniveau $p < 0,05$

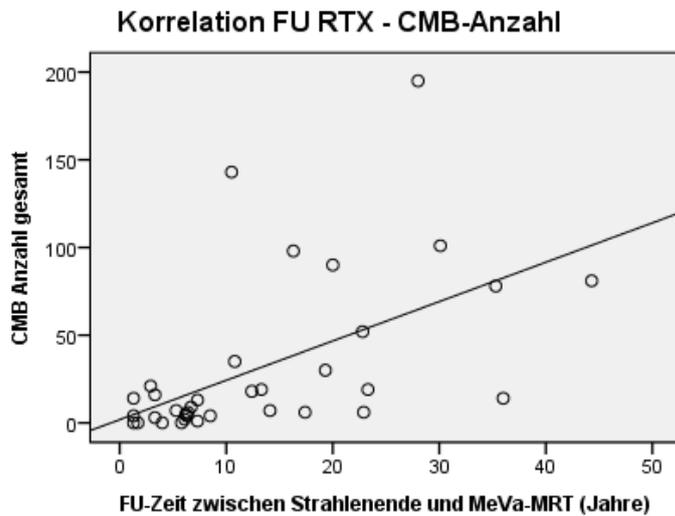


Abbildung 9: Korrelation der FU-Zeit seit Bestrahlung mit CMB-Anzahl

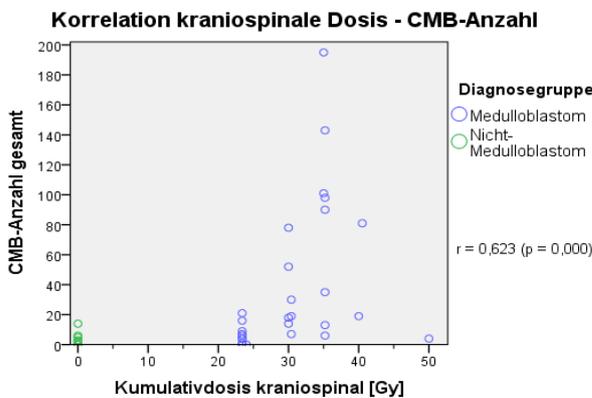


Abbildung 10: Korrelation kraniospinaler Strahlendosen mit CMB-Anzahl

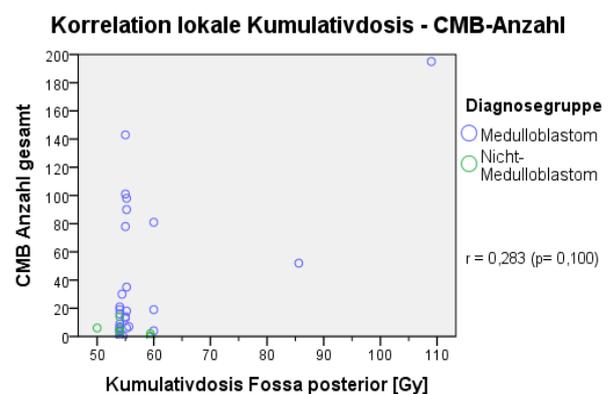


Abbildung 11: Korrelation lokaler Strahlendosen mit CMB-Anzahl

Unterteilt man die Patienten in zwei Nachsorge-Gruppen (Follow-Up-Zeit <10 Jahre und >10 Jahre), stellt sich auch hier sowohl für das Gesamtkollektiv als auch für die Medulloblastom-Patientengruppe eine signifikant höhere mittlere CMB-Anzahl innerhalb der Patientengruppe mit FU-Zeit >10 Jahre im Vergleich zu der Gruppe mit kürzerer FU-Zeit dar ($p = 0,000$). Dies gilt nicht für die Nicht-MB Gruppe ($p = 0,845$) (Tabelle 8 und Abbildung 12).

Innerhalb der FU-Gruppe >10 Jahre traten bei MB-Patienten signifikant mehr CMB auf als bei NMB-Patienten ($p = 0,028$). In der Gruppe FU <10 Jahre stellte sich kein signifikanter Unterschied dar ($p = 0,458$).

Tabelle 8: CMB-Anzahl in Abhängigkeit der Nachsorgezeit (Gesamtkollektiv und Subgruppen)

	<10J FU	>10J FU	p-Wert**
mittlere CMB-Anzahl pro Patient (Gesamtkollektiv)*	6,4 ± 6,2 (Median = 4,0)	61,8 ± 60,5 (Median = 35,0)	0,000
mittlere CMB-Anzahl pro Patient (MB)*	7,1 ± 6,6 (Median = 5,0)	68,7 ± 60,2 (Median = 52,0)	0,000
mittlere CMB-Anzahl pro Patient (Nicht-MB)*	4,8 ± 5,5 (Median = 3,0)	3,0 ± 4,2 (Median = 3,0)	0,845
p-Wert**	0,458	0,028	

* Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung, **p-Wert mit Signifikanzniveau $p < 0,05$

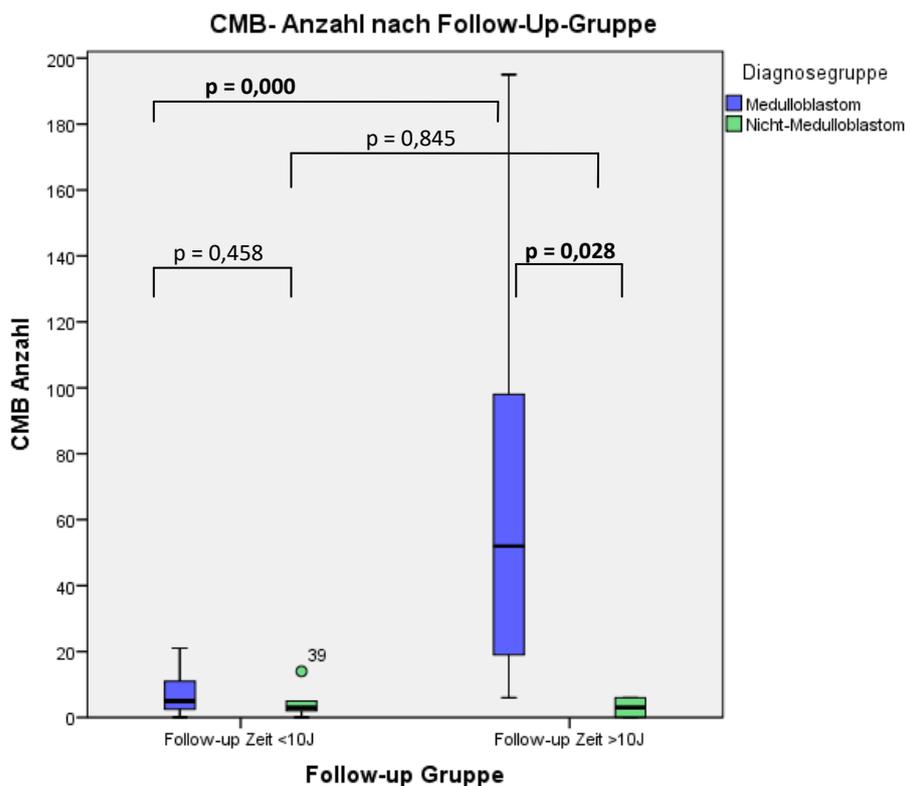


Abbildung 12: CMB-Anzahl in Abhängigkeit der Nachsorgezeit

Bereits in Kapitel 5.3 wird die beachtliche Zahl der Patienten beschrieben, die von CMB betroffen sind. Betrachtet man dies in Abhängigkeit der Nachsorgezeit (Tabelle 9; Abbildung 13), fällt auf, dass schon bei Patienten mit weniger als 10 Jahren Nachsorgezeit der Großteil der Patienten von cerebralen Mikroblutungen betroffen ist: im Gesamtkollektiv 14 von 17 Patienten (82,4%) sowie in den Subgruppen bei 10 von 12 MB-Patienten (83,3%) und 4 von 5 NMB-Patienten (80%).

Tabelle 9: CMB-Prävalenz in Abhängigkeit der Nachsorgezeit (Gesamtkollektiv und Subgruppen)

	<10 Jahre FU	>10 Jahre FU	Gesamt
GK:			
CMB-Nachweis	14	18	32
kein CMB-Nachweis	3	1	4
MB:			
CMB-Nachweis	10	17	27
kein CMB-Nachweis	2	0	2
NMB:			
CMB-Nachweis	4	1	5
kein CMB-Nachweis	1	1	2

CMB-Prävalenz in Abhängigkeit der Nachsorgezeit

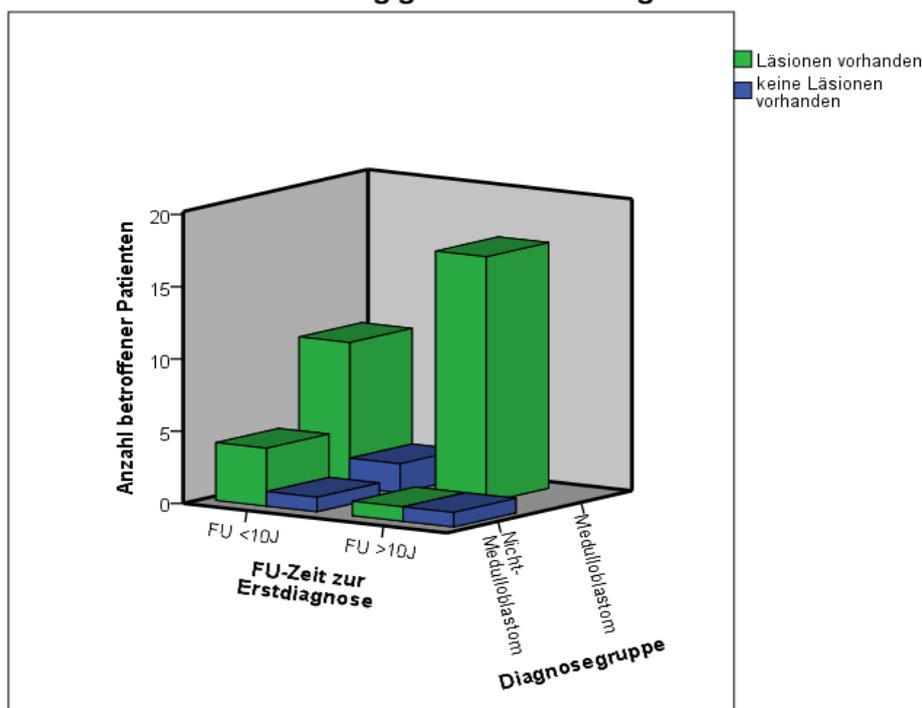


Abbildung 13: CMB-Prävalenz in Abhängigkeit der Nachsorgezeit

5.5 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Das Kollektiv wies eine Körpergröße von durchschnittlich 150 ± 22 cm auf, war durchschnittlich 55 ± 24 kg schwer, und zeigte einen mittleren body mass index (BMI) von $22,8 \pm 5$. Systolische Blutdruckwerte lagen durchschnittlich bei $114,6 \pm 11,5$ mmHg, die diastolischen Blutdrücke bei $64,9 \pm 13,5$ mmHg. Zwischen den beiden Diagnosesubgruppen ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüg-

lich der genannten Parameter (jeweils $p > 0,05$). Die detaillierten Werte sind Tabelle 10 zu entnehmen.

Eine Beurteilung der Blutdruckwerte erfolgte altersentsprechend wie unter 3.1.3 beschrieben. 16% der Patienten (5 von 26 Patienten, davon 3 MB-Patienten und 2 der Nicht-MB-Patienten) wiesen eine systolische und oder diastolische oder eine isolierte systolische Hypertonie auf. Bei 6,4% der Patienten (zwei von 31, nur MB-Patienten betroffen) lagen diastolisch erhöhte Blutdruckwerte vor. Vier der fünf Patienten mit erhöhten Blutdruckwerten waren jünger als 18 Jahre; davon waren zwei MB- und zwei NMB-Patienten.

Laborchemische Diagnostik bezüglich einer Fettstoffwechselstörung wurde bei 27 der 29 Medulloblastom-Patienten erhoben. Daten zu NMB-Patienten liegen nicht vor. Hier präsentierten sich durchschnittliche Werte für Gesamtcholesterin von $189,9 \pm 35,9$ mg/dl, HDL-Cholesterin von $49,4 \pm 11,9$ mg/dl, LDL-Cholesterin von $117,7 \pm 30,9$ mg/dl und Triglyceride von $114,2 \pm 65,7$ mg/dl. Die Festlegung pathologischer Werte wurde in Kapitel 3.1.3 beschrieben.

Somit fand sich bei 5 Patienten (18,5%) eine Hypertriglyceridämie, bei 11 Patienten (40,7%) eine Hypercholesterinämie, bei 4 Patienten (14,8%) ein HDL-Mangel sowie bei 4 Patienten (14,8%) eine Hyper-LDL-Cholesterinämie. In der Folge werden alle pathologischen Werte unter dem Begriff Fettstoffwechselstörung zusammengefasst, wovon insgesamt 51,9% der Patienten ($n = 14$) betroffen waren.

Innerhalb der MB-Patienten war niemand an Diabetes mellitus Typ II erkrankt und nur zwei Patienten gaben einen Nikotinabusus an. Daten zu Nicht-MB-Patienten liegen nicht vor.

Tabelle 10: Übersicht kardiovaskulärer Risikofaktoren

	Gesamtkollektiv	MB	N-MB	p-Wert**
Größe* (n = 32)	149,9 ± 22	150,8 ± 21,8	146,1 ± 24,5	0,791
Gewicht* (n = 32)	53,9 ± 23,2	54,9 ± 24,2	49,6 ± 19,9	0,791
BMI* (n = 32)	22,8 ± 5,1	22,9 ± 5,1	22,2 ± 5,5	0,772
RR systolisch* (mmHg) (n = 20)	114,6 ± 11,5	113,5 ± 12,1	119,1 ± 8,2	0,437
RR diastolisch* (mmHg) (n = 20)	64,9 ± 13,5	66,1 ± 14,7	60,2 ± 5,4	0,682
Triglyceride* (mg/dl) (n = 27)	114,2 ± 65,7	114,2 ± 65,7	-	-
Gesamtcholesterin* (mg/dl) (n = 27)	189,9 ± 35,9	189,9 ± 35,9	-	-
HDL-Cholesterin* (mg/dl) (n = 27)	49,4 ± 11,9	49,4 ± 11,9	-	-
LDL-Cholesterin* (mg/dl) (n = 27)	117,7 ± 30,9	117,7 ± 30,9	-	-
Patientenzahl mit systolischer und/oder diastolischer Hypertonie (n = 31); davon <18 Jahre alt:	5 (≙ 16%) 4	3 (≙ 12%) 2	2 (≙ 33%) 2	
Patientenzahl mit systolischer Hypertonie (n = 31)	5 (≙ 16%)	3 (≙ 12%)	2 (≙ 33%)	
Patientenzahl mit diastolischer Hypertonie (n = 31)	2 (≙ 7%)	2 (≙ 8%)	0 (≙ 0%)	
Patientenzahl mit Hypertriglyceridämie (n = 27)	5 (≙ 18,5%)	5 (≙ 18,5%)	-	

Patientenzahl mit Hypercholesterinämie (n = 27); davon <18 Jahre alt:	11 (\pm 40,7%) 3	11 (\pm 40,7%) 3	-
Patientenzahl mit HDL-Mangel (n = 27)	4 (\pm 14,8%)	4 (\pm 14,8%)	-
Patientenzahl mit Hyper-LDL-Cholesterinämie (n = 27)	4 (\pm 14,8%)	4 (\pm 14,8%)	-
Patientenzahl mit Fettstoffwechselstörung (n = 27); davon <18 Jahre alt:	14 (\pm 51,9%) 6	14 (\pm 51,9%) 6	-

* Angaben als Mittelwert \pm Standardabweichung, n jeweils für das Gesamtkollektiv angegeben, **p-Wert mit Signifikanzniveau $p < 0,05$. Daten zu Fettstoffwechselstörungen nur für MB-Patienten vorliegend

5.6 Analysen bezüglich des Einflusses kardiovaskulärer Risikofaktoren an der Entstehung cerebraler Mikroblutungen

Weiterhin wurde untersucht, ob das Vorliegen der Risikofaktoren systolische und/oder diastolische Hypertonie, Hypercholesterinämie sowie das Auftreten einer Fettstoffwechselstörung Einfluss auf die Anzahl der gesamten, supra- oder infratentoriellen CMB nimmt. Zur Beurteilung wurde der Median verwendet (Tabelle 11).

Hierbei fanden sich mehr CMB sowohl in der Gesamtanzahl als auch supratentoriell bei Patienten mit Hypercholesterinämie sowie einer Fettstoffwechselstörung, hingegen mehr infratentorielle CMB bei Patienten mit Hypertonie (systolisch und/oder diastolisch). Allerdings zeigte keines der Ergebnisse eine statistische Signifikanz.

Tabelle 11: CMB-Anzahl in Abhängigkeit kardiovaskulärer Risikofaktoren

Risikofaktor vorhanden?	CMB-Anzahl gesamt*			CMB-Anzahl supratentoriell*			CMB-Anzahl infratentoriell*		
	ja	nein	p**	ja	nein	p**	ja	nein	p**
syst/diast. Hypertonie	16,0	19,0	0,936	14	16,5	0,893	6,0	2,5	0,935
Hypercholesterinämie	19,0	13,0	0,451	16,5	7,0	0,481	2,5	3,0	0,577
Fettstoffwechselstörung	19,0	13,0	0,905	16,5	7,0	0,943	2,5	4,0	0,685

* Angaben pro Patient als Median, **p-Wert mit Signifikanzniveau $p < 0,05$

Im Rahmen von Korrelationsanalysen stellte sich ebenfalls keine statistische Signifikanz bezüglich des Zusammenhangs zwischen dem Auftreten von Hypertonie mit dem Auftreten von CMB, dem Auftreten von kleinen oder großen CMB ($< 2\text{mm}$; $\geq 5\text{mm}$; in T2 sichtbaren CMB $\geq 5\text{mm}$) dar. Gleiches gilt für den Risikofaktor Hypercholesterinämie oder das Auftreten einer Fettstoffwechselstörung mit oben genannten Faktoren (Tabelle 12).

Tabelle 12: Korrelationen CMB-Auftreten in Abhängigkeit kardiovaskulärer Risikofaktoren

	Auftreten einer Hypertonie (systolisch und oder diastolisch)	Auftreten von Hypercholesterinämie*	Auftreten einer Fettstoffwechselstörung*
Auftreten von CMB	GK: $\Phi = 0,144$ ($p = 0,424$) MB: $\Phi = 0,075$ ($p = 0,706$) NMB: $\Phi = 0,500$ ($p = 0,221$)	$\Phi = 0,235$ ($p = 0,223$)	$\Phi = 0,010$ ($p = 0,957$)

Auftreten von CMB < 2mm	GK: $\Phi = -0,046$ ($p = 0,797$)	$\Phi = 0,293$ ($p = 0,128$)	$\Phi = 0,131$ ($p = 0,496$)
	MB: $\Phi = 0,109$ ($p = 0,586$)		
	NMB: $\Phi = 0,000$ ($p = 1,000$)		
Auftreten von CMB ≥ 5mm	GK: $\Phi = 0,074$ ($p = 0,682$)	$\Phi = 0,287$ ($p = 0,137$)	$\Phi = 0,182$ ($p = 0,343$)
	MB: $\Phi = 0,079$ ($p = 0,692$)		
	NMB: $\Phi = 0,250$ ($p = 0,540$)		
Auftreten von in T2 sichtbaren CMB ≥ 5mm	GK: $\Phi = 0,074$ ($p = 0,682$)	$\Phi = 0,196$ ($p = 0,310$)	$\Phi = 0,110$ ($p = 0,568$)
	MB: $\Phi = 0,079$ ($p = 0,692$)		
	NMB: $\Phi = 0,250$ ($p = 0,540$)		

Φ = Phi-Koeffizient, p-Wert mit Signifikanzniveau $p < 0,05$, * Daten nur für MB vorliegend

5.7 Klinische Symptomatik

Angaben zu potentieller CMB-assoziierter Symptomatik lagen bei 32 der 36 Patienten vor (26 MB-Patienten, 6 NMB-Patienten). Hierbei trat bei 37,5% der Patienten ($n = 12$) mindestens ein klinisches Symptom passend zu cerebralen Mikroblutungen auf (Schwindel, Kopfschmerz, cerebraler Krampfanfall, TIA/cerebraler Insult); 62,5% ($n = 20$) gaben keine Beschwerden an.

Innerhalb der MB-Gruppe waren 42,3% ($n = 11$), in der NMB-Gruppe 16,7% ($n = 1$) symptomatisch.

Wenn Symptome auftraten, klagten die Patienten am häufigsten über Krampfanfälle (41,7%, $n = 5$) gefolgt von Kopfschmerzen (33,3%, $n = 4$), Schwindel (16,7%, $n = 2$) und TIA/cerebraler Insult (8,3%, $n = 1$) (Abbildung 14, Abbildung 15).

Bei Patienten mit Symptomatik fanden sich durchschnittlich $37,8 \pm 56,8$ Läsionen (Median 12,5; Spannweite 0- 195); bei Patienten ohne Symptomatik konnten durchschnittlich $40,2 \pm 53,5$ Läsionen (Median 16,5; Spannweite 0-182) CMB dargestellt werden. Der Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,984$) (Tabelle 13).

Bei 91,6% der symptomatischen Patienten ($n=11$) konnten CMB nachgewiesen werden, lediglich ein Patient (8,3%) klagte über Beschwerden (cerebrale Krampfanfälle) ohne MR-tomographischen Nachweis von Mikroblutungen.

17 von 28 Patienten (60,7%) mit positivem MR-Nachweis für CMB waren asymptomatisch.

Patienten mit Nachweis von CMB hatten im Vergleich zu Patienten ohne Nachweis ein 1,6-faches Risiko CMB-assozierte Symptomatik zu entwickeln (RR 1,6, 95%-CI 0,27-9,12).

Bei symptomatischen Patienten mit radiologischem Nachweis von CMB fanden sich bei mehr Patienten große Läsionen ≥ 5 mm ($n = 7$) als kleine Läsionen < 5 mm ($n = 4$).

Patienten mit großen Läsionen ≥ 5 mm hatten ein 1,13-faches Risiko, Symptome zu entwickeln im Vergleich zu Patienten mit dem Nachweis kleinerer Läsionen < 5 mm (95%-CI 0,34 – 2,98).

Allerdings gaben 10 von 17 Patienten mit einer Läsionsgröße ≥ 5 mm keine Beschwerden an (Abbildung 16).

Tabelle 13: Übersicht CMB-Symptomatik

	Patienten mit Symptomatik	Patienten ohne Symptomatik
durchschnittliche Anzahl der Läsionen/Patient*	37,83 ± 56,82	40,2 ± 53,5
MR-Nachweis von CMB	positiv: 11 Patienten negativ: 1 Patient	positiv: 17 Patienten negativ: 3 Patienten
Größe der CMB	≥5mm: 7 Patienten <5mm: 4 Patienten	≥5mm: 10 Patienten <5mm: 7 Patienten

* Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung pro Patient

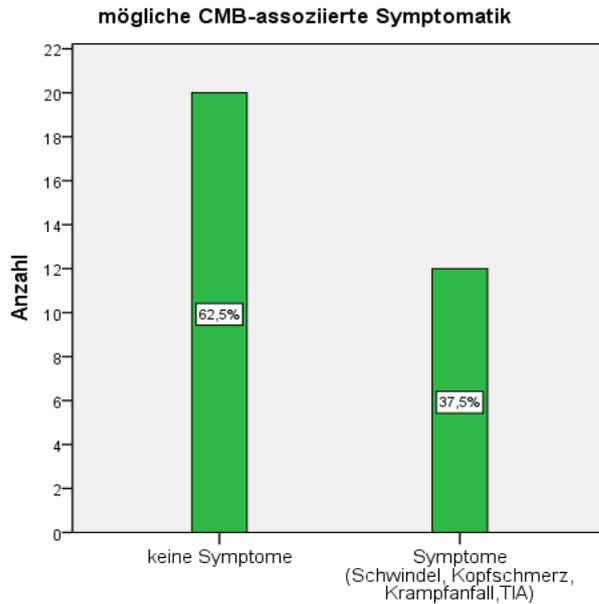


Abbildung 14: Mögliche CMB-assoziierte Symptomatik

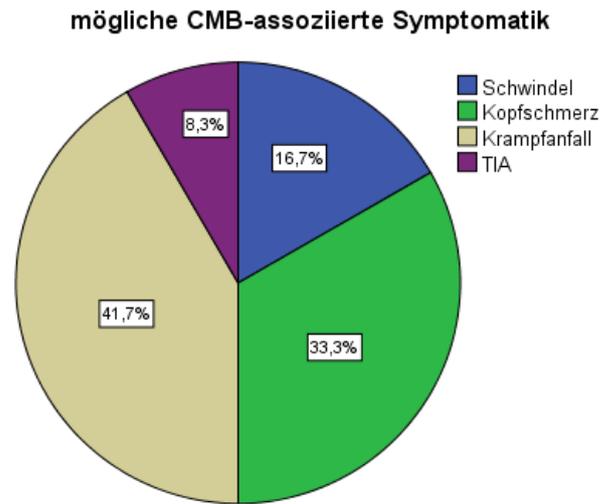


Abbildung 15: Mögliche CMB-assoziierte Symptomatik

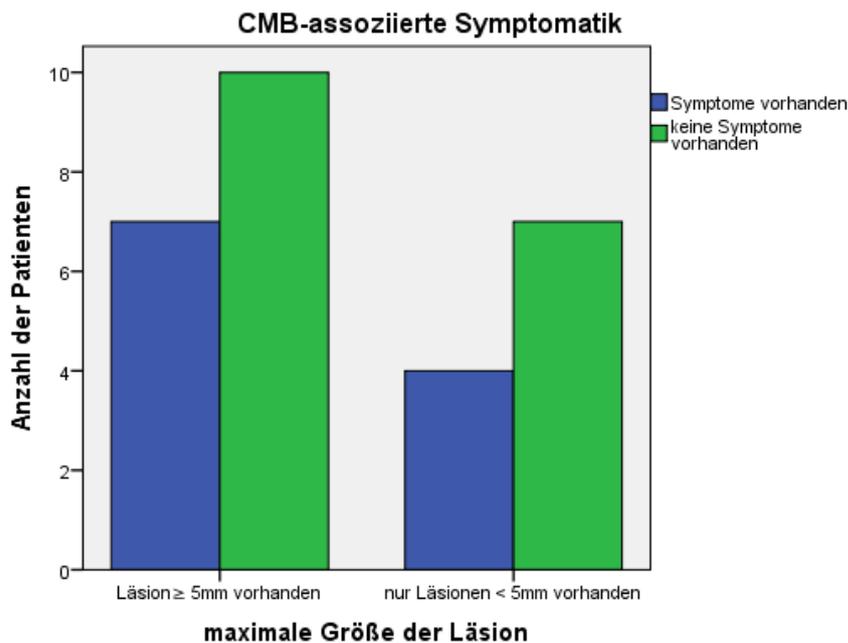


Abbildung 16: Mögliche Symptomatik in Abhängigkeit der CMB-Größe

6 Diskussion

6.1 Gesamtkollektiv

In dieser Studie wurde ein recht heterogenes Kollektiv mit sehr kleiner Fallzahl untersucht und miteinander verglichen (n = 36). Ursächlich ist hierbei einerseits, dass Hirntumoren wie das Medulloblastom, aber auch Hirntumoren, die in dieser Studie der Nicht-Medulloblastom-Gruppe zugeordnet wurden, eine niedrige Prävalenz und Inzidenz aufweisen (1, 20, 48).

Zudem muss berücksichtigt werden, dass die Mortalität der Medulloblastom-Patienten aufgrund der Grunderkrankung erst im Laufe der Jahre durch Anpassung und Etablierung neuer Therapieprinzipien reduziert werden konnte, sodass von einer ursprünglich infausten Prognose das 5-Jahresüberleben erst auf 65% später auf 75% angehoben werden konnte.

Ebenfalls konnte das Langzeit-Überleben der Kinder mit Hirntumoren der Nicht-MB-Gruppe im Laufe der Zeit zwar verbessert, jedoch nicht auf über 77 % angehoben werden. Für die meisten Tumoren liegt das 5-Jahres-Überleben sogar unter 40% (20, 129, 130).

Aktuell liegt die von der GPOH empfohlene Regelnachsorgezeit der Hirntumorpatienten bei 10 Jahren. Ein großer Anteil der Patienten außerhalb dieser Regelnachsorge konnte über die Langzeitnachsorge- bzw. Transitionssprechstunde kontaktiert werden. Bei einigen Fällen war es allerdings nicht möglich aktuelle Kontaktdaten zu eruieren.

All dies führt bei gleichzeitig monozentrischem Studiendesign zu der oben genannten niedrigen Fallzahl. Natürlich müssen die Ergebnisse unter diesem Aspekt bewertet werden.

Die Problematik der kleinen Fallzahl spiegelt sich in der Literatur wider: Auch in Vergleichsstudien findet man entweder nur eine ähnlich kleine Fallzahl an Medulloblastom-Patienten bis hin zu einzelnen Fallberichten oder ein heterogenes Kollektiv unterschiedlicher Hirntumoren, weshalb trotz dieser Einschränkung eine gewisse Vergleichbarkeit gegeben ist (8, 12, 13, 131).

Trotz der niedrigen Fallzahl liegt das durchschnittliche Erkrankungsalter bei MB-Patienten nur minimal über den Angaben der Literatur ($9,2 \pm 5,8$ Jahre versus 5-7Jahre) (18, 20). Auch innerhalb der Nicht-MB-Gruppe entspricht das durchschnittliche Alter in etwa den in der Literatur genannten Daten (20, 48, 50, 51).

Von Vorteil ist hierbei, dass sich die Patientengruppen der Medulloblastome und Nicht-Medulloblastome sowohl im durchschnittlichen Alter bei Erstdiagnose als auch in der Follow-Up-Zeit seit Erstdiagnose und seit Ende der Radiotherapie nicht signifikant unterscheiden. Sie können deshalb als Vergleichsgruppen verwendet werden. Lediglich das Alter bei Follow-Up unterscheidet sich

zwischen den beiden Gruppen, was jedoch aufgrund der rein deskriptiven Auswertung dieses Parameters in der weiteren Auswertung nicht relevant ist.

Andererseits erlaubt die so entstehende große Spanne der Follow-Up-Zeit zwischen 1,5 und 44,4 Jahren einen Vergleich verschiedener Nachsorgegruppen miteinander.

6.2 Charakteristika der cerebrovaskulären Veränderungen

In der radiologischen Beurteilung der SWI-MR-Bilder stellten sich deutliche Pathologien im Sinne von cerebrovaskulären Veränderungen dar. Bei 89% der untersuchten Patienten ließen sich nach einer Nachsorgezeit von 13,2 Jahren cerebrale Mikroblutungen und Cavernome darstellen. Dies ist insofern beachtlich, da in der Literatur RICH und CMB zwar bereits als Langzeitfolge einer Radiotherapie beschrieben sind, allerdings deren Prävalenz in den beschriebenen Studien mit 11-67% der bestrahlten Patienten deutlich geringer ausfällt, obwohl die Auswertung in den vorangegangenen Studien zum Teil bereits an T2*- oder SWI-Sequenzen erfolgte und die Follow-Up-Zeit seit Strahlentherapie in einigen Studien mit 19 Jahren deutlich länger war als in der vorliegenden Untersuchung (durchschnittlich 13 Jahre) (6, 13, 16, 132, 133).

Alleine Li et al. beschrieben 2015 eine ähnliche Prävalenz von 94% im Auftreten von CMB nach Radiotherapie bei pädiatrischen Patienten mit kranialen Keimzelltumoren bei der Beurteilung von T2* Sequenzen, allerdings bei einer längeren Follow-Up-Zeit von 18 Jahren bei ähnlicher Strahlendosis von 50,2 bzw. 24,4Gy (88).

Betrachtet man die Geschlechterverteilung, waren mehr Frauen von CMB betroffen als Männer (100% vs. 73%, 65% der CMB-Patienten waren weiblich). Dies deckt sich nicht mit den Angaben der Literatur, in der meist keine Prädisposition der Geschlechterverteilung festgestellt werden konnte (9). Am ehesten ist daher das Ergebnis der Untersuchung auf ein Überwiegen der weiblichen Studienteilnehmerzahl zurückzuführen.

Beachtlich stellt sich auch die Zahl der CMB dar. Mit 36 Läsionen pro Patient (Spannweite 0-195) liegt sie deutlich über der Zahl, die in der Literatur angegeben ist. CMB treten in den meisten Studien nur vereinzelt auf (11). Roongpiboonsopit et al. fanden mittels T2*-Sequenzen bereits schon mehr CMB, doch lag die Anzahl mit 25,4 CMB pro Patient bei einer Follow-Up-Zeit von 4,1 Jahren noch unter der in dieser Studie gefundenen Zahl (13). Auch in der Studie von Peters et al., in der sieben Medulloblastom-Patienten mittels SWI-Sequenzen untersucht wurden, konnten maximal 80 Läsionen pro Patient dargestellt werden. Allerdings lag auch hier die Follow-Up-Zeit mit 21 Monaten unter der Follow-Up-Zeit der vorliegenden Studie (17).

Die Anzahl der Cavernome, die in der vorliegenden Studie mit 0,8 pro Patient erhoben werden konnte, liegt dagegen unter der Zahl, die in der Literatur genannt wird. Strenger et al. fanden maximal drei Cavernome pro Patient in einem Kollektiv bestrahlter Patienten mit einem durchschnittlichen Follow-Up von 8 Jahren, Di Giannatale sogar 2,37 Cavernome pro Patient in einem Kollektiv bestrahlter Medulloblastom-Patienten (8, 9). Diese Diskrepanz lässt sich am ehesten darauf zurückführen, dass in den genannten Studien Cavernome jeweils unterschiedlich definiert wurden. Beispielsweise wurden in den Vergleichsstudien Läsionen mit einer Größe $<5\text{mm}$ in die Gruppe der Cavernome eingeordnet, welche in der vorliegenden Untersuchung den CMB zugeordnet wurden.

Die Auswertung der minimalen Latenzzeit bis zum Auftreten von CMB oder Cavernome betrug seit dem Ende der Strahlentherapie in der MB und NMB-Gruppe 1,3 Jahre, die maximale Beobachtungszeit eines Patienten ohne CMB-Nachweis 5,8 Jahre. Dies ist insofern von Bedeutung, da mittels suszeptibilitätsgewichteter Sequenzen im regulären Nachsorgeintervall von 10 Jahren bereits cerebrovaskuläre Veränderungen darstellbar sind. Einige vorangegangene Untersuchungen decken sich mit dieser Beobachtung, andere variieren allerdings stark in der Bandbreite der Latenzzeit zwischen 4 Monaten und 20 Jahren je nach Studiendesign, Strahlendosis und verwendeter MR-Sequenz (11, 17, 65). Auch lässt sich aufgrund des hier verwendeten Studiendesigns einer Querschnittstudie keine konkrete Aussage über die tatsächliche Latenzzeit treffen. Zu beobachten ist hierbei allerdings, dass 14 von 17 Kindern (82,4%) im Nachsorgeintervall kleiner 10 Jahre bereits von cerebrovaskulären Veränderungen betroffen sind.

Betrachtet man die Häufigkeitsverteilung der CMB nach den Größen stellt sich heraus, dass die Häufigkeit der Läsionen mit zunehmender Größe abnimmt. Gibt es nur wenige Läsionen, die mittels konventioneller T2-Sequenz darstellbar sind und daher als cavernomverdächtig eingestuft werden, finden sich dagegen mehr Läsionen in der SWI-Darstellung mit einer Größe $\geq 5\text{mm}$, dem Bereich zwischen 2-4,9mm und am meisten Läsionen mit einer Größe $<2\text{mm}$. Erklären lässt sich dies möglicherweise durch eine dynamische Veränderung der Läsionen im Laufe der Zeit: Houtteville et al. beschreiben in ihrer Untersuchung eine Größenzunahme von Cavernomen über die Zeit (73). Denkbar wäre also, dass durch radiogene Schäden kleine CMB entstehen, welche sich mit der Zeit ausdehnen. Dies ist allerdings nur im Rahmen weiterführender Longitudinalstudien zu verifizieren.

Hier zeigt sich bereits der Vorteil der Verwendung von SWI- und T2*-Sequenzen zur Detektion von kleinen Läsionen. Der Großteil der Veränderungen lässt sich mittels konventioneller Sequenzen nicht abbilden und wird erst ab einer Größe von $>5\text{mm}$ in T2-Sequenzen sichtbar. So ergab sich sowohl im Gesamtkollektiv als auch in den Diagnosesubgruppen zwar kein signifikanter Unterschied zwischen der Häufigkeit großer CMB $\geq 5\text{mm}$ in SWI-Sequenzen und in konventionellen T2-Sequenzen. Die Rele-

vanz zeigt sich erst beim Nachweis kleiner Veränderungen <5mm: Im vorliegenden Kollektiv ließen sich nur bei 50% der CMB-positiven Patienten (n=16) Veränderungen mittels konventioneller Sequenzen nachweisen. Diese Patienten erhalten demnach im Rahmen der Routine-Nachsorge mit konventionellen MR-Sequenzen eine falsch negative MR-Diagnose bezüglich vaskulärer Veränderungen, wodurch die Prävalenz der CMB deutlich unterschätzt wird.

Diese Beobachtung spiegelt sich auch in der Befundzusammenschau der retrospektiven MR-Befunde wider. Hier waren nur bei 9 MB-Patienten (31% der MB-Patienten) bereits im Rahmen der Routine-Nachsorge oder aufgetretener Symptomatik mittels konventioneller Sequenzen cerebrovaskuläre Veränderungen bekannt. Innerhalb dieser Gruppe traten bei 2 Patienten Cavernomblutungen auf. Bei drei weiteren Patienten wurde der Verdacht auf eine Mikroangiopathie geäußert. Aufgrund der verwendeten Sequenzen war jedoch eine sichere Diagnosestellung nicht möglich. Auch die Anzahl der Veränderungen war im Rahmen der radiologischen Beurteilung nicht festgestellt worden.

Ein Großteil der vaskulären Veränderungen in den prospektiv durchgeführten MR-Bildern stellte sich supratentoriell dar, was sich hochsignifikant von der Anzahl der infratentoriellen Läsionen sowohl im Gesamtkollektiv (88%) als auch in der MB-Gruppe (88%) unterschied. Auch in der Gruppe der Nicht-MB war ein Überwiegen der supratentoriellen Veränderungen sichtbar (77%); der Unterschied stellte sich aber am ehesten aufgrund der niedrigen Patientenzahl dieser Gruppe nicht signifikant dar. Diese Beobachtung stimmt mit den Ergebnissen vorangegangener Studien bezüglich des Auftretens natürlicher cerebrovaskulärer Veränderungen überein, in denen Patienten ohne vorangegangene Radiotherapie untersucht wurden. Hier fand sich sogar ein noch deutlicheres Überwiegen der supratentoriellen Veränderungen mit einem Anteil von 92-95% (96, 97).

6.3 Therapieassoziierte Risikofaktoren

Bereits in einigen vorangegangenen Studien wurde die Strahlentherapie als Auslöser von CMB und Cavernomen als Langzeitfolge beschrieben (6, 94). In der vorliegenden Studie wurden daher MB-Patienten, die eine kraniospinale Bestrahlung mit anschließendem Boost der Tumorregion erhalten hatten, mit der heterogenen Gruppe der Nicht-Medulloblastom-Patienten, welche nur mittels lokaler Radiatio der Tumorregion therapiert worden waren, zur Beurteilung des Einflusses der Bestrahlung miteinander verglichen. Beide Patientengruppen wurden in der Lokalregion mit nicht signifikant unterschiedlicher Strahlendosis therapiert, unterscheiden sich aber signifikant in der Dosis der kraniospinalen Achse. Sie eignen sich daher als Vergleichsgruppen.

Hochsignifikant mehr CMB ließen sich bei MB-Patienten in der Gesamtanzahl, der Anzahl der supra- sowie infratentoriellen CMB, der CMB mit einer Größe <2mm sowie 2-4,9mm im Vergleich zu NMB-

Patienten nachweisen. Auch zeigte sich, dass innerhalb der MB-Gruppe mehr Patienten von CMB betroffen waren als in der Nicht-MB-Gruppe (93% versus 71%).

Da beide Patientengruppen sich weder in der Patientencharakteristik noch in der Lokaldosis der primären Tumorregion unterscheiden, lässt sich vermuten, dass eine zusätzliche kraniospinale Bestrahlung die Entstehung von cerebralen Mikroblutungen begünstigt. Dies lässt sich einerseits dadurch erklären, dass im Rahmen der kraniospinalen Therapie im Gegensatz zur Lokaltherapie eine Ganzhirnbestrahlung erfolgt. Eine ähnliche Beobachtung machten Roddy et al. in einer Studie mit gemischten Hirntumorpatienten (59). Zusätzlich ist denkbar, dass durch Bestrahlung der spinalen Achse weitere Strahlung durch Streuung auf das gesunde Hirngewebe auftritt. Insgesamt trifft daher mehr Strahlung als bei einer isolierten Lokaltherapie auf das gesunde Hirnparenchym, sodass sich mehr CMB und Cavernome als Ausdruck einer radiogenen Toxizität auf vaskuläre Strukturen ausbilden.

Durch die so entstandene vermehrte Strahlenexposition lässt sich – zusätzlich zur in Kap. 2.3.1 bereits beschriebenen natürlichen Verteilung der CMB – das Überwiegen der supratentoriell aufgetretenen CMB erklären. Im Rahmen des vorveröffentlichten Artikels über die vorliegende Studie erfolgte eine Auswertung mit reduzierter Patientenzahl ($n = 16$), in der nachgewiesen werden konnte, dass Areale, an denen CMB auftraten, einer höheren Strahlendosis als das umliegende Gewebe ausgesetzt waren (128).

Nicht erklären lässt sich mit dieser Annahme allerdings die Beobachtung, dass zwar bei MB-Patienten im Vergleich zur NMB-Gruppe eine etwas größere Anzahl an CMB mit einer Größe $\geq 5\text{mm}$ und T2-positiver CMB $\geq 5\text{mm}$ auftraten, der Unterschied jedoch nicht statistisch signifikant war. Möglicherweise ist dies dem geringen Auftreten der jeweiligen CMB in beiden Gruppen bei gleichzeitig sehr kleiner Fallzahl geschuldet.

Ein weiterer Erklärungsansatz wäre, dass sich große Veränderungen v.a. nach Exposition mit hoher Strahlendosis ausbilden, welche in beiden Gruppen in der Tumorregion gegeben war. Eine zusätzliche niedrig dosierte Ganzhirnbestrahlung im Rahmen der kraniospinalen Achse scheint demnach – im Gegensatz zur Ausbildung sehr kleiner CMB – die Entstehung von großen CMB und Cavernomen nicht zu begünstigen.

Trotzdem konnte mittels einer Korrelationsanalyse gezeigt werden, dass mit zunehmender kraniospinaler Dosis auch die Anzahl der großen CMB $\geq 5\text{mm}$ steigt. Dies scheint zunächst im Widerspruch mit der vorangehenden Schlussfolgerung zu stehen. Ein möglicher Erklärungsansatz hierzu wäre, dass eine niedrig dosierte kraniospinale Dosis die Inzidenz der großen CMB gegenüber nicht-bestrahlten Patienten tatsächlich nicht erhöht, eine hohe Dosis dagegen das Auftreten der Veränderungen begünstigt. Weitere Untersuchungen mit unterschiedlichen Dosen der kraniospinalen Achse zur Klärung des Sachverhaltes sind notwendig.

Im Gegensatz zu vielen Autoren zuvor (9, 12, 17, 59) konnte in der vorliegenden Studie eine signifikante, starke Korrelation zwischen der kraniospinalen Kumulativdosis und der Entwicklung von cerebralen Mikroblutungen insgesamt, aber auch supra- und auch infratentorieller CMB hergeleitet werden. Auch die Anzahl von CMB jeder Größe, die sich mittels SWI-Sequenzen darstellen ließen, korrelierte zumindest im Gesamtkollektiv signifikant mit der Höhe der kraniospinalen Kumulativdosis. Ein ähnlicher Nachweis war bisher erst Lupo et al. an einem Kollektiv von erwachsenen Gliompatienten gelungen (94). Allerdings lässt sich aufgrund der doch relativ geringen Spanne an Dosisunterschieden, die durch die Protokolle der Therapieoptimierungsstudien vorgegeben sind und mit denen die Patienten therapiert wurden, keine kritische Strahlendosis festlegen, ab der cerebrovaskuläre Veränderungen auftreten. Hierzu sind Folgestudien mit größeren Dosisspannweiten notwendig.

Weniger scheint – aufgrund von fehlender Signifikanz – im vorliegenden Kollektiv die Dosis der Lokalthherapie in der untersuchten Spannweite eine Rolle zu spielen. Hier ließ sich nur für die Entwicklung der Gesamtanzahl und der supratentoriellen CMB im MB-Kollektiv sowie für das Auftreten von CMB <2mm im Gesamt- und MB-Kollektiv eine signifikant positive Korrelation darstellen. Dies würde erneut die weiter oben beschriebene Beobachtung untermauern, dass selbst eine gering dosierte Ganzhirnbestrahlung mehr Schädigung im Sinne multipler cerebrovaskulärer Veränderungen verursacht als eine hochdosierte Lokalthherapie. Allerdings scheint insbesondere eine hohe Dosis im Rahmen der Lokalthherapie die Entwicklung kleiner CMB zu begünstigen.

Weitere Untersuchungen bezüglich der Anzahl verschiedener CMB-Größen, der Gesamtzahl sowie der supra- und infratentoriellen Verteilung der CMB sowohl im Gesamtkollektiv als auch in den MB und NMB-Untergruppen ergaben möglicherweise aufgrund der geringen Patientenzahl keine signifikanten Ergebnisse.

Signifikant negative Korrelationen, die in der NMB-Gruppe auftraten, lassen sich durch die vorangehenden Beobachtungen nicht erklären. Eine mögliche Ursache könnte hierbei die geringe Patientenzahl dieser Gruppe darstellen und sollte in Folgeuntersuchungen erneut evaluiert werden.

Zur weiteren Spezifizierung des Einflusses der Strahlentherapie auf die Entwicklung von cerebralen Mikroblutungen und Cavernomen erfolgten Korrelationsanalysen bezüglich der örtlichen Verteilung und der Größen der vaskulären Veränderungen.

Betrachtet man das Alter bei Erstdiagnose, das annähernd dem Alter bei Bestrahlung entspricht, lassen sich sowohl für das Gesamtkollektiv als auch für die MB-Gruppe signifikante positive Korrelationen bezüglich der Gesamtanzahl und der Anzahl supratentorieller Veränderungen nachweisen. Gleiches gilt für das Gesamtkollektiv und das Auftreten kleiner CMB <2mm sowie CMB einer Größe von 2-4,9mm. Dies ist insofern erstaunlich, als dass in vorangegangenen Studien eine Strahlenthera-

pie bei jüngeren Kindern zu einem vermehrten Auftreten von CMB mit jeweils kürzerer Latenzzeit geführt hat als bei Patienten, die erst in späterem Alter bestrahlt wurden (134). Daher wäre am ehesten eine negative Korrelation in der vorliegenden Untersuchung zu erwarten gewesen. Andere Autoren dagegen wie beispielsweise Gastellum et al. und Lew et al. konnten in ihren Studien keinen Nachweis erbringen, dass das Alter bei Bestrahlung einen Risikofaktor für die Entwicklung von CMB oder Cavernomen darstellt (11, 12). Die Rolle des Alters bei Bestrahlung als Risikofaktor bleibt also weiterhin unklar.

Aussagekräftiger scheint dagegen die Nachsorgezeit zu sein. Bei längerer Nachsorgezeit seit Erstdiagnose und dem Ende der Strahlentherapie, dementsprechend auch höherem Alter zum Studienzeitpunkt treten hochsignifikant mehr CMB und Cavernome auf. Dies betrifft sowohl die Gesamtanzahl, als auch die supra- sowie infratentoriellen Läsionen. Eine besonders starke Korrelation findet sich im MB-Kollektiv im Auftreten von kleinen CMB <2mm, aber auch größere Läsionen und cavernomverdächtige Veränderungen sind mit längerer Nachsorgezeit häufiger nachweisbar. Dies lässt sich sowohl im Gesamtkollektiv als auch bei MB-Patienten beobachten. Bereits Lew et al. konnten die gleiche Beobachtung an einem Kollektiv ehemaliger MB-Patienten mittels T2*-Sequenzen machen – allerdings mit deutlich geringerer CMB-Anzahl und einer kürzeren Nachsorgezeit von 7,2 Jahren (12).

Für NMB-Patienten ließen sich lediglich für den Zusammenhang zwischen der Follow-Up-Zeit zum Ende der Strahlentherapie und der Anzahl infratentorieller CMB eine signifikante, sehr starke Korrelation beobachten. Dies könnte erneut den lokal toxischen Effekt der Radiatio untermauern, der zur Ausbildung von CMB an bestrahltem Gewebe führt. Erneut ergibt sich hierbei der Hinweis darauf, dass die ausschließliche Lokalthherapie im Gegensatz zu einer Ganzhirnbestrahlung, wie bereits zuvor beschrieben, weniger Auswirkungen auf das gesamte Hirngewebe hat.

Einen möglichen Einflussfaktor bezüglich des vermehrten Auftretens von CMB mit zunehmender Nachsorgezeit stellt allerdings auch das natürliche Auftreten von vereinzelt cerebralen Mikroblutungen dar, welches, wie bereits durch Al-Holou et al. 2012 beschrieben, mit zunehmendem Alter an Bedeutung gewinnt (72). Trotzdem ist hier zu beachten, dass die Zahl der natürlichen Veränderungen deutlich unter der Zahl der CMB liegt, die in dieser Studie nach Strahlentherapie beobachtet wird.

Zudem wurden im Laufe der Zeit hochmoderne zielgenaue Techniken zur Applikation der Strahlung z.B. mittels multi-leaf-Kollimatoren am Linearbeschleuniger und 3D-Bestrahlungsplanungsprogramme entwickelt, um das umliegende Gewebe größtmöglich zu schonen. Es ist somit möglich, dass Patienten, die vor Jahren eine Strahlentherapie erhielten und damit auch einer längeren Nachsorgezeit unterliegen, mehr Strahlennebenwirkungen durch weniger präzise Techniken aufweisen als Patienten, die mit modernen Techniken bestrahlt wurden.

Aktuell ist die reguläre Nachsorgezeit von rezidivfreien Medulloblastom-Patienten im Therapieprotokoll der GPOH auf 10 Jahre festgelegt, sodass diese Patienten nach Ablauf der Zeit bei asymptomatischem Verlauf keine weitere cerebrale Bildgebung mehr erhalten (135-137). Unter diesem Aspekt und im Hinblick auf die oben beschriebene Beobachtung, dass im Laufe der Jahre deutlich mehr CMB auftreten, erfolgte in dieser Studie eine weitere Analyse zur Häufigkeit cerebrovaskulärer Veränderungen in Abhängigkeit der Nachsorgezeit kürzer bzw. länger als 10 Jahre: Hier lässt sich deutlich erkennen, dass sowohl im Gesamtkollektiv als auch in der MB-Patientengruppe signifikant sehr viel mehr CMB erst nach über 10 Jahren als innerhalb des 10-Jahres- Nachsorge-Intervalls auftreten. Dies gilt nicht für die untersuchten NMB-Patienten. Auch zeigt sich, dass sich die mittlere CMB-Anzahl bei CMB- und Nicht-CMB-Patienten im Rahmen der regulären Nachsorgezeit von 10 Jahren nicht signifikant unterscheidet, nach 10 Jahren jedoch ein hochsignifikanter Unterschied zwischen beiden Patientengruppen auftritt. Dies weist darauf hin, dass nach einer Bestrahlung der kraniospinalen Achse wie bei MB-Patienten zwar schon viele Veränderungen nach kurzer Zeit nachweisbar sind, der Hauptanteil sich allerdings erst lange nach Ende der Radiotherapie (>10 Jahre) entwickelt. Sollte sich diese Beobachtung in weiteren Untersuchungen bestätigen, muss zumindest für MB-Patienten und andere Patienten nach kraniospinaler Strahlentherapie ein deutlich längeres Nachsorgeintervall mit cerebraler Bildgebung evaluiert werden.

6.4 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Bereits in mehreren vorangegangenen Untersuchungen wurde festgestellt, dass klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren mit einer vermehrten Anzahl an cerebralen Mikroblutungen assoziiert sind. Insbesondere die arterielle Hypertonie, aber auch ein Nikotinabusus und ein erhöhter Serumcholesterinspiegel wird in vorangegangenen Studien – allerdings meist bei gesunden Patienten über 60 Jahren – als Risikofaktor für das Auftreten von CMB beschrieben (16, 61, 138, 139). Im Rahmen der Nachsorge bei ehemaligen Hirntumor- insbesondere Medulloblastompatienten liegen hierzu noch keine Untersuchungen vor.

Im Kollektiv der vorliegende Studie ließ sich bei 12% der MB-Patienten (n = 3) und 33% der NMB-Patienten (n = 2), im Gesamtkollektiv bei 16% (n = 5) eine systolische und oder diastolische arterielle Hypertonie nachweisen. Betrachtet man dies unter Berücksichtigung des Alters der Patienten bei Follow-Up, findet sich im Gesamtkollektiv der Patienten unter 18 Jahren bei Nachuntersuchung sogar bei 26,7% (n = 4) eine arterielle Hypertonie, wohingegen per Definition der Blutdruck-Perzentilen bei gesunden Kindern der Normalbevölkerung lediglich 10% eine Hypertonie aufweisen (125). Bei Patienten über 18 Jahren liegt die Prävalenz der arteriellen Hypertonie mit 6,3% (n = 1) deutlich unter den Angaben der gesunden Bevölkerung, die in der Literatur angegeben wird. Hier wird bereits bei 32%

der Probanden zwischen 18-79 Jahren eine arterielle Hypertonie nachgewiesen (140). Die Diskrepanz im Erwachsenenalter ergibt sich am ehesten aus der sehr kleinen Fallzahl und des verhältnismäßig jungen Altersdurchschnitts. Die deutlich erhöhte Prävalenz im Kindesalter stimmt mit der bereits häufig beschriebenen Beobachtung überein, dass Kinder nach Hirntumorerkrankung ein metabolisches Syndrom entwickeln (141), wird möglicherweise aber aufgrund der kleinen Fallzahl überschätzt.

Ebenso bedeutsam zeigt sich im vorliegenden Kollektiv auch die Prävalenz der gesamten Fettstoffwechselstörungen mit 51,9% (n=14) in der Gruppe der MB-Patienten, wobei mit einer Prävalenz von 40% die Hypercholesterinämie die häufigste Störung ausmacht. Allerdings ließ sich kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der CMB zwischen Patienten mit Hypertonie, Hypercholesterinämie, einer anderen Fettstoffwechselstörung im Vergleich zu Patienten ohne einen der genannten Risikofaktoren feststellen. Ebenso ergaben die Korrelationsanalysen keinen Hinweis auf einen Zusammenhang. Auch konnte keine Assoziation zwischen den Risikofaktoren und der Größe der CMB festgestellt werden. Trotz hoher Prävalenz der Risikofaktoren im untersuchten Kollektiv kann auch hier die geringe Patientenanzahl eine der Ursachen für einen fehlenden Zusammenhang sein, sodass weitere Studien mit deutlich größeren Patientenkollektiven notwendig werden, um den Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren auf die Entstehung von cerebralen Mikroblutungen und Cavernomen zu untersuchen, insbesondere da inzwischen vereinzelt Autoren einen inversen Zusammenhang zwischen dem Gesamtcholesterinspiegel und der Entstehung von cerebralen Mikroblutungen diskutieren (142, 143).

6.5 Klinische Symptomatik

Ein weiterer wichtiger Bestandteil der vorliegenden Untersuchung betrachtet die klinische Symptomatik und die Relevanz der MR-Bildgebung.

Gut bekannt ist durch vorangegangene Untersuchungen bei Patienten mit sporadischen und familiären cerebralen Mikroblutungen und Cavernomen, dass die meisten Veränderungen – insbesondere Zabramski Typ IV-Läsionen – klinisch inapparent sind. Hierbei wird in der Literatur bei CCM ein Anteil von 44-81% asymptomatischer Läsionen beschrieben, auch CMB scheinen in der Regel primär keine Symptomatik zu verursachen (9, 72, 96, 144). Dabei gehen die Autoren davon aus, dass Symptomatik wie Kopfschmerzen, Krampfanfälle oder fokale-neurologische Defizite durch eine akute Blutung oder Größenzunahme der vaskulären Veränderungen ausgelöst werden kann (96, 100, 145). Neben der Routine-Bildgebung kann daher auch in der akuten Verschlechterung die Verwendung von SWI-Sequenzen sinnvoll sein, um eine Veränderung der vaskulären Läsion zu detektieren.

Im untersuchten Kollektiv gaben 62,5% der Teilnehmer (n = 20) keine Beschwerden an, dementsprechend litten 37,5% unter Symptomen, die möglicherweise im Zusammenhang mit cerebralen Mikro-

blutungen auftreten. Bei Patienten mit MR-tomographisch darstellbarer cerebrovaskulärer Veränderung ergab sich mit 60% ein ähnlich hoher Anteil an asymptomatischen Patienten.

Hierbei zeigte sich, dass innerhalb der MB-Gruppe mehr Patienten symptomatisch waren als in der NMB-Gruppe (42,3% vs. 16,7%). Die Diskrepanz lässt sich am ehesten durch die deutlich größere Zahl der Läsionen bei MB-Patienten gegenüber der NMB-Gruppe erklären. Möglicherweise wird auch innerhalb der NMB-Gruppe der Anteil der asymptomatischen Patienten aufgrund der niedrigen Teilnehmerzahl unterschätzt.

Wie bereits in der Literatur beschrieben, traten bei den untersuchten Patienten als mögliche CMB-assoziierte Symptomatik v.a. cerebrale Krampfanfälle und Kopfschmerzen auf. Weniger häufig wurde chronisch-rezidivierender Schwindel angegeben, lediglich bei einem Patienten trat eine TIA auf. Andere Beschwerden wurden nicht berichtet.

Interessanterweise ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied in der durchschnittlichen CMB-Anzahl bei Patienten mit und ohne Symptomatik (37,8 vs. 40,2 CMB pro Patient). Trotzdem ließen sich bei 91,6 % der symptomatischen Patienten cerebrale Mikroblutungen im MR nachweisen und für Patienten mit radiologischem Nachweis der Veränderungen im Vergleich zu Teilnehmern ohne Nachweis ein 1,6-fach erhöhtes Risiko für assoziierte Symptomatik errechnen.

Ausschlaggebend für potentielle Beschwerden scheint dementsprechend nicht die Anzahl der Veränderungen zu sein, sondern wie schon durch Piek et al. und Robinson et al. beschrieben deren Lokalisation im Gehirn (99, 100). Eine Auswertung diesbezüglich erfolgte aufgrund der großen Zahl an CMB nicht.

Ebenso wird in der Literatur eine kritische Größe der Veränderungen diskutiert, ab der Beschwerden auftreten. Al-Holou et al. nennen hier eine Größe von 19,8mm (\pm 9,8mm) (72). Auch im vorliegenden Kollektiv zeigte sich, dass Patienten mit großen Läsionen, die im Gegensatz zu Al-Holou et al. bereits ab einer Größe von \geq 5mm als groß definiert wurden, ein 1,13-fach erhöhtes Risiko aufweisen Beschwerden zu entwickeln, im Vergleich zu Patienten mit kleineren Veränderungen.

Bisher existieren nur vereinzelt Beschreibungen über das Blutungsrisiko von Cavernomen und CMB im Zusammenhang mit anderen Erkrankungen. Als Folge einer strahlenassoziierten Veränderung ist dagegen bisher wenig bekannt. Im vorliegenden Kollektiv war nur bei 2 MB-Patienten bereits vor Studienbeginn eine größere symptomatische Blutung aufgetreten, bei erneuter Vorstellung zur Studie konnte bei keinem Teilnehmer MR-tomographisch eine relevante Blutung dargestellt werden.

Im Rahmen von anderen Erkrankungen wie der hypertensiven cerebralen Vaskulopathie, Schlaganfall und Morbus Alzheimer wurden in den letzten Jahren CMB beobachtet und dort als Marker für eine Erkrankung der kleinen Hirngefäße verwendet. Auch werden CMB als Risikofaktor für vaskuläre Demenz und ein erhöhtes intracerebrales Blutungsrisiko beschrieben (105, 144). Roddy et al. diskutie-

ren CMB sogar als möglichen Biomarker für neurokognitive Defizite nach einer Strahlentherapie bei pädiatrischen Hirntumoren, wobei bisher nicht geklärt scheint, ob die CMB direkt das Defizit verursachen oder Ausdruck der umgebenden Gewebeschädigung sind, welche Kognition, Gedächtnis und Exekutivfunktionen beeinträchtigen (59, 104, 105). Weiterführende Untersuchungen zur Klärung des Sachverhaltes und optimalen Betreuung sowie Förderung der Patienten sind somit notwendig.

6.6 Methodische Einschränkungen und Limitationen

Bei der Auswertung und Interpretation der Ergebnisse muss die kleine Fallzahl der Patienten sowie deren heterogene Zusammensetzung bedacht werden. Da eine monozentrische Studie vorliegt, Medullolastom- und andere pädiatrische solide Hirntumoren der Kontrollgruppe zu den seltenen Erkrankungen gehören und das 5-Jahres-Überleben erst im Laufe der Jahre durch Verbesserung der Therapieprinzipien angehoben werden konnte, war eine vorausgehende Fallzahlplanung mit mehr Studienteilnehmern nicht möglich. Eine Alternative zur Vergrößerung des Patientenkollektivs wäre ein multizentrisches Studiendesign im Rahmen weiterführende Untersuchungen. Somit ergibt sich die Problematik der Vergleichbarkeit der Patienten, da natürliche Einflussfaktoren wie beispielsweise das unterschiedliche Alter der Patienten bei gleicher Nachsorgezeit eine Rolle spielen, allerdings nicht immer offensichtlich sind.

Eine weitere Limitation stellt die Veränderung der Therapieprotokolle im Laufe der Jahre dar. Zwar wurden alle Patienten mit annähernd gleicher Strahlendosis bestrahlt, die begleitende Chemotherapie wurde allerdings innerhalb der letzten Jahrzehnte dem aktuellen Wissensstand angepasst. Bisher ist in der Literatur noch kein Einfluss von Chemotherapeutika auf die Entstehung von cerebralen Mikrobloodungen und Cavernomen beschrieben, der Einfluss kann aktuell jedoch aufgrund fehlender Studien nicht sicher ausgeschlossen werden.

Ebenso wurden durch technische Weiterentwicklung bei der Applikation der Strahlentherapie große Fortschritte im Sinne des Strahlenschutzes für die Patienten erreicht. Somit kann man vermuten, dass Patienten, die in den 1960-1980er Jahren, aber auch noch später eine Radiotherapie erhalten hatten, durch Streustrahlung und ungenauere Applikation der Strahlen mehr radiogene Nebenwirkungen aufweisen als Patienten nach derselben Follow-Up-Zeit entwickeln werden, die momentan nach dem aktuellen Stand der Technik bestrahlt werden. Dieser Einflussfaktor lässt sich nur mittels erneuter Untersuchung der Patienten im Rahmen einer Längsschnittstudie klären.

Eine weitere Limitation der Studie stellt die Auswahl der Vergleichsgruppe dar. Von Vorteil erweist sich hierbei, dass sich die Patienten dieser Gruppe in den relevanten charakteristischen Daten wie Follow-Up-Zeit, Alter bei Erstdiagnose und lokaler Strahlendosis nicht von Patienten der MB-Gruppe

unterscheiden, im Gegensatz zu MB-Patienten jedoch keine Bestrahlung der kraniospinalen Achse erhalten hatten und daher als Vergleichsgruppe verwendet werden konnten. Allerdings muss auch hier die sehr kleine Fallzahl mit additiv verabreichten, sich von MB-Patienten unterscheidenden Chemotherapieschemata als Einflussfaktor berücksichtigt werden. Zur Optimierung des Studiendesigns wäre für Folgeuntersuchungen eine Kontrollgruppe gesunder Patienten ohne Strahlentherapie nach Alter gematcht wünschenswert, um die Zahl der altersbedingt physiologisch auftretenden CMB abschätzen zu können.

Betrachtet man die MR-Untersuchungstechnik, ist zu ergänzen, dass die Patienten dieser Studie mittels 1,5 und 3 Tesla MR-Tomographen untersucht wurden. Wie bereits in vorangegangenen Untersuchungen berichtet, steigt die Sensitivität der CMB-Darstellung mit zunehmender Feldstärke (14). Somit ist es möglich, dass die Anzahl der Mikroblutungen bei Patienten, die mittels 1,5T-Geräten untersucht wurden trotz der großen Zahl an bereits festgestellten vaskulären Veränderungen noch unterschätzt wird. Weiterhin ist zu diskutieren, inwieweit es sinnvoll ist, die Stärke des äußeren Magnetfeldes auf >3T zu erhöhen, um noch mehr vaskuläre Veränderungen darstellen zu können. Nachteilig wirkt sich dabei aus, dass mit zunehmender Feldstärke auch die Anzahl der Suszeptibilitätsartefakte in eisenhaltigen Geweben ansteigt, welche eine Darstellung von Mikroblutungen erschweren oder sogar unmöglich machen (14, 120). Ebenso würde die Problematik der Unterscheidung kleinster Gefäße von Mikroblutungen noch mehr erschwert werden als es mittels 3T-Geräten bereits der Fall ist.

Zudem muss genannt werden, dass die Diagnosestellung eines Cavernoms und der cerebralen Mikroblutungen im MR-Bild anhand der Diagnosekriterien nach Zabramski durch zwei erfahrene Neuro-radiologen gestellt wurden (97, 104). Somit wurde das Risiko einer Fehldiagnose von Artefakten als CMB zwar minimiert, eine endgültige Diagnosesicherung mittels Histologie erfolgte jedoch nicht.

In der Auswertung der retrospektiven MR-Befunde konnten bereits vereinzelt cerebrale Mikroblutungen und Cavernome beschrieben werden, allerdings waren z.T. Befunde einiger MR-Untersuchungen nicht mehr verfügbar, sodass die Zahl der cerebrovaskulären Veränderungen und potentiell betroffenen Patienten sowie die Latenzzeit bis zum Auftreten der Veränderungen möglicherweise unterschätzt wird. Ebenso fehlten vereinzelt Angaben zu Erkrankungs- und Therapiedaten.

Zuletzt zeigte sich, dass eine Auswertung bezüglich des Einflusses kardiovaskulärer Risikofaktoren auf das Ausmaß an cerebrovaskulären Veränderungen nur eingeschränkt möglich war. Viele Patienten waren bei der Untersuchung jünger als 18 Jahre (80% der hypertonen Patienten, 27% der Patienten mit Hypercholesterinämie und 43% der Patienten mit Fettstoffwechselstörung), sodass die Auswertung der Patienten zur Vergleichbarkeit anhand von Referenzperzentilen erfolgte. Somit wurde ledig-

lich das Überschreiten der 90. Perzentile als Pathologie-Kriterium verwendet. Eine genauere Differenzierung der Perzentilen sowie eine absolute Höhe der Werte konnte zur Auswertung nicht verwendet werden.

6.7 Schlussfolgerung und Ausblick

Im Rahmen der Nachsorgeuntersuchung nach Radiochemotherapie kranialer kindlicher Tumoren stellen sich MR-morphologisch cerebrovaskuläre Veränderungen dar. Bislang konnten in vorangegangenen Studien bereits vereinzelt Veränderungen nachgewiesen werden (88, 94). Das Ausmaß der Veränderungen im Sinne von Anzahl und Prävalenz, die im vorliegenden Kollektiv dargestellt werden konnte, überrascht allerdings. Vor allem sehr kleine Läsionen mit einer Größe <2mm scheinen den Hauptanteil auszumachen, auch wenn große Läsionen bei 47% der Patienten darstellbar und mittels konventionellen MR-Sequenzen nachweisbar sind.

Wie bereits in der Literatur beschrieben (72, 146) bestätigt diese Untersuchung, dass die Zahl der cerebrovaskulären Veränderungen mit zunehmendem Alter bzw. auch zunehmender Nachsorgezeit nach Radiotherapie stetig zunimmt.

Auch wenn sich die Literatur bislang uneinig über die Höhe der Strahlentherapie als Risikofaktor zur Entwicklung von CMB und Cavernomen zu sein scheint (11, 59), ließ sich im Rahmen der vorliegenden Untersuchung eine hohe Strahlendosis ebenso wie die Bestrahlung der kraniospinalen Achse als Risikofaktor vermuten.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren konnten in der aktuellen Studie im Gegensatz zu vorangegangenen Untersuchungen keine signifikanten Einflüsse bewirken (61, 142).

Weiterhin ist zu überlegen, ob neben der Strahlendosis und Follow-Up-Zeit weitere Risikofaktoren für die Entstehung cerebrovaskulärer Veränderungen bestehen. Insbesondere bei sich stetig verbesserndem Langzeitüberleben und jungem Erkrankungs- und Therapiealter der Patienten werden bislang unbekannte Langzeitfolgen durch vaskuläre Veränderungen möglicherweise zu schwerwiegenden Problemen führen.

Neben symptomatischen Blutungen wurden bereits durch mehrere Autoren progrediente kognitive Defizite und eine vaskuläre Demenz nach Radiotherapie mit dem Auftreten von CMB und Cavernomen in Zusammenhang gebracht. Hierbei ist bislang unklar, ob die vaskulären Veränderungen Auslöser der Dysfunktion darstellen oder durch eine radiogene Gefäßläsion Ausdruck einer generellen Hirnschädigung sind und damit als Marker für das Ausmaß der Beeinträchtigung verwendet werden können (5, 59, 104, 146).

Ebenfalls existieren bislang nur zwei Fallberichte, wie sich die Radiotherapie bei Patienten mit Keimbahnmutationen im KRIT1 Gen auswirkt, welche für die Entstehung familiärer Cavernome ursächlich

ist (147, 148). In den Berichten entwickelten die Patienten im Verlauf eine ausgeprägte Anzahl an Cavernomen, die z.T. Blutungen und fokale neurologische Defizite verursachten. Zu den beiden weiteren CCM-verursachenden Genen CCM2 und CCM3 existieren bislang keine Untersuchungen. Aktuell werden im Rahmen einer Hirntumor-Erstdiagnose keine genetischen Tests auf eine familiäre Prädisposition für CCM durchgeführt und die Auswirkungen der Radiotherapie bei Patienten mit Mutationen im CCM1-3-Gen sind nicht ausreichend bekannt.

In der Zusammenschau sollte daher neben weiterführender zentrenübergreifender Studien dementsprechend eine Anpassung der Therapieprotokolle mit Tumorhistologie-adaptierten minimal notwendigen Strahlendosen und einer standardisierten Nachsorgezeit inklusive regelmäßiger neurologischer und neurokognitiver Beurteilung der Patienten sowie die Etablierung einer standardisierten MR-Bildgebung inklusive T2*- und SWI-Sequenzen Gegenstand der Tumornachsorge pädiatrischer Hirntumorpatienten darstellen. Möglicherweise ist mit der Verwendung von noch zielgenaueren Methoden in der Strahlentherapie und der Verwendung von nebenwirkungsärmeren Protonen als Standardtherapie eine Reduktion cerebrovaskulärer Veränderungen zu bewirken. Auch die Verwendung von Biomarkern bzw. genetischer Untersuchungen bezüglich einer familiären Prädisposition zur Ausbildung cerebrovaskulärer Veränderungen sollte Gegenstand weiterer Forschung sein, um Hochrisikopatienten zu identifizieren und eine optimale individuelle Tumorthherapie und Nachsorge der Patienten – auch bei Symptombefreiheit über die bisher empfohlenen 10 Jahre hinaus – zu gewährleisten.

7 Zusammenfassung

Im Laufe der letzten Jahrzehnte konnte das Langzeitüberleben von pädiatrischen Medulloblastom-Patienten und Patienten mit anderen pädiatrischen ZNS-Tumoren durch Anpassung und Optimierung der Therapieprotokolle je nach Metastasierungsgrad und Histologie auf bis zu 75% angehoben werden. So erlangt nun die Identifikation, Bewertung und Behandlung von therapieinduzierten Langzeitfolgen eine enorme Bedeutung. Ursächlich ist hierbei v.a. die Toxizität der Strahlentherapie, die insbesondere bei jungen Kindern in die vulnerable Phase der Gehirnentwicklung fällt.

Neben den in der Literatur bereits gut beschriebenen Komplikationen wie neurokognitive Defizite, endokrine Dysfunktion, Sekundärtumoren und chemotherapieinduzierter Ototoxizität wurde in den letzten Jahren zunehmend über cerebrovaskuläre Veränderungen nach stattgehabter Radiotherapie berichtet, welche im Rahmen der Routine-Nachsorge oder im Zusammenhang mit neurologischen Auffälligkeiten festgestellt worden waren (5, 54, 55, 59, 65).

Ziel der Studie war es daher, die Prävalenz und Verteilung von cerebralen Mikroblutungen und Cavernomen mittels neuer hochsensitiver MR-Sequenzen (T2* und SWI) ebenso wie Risikofaktoren für deren Entstehung insbesondere bei Langzeitüberlebenden nach ehemaliger Medulloblastom-Erkrankung, aber auch anderen pädiatrischen Hintumoren zu detektieren.

Hierzu wurden 29 ehemalige Medulloblastom- und 7 Patienten mit Zustand nach anderen pädiatrischen ZNS-Tumoren im Rahmen einer erweiterten Routine-Untersuchung oder – nach Ablauf der 10 Jahre Routine-Nachsorge – bei einer erneuten Vorstellung untersucht. Alle Patienten waren ursprünglich mittels Operation und Radiochemotherapie behandelt worden. Die Gruppe der NMB-Patienten erhielt jedoch im Gegensatz zu den MB nur eine lokale Radiatio, während bei MB-Patienten zusätzlich die kraniospinale Achse bestrahlt worden war.

Bei der erneuten Untersuchung wurden die Patienten mittels Schädel-MR inklusive kraniospinaler Achse (T1, T2, T2* und SWI-Sequenzen) untersucht. Zusätzlich wurden anamnestische Daten, Blutdruckwerte ebenso wie anthropometrische Daten erhoben und Blutwerte untersucht.

Mittels T2*- und SWI-Sequenzen konnten bei 89% der Patienten cerebrale Mikroblutungen oder Cavernome im MR-Bild dargestellt werden. Auch zeigte sich, dass die Zahl der Veränderungen bei den einzelnen Patienten erheblich größer war als bisher in der Literatur angenommen. Medulloblastom-Patienten, die zusätzlich im Rahmen der Tumortherapie kraniospinal bestrahlt worden waren, wiesen signifikant mehr cerebrovaskuläre Veränderungen auf als Patienten der NMB-Gruppe mit ausschließlicher Bestrahlung des Tumorbetts. Die Verteilung der CMB zeigte ein Maximum im supratentoriellen Gebiet.

Längere Follow-Up-Zeiten, ein höheres Alter bei Erstdiagnose und Follow-Up-Zeitpunkt sowie eine hohe Strahlendosis und die Bestrahlung der kraniospinalen Achse einschließlich Ganzhirnbestrahlung konnten als Risikofaktoren für eine große Anzahl an cerebrovaskulären Veränderungen identifiziert werden. Klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren wie die arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie oder eine allgemeine Fettstoffwechselstörung scheinen im vorliegenden Kollektiv keinen Einfluss auf die Entstehung der Läsionen zu haben.

Bei 31% der MB-Patienten waren bereits vor Studienbeginn mittels Routine-Sequenzen CMB oder CCM nachweisbar. Mittels hochsensitiver T2*- und SWI- Sequenzen ließen sich insbesondere sehr kleine Läsionen, die bis dahin nicht sichtbar waren, deutlich darstellen.

Obwohl die meisten Patienten mit diesen Veränderungen zum Zeitpunkt der Untersuchung keine Symptome aufwiesen, ist eine bekannte und gefürchtete Komplikation neben fokal-neurologischen Defiziten eine relevante Blutung. Die Bedeutung der Zahl an CMB nach Radiotherapie wird sich erst im Laufe der Zeit aufgrund der inzwischen guten Therapieerfolge der Tumorerkrankung mit gutem Langzeitüberleben ergeben.

Ebenso scheint es daher notwendig zu sein, die aktuell empfohlene Nachsorgezeit von 10 Jahren trotz asymptomatischem Verlauf zu verlängern und hochsensitive T2*- und SWI-Sequenzen im Rahmen der Routine-Nachsorge-MR-Tomographie zu etablieren. Ebenso ist eine weiterführende Forschung zu familiärer Prädisposition (Mutationen im CCM1-3-Gen) sowie zur Langzeittoxizität einer Radiotherapie bei diesen Patienten mit potentiell individueller Anpassung von Therapieprotokollen, Strahlendosen und Nachsorgeprogrammen vonnöten, um eine optimale Langzeitbetreuung dieser Patienten zu gewährleisten und therapieassoziierte cerebrovaskuläre Komplikationen zu überwachen und zu behandeln.

17. Peters S, Pahl R, Claviez A, Jansen O. Detection of irreversible changes in susceptibility-weighted images after whole-brain irradiation of children. *Neuroradiology*. 2013;55(7):853-9.
18. Bartlett F, Kortmann R, Saran F. Medulloblastoma. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*. 2013;25(1):36-45.
19. Northcott PA, Korshunov A, Pfister SM, Taylor MD. The clinical implications of medulloblastoma subgroups. *Nature reviews Neurology*. 2012;8(6):340-51.
20. Kaatsch P, Spix C. German Childhood Cancer Registry - Jahresbericht 2015 (1980-2014): Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Johannes Gutenberg Universität Mainz; 2015 [cited 12.06. 2016]. Available from: www.kinderkrebsregister.de/typo3temp/secure_downloads/22605/0/f474d594c6b5a8805c4e629db249872e05d69ddb/jb2015_s.pdf.
21. Tallen G, Yiallourous M. Medulloblastom und supratentorieller primitiv neuroektodermaler Tumor (stPNET) 2010 [cited 22.10. 2015]. Available from: http://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/zns_tumoren/pohpatinfomedullo120080109/index_g_er.html.
22. Park TS, Hoffman HJ, Hendrick EB, Humphreys RP, Becker LE. Medulloblastoma: clinical presentation and management. Experience at the hospital for sick children, toronto, 1950-1980. *Journal of neurosurgery*. 1983;58(4):543-52.
23. Korinthenberg R, Warmuth-Metz M, S. R, M. W. Leitsymptome und Diagnostik der Hirntumoren im Kindes- und Jugendalter. 2010 [cited 22.10. 2015]. Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-022.html>.
24. Mobark NA, Al-Harbi M, Mosleh O, Santagata S, Snuderl M, Abedalthagafi M. A case of molecularly profiled extraneural medulloblastoma metastases in a child. *BMC medical genetics*. 2018;19(1):10.
25. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta neuropathologica*. 2007;114(2):97-109.
26. Paulus W, Hasselblatt M. Tumoren. 2012. In: *Pathologie : Neuropathologie* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag. Dritte, neubearbeitete Auflage. [517-8]. Available from: http://scans.hebis.de/HEBCGI/show.pl?28413636_toc.html.
27. Rutkowski ST, R.; Korinthenberg, R.; Warmuth-Metz, M.; Weckesser, M.; Krauss, J.; Pietsch, T. Leitsymptome und Diagnostik der ZNS-Tumoren im Kindes- und Jugendalter - S1-Leitlinie: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF online); 2016 [cited 08.05. 2019]. Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-022.html>.
28. Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, Remke M, Cho YJ, Clifford SC, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta neuropathologica*. 2012;123(4):465-72.
29. Rutkowski S. Medulloblastom im Kindes- und Jugendalter - S1-Leitlinie: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF online); 2018 [cited 04.07. 2018]. Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-009.html>.
30. Millard NE, De Braganca KC. Medulloblastoma. *Journal of child neurology*. 2016;31(12):1341-53.
31. Rutkowski S. Medulloblastom im Kindes- und Jugendalter: Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie; 2012 [cited 21.10. 2015]. Available from: www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-009I_S1_Medulloblastom_2012-11.pdf.
32. Chang CH, Housepian EM, Herbert C. An Operative Staging System and a Megavoltage Radiotherapeutic Technic for Cerebellar Medulloblastomas. *Radiology*. 1969;93(6):1351-9.
33. Massimino M, Giangaspero F, Garre ML, Gandola L, Poggi G, Biassoni V, et al. Childhood medulloblastoma. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2011;79(1):65-83.
34. Rutkowski S, Kortmann R-D, Juhnke B-O, Mynarek M, von Hoff K, Klagges S. HIT-MED Guidance for Patients with newly diagnosed Medulloblastoma, Ependymoma, CNS Embryonal Tumour and Pineoblastoma: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf; 2017 [cited 14.08. 2018]. Available from: https://www.kinderkrebsinfo.de/sites/kinderkrebsinfo/content/e1676/e9032/e1758/e142890/download191512/HIT-MED_Guidance_Final_Version_4.0_-_02.05.2017.pdf.

35. Rutkowski S, Gerber NU, von Hoff K, Gnekow A, Bode U, Graf N, et al. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy and deferred radiotherapy. *Neuro-oncology*. 2009;11(2):201-10.
36. HIT 2000 - Hirntumorprotokoll der Arbeitsgruppe für Hirntumoren: Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH); 2007 [cited 14.08. 2018]. Available from: https://www.kinderkrebsinfo.de/fachinformationen/studienportal/abgeschlossene_studien_register/hit_2000_und_hit_2000_interim/index_ger.html#.
37. Kühl J. Therapie von Kindern mit einem Medulloblastom. *WIR* [Internet]. 2001 09.07.2018 [cited 09.07. 2018]:[8-12 pp.]. Available from: <https://www.kinderkrebsstiftung.de/servicenavigation/presse/zeitschriften/wir/wir-einzelansicht/article/zeitschrift-wir-42001.html?F=0.%252F&cHash=72d2b4a398ed9d5cc50f32056aa712f7>.
38. ACNS0332 - Efficacy of Carboplatin Administered Concomitantly With Radiation and Isotretinoin as a Pro-Apoptotic Agent in Other Than Average Risk Medulloblastoma/PNET Patients. A Groupwide Phase III Study: Children's oncology group 2007 [cited 2018 14.08.]. Available from: https://www.skion.nl/workspace/uploads/ACNS0332AMD3A_v-29april-2015.pdf.
39. Rutkowski S. HIT 2000 Interim Register - Anhang: Therapieübersichten: Kinderkrebsinfo; 2011 [cited 14.08. 2018]. Available from: https://www.kinderkrebsinfo.de/sites/kinderkrebsinfo/content/e1676/e9032/e68518/e5394/download104580/Therapiebersichten_HIT_Interim_ger.pdf.
40. Kortmann R-D, Timmermann B, Kühl J, Willich N, Flentje M, Meisner C, et al. HIT '91 (prospective, co-operative study for the treatment of malignant brain tumors in childhood): Accuracy and acute toxicity of the irradiation of the craniospinal axis. *Strahlentherapie und Onkologie*. 1999;175(4):162-9.
41. Bailey CC, Gnekow A, Wellek S, Jones M, Round C, Brown J, et al. Prospective randomised trial of chemotherapy given before radiotherapy in childhood medulloblastoma. *International Society of Paediatric Oncology (SIOP) and the (German) Society of Paediatric Oncology (GPO): SIOP II. Medical and pediatric oncology*. 1995;25(3):166-78.
42. Kortmann R-D, Timmermann B. Protonen-/Schwerionentherapie bei Hirntumoren im Kindesalter: Möglichkeiten und Grenzen. *WIR* [Internet]. 02/2006 14.08.2018:[14-6 pp.]. Available from: <https://www.kinderkrebsstiftung.de/servicenavigation/presse/zeitschriften/wir/wir-einzelansicht/article/zeitschrift-wir-22006.html?F=0.%252F%23&cHash=2f446b1e8bca614ed71e6eca4f7f6c70>.
43. St Clair WH, Adams JA, Bues M, Fullerton BC, La Shell S, Kooy HM, et al. Advantage of protons compared to conventional X-ray or IMRT in the treatment of a pediatric patient with medulloblastoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2004;58(3):727-34.
44. Zhang R, Howell RM, Taddei PJ, Giebeler A, Mahajan A, Newhauser WD. A comparative study on the risks of radiogenic second cancers and cardiac mortality in a set of pediatric medulloblastoma patients treated with photon or proton craniospinal irradiation. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2014;113(1):84-8.
45. Scaringi C, Agolli L, Minniti G. Technical Advances in Radiation Therapy for Brain Tumors. *Anticancer research*. 2018;38(11):6041-5.
46. Laprie A, Hu Y, Alapetite C, Carrie C, Habrand JL, Bolle S, et al. Paediatric brain tumours: A review of radiotherapy, state of the art and challenges for the future regarding protontherapy and carbontherapy. *Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique*. 2015;19(8):775-89.
47. Timmermann B. Ependymome im Kindes- und Jugendalter - S1 Leitlinie: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF online); 2018 [cited 09.07. 2019]. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-025I_S1_Ependymome-Kinder-Jugendliche_2018-04.pdf.
48. Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. 2018 [cited 09.07.2019]. In: Springer Reference Medizin [Internet]. Berlin, Heidelberg. 2., vollständig überarbeitete Auflage. [cited 09.07.2019]; [383-418]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-662-43686-8>.

49. Johann PD, Hovestadt V, Thomas C, Jeibmann A, Hess K, Bens S, et al. Cribriform neuroepithelial tumor: molecular characterization of a SMARCB1-deficient non-rhabdoid tumor with favorable long-term outcome. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*. 2017;27(4):411-8.
50. Tallen G, Yiallourous M. Ependymom - Ausführliche Patienteninformation: [Kinderkrebsinfo.de](http://www.kinderkrebsinfo.de); 2014 [cited 09.07. 2019]. Available from: https://www.kinderkrebsinfo.de/e9031/e10566/e40955/e87978/Ependymom_Langinfo_07012015_ger.pdf.
51. Park JY, Kim E, Kim DW, Chang HW, Kim SP. Cribriform neuroepithelial tumor in the third ventricle: a case report and literature review. *Neuropathology : official journal of the Japanese Society of Neuropathology*. 2012;32(5):570-6.
52. Yiallourous M. Hochmaligne Gliome: [kinderkrebsinfo.de](http://www.kinderkrebsinfo.de); 2018 [cited 22.02. 2019]. Available from: https://www.kinderkrebsinfo.de/sites/kinderkrebsinfo/content/e9031/e10566/e25383/e28824/hm_Gliome_18102018_ger.pdf.
53. Kramm C. Die neue HIT-HGG-2013-Studie. *WIR* [Internet]. 2017 [cited 13.09. 2019]:[26-8 pp.]. Available from: https://www.kinderkrebsstiftung.de/fileadmin/Redaktion/Zeitschrift_Wir/2017_3/HIT.pdf.
54. De B, Beal K, De Braganca KC, Souweidane MM, Dunkel IJ, Khakoo Y, et al. Long-term outcomes of adult medulloblastoma patients treated with radiotherapy. *Journal of neuro-oncology*. 2017.
55. Duffner PK. Long-term effects of radiation therapy on cognitive and endocrine function in children with leukemia and brain tumors. *The neurologist*. 2004;10(6):293-310.
56. Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y, Neglia JP, Leisenring W, Robison LL, et al. Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a summary from the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(14):2328-38.
57. Han JY, Choi JW, Wang KC, Phi JH, Lee JY, Chae JH, et al. Coexistence of Radiation-Induced Meningioma and Moyamoya Syndrome 10 Years after Irradiation against Medulloblastoma: a Case Report. *Journal of Korean medical science*. 2017;32(11):1896-902.
58. Ullrich NJ, Robertson R, Kinnamon DD, Scott RM, Kieran MW, Turner CD, et al. Moyamoya following cranial irradiation for primary brain tumors in children. *Neurology*. 2007;68(12):932-8.
59. Roddy E, Sear K, Felton E, Tamrazi B, Gauvain K, Torkildson J, et al. Presence of cerebral microbleeds is associated with worse executive function in pediatric brain tumor survivors. *Neuro-oncology*. 2016;18(11):1548-58.
60. Schrag M, Greer DM. Clinical associations of cerebral microbleeds on magnetic resonance neuroimaging. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2014;23(10):2489-97.
61. Poels MM, Vernooij MW, Ikram MA, Hofman A, Krestin GP, van der Lugt A, et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: an update of the Rotterdam scan study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2010;41(10 Suppl):103-6.
62. Kamenar E, Burger PC. Cerebral fat embolism: a neuropathological study of a microembolic state. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1980;11(5):477-84.
63. Miller N. Fat embolism of the brain. *California and western medicine*. 1926;25(2):215-7.
64. Goulenok T, Klein I, Mazighi M, Messika-Zeitoun D, Alexandra JF, Mourvillier B, et al. Infective endocarditis with symptomatic cerebral complications: contribution of cerebral magnetic resonance imaging. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2013;35(4):327-36.
65. Larson JJ, Ball WS, Bove KE, Crone KR, Tew JM, Jr. Formation of intracerebral cavernous malformations after radiation treatment for central nervous system neoplasia in children. *Journal of neurosurgery*. 1998;88(1):51-6.
66. Del Curling O, Jr., Kelly DL, Jr., Elster AD, Craven TE. An analysis of the natural history of cavernous angiomas. *Journal of neurosurgery*. 1991;75(5):702-8.
67. Hegde AN, Mohan S, Lim CC. CNS cavernous haemangioma: "popcorn" in the brain and spinal cord. *Clinical radiology*. 2012;67(4):380-8.

68. Kleinschmidt-DeMasters BK, Lillehei KO. Radiation-Induced Cerebral Vascular "Malformations" at Biopsy. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 2016.
69. Baumgartner JE, Ater JL, Ha CS, Kuttesch JF, Leeds NE, Fuller GN, et al. Pathologically proven cavernous angiomas of the brain following radiation therapy for pediatric brain tumors. *Pediatric neurosurgery*. 2003;39(4):201-7.
70. Cha YJ, Nahm JH, Ko JE, Shin HJ, Chang JH, Cho NH, et al. Pathological Evaluation of Radiation-Induced Vascular Lesions of the Brain: Distinct from De Novo Cavernous Hemangioma. *Yonsei Med J*. 2015;56(6):1714-20.
71. McCormick WF. The pathology of vascular ("arteriovenous") malformations. *Journal of neurosurgery*. 1966;24(4):807-16.
72. Al-Holou WN, O'Lynnner TM, Pandey AS, Gemmete JJ, Thompson BG, Muraszko KM, et al. Natural history and imaging prevalence of cavernous malformations in children and young adults. *Journal of neurosurgery Pediatrics*. 2012;9(2):198-205.
73. Houtteville JP. Brain cavernoma: a dynamic lesion. *Surgical neurology*. 1997;48(6):610-4.
74. Kim DS, Park YG, Choi JU, Chung SS, Lee KC. An analysis of the natural history of cavernous malformations. *Surgical neurology*. 1997;48(1):9-17; discussion -8.
75. Scimone C, Bramanti P, Alafaci C, Granata F, Piva F, Rinaldi C, et al. Update on Novel CCM Gene Mutations in Patients with Cerebral Cavernous Malformations. *Journal of molecular neuroscience : MN*. 2017;61(2):189-98.
76. Mouchtouris N, Chalouhi N, Chitale A, Starke RM, Tjoumakaris SI, Rosenwasser RH, et al. Management of cerebral cavernous malformations: from diagnosis to treatment. *TheScientificWorldJournal*. 2015;2015:808314.
77. Jeon JS, Kim JE, Chung YS, Oh S, Ahn JH, Cho WS, et al. A risk factor analysis of prospective symptomatic haemorrhage in adult patients with cerebral cavernous malformation. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2014;85(12):1366-70.
78. Verlaan DJ, Laurent SB, Sure U, Bertalanffy H, Andermann E, Andermann F, et al. CCM1 mutation screen of sporadic cases with cerebral cavernous malformations. *Neurology*. 2004;62(7):1213-5.
79. Reich P, Winkler J, Straube A, Steiger HJ, Peraud A. Molecular genetic investigations in the CCM1 gene in sporadic cerebral cavernomas. *Neurology*. 2003;60(7):1135-8.
80. Verlaan DJ, Laurent SB, Rouleau GA, Siegel AM. No CCM2 mutations in a cohort of 31 sporadic cases. *Neurology*. 2004;63(10):1979.
81. Draheim KM, Fisher OS, Boggon TJ, Calderwood DA. Cerebral cavernous malformation proteins at a glance. *Journal of cell science*. 2014;127(4):701-7.
82. McDonald DA, Shenkar R, Shi C, Stockton RA, Akers AL, Kucherlapati MH, et al. A novel mouse model of cerebral cavernous malformations based on the two-hit mutation hypothesis recapitulates the human disease. *Human molecular genetics*. 2011;20(2):211-22.
83. Labauge P, Denier C, Bergametti F, Tournier-Lasserre E. Genetics of cavernous angiomas. *The Lancet Neurology*. 2007;6(3):237-44.
84. DiStefano PV, Kuebel JM, Sarelius IH, Glading AJ. KRIT1 protein depletion modifies endothelial cell behavior via increased vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling. *The Journal of biological chemistry*. 2014;289(47):33054-65.
85. Wustehube J, Bartol A, Liebler SS, Brutsch R, Zhu Y, Felbor U, et al. Cerebral cavernous malformation protein CCM1 inhibits sprouting angiogenesis by activating DELTA-NOTCH signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010;107(28):12640-5.
86. Labauge P, Brunereau L, Levy C, Laberge S, Houtteville JP. The natural history of familial cerebral cavernomas: a retrospective MRI study of 40 patients. *Neuroradiology*. 2000;42(5):327-32.
87. Heckl S, Aschoff A, Kunze S. Radiation-induced cavernous hemangiomas of the brain: a late effect predominantly in children. *Cancer*. 2002;94(12):3285-91.
88. Li L, Mugikura S, Kumabe T, Murata T, Mori E, Takase K, et al. A comparative study of the extent of cerebral microvascular injury following whole-brain irradiation versus reduced-field

- irradiation in long-term survivors of intracranial germ cell tumors. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2015;117(2):302-7.
89. Liu Y, Preston R, Thomas SM, Brackenridge A, Carroll PV. Cerebral cavernoma: an emerging long-term consequence of external beam radiation in childhood. *Clinical endocrinology*. 2010;73(5):555-60.
 90. Knudson AG, Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1971;68(4):820-3.
 91. Gault J, Shenkar R, Recksiek P, Awad IA. Biallelic somatic and germ line CCM1 truncating mutations in a cerebral cavernous malformation lesion. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2005;36(4):872-4.
 92. Poussaint TY, Siffert J, Barnes PD, Pomeroy SL, Goumnerova LC, Anthony DC, et al. Hemorrhagic vasculopathy after treatment of central nervous system neoplasia in childhood: diagnosis and follow-up. *AJNR American journal of neuroradiology*. 1995;16(4):693-9.
 93. Singla A, Brace O'Neill JE, Smith E, Scott RM. Cavernous malformations of the brain after treatment for acute lymphocytic leukemia: presentation and long-term follow-up. *Journal of neurosurgery Pediatrics*. 2013;11(2):127-32.
 94. Lupo JM, Chuang CF, Chang SM, Barani IJ, Jimenez B, Hess CP, et al. 7-Tesla susceptibility-weighted imaging to assess the effects of radiotherapy on normal-appearing brain in patients with glioma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012;82(3):e493-500.
 95. Passos J, Nzwalo H, Valente M, Marques J, Azevedo A, Netto E, et al. Microbleeds and cavernomas after radiotherapy for paediatric primary brain tumours. *Journal of the neurological sciences*. 2017;372:413-6.
 96. Nikoubashman O, Wiesmann M, Tournier-Lasserre E, Mankad K, Bourgeois M, Brunelle F, et al. Natural history of cerebral dot-like cavernomas. *Clinical radiology*. 2013;68(8):e453-9.
 97. Zabramski JM, Wascher TM, Spetzler RF, Johnson B, Golfinos J, Drayer BP, et al. The natural history of familial cavernous malformations: results of an ongoing study. *Journal of neurosurgery*. 1994;80(3):422-32.
 98. Uhlenbrock D. ZNS. Zerebrovaskuläre Erkrankungen. In: Reiser M. KFP, Debus J., editor. *Duale Reihe Radiologie*. 2 ed. Stuttgart: Thieme; 2006. p. 586-7.
 99. Piek JG, Michael R.; Waltraud; Kleist-Welch Guerra, Waltraud. *Neurovaskuläre Erkrankungen: Klinik und Therapie zerebraler Kavernome*. *Deutsches Ärzteblatt*. 2001;98 (Heft 25):A1690-6.
 100. Robinson JR, Awad IA, Little JR. Natural history of the cavernous angioma. *Journal of neurosurgery*. 1991;75(5):709-14.
 101. Rigamonti D, Drayer BP, Johnson PC, Hadley MN, Zabramski J, Spetzler RF. The MRI appearance of cavernous malformations (angiomas). *Journal of neurosurgery*. 1987;67(4):518-24.
 102. Clatterbuck RE, Elmaci I, Rigamonti D. The nature and fate of punctate (type IV) cavernous malformations. *Neurosurgery*. 2001;49(1):26-30; discussion -2.
 103. Yates PA, Villemagne VL, Ellis KA, Desmond PM, Masters CL, Rowe CC. Cerebral microbleeds: a review of clinical, genetic, and neuroimaging associations. *Frontiers in neurology*. 2014;4:205.
 104. Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, Viswanathan A, Al-Shahi Salman R, Warach S, et al. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *The Lancet Neurology*. 2009;8(2):165-74.
 105. Charidimou A, Krishnan A, Werring DJ, Rolf Jager H. Cerebral microbleeds: a guide to detection and clinical relevance in different disease settings. *Neuroradiology*. 2013;55(6):655-74.
 106. Li D, Hao SY, Tang J, Xiao XR, Jia GJ, Wu Z, et al. Clinical course of untreated pediatric brainstem cavernous malformations: hemorrhage risk and functional recovery. *Journal of neurosurgery Pediatrics*. 2014;13(5):471-83.
 107. Dammann P, Jabbarli R, Wittek P, Oppong MD, Kneist A, Zhu Y, et al. Solitary Sporadic Cerebral Cavernous Malformations: Risk Factors of First or Recurrent Symptomatic Hemorrhage and Associated Functional Impairment. *World neurosurgery*. 2016;91:73-80.
 108. Li D, Yang Y, Hao SY, Wang L, Tang J, Xiao XR, et al. Hemorrhage risk, surgical management, and functional outcome of brainstem cavernous malformations. *Journal of neurosurgery*. 2013;119(4):996-1008.

109. Batra S, Rigamonti K, Rigamonti D. Management of hemorrhage from cavernous malformations. *Current atherosclerosis reports*. 2012;14(4):360-5.
110. Zabramski JM, Kalani MY, Filippidis AS, Spetzler RF. Propranolol Treatment of Cavernous Malformations with Symptomatic Hemorrhage. *World neurosurgery*. 2016;88:631-9.
111. Baumann CR, Schuknecht B, Lo Russo G, Cossu M, Citterio A, Andermann F, et al. Seizure outcome after resection of cavernous malformations is better when surrounding hemosiderin-stained brain also is removed. *Epilepsia*. 2006;47(3):563-6.
112. Aguilera D, Tomita T, Goldman S, Fangusaro J. Incidental resolution of a radiation-induced cavernous hemangioma of the brain following the use of bevacizumab in a child with recurrent medulloblastoma. *Pediatric neurosurgery*. 2010;46(4):303-7.
113. Schick F. Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRT). *Der Radiologe*. 2005;45(1):69-88.
114. Biederer J. Magnetresonanztomographie - technische Grundlagen und aktuelle Entwicklungen. *Medizinische Klinik*. 2005;100(1):62-72.
115. Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. Wie funktioniert MRI? - Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung. Berlin, Heidelberg: Springer; 2014 [cited 01.02. 2017]. Available from: http://scans.hebis.de/HEBCGI/show.pl?33493628_toc.html.
116. Hendee WR, Morgan CJ. Magnetic resonance imaging. Part I-physical principles. *The Western journal of medicine*. 1984;141(4):491-500.
117. SiemensHealthcareGmbH. Magnete, Spins und Resonanzen - Eine Einführung in die Grundlagen der Magnetresonanz
- 2015 [cited 01.02. 2017]. Available from: https://static.healthcare.siemens.com/siemens_hwem-hwem_sxxa_websites-context-root/wcm/idc/groups/public/@global/@imaging/@mri/documents/download/mda1/odcz/~edisp/siemens_mri_magnete-spins-resonanzen_de-02841188.pdf.
118. Neu MA. 4D-Fluss-MR-basierte Analyse aortaler Hämodynamik beim Ullrich-Turner-Syndrom [Dissertation]. Freiburg im Breisgau: Albert-Ludwigs-Universität; 2013.
119. Vogl TJ, Reith W, Rummeny EJ. Magnetresonanztomographie. Diagnostische und Interventionelle Radiologie
- Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011. p. 37 - 44.
120. Haacke EM, Mittal S, Wu Z, Neelavalli J, Cheng YC. Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 1. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2009;30(1):19-30.
121. Liu C, Li W, Tong KA, Yeom KW, Kuzminski S. Susceptibility-weighted imaging and quantitative susceptibility mapping in the brain. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2015;42(1):23-41.
122. Peters S. Suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung in der Neuroradiologie. *Radiologie up 2 date*. 2014:15-29.
123. Dammann P, Barth M, Zhu Y, Maderwald S, Schlamann M, Ladd ME, et al. Susceptibility weighted magnetic resonance imaging of cerebral cavernous malformations: prospects, drawbacks, and first experience at ultra-high field strength (7-Tesla) magnetic resonance imaging. *Neurosurgical focus*. 2010;29(3):E5.
124. Sparacia G, Speciale C, Banco A, Bencivinni F, Midiri M. Accuracy of SWI sequences compared to T2*-weighted gradient echo sequences in the detection of cerebral cavernous malformations in the familial form. *The neuroradiology journal*. 2016;29(5):326-35.
125. Neuhauser HS, A.; Schaffrath Rosario, A.; Dortschy, R.; Kurth, B.-M. Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS)2013 09.11.2014 [cited 05.05. 2019]:[100-13 pp.]. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KiGGS_Referenzperzentile.pdf?__blob=publicationFile.
126. Narkiewicz Kea. ESC POCKET GUIDELINES - Leitlinien für das Management der arteriellen Hypertonie [cited 05.05. 2019]:[7 p.]. Available from:

https://www.hochdruckliga.de/tl_files/content/dhl/downloads/2014_Pocket-Leitlinien_Arterielle_Hypertonie.pdf.

127. Chourdakis M BS, Koletzko B. et al. S2k-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen 2015 04.04.2019 [cited 04.04. 2019]. Available from: [https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-068l_s2k_Hyperlipid%C3%A4mien_Kinder_Jugendliche_2016-02.pdf)

[068l_s2k_Hyperlipid%C3%A4mien_Kinder_Jugendliche_2016-02.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-068l_s2k_Hyperlipid%C3%A4mien_Kinder_Jugendliche_2016-02.pdf).

128. Neu MA, Tanyildizi Y, Wingerter A, Henninger N, El Malki K, Alt F, et al. Susceptibility-weighted magnetic resonance imaging of cerebrovascular sequelae after radiotherapy for pediatric brain tumors. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2018;127(2):280-6.

129. Wolff JE, Driever PH, Erdlenbruch B, Kortmann RD, Rutkowski S, Pietsch T, et al. Intensive chemotherapy improves survival in pediatric high-grade glioma after gross total resection: results of the HIT-GBM-C protocol. *Cancer*. 2010;116(3):705-12.

130. Tulla M, Berthold F, Graf N, Rutkowski S, von Schweinitz D, Spix C, et al. Incidence, Trends, and Survival of Children With Embryonal Tumors. *Pediatrics*. 2015;136(3):e623-32.

131. Chourmouzi D, Papadopoulou E, Kontopoulos A, Drevelegas A. Radiation-induced intracranial meningioma and multiple cavernomas. *BMJ Case Reports*. 2013:1-3.

132. Yamasaki F, Takayasu T, Nosaka R, Kenjo M, Akiyama Y, Tominaga A, et al. The postirradiation incidence of cavernous angioma is higher in patients with childhood pineoblastoma or primitive neuroectodermal tumors than medulloblastoma. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2015;31(6):901-7.

133. Koike T, Yanagimachi N, Ishiguro H, Yabe H, Yabe M, Morimoto T, et al. High incidence of radiation-induced cavernous hemangioma in long-term survivors who underwent hematopoietic stem cell transplantation with radiation therapy during childhood or adolescence. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2012;18(7):1090-8.

134. Keezer MR, Del Maestro R. Radiation-induced cavernous hemangiomas: case report and literature review. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques*. 2009;36(3):303-10.

135. Calaminus G, Biskup W, Beck JD, S. R. HIT-2000: Nachsorge und Diagnostik von Spätfolgen: Kinderkrebsinfo - Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie und Hämatologie; [cited 06.02. 2020]. Available from:

https://www.kinderkrebsinfo.de/sites/kinderkrebsinfo/content/e1676/e1738/e1756/e8897/HIT-2000_Nachsorge_final_ger.pdf.

136. Calaminus G, Beck JD, Langer T, Paulides M. HIT-HGG 2007: Nachsorge und Diagnostik von Spätfolgen: Kinderkrebsinfo - Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie und Hämatologie; [cited 06.02. 2020]. Available from:

https://www.kinderkrebsinfo.de/sites/kinderkrebsinfo/content/e1676/e1738/e1756/e104221/HIT-HGG_Nachsorge_final_JD_09.12.11_ger.pdf.

137. Frühwald C, Furtwängler R. European rhabdoid registry EU-RHAB Version 5; 2016 [cited 06.02. 2020]. Available from:

https://www.kinderkrebsinfo.de/sites/kinderkrebsinfo/content/e1676/e9032/e1758/e83294/download84621/EU-RHABProtokollStand08.12.2016_ger.pdf.

138. Fazekas F, Kleinert R, Roob G, Kleinert G, Kapeller P, Schmidt R, et al. Histopathologic analysis of foci of signal loss on gradient-echo T2*-weighted MR images in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: evidence of microangiopathy-related microbleeds. *AJNR American journal of neuroradiology*. 1999;20(4):637-42.

139. Akoudad S, Ikram MA, Portegies ML, Adams HH, Bos D, Hofman A, et al. Genetic loci for serum lipid fractions and intracerebral hemorrhage. *Atherosclerosis*. 2016;246:287-92.

140. Neuhauser H, Thamm M, Ellert U. Blutdruck in Deutschland 2008–2011. Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung; 2013.

141. Schuster S, Beck JD, Calaminus G, am Zehnhoff-Dinnesen GA, Langer T. S1 Leitlinie: Nachsorge von krebserkrankten Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen - Erkennen, Vermeiden

und Behandeln von Spätfolgen: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF online); 2013 [cited 10.10. 2019]. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-003l_S1_Nachsorge_von_krebskranken_Kindern_Jugendlichen_06-2013-abgelaufen.pdf.

142. Vernooij MW, van der Lugt A, Ikram MA, Wielopolski PA, Niessen WJ, Hofman A, et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: the Rotterdam Scan Study. *Neurology*. 2008;70(14):1208-14.

143. Lee SH, Bae HJ, Yoon BW, Kim H, Kim DE, Roh JK. Low concentration of serum total cholesterol is associated with multifocal signal loss lesions on gradient-echo magnetic resonance imaging: analysis of risk factors for multifocal signal loss lesions. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2002;33(12):2845-9.

144. Nikoubashman O, Di Rocco F, Davagnanam I, Mankad K, Zerah M, Wiesmann M. Prospective Hemorrhage Rates of Cerebral Cavernous Malformations in Children and Adolescents Based on MRI Appearance. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2015;36(11):2177-83.

145. Washington CW, McCoy KE, Zipfel GJ. Update on the natural history of cavernous malformations and factors predicting aggressive clinical presentation. *Neurosurgical focus*. 2010;29(3):E7.

146. Lupo JM, Molinaro AM, Essock-Burns E, Butowski N, Chang SM, Cha S, et al. The effects of anti-angiogenic therapy on the formation of radiation-induced microbleeds in normal brain tissue of patients with glioma. *Neuro-oncology*. 2016;18(1):87-95.

147. Russo A, Neu MA, Theruvath J, Kron B, Wingerter A, Hey-Koch S, et al. Novel loss of function mutation in KRIT1/CCM1 is associated with distinctly progressive cerebral and spinal cavernous malformations after radiochemotherapy for intracranial malignant germ cell tumor. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2017;33(8):1275-83.

148. Golden M, Saeidi S, Liem B, Marchand E, Morrison L, Hart B. Sensitivity of patients with familial cerebral cavernous malformations to therapeutic radiation. *Journal of medical imaging and radiation oncology*. 2015;59(1):134-6.

Danksagung

Mein Dank gilt meinem Doktorvater, der es mir ermöglicht hat, diese Arbeit am Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Mainz durchzuführen.

Insbesondere möchte ich mich bei meiner Betreuerin bedanken, die mir zu jeder Zeit bei Fragen zur Seite stand, stets neue Anregungen und Ideen zur Umsetzung der Studie hatte und auch in stockenden Phasen nie aufgegeben hat, mich zu motivieren.

Auch danke ich dem ärztlichen Team der Kinderklinik für die Beantwortung vieler kideronkologischer Fragen und technische Assistenz bei der Arbeit mit dem Klinikprogramm.

Bedanken möchte ich mich auch bei den Kinderkrankenschwestern der Station A2 und den „Doku-Damen“, die mir bei der Organisation der Patientenrekrutierung und einer geordneten Dokumentation stets zur Seite standen.

Ein großer Dank gilt meiner Familie, die mich durch Höhen und Tiefen begleitet hat, immer ein offenes Ohr bei Fragen für mich hatte und immer an mich geglaubt hat.

Lebenslauf