

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

Kardiale Folgeschäden kraniospinaler Radiotherapie bei Langzeitüberlebenden nach
Hirntumorerkrankung im Kindes- und Jugendalter

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

Vorgelegt von

Sophia Salomé Wahl
aus Wiesbaden

Mainz, 2021

Tag der Promotion:

07. Dezember 2021

Meiner Familie.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis.....	V
1. Einleitung.....	1
2. Literaturdiskussion	3
2.1. Das Medulloblastom.....	3
2.1.1. Epidemiologie.....	3
2.1.2. Klinik.....	5
2.1.3. Diagnostik.....	5
2.1.4. Therapie	5
2.1.5. Therapieassoziierte Spätfolgen/Toxizität	8
2.2. Herzinsuffizienz und kardiale Dysfunktion	10
2.2.1. Herzinsuffizienz	10
2.2.2. Linksventrikuläre systolische Dysfunktion.....	13
2.2.3. Linksventrikuläre diastolische Dysfunktion.....	14
2.3. Therapieassoziierte kardiale Spätfolgen nach Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter	17
2.3.1. Kardiale Spätfolgen nach Chemotherapie	19
2.3.2. Kardiale Spätfolgen nach kraniospinaler Bestrahlung	21
2.3.3. Kardiales Remodelling	25
2.3.4. Linksventrikuläre Atrophie.....	28
2.4. Fragestellung	30
3. Material und Methoden.....	31
3.1. Studiendesign.....	31
3.2. Studienpopulation und Rekrutierung.....	33
3.3. Datenerhebung	35
3.3.1. Klinische Untersuchung der Hirntumorüberlebenden	38
3.3.2. Klinische Untersuchung der Probanden.....	39
3.4. Statistische Analyse.....	40
4. Ergebnisse	41
4.1. Deskriptive Statistik	41
4.1.1. Gesamtkollektiv	41
4.1.2. Linksventrikuläre Morphometrie	46
4.1.3. Linksventrikuläre Funktion.....	49
4.2. Korrelation und statistische Zusammenhänge zwischen kraniospinaler Bestrahlung, Herzmorphometrie und kardialer Funktion.....	51
5. Diskussion	54
5.1. Zusammenfassung der Hauptergebnisse.....	54
5.1.1. Linksventrikuläre Morphometrie	54
5.1.2. Linksventrikuläre Funktion.....	54
5.1.3. Korrelation und statistische Zusammenhänge zwischen kraniospinaler Bestrahlung, Herzmorphometrie und kardialer Funktion	55
5.2. Diskussion der Methoden.....	56
5.2.1. Gesamtkollektiv	56
5.2.2. Auswertung und statistische Analyse.....	56

5.2.3. Untersuchung der Studienteilnehmer.....	58
5.3. Diskussion der Ergebnisse	60
5.3.1. Kardiales Remodelling nach kraniospinaler Bestrahlung.....	61
5.3.2. Kardiale Dysfunktion nach kraniospinaler Bestrahlung.....	65
Zusammenfassung	70
Literaturverzeichnis.....	72
Danksagung	78
Eidesstattliche Versicherung.....	79

Abkürzungsverzeichnis

2 D	Zweidimensional
3 D	Dreidimensional
ACCF	<i>American College of Cardiology Foundation</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
ALL	Akute Lymphatische Leukämie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
b	Konstante der linksventrikulären Kammersteifigkeit
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BSA	Körperoberfläche
bzw.	beziehungsweise
cBTS	Hirntumorüberlebende
CCSS	<i>Childhood Cancer Survivor Study</i>
CHARM	<i>Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity</i>
CRG	<i>Cardiac Risk Factors in Pediatric Cancer Survivors Study</i>
CRINET	Kribriformer neuroepithelialer Tumor
CSI	Kraniospinale Bestrahlung
d	Wanddicke
DD	diastolische Dysfunktion
DKKR	Deutsches Kinderkrebs-Register
EDV	Enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
ESV	Endsystolisches Volumen
et al.	<i>et alii</i> , und andere
FS	<i>Fractional Shortening</i>
GH	Wachstumshormon
GPOH	Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Gy	Gray
HFmrEF	Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Ejektionsfraktion
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
HIT-MED-SZ	Studienzentrale für Hirntumore – Medulloblastom, Ependymom, Diverse aggressive Hirntumoren
IQ	Intelligenzquotient
IVSd	Interventrikuläre Septumdicke
KOF	Körperoberfläche
LA	Linker Vorhof
LAVI	Linksatrialer Volumenindex
LV	Linker Ventrikel (linksventrikulär)
LVEDP	linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
LVID	Linksventrikulärer Innendurchmesser
LVIDd	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVIDs	Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
LVM	Linksventrikuläre Masse
LVMi	Linksventrikulärer Massen-Index
LVPWd	Linksventrikuläre Hinterwanddicke
mPCW	mittlerer Lungenkapillaren-Verschlussdruck
MeVa	Medulloblastom: Analyse cerebrovaskulärer Folgeschäden nach Radiochemotherapie
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
M-Mode	Motion Mode
MRT	Magnetresonanztomografie
MVDT	Dezelerationszeit über der Mitralklappe
n	Anzahl
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PNET	Primitiver Neuroektodermaler Tumor
r	Korrelationskoeffizient
RWT	Relative Wanddicke des linken Ventrikels

SD	Systolische Dysfunktion
SF	Linksventrikuläre Verkürzungsfraction
SHH	Sonic Hedgehog Signalweg
τ	Zeitkonstante der linksventrikulären Relaxation
TP 53	Tumorsuppressorprotein 53
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WMSI	Wandbewegungsscore
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Molekulare Subgruppen des Medulloblastoms (aus: Taylor et al., 2012)	4
Abbildung 2: Die mechanische Herzaktion (aus: Schünke et al., 2012).....	11
Abbildung 3: Kardiales Remodelling (aus: Nauta et al., 2020).....	25
Abbildung 4: Rekrutierung cBTS und Kontrollgruppe (eigene Darstellung).	43
Abbildung 5: Korrelation von E/E' und EDVI bei cBTS und Probandinnen und Probanden (eigene Darstellung)	52
Abbildung 6: Einfluss der Dosis kraniospinaler Bestrahlung (CSI dosage [Gy]) auf die diastolische Funktion (diastolische Dysfunktion (DD)) (eigene Darstellung)	53

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ablauf des Untersuchungsprogramms cBTS	38
Tabelle 2: Ablauf des Untersuchungsprogramms der Probanden	39
Tabelle 3: Gruppenmerkmale.....	45
Tabelle 4: Kardiale Parameter	48

1. Einleitung

Das Deutsche Kinderkrebs-Register (DKKR) erhielt für das Jahr 2017 1839 Meldungen von Krebserkrankungen aus 63 Kliniken bei Patientinnen und Patienten unter einem Alter von 15 Jahren. Im aktuellen Jahresbericht ergibt sich in der Altersgruppe unter 15 Jahren eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 82%, eine Krebserkrankung mindestens 15 Jahre nach Erstdiagnose zu überleben. Diese Zahl ist stetigen Fortschritten in der Therapie maligner Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter zuzuschreiben. Hieraus ergibt sich eine ständig wachsende Population von Langzeitüberlebenden nach Krebserkrankung im Kindesalter (1, 2). Laut aktuellem Jahresbericht des DKKR befinden sich derzeit 38.467 Überlebende einer malignen Erkrankung im Kindes- und Jugendalter in der Langzeitnachbeobachtung. In diesem Zusammenhang gewinnen das Erkennen, die Therapie und die Prävention therapieassoziierter Spätfolgen immer mehr an Bedeutung (1, 2).

Tumore des zentralen Nervensystems (ZNS) sind nach Leukämien die zweithäufigste kideronkologische Erkrankung und die häufigste solide Tumorart im Kindesalter. Dabei handelt es sich um eine heterogene Krankheitsgruppe, in der zwischen malignen und nichtmalignen Entitäten unterschieden wird. Nicht maligne Hirntumore können häufig ausschließlich mittels chirurgischer Intervention therapiert werden und weisen eine gute Prognose auf, wohingegen die malignen Formen meist ein intensives Therapiekonzept aus einer Kombination von chirurgischer Intervention, Chemo- und/oder Radiotherapie erfordern und mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind (2). Der häufigste maligne Hirntumor ist das Medulloblastom. Es tritt vom Säuglings- bis zum Erwachsenenalter auf, mit einem Altersgipfel um das sechste Lebensjahr. Medulloblastompatienten erhalten eine multimodale Therapie mit chirurgischer Intervention, Chemotherapie und kraniospinaler Bestrahlung. Bei lokalisierter Erkrankung zeigt sich unter diesem Therapiekonzept eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 70 – 80%. Patientinnen und Patienten mit metastasierter Erkrankung, Rezidiven oder besonders junge Patientinnen und Patienten (< 3 Jahre) weisen eine schlechtere Prognose auf (3, 4).

Die stetige Verbesserung von Therapieoptionen und Therapiemanagement führt zu einer höheren Überlebensrate und damit zu einer wachsenden Zahl an Langzeitüberlebenden, die krankheits- und therapieassoziierte Folgeschäden aufweisen. Die mit der sehr intensiven Therapie einhergehende Toxizität stellt hierbei

eines der größten Probleme dar und geht mit kognitiven Defekten, Wachstumsstörungen, einem erhöhten Risiko für Sekundärmalignome sowie kardiovaskulären Folgeschäden einher. Vor allem die kraniospinale Bestrahlung, die ein wesentlicher Bestandteil der Medulloblastom-Therapie sowie der Therapie vieler anderer ZNS-Tumoren ist, ist mit dem Auftreten relevanter Spätfolgen assoziiert (3, 5, 6). Patientinnen und Patienten mit einem Medulloblastom erhalten daher nach abgeschlossener Therapie eine engmaschige onkologische Nachsorge, die einen besonderen Fokus auf die oben genannten Bereiche legt (7). Zum gegenwärtigen Zeitpunkt gibt es wenige und nur sehr heterogene Studien, die sich mit kardiovaskulären Spätfolgen nach Hirntumoren im Kindes- und Jugendalter auseinandersetzen und allgemein gültige Erkenntnisse hinsichtlich des Ausmaßes kardialer Spätfolgen, adäquater Früherkennungsdiagnostik und klinischer Versorgung liefern, obwohl kardiovaskuläre Erkrankungen bereits in der Normalbevölkerung eine der Hauptursachen für Morbidität und Mortalität darstellen (8). Aktuell erfolgt die Langzeitnachsorge entsprechend den Nachsorgeplänen der jeweiligen Studienprotokolle mit Modifikationen durch das betreuende Zentrum je nach individueller Ausgangssituation der Patientinnen und Patienten. Eine kardiologische Diagnostik ist häufig lediglich bei Patientinnen und Patienten, die eine Chemotherapie mit Anthrazyklinen oder eine mediastinale Bestrahlung erhalten haben, regelhaft vorgesehen (9-11). Im Rahmen einer monozentrischen, prospektiven, in der Abteilung für pädiatrische Onkologie, Hämatologie und Hämostaseologie der Universitätsmedizin Mainz durchgeführten Studie erfolgte eine Analyse von Auftreten und Ausprägung therapieassoziiertes kardiovaskulärer Veränderungen bei Überlebenden nach Therapie eines Medulloblastoms und anderer Hirntumorentitäten im Kindes- und Jugendalter. Hierfür wurde bei 42 Hirntumorüberlebenden, die im Zeitraum von 1960 – 2015 erkrankten, ein ausführliches allgemeines sowie kardiologisches Assessment durchgeführt.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Analyse kardialer Veränderungen in der Subgruppe der kraniospinal bestrahlten Hirntumorüberlebenden sowie dem Vergleich dieser mit einer Gruppe von kardiovaskulär gesunden Probanden. Ziel dieser Arbeit ist es, anhand quantitativer und qualitativer Auswertung kardialer Parameter, die die Morphometrie und die Funktion des Herzens beschreiben, kardiale Veränderungen in der Kohorte der kraniospinal bestrahlten Hirntumorüberlebenden festzustellen und zu charakterisieren.

2. Literaturdiskussion

2.1. Das Medulloblastom

2.1.1. Epidemiologie

Das Medulloblastom gehört zu den embryonalen neuroepithelialen Tumoren und ist mit einem Anteil von 85% der häufigste embryonale Tumor des zentralen Nervensystems (ZNS). Aufgrund seiner histologischen und zytogenetischen Eigenschaften sowie tumorspezifischen Wachstumsmodalitäten wird das Medulloblastom als hochmaligne eingestuft und damit dem WHO-Grad IV der WHO-Klassifikation von 2016 zugeordnet (3, 12). Der zumeist vom Kleinhirnwurm ausgehende Tumor ist der häufigste maligne Hirntumor im Kindesalter mit einem Häufigkeitsgipfel um das fünfte Lebensjahr. Das Medulloblastom macht 20-30% der Hirntumore innerhalb der ersten Lebensdekade aus (3).

Vom Kleinhirnwurm ausgehend wächst das Medulloblastom lokal infiltrierend meist in die Kleinhirnhemisphären sowie den Hirnstamm, den Okzipitallappen und den 4. Ventrikel und breitet sich per continuitatem entlang der Liquorwege aus. Die Metastasierung erfolgt primär über den Liquor in den gesamten Subarachnoidalraum. Selten tritt eine hämatogen systemische Metastasierung in Knochen, Knochenmark und Lymphknoten auf (3, 12).

Die genaue Definition des Medulloblastoms erfolgt mittels einer integrierten Diagnose mit jeweils zwei Komponenten, wobei eine histopathologische und eine genetische Klassifikation erfolgen, die jeweils vier Entitäten umfassen. Anhand histologischer Merkmale wird dabei zwischen dem klassischen Medulloblastom, dem desmoplastisch/nodulären Medulloblastom, dem extensiv nodulären Medulloblastom sowie dem großzellig/anaplastischen Medulloblastom unterschieden. Die genetische Klassifikation unterscheidet Medulloblastome mit WNT-Aktivierung, Medulloblastome mit SHH-Aktivierung (Sonic Hedgehog Subklasse), TP53 Wildtyp, Medulloblastome mit SHH-Aktivierung, TP53 mutiert und Medulloblastome, nicht WNT/nicht-SHH aktiviert. Die letzte Klasse lässt sich weiter in zwei Varianten, das Gruppe 3 und das Gruppe 4 Medulloblastom, unterteilen (13). WNT- und SHH-Gruppe wurden jeweils nach dem vermutlich hauptsächlich an der Pathogenese beteiligten Signalweg benannt. Die Einteilung nach molekularen Subgruppen ermöglicht die Identifikation

geeigneter Zielgruppen für bestimmte Medikamente, wie beispielsweise SHH-Inhibitoren, und kann bereits bei Diagnosestellung mehr Informationen über die Prognose liefern als klinische Marker allein (12). Medulloblastome mit WNT-Aktivierung sind mit einer guten Prognose assoziiert, während Gruppe 3 Medulloblastome die schlechteste Prognose aufweisen. Medulloblastome mit SHH-Aktivierung, ähnlich wie Gruppe 4 Medulloblastome, haben eine intermediäre Prognose (12).

Abbildung 1 liefert eine Übersicht über die molekularen Subgruppen des Medulloblastoms.

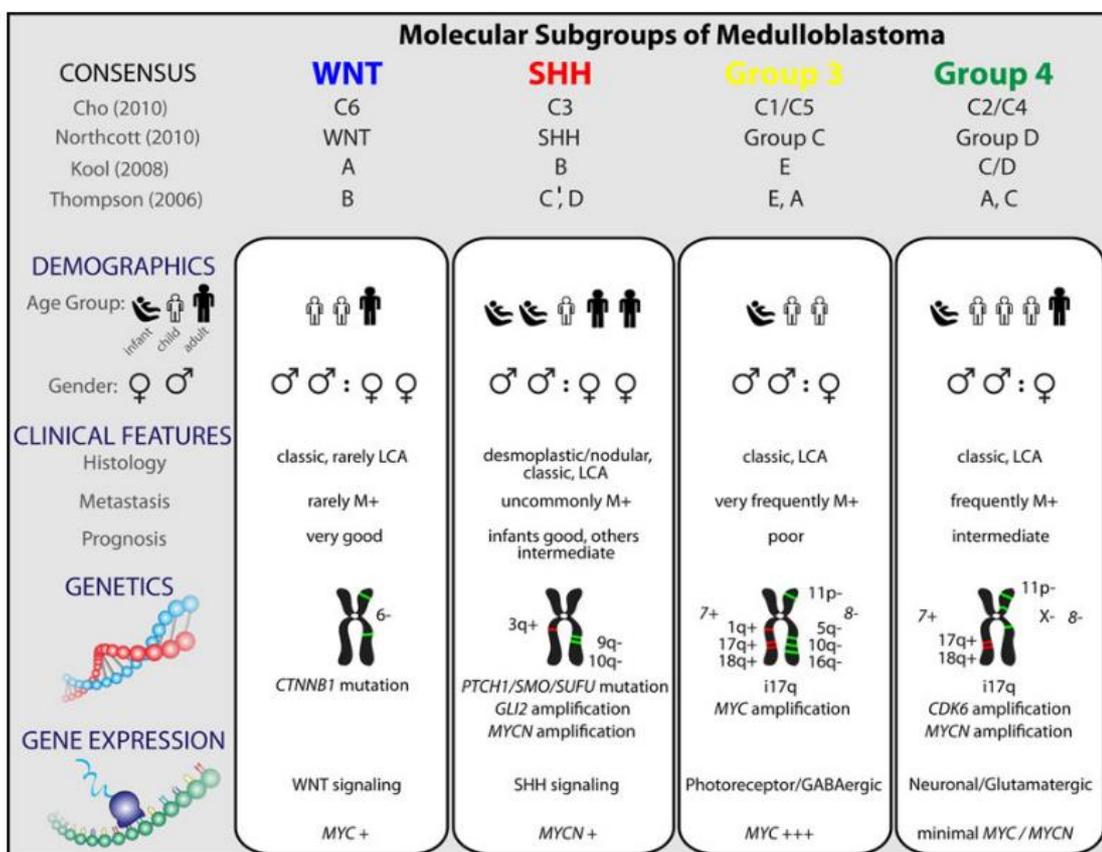


Abbildung 1: Molekulare Subgruppen des Medulloblastoms (aus: Taylor et al., 2012)

Histologisch lässt sich das Medulloblastom als undifferenzierter primitiver neuroektodermaler Tumor der hinteren Schädelgrube klassifizieren und zeichnet sich durch flächenhafte Nekrosen, Einblutungen und Verkalkungen aus (3). Die Bezeichnung Medulloblastom leitet sich von einer hypothetischen Zelle, dem Medulloblast, ab, die als Ursprung des Medulloblastoms vermutet, jedoch nie eindeutig nachgewiesen werden konnte (3). Bei Vorliegen eines Medulloblastoms mit SHH-Aktivierung ist vor Initiierung einer Radiotherapie eine genetische Diagnostik in

Hinblick auf Tumorprädispositionssyndrome wie unter anderem Fanconi-Anämie, Gorlin-Gorlitz-Syndrom oder Li-Fraumeni-Syndrom indiziert. Ebenso sollten vor Beginn einer Radiotherapie PTCH/SUFU- und TP53-Mutationen ausgeschlossen werden, um extensive Toxizität zu vermeiden (4).

2.1.2. Klinik

Klinisch stehen vor allem Hirndruckzeichen wie beispielsweise Nüchternerebrechen, beidseitige Stauungspapille und Kopfschmerzen sowie eine mehr oder weniger ausgeprägte typische Kleinhirnsymptomatik mit Gang-, Rumpf- und Extremitätenataxie, einer Kopfschiefhaltung, Nackensteifigkeit, Intentionstremor, Nystagmus, Dysdiadochokinese, skandierende Sprache und seltener eine Störung der Hirnnerven N. vestibulocochlearis und N. facialis im Vordergrund. Zusätzlich können Störungen der Vigilanz, Wesensveränderungen, motorische Ausfälle und Krampfanfälle auftreten (14).

2.1.3. Diagnostik

Die Diagnostik des Medulloblastoms beinhaltet eine umfassende Anamnese, eine ausführliche klinische und neurologische Untersuchung sowie bildgebende Maßnahmen des Schädels und des gesamten Spinalkanals mittels CT und/oder MRT nativ und mit Kontrastmittel. Zusätzlich erfolgt eine Lumbalpunktion mit konsekutiver Liquorzytologie. Die Sicherung der Diagnose erfolgt durch eine histopathologische Untersuchung nach neurochirurgischer Resektion des Tumors. Erfolgen die Resektion oder eine andere neurochirurgische Intervention, wie beispielsweise eine Biopsie oder entlastende Maßnahmen bei hohem intrakraniellm Druck vor der Lumbalpunktion, wird diese erst in einem Abstand von mindestens 14 Tagen nach OP durchgeführt, um eine aussagekräftige Evaluation des Liquors und der darin enthaltenen Zellen zu gewährleisten (7).

2.1.4. Therapie

Die Therapie einer Medulloblastomerkrankung im Kindes- und Jugendalter orientiert sich in Deutschland und Österreich an den Vorgaben der HIT-MED-Studienzentrale mit Sitz in Hamburg. Grundlage der aktuellen Therapieempfehlungen sind die

Ergebnisse der in Deutschland, Österreich und der Schweiz durchgeführten HIT-2000-Studie. Aufgrund der Komplexität der Behandlung soll die Therapie nur in geeigneten Zentren der pädiatrischen Onkologie sowie durch erfahrene und qualifizierte Personen erfolgen. Die Auswahl des entsprechenden Therapieregimes erfolgt anhand des Alters der Patientinnen und Patienten, dem histologischen Subtyp, der molekulargenetischen Klasse und dem Vorliegen von Metastasen (7).

An erster Stelle des Therapiekonzepts steht die möglichst vollständige operative Tumorsektion unter bestmöglicher Schonung des Hirngewebes sowie der Minimierung und bestenfalls Vermeidung (weiterer) neurologischer Ausfälle.

Gegebenenfalls wird bei tumor- oder operationsbedingten Liquorabflussstörungen zusätzlich die Anlage einer externen Ventrikeldrainage, eines Shuntsystems oder eines Punktionsreservoirs notwendig. Letzteres dient außerdem der intraventrikulären Applikation von Zytostatika (7, 13).

Eine chirurgische Resektion allein stellt aufgrund der hohen Wahrscheinlichkeit lokaler und im gesamten ZNS auftretender disseminierter Rezidive, vor allem im Bereich des Spinalkanals und supratentorieller Hirnareale, keine effektive Therapie des Medulloblastoms dar. Um das Rezidiv-Risiko zu minimieren, wird seit den 1950er Jahren eine adjuvante Radiotherapie mit einer Bestrahlung des gesamten ZNS von 36-39 Gy sowie einem Boost der hinteren Schädelgrube mit 50-54 Gy empfohlen, deren Anwendung die Prognose deutlich verbesserte (3). Weitere Versuche der Therapieoptimierung beinhalten eine fraktionierte Bestrahlung, eine Reduktion der Gesamtstrahlendosis und zusätzliche Chemotherapie (3). Mit zunehmender Verbesserung der Prognose rückt die Reduktion der Therapietoxizität und damit therapieassoziierter Spätfolgen weiter in den Vordergrund. Hierzu erfolgt eine Einteilung in Risikogruppen: während in der Standardrisiko-Gruppe bei guter Prognose die Reduktion von Spätfolgen Gegenstand aktueller Forschung ist, muss in der Hochrisiko-Gruppe Rezidiv-freies Überleben gegen hohe Toxizität und mögliche Spätfolgen abgewogen werden (3). Aktuelle Studien befassen sich weiterhin mit der Auswahl der bestmöglichen Zytostatika sowie der Festlegung eines optimalen Therapieschemas und Zeitplans. Insbesondere die kraniospinale Bestrahlung führt zu Schäden an mehreren Organsystemen, die bis viele Jahre nach Therapieende zu Komplikationen führen können (15).

Im Anschluss an die operative Resektion erhalten Patientinnen und Patienten mit einem Alter von über drei Jahren mit klassischem Medulloblastom, anaplastischem und großzelligem Medulloblastom sowie Patientinnen und Patienten über 5 Jahren mit desmoblastischem Medulloblastom ohne Metastasen zur Therapie möglicher Mikrometastasierungen über das Liquorsystem eine kraniospinale Bestrahlung mit 24-35 Gy mit lokalem Tumorboost der hinteren Schädelgrube bis 54-72 Gy. Die Radiotherapie sollte spätestens vier Wochen nach Resektion beginnen, im Anschluss erfolgt eine adjuvante Erhaltungskemotherapie. Bei Progress unter Chemotherapie ist der umgehende Beginn der Bestrahlung empfohlen (7).

Patientinnen und Patienten unter 3 Jahren mit anaplastischem, klassischem oder großzelligem Medulloblastom und Patientinnen und Patienten unter 5 Jahren mit desmoblastischem Medulloblastom und extensiv nodulärem Medulloblastom ohne Metastasen sowie Patientinnen und Patienten mit Metastasen sollten zunächst mit der Chemotherapie beginnen, gefolgt von einer Bestrahlung. Im Anschluss an die Bestrahlung erfolgt ebenfalls eine Erhaltungskemotherapie (7).

Die Gruppe der Patientinnen und Patienten unter einem Alter von 36 Monaten zählt zur Hochrisiko-Gruppe. Es wird hier von einer höheren Aggressivität der Erkrankung ausgegangen. In dieser Gruppe wird aufgrund der hohen Toxizität versucht, die Radiotherapie mit Hilfe einer postoperativen Chemotherapie so weit wie möglich hinauszuzögern oder gänzlich zu vermeiden (7).

Aktuelle und vergangene Chemotherapieregime konzentrieren sich auf den Einsatz von Platinderivaten (z.B. Carbo-/Cisplatin), Vinca-Alkaloiden (z.B. Vincristin, Vinblastin), Alkylantien (z.B. Cyclophosphamid, Ifosfamid) und Topoisomerase-Hemmstoffen (z.B. Etoposid). Anthrazykline sind in der Medulloblastom-Therapie nicht regelhaft vorgesehen (7).

Metastasierte Erkrankungen oder Hochrisiko-Konstellationen erfordern intensivierete multimodale Therapiekonzepte. Die Auswahl der entsprechenden Therapie wird anhand der jeweils aktuellsten Studienkonzepte und Behandlungsempfehlungen der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) getroffen (13).

2.1.5. Therapieassoziierte Spätfolgen/Toxizität

Die Behandlung von Krebserkrankungen im Kindesalter hat sich in den letzten Jahrzehnten signifikant verbessert, so dass in Deutschland aktuell von einem Gesamtüberleben von über 80% ausgegangen werden kann (2). In diesem Zusammenhang gewinnen das Erkennen, die Therapie und die Vermeidung von therapieassoziierten Spätfolgen immer mehr an Bedeutung. Laut Mansouri et al. geben 40% der Patientinnen und Patienten an, 5 Jahre nach Diagnosestellung an einer chronischen Erkrankung zu leiden. Dieser Anteil steigt innerhalb von einem Zeitraum von 30 Jahren nach Erstdiagnose bereits auf 73% (6).

Aktuelle Therapieregime in der Behandlung des Medulloblastoms haben Spätfolgen an mehreren Organsystemen zur Folge. Beeinträchtigungen des endokrinen Systems resultieren aus Funktionsstörungen von Hypothalamus und Hypophyse, die vor allem, aber nicht ausschließlich, den Auswirkungen einer Bestrahlung des Schädels zugeschrieben werden. Überlebende einer Medulloblastomerkrankung im Kindesalter zeigen außerdem eine reduzierte Körpergröße im Erwachsenenalter, die vermutlich aus einer Wachstumshormondefizienz, frühem Pubertätseintritt und einer Beeinträchtigung des Wachstums der Wirbelsäule durch die kraniospinale Bestrahlung resultiert, sowie ein erhöhtes Auftreten von Osteopenie (3).

Die Spätfolgen mit den wohl gravierendsten Einflüssen auf das tägliche Leben der Überlebenden sind die, die die neurokognitive Entwicklung betreffen. Hier zeigen sich Defizite in Gedächtnisleistung, Aufmerksamkeitsspanne, Sprach- und mathematischem Verständnis sowie eine Reduktion des Intelligenzquotienten (IQ). Ursache hierfür können zum einen chirurgische Interventionen und direkt daraus resultierende Komplikationen, zum anderen die Effekte einer Radio- oder Chemotherapie sein. IQ-Verluste fallen deutlicher aus, je jünger die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie sind und korrelieren mit der Dosis der Bestrahlung. Hierbei scheint es, dass eine Bestrahlung der hinteren Schädelgrube allein zu einem geringeren IQ-Verlust führt als eine kraniospinale Bestrahlung (5).

Des Weiteren ist das Risiko, eine zweite maligne Erkrankung zu entwickeln, bei Überlebenden von malignen Erkrankungen im Kindesalter erhöht, so auch bei Hirntumorüberlebenden (5).

Die Bestrahlung von Schädel und spinaler Achse sowie der gegebenenfalls zusätzliche Einsatz ototoxischer zytostatischer Substanzen wie Cisplatin kann außerdem einen sensorineuralen Hörverlust zur Folge haben (3).

2.2. Herzinsuffizienz und kardiale Dysfunktion

2.2.1. Herzinsuffizienz

Einschränkungen der Herzleistung und Herzinsuffizienz machen einen Großteil kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität in der Population der über 60-Jährigen in der westlichen Bevölkerung aus (16).

Die Prävalenz der Herzinsuffizienz in der erwachsenen Bevölkerung der (westlichen) Industrienationen beträgt je nach angewandter Definition ungefähr 1-2%, mit einer Steigerung auf $\geq 10\%$ unter den über 70-jährigen (8, 17, 18). Im Rahmen der Rotterdam-Studie zeigten Bleumink et al. eine Wahrscheinlichkeit von 30,2%, ab einem Alter von 55 Jahren eine Herzinsuffizienz zu entwickeln. Unabhängig vom Geschlecht ging die Herzinsuffizienz mit einem Fünf-Jahres-Überleben von nur 35% einher (19). Yancy et al. gehen im Rahmen der Richtlinien von American College of Cardiology Foundation und American Heart Association (ACCF/AHA) von 2013 von einer Mortalitätsrate von ungefähr 50% innerhalb von 5 Jahren nach Diagnose einer Herzinsuffizienz aus (20). Ohne Auftreten von Symptomen werden Einschränkungen der kardialen Funktion als linksventrikuläre Dysfunktion (systolisch oder diastolisch) und bei Auftreten von Symptomen als Herzinsuffizienz definiert (8, 17, 21, 22).

Die Herzinsuffizienz wird nach den Vorgaben von ACCF und AHA in die Stadien A, B, C und D sowie nach New York Heart Association (NYHA-Klassifikation) anhand des Auftretens von Symptomen in die Stadien I-IV eingeteilt (20). Stadium A beschreibt ein hohes Risiko für das Auftreten einer Herzinsuffizienz ohne das Vorliegen einer strukturellen Herzerkrankung oder Symptome einer Herzinsuffizienz. Stadium B (NYHA I) beschreibt eine strukturelle Herzerkrankung ohne Zeichen oder Symptome einer Herzinsuffizienz, während bei Stadium C (NYHA I-IV) eine symptomatische Herzinsuffizienz vorliegt. Stadium D (NYHA IV) beschreibt die therapierefraktäre Herzinsuffizienz (20).

Die Ursachen für die Entstehung einer kardialen Dysfunktion sind vielfältig. Neben angeborenen Ursachen sind vor allem kardiovaskuläre Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Dyslipidämie und das metabolische Syndrom mit dem Auftreten von Herzinsuffizienz im Erwachsenenalter assoziiert. Gleichzeitig können chemisch-toxische und physikalische Einflüsse wie beispielsweise eine Radio- oder Chemotherapie im Rahmen der Behandlung einer malignen Erkrankung zu einer kardialen Dysfunktion führen und zu einer Herzinsuffizienz fortschreiten (8, 21-23). Die

kardiale Dysfunktion wird anhand der Vorgaben der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie primär anhand der Ejektionsfraktion (systolische Dysfunktion) eingeteilt und nach der Art der Funktionsstörung in systolische und diastolische Dysfunktion unterschieden (22).

Zur Bestimmung der kardialen Morphometrie und Funktion hat sich die transthorakale Echokardiographie als non-invasive, schmerzfreie Untersuchungsmethode des Herzens etabliert. Hierfür werden die Patientinnen und Patienten in Rücken- und Linksseitenlage gelagert und der Sektorschallkopf unter Verwendung eines Ultraschallgels zur besseren Darstellung auf den entblößten Thorax aufgesetzt (24). Durch Lagerung und verstärkten Druck auf den Schallkopf können Patientinnen und Patienten die Untersuchung als unangenehm empfinden, dank ihrer Noninvasivität lässt sie sich in der Regel jedoch komplikationslos durchführen. Die Beurteilung des Herzens und der kardialen Funktion folgt standardisierten Untersuchungsabläufen. Während der Untersuchung wird eine 1-Kanal-EKG-Ableitung durchgeführt, die auf dem Monitor des Sonographiegeräts abgebildet wird, um eine zeitliche Zuordnung zum Herzzyklus zu ermöglichen (24).

Um mittels Echokardiografie detektierbare Veränderungen hinsichtlich kardialer Morphometrie und Funktion bewerten zu können, ist ein Verständnis der Physiologie der Herzaktion sowie der pathophysiologischen Veränderungen der kardialen Dysfunktion notwendig. Es werden grundsätzlich zwei Aktionsphasen des Herzens

unterschieden: Systole (griechisch: systolḗ = Zusammenziehung, Kürzung (25)) und Diastole (griechisch: diastolḗ = die Ausdehnung (26)). Die Systole wird dabei weiter unterteilt in die isovolumetrische Anspannungsphase, während der sich das Ventrikelmyokard kontrahiert und um die Blutsäule im Ventrikel spannt. In der

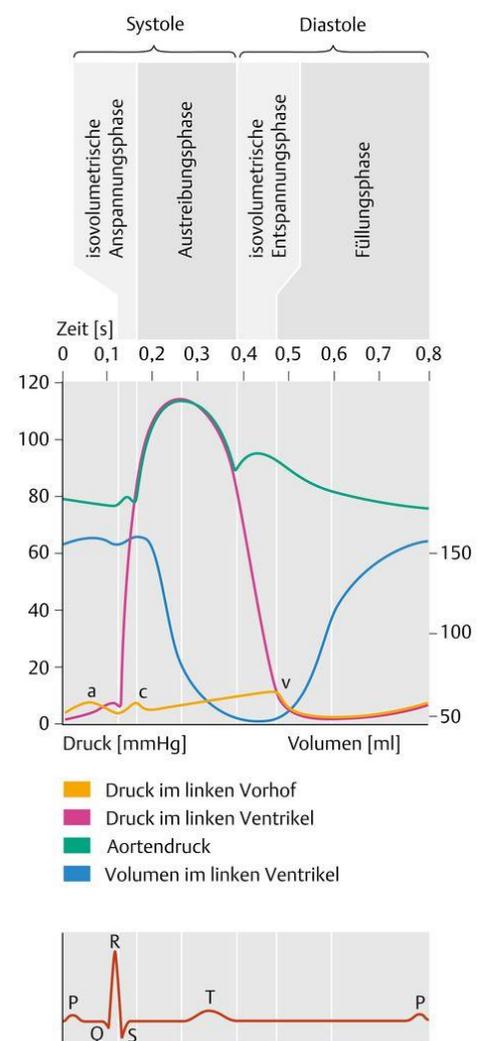


Abbildung 2: Die mechanische Herzaktion (aus: Schünke et al., 2012)

Anspannungsphase sind die Atrioventrikularklappen bereits geschlossen und die Arterienklappen bei niedrigerem Druck in den Ventrikeln gegenüber dem intraarteriellen Druck noch nicht geöffnet (27, 28). Der Schluss der Atrioventrikularklappen lässt den ersten Herzton entstehen. In der anschließenden Austreibungsphase übersteigt der intraventrikuläre Druck schließlich den arteriellen Druck, sodass sich die Arterienklappen öffnen und Blut in die Aorta beziehungsweise den Truncus pulmonalis ausströmt. Korreliert mit dem EKG beginnt die Systole mit der Q-Zacke und dauert etwa bis zum Ende der T-Welle an. Die Systole nimmt 1/3 des Herzzyklus ein und dauert ca. 0,3 Sekunden (27, 28).

Die Ventrikeldiastole beginnt mit der isovolumetrischen Entspannungsphase, in der sich das Ventrikelmuskulatur entspannt. Auch hier sind alle Klappen geschlossen. Durch den Schluss der Gefäßklappen entsteht der zweite Herzton. Schließen beide Arterienklappen mit geringer zeitlicher Verzögerung, wird dies als gespaltener zweiter Herzton bezeichnet. In der frühen Füllungsphase fällt der intraventrikuläre Druck weit unter den Arteriendruck, was eine Öffnung der Atrioventrikularklappen zur Folge hat. Blut strömt, vor allem durch die Bewegung der Ventilebene bedingt, in die Ventrikel. Gegen Ende der Füllungsphase wird die Füllung der Ventrikel durch eine Kontraktion der Vorhöfe zusätzlich verstärkt, was als späte Füllungsphase bezeichnet wird (27, 28).

Beim gesunden Herzen erstreckt sich die Diastole über 2/3 des Herzzyklus und dauert mit ca. 0,6 Sekunden etwa doppelt so lange wie die Systole. Eine Zunahme der Herzfrequenz verkürzt dabei die Diastole, während die Systole nahezu die gleiche Zeit beansprucht. Die Diastole entspricht der TQ-Phase im EKG. Der Ablauf der Herzaktion mit Darstellung der Druckverhältnisse in den Herzbinnenräumen und der Aorta sowie mit Darstellung der Volumenänderung im linken Ventrikel ist in Abbildung 2 dargestellt (27, 28).

2.2.2. Linksventrikuläre systolische Dysfunktion

Veränderungen der linksventrikulären systolischen Funktion lassen sich echokardiografisch anhand der Ejektionsfraktion (EF) gut charakterisieren. Dabei wird zwischen subklinischen Veränderungen und solchen, die mit einer klinischen Symptomatik einhergehen, unterschieden. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, also der Anteil des enddiastolischen Volumens, der während der Systole aus dem Ventrikel ausgeworfen wird, sollte beim Gesunden mindestens 50 – 55% betragen. Eine systolische Funktionsstörung wird ab einer linksventrikulären EF < 50% bzw. < 55% definiert (18).

Die EF wird mittels Echokardiographie bestimmt und anhand folgender Formel berechnet: $[(EDV - ESV) / EDV] \times 100 = EF (\%)$ (18, 29, 30).

Die EF dient zur Einteilung der Herzinsuffizienz nach den Kriterien der European Society of Cardiology (ESC) und der American Heart Association (AHA), nach der drei weitere Klassen der Herzinsuffizienz unterschieden werden: HFpEF (Heart Failure with preserved Ejection Fraction) bei einer LVEF $\geq 50\%$ bzw. $\geq 55\%$, HFmrEF (Heart Failure with mid-range Ejection Fraction) bei einer LVEF von 40 – 49% bzw. 40 – 54% und HFrEF (Heart Failure with reduced Ejection Fraction) bei einer LVEF < 40% (20, 23, 30).

Als weiteres Kriterium für die Definition der linksventrikulären systolischen Funktion wird die linksventrikuläre Verkürzungsfraktion (SF/FS) herangezogen. Hierbei werden die Veränderungen des linksventrikulären Durchmessers während der Systole echokardiografisch mittels M-Mode bestimmt, anhand der Formel $LVIDd - LVIDs / LVIDd \times 100\%$ berechnet und in einem Prozentwert ausgedrückt. Eine SF < 29% bzw. ein Wandbewegungsscore (WMSI) > 1.0 sowie eine EF < 50% werden dabei nach Brouwer et al. und Zamorano et al. als nicht mehr normwertig angesehen (23, 31).

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion ist ein wichtiger Parameter zur Bestimmung des Risikos kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität. Die Aussagekraft der EF bezüglich des kardiovaskulären Risikos nimmt mit sinkenden Werten der EF zu. In einem Bereich der milden systolischen Dysfunktion mit einer EF von 45 – 55% ist entsprechend den Ergebnissen von Solomon et al. nicht von einem Einfluss auf die kardiale Mortalität auszugehen (32). Unter einer EF von 45% scheint dagegen jede Reduktion der EF um weitere 10% mit einem um 39% erhöhten Risiko für die Gesamtmortalität assoziiert zu

sein, wobei die häufigsten Ereignisse plötzlicher Herztod und Versterben in Folge einer Herzinsuffizienz sind (32).

2.2.3. Linksventrikuläre diastolische Dysfunktion

Um die Diagnose einer diastolischen Herzinsuffizienz stellen zu können, müssen entsprechend den Vorgaben der European Study Group on Diastolic Heart Failure drei Bedingungen obligat erfüllt werden: (1) Zeichen oder Symptome einer Herzinsuffizienz, (2) normwertige oder minimal eingeschränkte linksventrikuläre systolische Funktion, (3) Störungen der linksventrikulären Relaxation, Füllung, Dehnbarkeit oder Steifigkeit in der Diastole (33).

Etwa die Hälfte aller Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz weist eine diastolische Dysfunktion, auch definiert als Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF), auf (20, 34). Aufgrund der erhaltenen Auswurfleistung des linken Ventrikels geht eine diastolische Funktionsstörung häufig mit einer mildereren und weniger akuten Symptomatik einher als systolische Funktionsstörungen (35). Historisch wurde die diastolische Dysfunktion daher im Vergleich zur systolischen lange als mit einer geringeren Morbiditäts- und Mortalitätsrate einhergehend beschrieben (22, 33). Dabei weisen nach aktuellem Kenntnisstand Patientinnen und Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz die gleichen oder nur geringgradig bessere Ein- und Fünf-Jahres-Überlebensraten auf (18, 21, 35). Schon das Vorliegen einer milden, asymptomatischen diastolischen Dysfunktion kann im Vergleich zu asymptomatischen Personen mit normaler diastolischer Funktion eine Steigerung der Mortalität um das Fünffache bedeuten (18, 21).

Aktuelle Daten zeigen eine Zunahme der Prävalenz der diastolischen Dysfunktion in der westlichen Bevölkerung mit einer Steigerung von 38% auf 54% aller Herzinsuffizienzfälle, die demografischen und populationsbezogenen Veränderungen sowie Veränderungen der Prävalenz und der Therapie von kardiovaskulären Risikofaktoren geschuldet sind (22, 34). Vor diesem Hintergrund wird deutlich, dass die diastolische Dysfunktion wahrscheinlich eine wichtige Rolle im Hinblick auf kardiale Morbidität und Mortalität einnimmt. Wichtigste Risikofaktoren für die Entwicklung einer diastolischen Dysfunktion sind höheres Alter sowie das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie (21, 31).

Mit der präklinischen diastolischen Dysfunktion beschäftigen sich bislang nur wenige Studien. Achong et al. zeigten beispielsweise in ihrer Studie, in der über einen Zeitraum von 3,6 Jahren Patientinnen und Patienten mit asymptomatischer diastolischer Dysfunktion beobachtet wurden, eine Progression zur symptomatischen Herzinsuffizienz bei 27% der Studienteilnehmer. Die Krankheitsprogression war mit einer erhöhten Mortalitätsrate assoziiert (36). Vogel et al. beschrieben über einen Zeitraum von 3 Jahren ein Risiko der Krankheitsprogression der asymptomatischen diastolischen Dysfunktion (Stadium B) hin zur symptomatischen Herzinsuffizienz (Stadium C) von 11,6% (37).

Aus physiologischer Sicht beschreibt die Diastole die Entspannung und Füllung der Ventrikel. Dies geschieht während der TQ-Phase im EKG. Die spätdiastolische Füllung erfolgt zu einem großen Teil durch die Verschiebung der Ventilebene in Richtung der Herzspitze sowie zu einem kleineren Teil durch die Kontraktion der Vorhöfe, weshalb auch diese zur Diastole hinzugerechnet wird (27, 28).

Die genaueste Messmethode zur Bestimmung der diastolischen Funktion stellt die invasive Messung des mittleren Lungenkapillaren-Verschlussdrucks (mPCW), des linksventrikulären enddiastolischen Drucks (LVEDP), der Zeitkonstante der linksventrikulären Relaxation (τ) oder der Konstante der linksventrikulären Kammersteifigkeit (b) dar, die mittels Herzkatheteruntersuchung erfolgt (22).

Die non-invasive Bestimmung der diastolischen Funktion erfolgt mittels Gewebedoppler-Echokardiographie anhand der Flussgeschwindigkeiten über der Mitralklappe in der frühen (E-Welle) und der späten Diastole (A-Welle) sowie am Verhältnis dieser beiden zueinander (E/A ratio). Die E/A ratio gibt dabei über das Verhältnis von frühdiastolischem zu vorhofkontraktionsbedingtem Einstrom Auskunft. Normalerweise ist die E-Welle größer als die A-Welle und die E/A ratio bewegt sich zwischen Werten von 0,75 und 1,5 (18).

Außerdem wird die aus der Bestimmung der Gewebegeschwindigkeit am medialen (E'_{med}) und lateralen (E'_{lat}) Annulus der Mitralklappe gemittelte Geschwindigkeit (E') zur Bestimmung der diastolischen Funktion herangezogen. Hierüber wird das Verhältnis von frühdiastolischer Füllung zum Einstrom über den Annuli der Mitralklappe angegeben (E/E'). Erhöhte Werte für E/E' ($E/E' > 8$) werden als Zeichen für eine schlechtere Füllung des linken Ventrikels mit Blut in der Diastole mit Hinweisen auf das Vorliegen einer (subklinischen) diastolischen Dysfunktion gewertet (18, 22).

Die Dezelerationszeit, also die Dauer des Geschwindigkeitsabfalls der E-Welle über der Mitralklappe (MVDT), kann weiterführende Aufschlüsse über die diastolische Funktion geben, ebenso wie das Verhältnis von systolischer zu diastolischer Pulmonalvenenflussgeschwindigkeit (22). Eine Verkürzung der Dezelerationszeit wird als Kriterium für eine diastolische Relaxationsstörung herangezogen (18).

Die linksventrikuläre diastolische Dysfunktion wird nach den Kriterien von Redfield et al. anhand folgender Kriterien eingeteilt: (i) $E/A \leq 0.75$ und $E/E' < 10$ (milde diastolische Dysfunktion), (ii) $0.75 < E/A \leq 2$ und $E/E' \geq 10$ und $MVDT \geq 140$ ms (moderate diastolische Dysfunktion), (iii) $E/A > 2$ und $E/E' \geq 10$ und $MVDT \leq 140$ ms (schwere diastolische Dysfunktion). Dabei müssen alle mit einer diastolischen Dysfunktion einhergehenden Kriterien der jeweiligen Kategorie erfüllt sein, bei Erfüllen nur eines Kriteriums gilt die diastolische Funktion als unbestimmbar (18).

Weitere mittels noninvasiver Methoden messbare Parameter zur Bestimmung der diastolischen Funktion sind die echokardiografische Bestimmung der linksventrikulären Masse sowie des linksventrikulären Massenindex, der Nachweis von Vorhofflimmern mittels EKG und die Bestimmung von BNP oder NT-proBNP im Plasma (22). Auch die kardiale Magnetresonanztomographie (MRT) kann zur sicheren Bestimmung morphologischer Parameter eingesetzt werden. Dies stellt vor allem bei Patientinnen und Patienten mit schwierigen Schallbedingungen eine Alternative dar. Gegenüber der transthorakalen Echokardiografie ist die MRT allerdings mit erhöhtem finanziellem und zeitlichem Aufwand sowie einer geringeren Verfügbarkeit verbunden, weshalb sie seltener im Rahmen der initialen Diagnostik verwendet wird (38).

2.3. Therapieassoziierte kardiale Spätfolgen nach Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter

Die Untersuchung von kardiovaskulären (Langzeit-)Folgen nach Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter ist ein wichtiger Gegenstand aktueller Forschung im Bereich der pädiatrischen Onkologie und gewinnt vor allem vor dem Hintergrund verbesserter Therapiemöglichkeiten und höherer Überlebensraten zunehmend an Bedeutung (1, 2).

Die Gruppe der Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter weist im Vergleich mit der in Alter und Geschlecht gleich zusammengesetzten Normalbevölkerung eine reduzierte Lebenserwartung auf. Diese resultiert in erster Linie aus dem erneuten Auftreten einer malignen Erkrankung in Form eines Rezidivs oder eines Sekundärmalignoms. Gleichzeitig entwickeln sich Gesundheitsstörungen als Spätfolgen von Chemo- oder Radiotherapie (9, 39).

Über 70% der Überlebenden einer malignen Erkrankung im Kindesalter entwickeln eine chronische Gesundheitsstörung, die Folge einer Krebstherapie mit Bestrahlung und/oder Chemotherapie sind. Kardiovaskuläre Erkrankungen sind dabei eine der Hauptursachen für eine höhere Morbidität und Mortalität in dieser Gruppe im Vergleich zur Normalbevölkerung (23, 29, 40, 41).

In einer an der Universität Mainz durchgeführten Metaanalyse über die Prävalenz von kardiovaskulären Spätfolgen nach maligner Erkrankung und entsprechender Therapie im Kindes- und Jugendalter wurden insgesamt 63 Studien mit 143.606 Patientinnen und Patienten ausgewertet. Neben der Prävalenz von arterieller Hypertension (1,7% - 70%) wurden Prävalenzen für koronare Herzkrankheit, Erkrankungen des Perikards und der Herzklappen, Störungen des Herzleitungssystems, Herzfehler, Schlaganfälle, unspezifische Herzprobleme und Atherosklerose angegeben. Insgesamt wurde deutlich, dass kardiovaskuläre Spätfolgen eine hohe Relevanz für die Gesundheit von Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindesalter haben und auf Grundlage bisheriger Studien aufgrund der großen Heterogenität der Datenerhebung sowie der festgelegten Endpunkte und der unterschiedlichen Krankheitsentitäten eindeutige Aussagen über kardiovaskuläre Spätfolgen nur schwer getroffen werden können (42). (43).

Eine große Populations-basierten Studie an der Universitätsmedizin Mainz konnte bei über 1000 Erwachsenen, die an einem Tumor im Kindesalter erkrankt waren, zeigen,

dass ca. 4,5% der Überlebenden an einer symptomatischen kardiovaskulären Erkrankung litten, ca. 1,2% entwickelten eine Herzinsuffizienz. Der Großteil der Betroffenen war jünger als 40 Jahre alt (44).

Einen großen Einfluss auf das Entstehen kardialer und kardiovaskulärer Spätfolgen haben in der Therapie von Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter vorkommende zytostatische Substanzen, allen voran Anthrazykline. Ebenso weisen Vincristin, Mitoxantron, Amsacrine, Hochdosis-Cyclophosphamid und Ifosfamid kardiotoxische Effekte auf (45). Auch die Radiotherapie kann bei der Entstehung kardialer Spätfolgen eine entscheidende Rolle spielen (3, 6, 46).

Die häufig sehr intensiven, multimodalen Therapiekonzepte führen zu Einschränkungen der kardialen Funktion und Veränderungen der kardialen Morphometrie. In Hinblick auf Therapiemodalitäten wie eine mediastinale Bestrahlung und eine Chemotherapie mit Anthrazyklinen wurden in der Gruppe der Überlebenden nach Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter bereits Untersuchungen durchgeführt, die einen Einfluss dieser Faktoren bestätigen (6, 9, 31, 40, 42, 47-54).

Für die Gruppe der Überlebenden nach Hirntumorerkrankung im Kindes- und Jugendalter gibt es dagegen nur wenige aussagekräftige Arbeiten, die krankheits- und therapiebedingte, insbesondere subklinische Veränderungen kardialer Morphometrie und Funktion thematisieren.

2.3.1. Kardiale Spätfolgen nach Chemotherapie

Überlebende einer Krebserkrankung im Kindesalter haben im Vergleich zu gesunden Kontrollen ein 15-fach erhöhtes Risiko, eine kardiale Dysfunktion zu entwickeln und eine signifikant höhere kardiale Mortalität. Hauptursachen für kardiale und kardiovaskuläre Toxizität sind einige in der Therapie kindlicher Krebserkrankungen zum Einsatz kommende zytostatische Substanzen, wie beispielsweise Vincristin, Amsacrine, Mitoxantron, Hochdosis-Cyclophosphamid und Ifosfamid und im Besonderen Anthrazyklinderivate (9).

Chemotherapien mit Anthrazyklinen, die zu Herzversagen, Herztransplantation oder Versterben in Folge einer Herzinsuffizienz führen können, stellen einen Haupt-Risikofaktor für kardiale Veränderungen und Spätfolgen dar (55). Im Langzeitverlauf können Anthrazykline, auch bei geringer kumulativer Dosis, zu akuter oder chronischer Kardiotoxizität führen. In einem Zeitraum von zehn Jahren nach Diagnose einer malignen Erkrankung im Kindesalter beobachteten Landy et al. im Rahmen der Cardiac Risk Factors in Pediatric Cancer Survivors Study (CRG) bei einer Kohorte von 201 Überlebenden nach Krebserkrankung im Kindesalter Abweichungen in der kardialen Morphometrie und Funktion bei über der Hälfte der Überlebenden (40).

Anthrazykline führen charakteristischerweise zu einem Untergang von Myokardzellen, was wiederum eine verminderte linksventrikuläre Masse sowie eine geringere linksventrikuläre Wanddicke mit konsekutiver Dilatation der Ventrikel zur Folge hat. Die geringere Wanddicke kann bei dem Versuch, eine suffiziente Auswurfleistung aufrecht zu erhalten, in einer höheren Wandspannung resultieren. Diese Veränderungen können auch Jahrzehnte nach Therapieende weiter fortschreiten und bei nicht mehr ausreichender Kompensation zu vorwiegend systolischer linksventrikulärer Dysfunktion und Herzinsuffizienz führen (46).

Risikofaktoren hierfür beinhalten ein jüngeres Alter bei Diagnosestellung, eine längere Zeit nach Diagnosestellung, die Höhe der Dosisrate und der Kumulativdosis von Anthrazyklinen, Bolus-Infusionen, konkomitante Bestrahlung des Herzens und weibliches Geschlecht (40, 48, 55).

Dabei zeigen sich Anthrazyklin-assoziierte kardiale Folgeschäden entweder selten als akute Veränderungen, die bereits innerhalb einer Woche nach Applikation auftreten, als früh auftretende chronisch progressive Kardiotoxizität mit Manifestation innerhalb eines Jahres nach Abschluss der Therapie oder spät auftretende chronisch

progressive Kardiotoxizität mit Manifestation nach Abschluss eines Jahres nach Therapieende. Ein Verlust und eine Beschädigung von Kardiomyozyten, wie sie unter einer Krebstherapie auftreten, führen zu einer fortschreitenden Dilatation des linken Ventrikels, einer Ausdünnung der Wand des linken Ventrikels sowie zu einer verminderten Kontraktilität und daraus resultierend vorwiegend systolischer Dysfunktion (9). Bei Patientinnen und Patienten, die vor Abschluss des Wachstums Anthrazykline erhalten haben, zeigen sich kombinierte dilatative und restriktive Veränderungen, da die vorhandenen Kardiomyozyten hypertrophieren, um Anforderungen an das Herz gerecht werden zu können, gleichzeitig aber weniger Kardiomyozyten vorhanden sind (45).

2.3.2. Kardiale Spätfolgen nach kraniospinaler Bestrahlung

Auch eine Bestrahlung kann kardiale Spätfolgen und Schäden am Herzen verursachen. Abhängig von der Zielregion steigert eine Bestrahlung das Risiko von kardialer Morbidität. In vielen Studien konnte bereits der Zusammenhang von thorakaler und mediastinaler Bestrahlung mit folgender koronarer Herzkrankheit, Erkrankungen des Perikards, Perfusionsdefekten mit folgender Bewegungseinschränkung der Herzwand und myokardialer Fibrose gezeigt werden (6, 49, 56). Durch eine Bestrahlung wird das Myokard durch eine Verletzung kapillärer Endothelzellen geschädigt, was zu einer Obstruktion des kapillären Lumens und der Bildung von Fibrin und Thromben führt. Hieraus folgen Ischämien, Zelltod und Fibrose der Kardiomyozyten (9).

In der Untersuchung von Mansouri et al. im Rahmen der French Childhood Cancer Survivors Study wurde gezeigt, dass eine Bestrahlung des Herzens das Risiko, eine kardiale Dysfunktion zu entwickeln, signifikant erhöhte. Dies schien bereits zu gelten, wenn ein geringer Anteil des linken Ventrikels (<10% des linksventrikulären Volumens) mit einer Dosis von 30 Gy oder mehr bestrahlt wurde (6). Patientinnen und Patienten, die zusätzlich zu einer kardialen Bestrahlung Anthrazykline erhielten, wiesen ein höheres Risiko auf, eine kardiale Dysfunktion bereits in einem relativ jungen Alter zu entwickeln (57). Bei Patientinnen und Patienten, die keine Anthrazykline erhalten hatten, schien sich das Risiko einer kardialen Dysfunktion zu steigern, je höher die Bestrahlungsdosis auf das Herz oder den linken Ventrikel ausfiel (6, 49).

Im Rahmen der Therapie von intrakraniellen oder intraspinalen Tumoren, Metastasen oder der ZNS-Therapie bei Leukämien erhalten viele Patientinnen und Patienten eine Bestrahlung des Schädels und/oder der kraniospinalen Achse. Je nach Strahlenfeld zieht eine solche Bestrahlung wahrscheinlich Schäden an der Hypothalamus-Hypophysen-Achse nach sich. Eine der möglichen Folgen hieraus ist ein Mangel an Wachstumshormon (GH), der schon nach relativ geringen Bestrahlungsdosen beobachtet wird. In ihrer Studie von 2013 beobachteten Landy et al. eine signifikant geringere linksventrikuläre Masse bei Patientinnen und Patienten, die zusätzlich zu einer Therapie mit Anthrazyklinen eine Schädelbestrahlung erhalten hatten im Vergleich zu Patientinnen und Patienten, die mit Anthrazyklinen therapiert wurden, allerdings ohne kraniale Bestrahlung. Als Ursache hierfür wird ein aus der Bestrahlung

resultierender Mangel an Wachstumshormonen vermutet (40). Bei Kindern, die aus anderen Gründen eine GH-Defizienz aufweisen, wurden ebenfalls geringere linksventrikuläre Massen beobachtet, die sich nach GH-Substitution normalisierten. Es wird vermutet, dass ein Mangel an Wachstumshormonen, wie er aus einer kranialen Bestrahlung resultieren kann, eine linksventrikuläre Dysfunktion bei Patientinnen und Patienten, die mit Anthrazyklinen therapiert wurden, verstärkt. Weiterhin wird ein größeres Ausmaß an Kardiotoxizität bei denen, die sowohl Anthrazykline als auch eine Schädelbestrahlung erhielten im Vergleich zu mit Anthrazyklinen therapierten Überlebenden, die keine Schädelbestrahlung erhalten haben, erwartet. Obwohl kleinere linke Ventrikel nicht per se mit einer Funktionseinschränkung einhergehen müssen, kann die geringere Ventrikelgröße zusätzlich zu Veränderungen aufgrund einer Anthrazyklintoxizität zu einer Einschränkung der Entspannung während der Diastole, geringerer linksventrikulärer Füllung und schließlich Einschränkungen der Auswurfleistung führen (40).

Auch in der Studie von Sulicka-Grodzicka et al. wiesen Überlebende nach einer akuten Lymphatischen Leukämie (ALL), die kranial bestrahlt wurden, im Vergleich zur Gruppe ohne Bestrahlung Zeichen einer subklinischen linksventrikulären Dysfunktion mit einer signifikant geringeren longitudinalen linksventrikulären systolischen Funktion auf (51). Anders als bei Landy et al. zeigten sich hier zwar kleinere linke Ventrikel mit einem signifikant geringeren enddiastolischen Durchmesser, die linksventrikuläre Masse war im Vergleich beider Gruppen jedoch gleich. Gleichzeitig trat ein metabolisches Syndrom in der Gruppe der kranial bestrahlten Patientinnen und Patienten mehr als dreimal häufiger auf als in der Gruppe der allein mit Chemotherapie behandelten Patientinnen und Patienten. In dieser Studie wiesen die kranial bestrahlten Patientinnen und Patienten ebenfalls eine Wachstumshormondefizienz auf (51).

Hummel et al. zeigten in ihrer Studie von 2015, dass eine alleinige Bestrahlung des Schädels bei Langzeitüberlebenden nach Krebserkrankung im Kindesalter in geringeren Volumina des Herzens und verminderter linksventrikulärer systolischer und diastolischer Funktion resultiert. Um den Einfluss von Anthrazyklinen oder anderen systemischen Therapien ausschließen zu können, wurden nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die eine alleinige Schädelbestrahlung erhalten hatten, und mit einer gesunden, in Hinblick auf Alter und Geschlecht ähnlich zusammengesetzten Geschwister-Kontrollgruppe verglichen. Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten sich geringere Werte der Gewebegeschwindigkeit und der Dehnungsrate. Es zeigten sich

signifikante strukturelle und funktionelle kardiale Veränderungen, als deren Ursache eine Dysfunktion der Hypothalamus-Hypophysen-Achse mit konsekutiver Wachstumshormondefizienz wahrscheinlich erscheint (58). Die beobachtete Kombination von verminderten linksventrikulären Dimensionen und leichter Reduktion der diastolischen Funktion scheint klinisch meist zunächst keine Relevanz aufzuweisen, kann aber im Verlauf zu einer Limitierung der linksventrikulären Füllung und damit der Auswurfleistung und Belastungstoleranz führen. Hummel et al. empfehlen auf dieser Grundlage, eine kardiologische Nachsorge im untersuchten Kollektiv zu erwägen, auch wenn das Herz nicht im direkten Strahlenfeld liegt (58). Derzeit findet regelhaft im Rahmen der Nachsorge nach Medulloblastomerkrankung keine engmaschige kardiologische Diagnostik statt (7).

Auch im Rahmen einer spinalen Bestrahlung befindet sich das Herz als intrathorakales Organ zwar nicht im direkten Strahlenfeld, ist aber zumindest in Teilen ebenfalls betroffen. Im Vergleich zu anderen Bereichen des Herzens entfällt der größte Teil der Strahlendosis auf die Hinterwand des linken Ventrikels. Obwohl die Strahlendosis auf das gesamte Organ geringer ist als die einer mediastinalen Bestrahlung, wie sie beispielsweise in der Therapie des Hodgkin-Lymphoms zum Einsatz kommt, werden Veränderungen in Bezug auf Funktion und Wachstum des Herzens erwartet (46). Jakacki et al. zeigten in ihrer Untersuchung von 1993, dass eine Bestrahlung des Herzens in einer geringeren Dicke der Hinterwand des linken Ventrikels resultierte. In der Gruppe der kraniospinal bestrahlten Patientinnen und Patienten fiel eine höhere Ventrikelgröße auf, die einen höheren, aus LVID und LVPWT ermittelten enddiastolischen Stress der hinteren Wand des linken Ventrikels erzeugte. In der Gruppe der mediastinal bestrahlten Patientinnen und Patienten zeigte sich durch die gleiche Strahlendosis auf das gesamte Organ ein insgesamt kleineres Herz. Normalerweise wird die Wandspannung durch systolischen Druck und das Verhältnis von Ventrikeldurchmesser zu Wanddicke konstant gehalten. Jakacki et al. vermuteten, dass die Bestrahlung das Wachstum des bestrahlten Gewebes hemmte. Im Falle kraniospinaler Bestrahlung ergab sich daher die Vermutung, dass die Hinterwand des linken Ventrikels als der Teil des Herzens, der der höchsten Strahlendosis ausgesetzt war, nicht in der Lage war, proportional mit dem Rest des Herzens mitzuwachsen. Diese Imbalance schien größer zu werden, je mehr Wachstum zum Zeitpunkt der Bestrahlung noch vorgesehen ist, das heißt, je jünger die Patientinnen und Patienten

zum Zeitpunkt der Bestrahlung waren. In der Gruppe der mediastinal bestrahlten Patientinnen und Patienten erfuhr dagegen das gesamte Herz eine relativ gleiche Dosis. Hier lautete die Hypothese, dass so eine Zunahme der Kammergröße verhindert und dadurch die Wandspannung der Hinterwand annähernd normal gehalten wurde (46).

2.3.3. Kardiales Remodelling

Kardiales Remodelling wird definiert als molekulare, zelluläre und interstitielle Veränderungen des Herzens, die sich klinisch in Veränderungen von Größe, Form und Funktion manifestieren. Dabei stellt der Kardiomyozyt neben Fibroblasten, Interstitium, Kollagen und Muskulatur der Koronargefäße die hauptsächlich von Umbauprozessen betroffene Zelle dar. Von physiologischem kardialem Remodelling wird bei einer Vergrößerung des Herzens als Reaktion auf Wachstum oder vermehrte Beanspruchung durch Training oder Schwangerschaft gesprochen. Folge hiervon sind Anpassungen, die eine

verminderte Wandspannung, eine verbesserte Pumpfunktion und eine vermehrte Vaskularisation verursachen (59). Dem gegenüber

haben verschiedene Erkrankungen des Herzens wie Myokardinfarkte, Myokarditis oder Kardiomyopathien teils

pathologische Veränderungen zur Folge, ebenso wie physikalische und chemische Einflüsse, wie sie beispielsweise im Rahmen einer antineoplastischen Therapie

auftreten. In der Normalbevölkerung ist das

Auftreten und Fortschreiten von Remodellingprozessen außerdem maßgeblich mit arterieller Hypertonie assoziiert (31, 60-63). Im Zuge dieser Umbauprozesse verändert sich die Geometrie des Herzens hin zu einer weniger elliptischen und mehr sphärischen Form (64). Bei unzureichender Kompensation können diese pathologischen Veränderungen der Struktur und der Geometrie der Ventrikel Einfluss auf die kardiale Funktion haben und kardialer Dysfunktion und Herzinsuffizienz vorausgehen (64-66). Schon geringfügige Veränderungen der linksventrikulären Masse können dabei ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko mit sich bringen (60). Die hier genannten Hypertrophieformen des linken Ventrikels scheinen laut Velagaleti mit

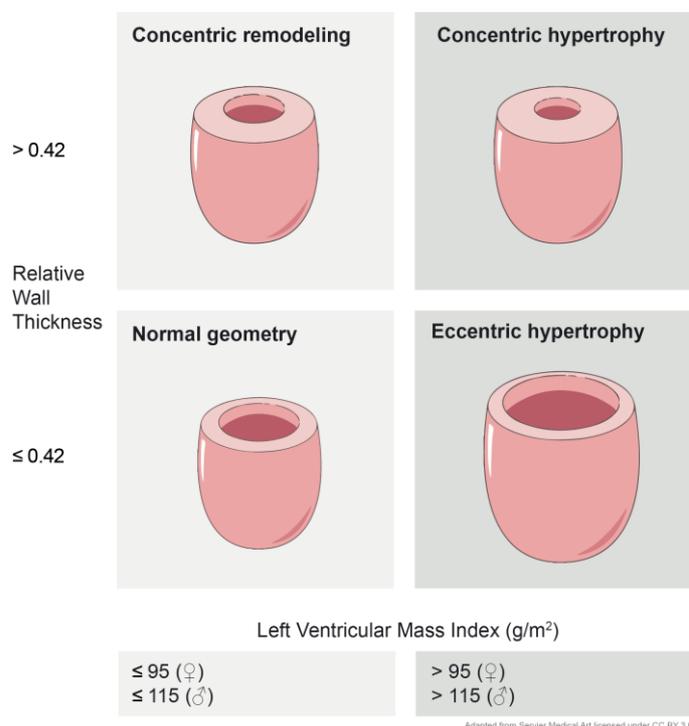


Abbildung 3: Kardiales Remodelling (aus: Nauta et al., 2020)

einem 40 – 90% höheren Risiko für das Auftreten einer Herzinsuffizienz assoziiert zu sein. Dies gilt vor allem für Patientinnen und Patienten mit einer exzentrischen oder konzentrischen Hypertrophie. Dabei scheint eine exzentrische Hypertrophie das Risiko für die Entwicklung einer HFrEF, eine konzentrische Hypertrophie dagegen das Risiko einer HFpEF signifikant zu erhöhen. Auch ein konzentrisches Remodelling scheint bereits mit einem höheren Risiko für das Auftreten einer Herzinsuffizienz assoziiert zu sein, allerdings scheinen hier weitere zusätzliche Risikofaktoren eine Rolle zu spielen (67).

Im Rahmen des kardialen Remodelling treten vornehmlich Veränderungen des linksventrikulären Muskelmassenindex (LVMI), der sich definiert als die auf die Körperoberfläche bezogene Masse des linken Ventrikels, sowie Veränderungen der relativen Wanddicke des linken Ventrikels (RWT) auf. Je nach Ausprägung dieser Veränderungen werden verschiedene Formen des Remodelling definiert. Ein LVMI von $\leq 95 \text{ g/m}^2$ für Frauen und $\leq 115 \text{ g/m}^2$ für Männer sowie eine RWT $\leq 0,42$ gelten als normwertig (s. Abbildung 3). Die Berechnung der relativen Wanddicke erfolgt anhand der Formel $RWT = IVSd + LVPWD / LVIDd$. Eine gleichmäßige Zunahme der relativen Wanddicke über einen Wert von 0,42 bei gleichzeitig normwertigem LVMI wird als konzentrisches Remodelling definiert. Die Ventrikelform wird aufgrund von Veränderungen der linksventrikulären Geometrie runder. Die Ventrikelgröße bleibt normwertig (68).

Überschreitet auch der LVMI Werte von $> 95 \text{ g/m}^2$ bei Frauen und $> 115 \text{ g/m}^2$ bei Männern, liegt eine konzentrische Hypertrophie vor. Es zeigt sich eine globale Zunahme der Wanddicke bei gleichzeitig normaler Größe des Ventrikels. Die konzentrische Hypertrophie tritt beispielsweise im Rahmen arterieller Hypertonie oder einer Aortenklappenstenose auf und geht mit Veränderungen der Ventrikelgeometrie, diastolischer und myokardialer Funktion einher (65).

Von einer exzentrischen Hypertrophie ist bei Vorliegen einer RWT $\leq 0,42$ bei einem LVMI von $> 95 \text{ g/m}^2$ bei Frauen und $> 115 \text{ g/m}^2$ bei Männern die Rede. Die relative Wanddicke bleibt normal, während die Ventrikelgröße erhöht ist. Durch die Vergrößerung des Ventrikels verändert sich die Ventrikelform hin zu einer mehr sphärischen Form. Abbildung 3 gibt einen Überblick über die verschiedenen Formen des kardialen Remodelling (59, 64, 66).

Um den Index der linksventrikulären Masse unabhängig von möglichen Störeinflüssen wie zum Beispiel einer Übergewichtigkeit zu eruieren, wird die Ventrikelmasse

außerdem in Beziehung zur Körpergröße nach der Formel $LVMI = LVM / \text{height}^{2,7}$ angegeben.

Cuspidi et al. definieren in ihrer Untersuchung von 2009 eine linksventrikuläre Hypertrophie nach diesen Vorgaben bei LVMI-Werten von $\geq 51 \text{ g}^{-2,7}$ bei Männern und $\geq 47 \text{ g/m}^{-2,7}$ bei Frauen, während nach Cantinotti et al. ab LVMI-Werten von $> 45 \text{ g}^{-2,7}$ bei Männern und $> 40 \text{ g/m}^{-2,7}$ bei Frauen eine linksventrikuläre Hypertrophie vorliegt (69, 70). Bei normalem LVMI liegt bei RWT-Werten $\geq 0,42$ ein konzentrisches Remodelling vor. Bei erhöhten Werten für LVMI wird bei einer $RWT < 0,42$ von einer exzentrischen linksventrikulären Hypertrophie, und bei einer $RWT \geq 0,42$ von einer konzentrischen linksventrikulären Hypertrophie gesprochen. Die Angabe der auf die Körpergröße^{2,7} normierten LVM führt weniger zu einem Unterschätzen des Auftretens einer linksventrikulären Hypertrophie bei über- und normgewichtigen Patientinnen und Patienten als die der auf die Körperoberfläche normierten LVM (68, 71).

Während die Bestimmung des LVMI aus $LVMI = LVM / \text{height}^{2,7}$ besonders für Erwachsene validiert ist, haben Chinali et al. gezeigt, dass in einem Alter unter 18 Jahren die Bestimmung des LVMI nach $LVMI = LVM / [(\text{height}^{2,16}) + 0,09]$ besser geeignet erscheint. Das Vorliegen einer linksventrikulären Hypertrophie wird hier für einen $LVMI \geq 45 \text{ m}^{2,16}$ definiert, was bezogen auf die Normalbevölkerung Werten über der 95. Perzentile entspricht (72).

2.3.4. Linksventrikuläre Atrophie

Im Gegensatz zu strukturellen kardialen Anpassungsprozessen im Sinne einer Hypertrophie gibt es nur sehr wenig Evidenz zum Phänomen der kardialen Atrophie, sowohl in der Normalbevölkerung als auch in onkologischen Kollektiven (66, 73, 74). Dementsprechend existieren auch weder eine einheitliche Definition für eine solche, noch belastbare Daten für Prävalenzen und assoziierte Morbidität und Mortalität.

Nichtsdestotrotz hat sich in den letzten Jahren das Bewusstsein über das mögliche Auftreten und die Folgen kardialer Atrophie insbesondere bei Krebspatientinnen und -patienten deutlich verbessert. Im Zuge einer malignen Erkrankung zeigt sich häufig eine mit der Erkrankung und der entsprechenden Therapie assoziierte Kachexie, die zu Erschöpfung, Beeinträchtigung der Verrichtung täglicher Aktivitäten und zum Tod führen kann. Hierbei scheint sich die Atrophie der Muskulatur nicht nur auf die Skelettmuskulatur zu beschränken, sondern zeigt sich auch in der Muskulatur des Herzens. Laut Zheng et al. entsteht die kardiale Atrophie durch das Zusammenspiel verschiedener Mechanismen, wie unter anderem Inflammation, Autophagie und Effekte spezieller Enzyme und Cytokine, die Einfluss auf die Herzmuskulatur nehmen (66).

Unter Therapie einer malignen Erkrankung sowie aufgrund der mit einer malignen Grunderkrankung assoziierten Veränderungen findet im Rahmen der Tumorkachexie eine Reduktion der Muskelmasse des gesamten Körpers statt. In diesem Kontext kann es nicht nur zu einem Untergang von Skelettmuskelzellen, sondern auch von Kardiomyozyten kommen, was wiederum zu einer Atrophie des Herzmuskels führen kann (66, 73, 74). Letztere zeichnet sich durch ein geringeres Gewicht des Herzens und damit vor allem des linken Ventrikels, sowie ein dünneres Septum, eine dünnere Hinterwand und dünnere interventrikuläre Herzwände aus. Gleichzeitig zeigt sich häufig in der Echokardiografie eine Dilatation der Ventrikel. Die Patientinnen und Patienten leiden unter reduzierter Belastbarkeit und Fatigue-Symptomatik (73, 74). Der mit linksventrikulärer Atrophie einhergehende fortschreitende Verlust linksventrikulärer Masse und eine Verschlechterung der myokardialen Funktion scheint eine schlechtere Prognose zur Folge zu haben (66). Ursachen hierfür können zum einen die Krebserkrankung an sich, eine bislang unerkannte kardiale Vorerkrankung oder die kardiotoxischen Effekte der Therapie sein. Aufgrund der kardiotoxischen Wirkung vieler Therapieregimes maligner Erkrankungen könnte eine

Verbesserung des Verständnisses von kardialer Atrophie zu einer besseren Therapieverträglichkeit und damit zu einer höheren Überlebensrate sowie einer verbesserten Lebensqualität von Krebspatientinnen und -patienten führen (74).

2.4. Fragestellung

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind eine der führenden Ursachen für Morbidität und Mortalität in der westlichen Bevölkerung. Die Prävalenz der Herzinsuffizienz in der erwachsenen Bevölkerung der (westlichen) Industrienationen beträgt je nach angewandter Definition ungefähr 1-2% und nimmt mit steigendem Alter zu (8, 17, 18). Innerhalb von 5 Jahren nach Diagnosestellung werden Mortalitätsraten von über 50% beschrieben (19, 20).

Im Vergleich zur Normalbevölkerung weisen Überlebende nach Krebserkrankung im Kindesalter ein bis zu 15-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer kardialen Dysfunktion sowie eine signifikant höhere kardiale Mortalität auf (9, 53, 54).

Die häufig sehr intensiven, multimodalen Therapiekonzepte führen zu Einschränkungen der kardialen Funktion und Veränderungen der kardialen Morphometrie. In Hinblick auf Therapiemodalitäten wie eine mediastinale Bestrahlung und eine Chemotherapie mit Anthrazyklinen wurden in der Gruppe der Überlebenden nach Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter bereits zahlreiche Untersuchungen durchgeführt, die einen Einfluss dieser Faktoren bestätigen (6, 9, 31, 40, 42, 47-54).

Für die Gruppe der Überlebenden nach Hirntumorerkrankung im Kindes- und Jugendalter gibt es dagegen nur wenige belastbare Arbeiten, die krankheits- und therapiebedingte, insbesondere subklinische Veränderungen kardialer Morphometrie und Funktion thematisieren.

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist eine prospektive, standardisierte Erfassung und Charakterisierung von Veränderungen der kardialen Funktion und Morphometrie in einer Gruppe von kraniospinal bestrahlten Langzeitüberlebenden nach Hirntumorerkrankung im Kindes- und Jugendalter. Des Weiteren sollen der Einfluss der Therapie auf die kardiale Morphometrie sowie der Zusammenhang der daraus resultierenden Veränderungen der Morphometrie mit der kardialen Funktion untersucht werden.

3. Material und Methoden

3.1. Studiendesign

Die „Medulloblastom: Analyse cerebrovaskulärer Folgeschäden nach Radiochemotherapie (MeVa)“ – Studie ist eine prospektive, monozentrische, kontrollierte Vergleichsstudie zur Erfassung cerebrovaskulärer und kardialer Folgeschäden nach Therapie einer Hirntumorerkrankung im Kindes- und Jugendalter. Die Studie ist ein Projekt der Abteilung für Pädiatrische Hämatologie, Onkologie und Hämostaseologie des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Mainz.

Die Leitung der Studie hat Universitäts-Professor Dr. med. Jörg Faber, ärztlicher und wissenschaftlicher Leiter der Abteilung für Pädiatrische Hämatologie/ Onkologie und Hämostaseologie im Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin inne.

Das Studienprotokoll wurde unter Berücksichtigung der ethischen Standards der Deklaration von Helsinki von 1964 erstellt und das Protokoll sowie alle ergänzenden Amendements durch die Ethikkommission der Ärztekammer Rheinland-Pfalz und den Datenschutzbeauftragten der Universitätsmedizin Mainz geprüft und angenommen.

Die Finanzierung der Studie erfolgt aus abteilungsinternen Mitteln.

Die klinische Untersuchung und Befragung der Studienteilnehmer erfolgten in der Abteilung für Pädiatrische Hämatologie, Onkologie und Hämostaseologie des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Mainz, ebenso wie die retrospektive Erfassung der Therapiedaten anhand der Patientenakten.

Die quantitative Datenauswertung wurde unverblindet und nicht randomisiert durchgeführt. Da für die Auswertung der Studie eine deskriptive Statistik verfolgt wurde, wurde auf eine initiale Fallzahlbegründung verzichtet. Die statistische Auswertung erfolgte an der Universitätsmedizin Mainz.

Ziele der Studie sind die Erfassung der Prävalenz cerebro- und kardiovaskulärer Veränderungen im Studienkollektiv sowie die Ermittlung der Latenz deren Auftretens nach Radiochemotherapie, die Validierung und Etablierung neuer Biomarker im Studienkollektiv, molekulargenetische Mutationsanalysen von vaskulären Risikogenen im Studienkollektiv sowie die Identifizierung von Hochrisikopatienten für cerebro- und kardiovaskuläre Veränderungen anhand von Genotyp-Phänotyp-Assoziationen. Langfristig sollen anhand der Ergebnisse dieser Studie das Procedere zur

Früherkennung kardiovaskulärer Folgeschäden und die Nachsorge von Hirntumorüberlebenden verbessert werden.

3.2. Studienpopulation und Rekrutierung

Die Daten, die dieser Arbeit zugrunde liegen, wurden im Rahmen der MeVa-Studie des Zentrums für Pädiatrische Hämatologie, Onkologie und Hämostaseologie des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Mainz erhoben.

In die Studie wurden aus dem Patientenkollektiv der oben genannten Abteilung Überlebende nach Hirntumorerkrankung im Kindesalter, im Folgenden Hirntumorüberlebende oder Childhood Brain Tumor Survivors (cBTS) genannt, im Alter von 0 bis 60 Jahren eingeschlossen, bei denen in den Jahren von 1969 bis 2015 ein Medulloblastom oder ein anderer intrakranieller Tumor erstdiagnostiziert wurde. Zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie musste die Therapie einer Hirntumorerkrankung bereits abgeschlossen sein. Ein weiteres Kriterium für den Studieneinschluss war das schriftliche Einverständnis der potenziellen Teilnehmerinnen und Teilnehmer.

Als Ausschlusskriterien galten die fehlende schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme, ein Exitus letalis, ein Alter < 6 Jahre für die Endothelfunktionsmessung sowie neben den üblichen Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung mit Kontrastmittel eine Schwangerschaft oder Metallimplantate.

Insgesamt wurden die Daten von 42 Überlebenden nach Hirntumorerkrankung erhoben und analysiert. Dabei wurden Überlebende mit Medulloblastom ($n = 28$), Chondroblastom ($n = 1$), Germinom ($n = 2$), Ependymom ($n = 3$), Glioblastom ($n = 3$), kribriformem neuroepitheliale Tumor (CRINET) ($n = 1$), primitivem neuroektodermalem Tumor (PNET) ($n = 1$), sezernierendem Keimzelltumor der Pinealisregion ($n = 1$) und pilozytischem Astrozytom ($n = 2$) eingeschlossen. 32 dieser Hirntumorüberlebenden erhielten eine kraniospinale Bestrahlung, 8 erhielten eine Bestrahlung des Schädels, 2 erhielten keine Bestrahlung.

Um die Veränderungen kardialer Parameter im Patientenkollektiv anhand einer Kontrollgruppe besser verifizieren zu können, wurden Untersuchungen an gesunden Probanden durchgeführt. Zur Gewährleistung einer möglichst guten Vergleichbarkeit von Patientenkollektiv und Kontrollgruppe wurde die Kontrollgruppe in Alters- und Geschlechtsverteilung möglichst ähnlich zum Patientenkollektiv zusammengestellt.

Die Untersuchung von gesunden Probanden erforderte eine Erweiterung des MeVa-Studienprotokolls, welche der zuständigen Ethikkommission sowie dem

Datenschutzbeauftragten der Universitätsmedizin Mainz in Form eines Amendements vorgelegt und von diesen nach den geforderten Überarbeitungen angenommen wurde.

Die Probanden der Kontrollgruppe wurden mittels Flyern, die auf dem Gelände der Universitätsmedizin Mainz ausgelegt wurden, rekrutiert und entsprechend der Einschlusskriterien sowie der Alters- und Geschlechtsverteilung ausgewählt. Es erklärten sich 9 Probandinnen und Probanden zur Teilnahme an der Studie bereit, die für die entsprechenden Untersuchungen zu einem festgesetzten Termin eingeladen wurden. Jede Probandin und jeder Proband wurden von einem ärztlichen Mitarbeiter ausführlich über das Studienprogramm und die geplanten Untersuchungen aufgeklärt. Minderjährige Probandinnen und Probanden erhielten die für die entsprechenden Altersgruppen entworfenen Aufklärungs- und Informationsbögen. Zusätzlich erfolgte hier die Aufklärung des sorgeberechtigten Elternteils. Nach ausreichender Bedenkzeit und Einwilligung in das Studienprogramm erfolgte eine Anamneseerhebung anhand eines standardisierten Anamnesebogens, die Probandinnen und Probanden wurden vermessen und nach dem gleichen standardisierten Vorgehen wie bei der Untersuchung der Hirntumorüberlebenden elektro- und echokardiografisch untersucht. Um untersucherbedingte Abweichungen in der Echokardiografie zu minimieren, wurden die Probandinnen und Probanden vom gleichen Arzt wie die Hirntumorüberlebenden untersucht. Zusätzlich erhielten die Probandinnen und Probanden eine Körperfettmessung und eine Endothelfunktionsmessung, deren Ergebnisse im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht näher betrachtet werden.

3.3. Datenerhebung

Hirntumorüberlebende und Kontrollgruppe wurden mit einem Philips iE33 Echokardiografie-System, ausgestattet mit einem S5-1 und einem S8-3 Sektorschallkopf durch einen in dieser Untersuchungsmethode erfahrenen, hinsichtlich der onkologischen Vorgeschichte unverblindeten Arzt der Kinder- und Jugendmedizin 2 D-echokardiografisch untersucht. Alle Messungen wurden entsprechend den Empfehlungen der American Society of Echocardiography an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Herzzyklen durchgeführt. Hierbei wurden, um Aussagen über Morphometrie und Funktion des Herzens treffen zu können, die entsprechenden Parameter anhand von mindestens zwei vollständig aufgezeichneten Herzzyklen erhoben.

Um trotz der heterogenen Alters- und Geschlechtsverteilung des teilweise pädiatrischen Überlebenden- und Probandenkollektivs eine Vergleichbarkeit der kardialen Parameter zu ermöglichen, erfolgte eine Standardisierung der Daten mittels Z-Scores. Hierbei handelt es sich um für Alter und Geschlecht standardisierte, auf den Wertebereich einer Standardnormalverteilung transformierte Werte. Der Z-Score gibt dabei die Anzahl der Standardabweichungen des Originalwertes von dem erwarteten Wert einer Referenzpopulation mit gleichem Alter und Geschlecht an. Z-Scores, die über dem erwarteten Mittelwert einer Population lagen, wurden als positive, Werte unter dem Mittelwert als negative Zahlen angegeben. Werte, die zwischen Z-Scores von - 2 bis + 2 und damit zwischen 3. und 97. Perzentile lagen, wurden als normwertig erachtet (75, 76). Z-Scores sind für pädiatrische Parameter gut etabliert und lassen sich mittels eigens dafür entwickelter Programme und Rechnern entsprechend herleiten. In der vorliegenden Arbeit wurden Z-Scores mit Hilfe des unter www.parameterz.com zu findenden Web-basierten Rechners bestimmt (77). Um die Parameter innerhalb des Patientenkollektivs gut vergleichen zu können, wurden auch für die Hirntumorüberlebenden mit einem Alter über 18 Jahren dieser Altersgruppe entsprechende Z-Scores angewendet. Z-Scores für cBTS und Probanden unter 18 Jahren wurden mit der Methode nach Kampmann erhoben, die für cBTS über 18 Jahren nach Pfaffenberger (78, 79).

Mittels M-Mode Echokardiografie wurden der enddiastolische Durchmesser des intraventrikulären Septums (IVSd), der enddiastolische innere Durchmesser des linken

Ventrikels (LVIDd) und die Hinterwanddicke des linken Ventrikels (LVPWd) gemessen und mittels Z-Scores standardisiert.

Mittels dieser Parameter erfolgte außerdem die Berechnung der relativen Wanddicke $RWT = IVSd + LVPWD / LVIDd$. Die Masse des linken Ventrikels wurde anhand der Formel nach Devereux ($LVM = 0.8 \cdot 1.04 \cdot [(LVIDd + IVSd + PWd]^3 - LVIDd^3] + 0.6$) berechnet und in Beziehung zu Körpergröße und Alter gesetzt. Für Hirntumorüberlebende und Probanden in einem Alter über 18 Jahren wurde der LVM-Index nach $LVM/height^{2.7}$ (69, 71, 80) und für Hirntumorüberlebende und Probanden in einem Alter unter 18 Jahren nach $LVM/height^{2.16} + 0.09$ berechnet (72, 81).

Die Volumina des linken Ventrikels (LV) und des linken Vorhofs (LA) wurden im apikalen Vier- und Zweikammerblick in der Endphase von Systole und Diastole gemessen und zusätzlich in Relation zur Körperoberfläche (BSA) angegeben. Die Körperoberfläche wurde mittels Haycock-Formel berechnet, da sich diese in vorangegangenen Studien als zuverlässigster Marker zur Beurteilung der kardialen Morphometrie gezeigt hatte (70, 82, 83).

Um Aussagen über die diastolische Funktion treffen zu können, wurden die maximale Geschwindigkeit der frühen diastolischen Füllung (E-Welle) sowie die maximale Geschwindigkeit der späten diastolischen Füllung (A-Welle) und die Geschwindigkeiten über dem lateralen (E´lat) und dem medialen (E´med) Annulus der Mitralklappe in der frühen Diastole mittels gepulster und spektraler Gewebe-Doppler-Bildgebung erfasst. Aus den Werten für E´lat und E´med wurde im Folgenden der Mittelwert E´ bestimmt und die Verhältnisse von frühdiastolischem zu vorhofkontraktionsbedingtem Einstrom (E/A-Verhältnis) und von frühdiastolischer Füllung zum Einstrom über den Annuli der Mitralklappe (Verhältnis E/E´) ermittelt. Zusätzlich wurde die Dezelerationszeit der E-Welle über der Mitralklappe (MVDT) gemessen.

Die Diagnose einer diastolischen linksventrikulären Dysfunktion wurde bei Erfüllen einer der folgenden Voraussetzungen gestellt: (i) $E/A \leq 0.75$ und $E/E' < 10$ (mild diastolic dysfunction), (ii) $0.75 < E/A \leq 2$ und $E/E' \geq 10$ und $MVDT \geq 140$ ms (moderate diastolic dysfunction), (iii) $E/A > 2$, $E/E' \geq 10$ und $MVDT \leq 140$ ms (severe diastolic dysfunction). Um eine diastolische Dysfunktion bestimmen zu können, müssen, analog den Vorgaben von Redfield et al. zwei echokardiografisch erhobene Kriterien für diastolische Dysfunktion, hier E/A in Kombination mit MVDT und E/E´, erfüllt sein (18).

Als primärer Parameter zur Bestimmung der linksventrikulären systolischen Funktion wurde die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) jeweils mit der Methode nach Teichholz und Simpson ermittelt.

Eine systolische linksventrikuläre Dysfunktion wurde nach Redfield et al. für Werte ab einer LVEF $< 55\%$ definiert, mit einer weiteren Unterteilung in eine milde ($45 \leq \text{LVEF} < 55$), moderate ($30 \leq \text{LVEF} < 45$) und schwere ($\text{LVEF} < 30$) Dysfunktion (84).

3.3.1. Klinische Untersuchung der Hirntumorüberlebenden

Für die MeVa-Studie wurde ein eigenes, standardisiertes Untersuchungsprogramm entwickelt. Die Studienteilnehmer durchliefen das Untersuchungsprogramm und wurden anhand eines standardisierten Anamneseerhebungsbogens befragt. Der Ablauf des Untersuchungsprogramms ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Ablauf des Untersuchungsprogramms cBTS

Station	Untersuchung
Aufnahme	Aufklärung/Schriftliches Einverständnis
Anamnese	Schriftlicher Anamnesebogen
Körperliche Untersuchung	Anthropometrie, Vitalparameter
Medizinisch-technische Untersuchung	Blutentnahme, Uringewinnung
Medizinisch-technische Untersuchung	Sonographie der A. carotis und der Schilddrüse
Medizinisch-technische Untersuchung	Endothelfunktionsmessung
Medizinisch-technische Untersuchung	Elektrokardiogramm (EKG)
Medizinisch-technische Untersuchung	Echokardiographie
Medizinisch-technische Untersuchung	MRT kraniospinal
Medizinisch-technische Untersuchung	Tonaudiometrie

3.3.2. Klinische Untersuchung der Probanden

Auch die Probandinnen und Probanden wurden nach einem eigens, an das Untersuchungsprogramm der MeVa-Studie angelehnt entwickelten Untersuchungsprogramm untersucht. Die Probandinnen und Probanden durchliefen analog zu den Hirntumorüberlebenden ein kardiovaskuläres Assessment.

Es erfolgte außerdem eine Anamneseerhebung mittels standardisiertem Anamneseerhebungsbogen. Auf eine MRT-Diagnostik und eine Sonografie der Schilddrüse wurde aufgrund der Fokussierung auf das kardiovaskuläre System verzichtet. Ebenso erfolgte in der Probandengruppe keine Blutentnahme sowie keine Urindiagnostik. Der Ablauf des Untersuchungsprogramms für die Probanden ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Ablauf des Untersuchungsprogramms der Probanden

Station	Untersuchung
Aufnahme	Aufklärung, Schriftliches Einverständnis
Anamnese	Schriftlicher Anamnesebogen
Körperliche Untersuchung	Anthropometrie, Vitalparameter
Medizinisch-technische Untersuchung	Endothelfunktionsmessung, Körperfettmessung mittels BIA
Medizinisch-technische Untersuchung	Elektrokardiogramm (EKG)
Medizinisch-technische Untersuchung	Echokardiographie; Sonographie der A. carotis

3.4. Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der erhobenen Parameter und Befunde erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms IBM SPSS Statistics, Version 23.0 (Armonk, NY: IBM Corp). Als Signifikanzniveau wurde 5% gewählt, was bedeutet, dass, wenn nicht anders angegeben, p-Werte von $<.05$ als statistisch signifikant galten. Deskriptive Daten wurden für in der Gruppe der Hirntumorüberlebenden erhobene klinische und therapieassoziierte Variablen und für in der Gruppe der Hirntumorüberlebenden und der Kontrollgruppe erhobene anthropometrische und kardiologische Parameter berechnet. Stetige Variablen wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung, kategoriale Variablen in Prozent angegeben.

Mit Hilfe eines zweiseitigen T-Tests für unabhängige Variablen und χ^2 -Tests für kategoriale Variablen wurden die anthropometrischen und kardiologischen Daten zwischen Probandinnen und Probanden und Hirntumorüberlebenden verglichen.

Kovarianzanalysen (ANCOVA) dienen der Untersuchung eines Gruppeneffekts auf metrische Variablen unter Berücksichtigung möglicher Kovariaten. Zur Beurteilung von Korrelationen wurde der Korrelationskoeffizient r nach Pearson herangezogen.

4. Ergebnisse

4.1. Deskriptive Statistik

4.1.1. Gesamtkollektiv

Im Rahmen der MeVa-Studie wurde an der Universitätsmedizin Mainz eine Kohorte von 99 Hirntumorüberlebenden mit der Diagnose eines Medulloblastoms im Kindesalter im Zeitraum von 1969 bis 2015 identifiziert. Aus dieser Kohorte wurden 59 Überlebende nach Medulloblastom-Erkrankung kontaktiert und eingeladen, an der Studie teilzunehmen. Die übrigen 40 ehemaligen Hirntumorüberlebenden wurden aufgrund von zwischenzeitlichem Versterben ($n = 33$) oder fehlenden Kontaktdaten, die trotz Nachforschungen bei den zuständigen Meldebehörden nicht ausfindig gemacht werden konnten ($n = 7$), nicht einbezogen. Von den 59 kontaktierten Medulloblastompatienten verweigerten 5 die Studienteilnahme, vier Einladungen konnten nicht an die korrekten Empfänger zugestellt werden und 22 Medulloblastomüberlebende meldeten sich trotz zweimaligem erneutem Zusenden der Studienunterlagen nicht zurück. Zusätzlich wurden 14 Hirntumorüberlebende mit anderen Hirntumorentitäten eingeschlossen. Insgesamt erklärten sich 42 ehemalige Hirntumor-Patienten bereit, an der Studie teilzunehmen. Alle Überlebenden waren im Zeitraum von 1970 bis 2014 erkrankt und mittels neurochirurgischer Intervention, Chemotherapie und/oder Bestrahlung therapiert worden. Die ausführlichen Patienten- und Therapiedaten wurden im Vorfeld der Untersuchungen retrospektiv mittels einer Analyse der Patientenakten erhoben.

Für den Vergleich und die Analyse der kardialen Daten wurden nur Hirntumorüberlebende eingeschlossen, bei denen zwischen Erstdiagnose und Untersuchungsdatum ein Zeitraum von über 5 Jahren lag und die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose nicht älter als 18 Jahre waren.

Außerdem wurden nur Personen berücksichtigt, die eine konventionelle Bestrahlung der kraniospinalen Achse erhalten hatten. Hirntumorüberlebende, die mit einer alleinigen Schädelbestrahlung oder ohne Bestrahlung therapiert worden waren, wurden aus der Analyse ausgenommen. Nach diesen Kriterien wurden 24 Hirntumorüberlebende identifiziert, davon 87,5% ($n = 21$) mit der Diagnose eines Medulloblastoms und 12,5% ($n = 3$) mit der Diagnose einer anderen Entität eines

Hirntumors (1 pilozytisches Astrozytom (WHO I°), 1 PNET, 1 sezernierender Keimzelltumor).

Alle cBTS erhielten eine Chemotherapie. Keiner der eingeschlossenen cBTS erhielt Anthrazykline. Bis auf zwei wurden alle Hirntumorüberlebenden bei Erstdiagnose mittels Chemotherapie und kraniospinaler Bestrahlung therapiert. Ein Überlebender erhielt bei pilozytischem Astrozytom erst bei der Rezidivdiagnose Chemo- und Radiotherapie und ein cBTS wurde bei Medulloblastom aufgrund des geringen Alters zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erst nach Auftreten eines Medulloblastom-Rezidivs kraniospinal bestrahlt.

Insgesamt erlitten drei der hier berücksichtigten cBTS ein Rezidiv ihrer Erkrankung. Dabei traten ein Rezidiv eines pilozytischen Astrozytoms sowie zwei Medulloblastom-Rezidive auf. Nach Rezidivdiagnose erhielten zwei cBTS eine Radio-/Chemotherapie und einer eine alleinige kraniospinale Bestrahlung nach vorausgegangener Chemotherapie. Von diesen drei cBTS zeigte sich bei einem ein Re-Rezidiv des Medulloblastoms, das nach vorausgehender Chemotherapie und Bestrahlung ausschließlich chirurgisch therapiert wurde.

Bei einem cBTS wurde unter Therapie ein Progress des Medulloblastoms beobachtet. Drei Hirntumorüberlebende entwickelten Sekundärmalignome (Meningeome, Basaliom, papilläres Schilddrüsenkarzinom), von denen einer bei Meningeomen mit einer erneuten kranialen Bestrahlung therapiert wurde.

Zur besseren Vergleichbarkeit der im Kollektiv der Hirntumorüberlebenden erhobenen kardialen Daten wurde eine Kontrollgruppe von gesunden Probandinnen und Probanden, die das cBTS-Kollektiv in Alters- und Geschlechtsverteilung möglichst ähnlich abbilden sollten, ebenfalls untersucht. Es wurden 9 Probandinnen und Probanden untersucht, die weder onkologische noch kardiale Vorerkrankungen aufwiesen (eine gesunde Kontrolle pro 2,6 cBTS). Hirntumorüberlebende und Kontrollgruppe erhielten das gleiche klinische und kardiologische Assessment, entsprechend den Vorgaben des Untersuchungsprogramms im Rahmen der MeVa-Studie (vgl. Kapitel 3.3.1. und 3.3.2.).

Die Rekrutierung der cBTS- und der Kontrollgruppe ist in Abbildung 4 dargestellt.

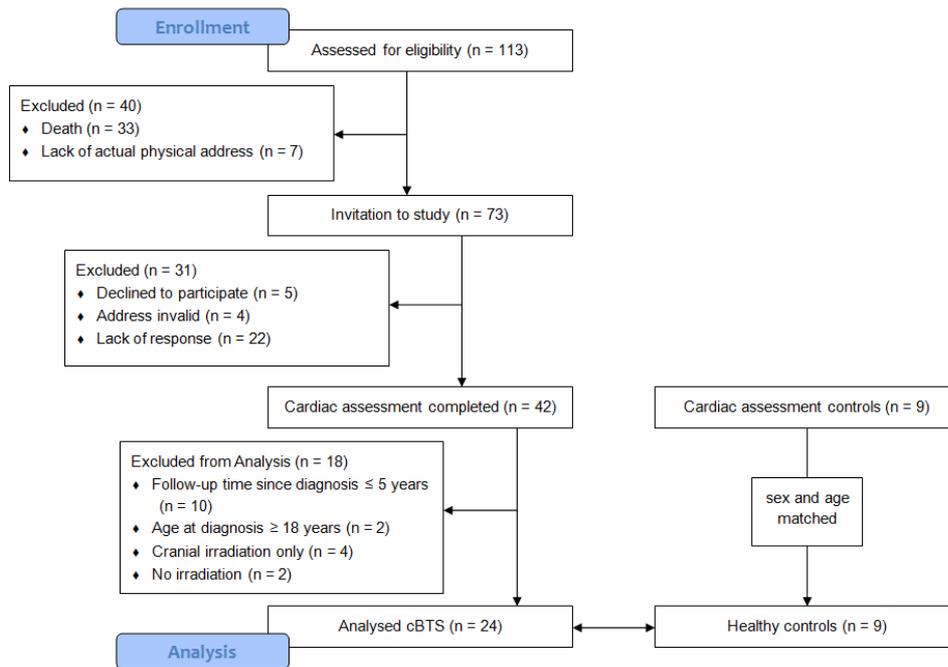


Abbildung 4: Rekrutierung cBTS und Kontrollgruppe (eigene Darstellung).

Das Kollektiv der Hirntumorüberlebenden bestand aus 17 weiblichen (70,8%) und 7 männlichen (28,2%) cBTS mit einem Alter von $25,0 \pm 12,1$ Jahren im Durchschnitt (Median 18,4 Jahre, Minimum 10,0 Jahre, Maximum 53,5 Jahre) zum Zeitpunkt der Untersuchung. Im Mittel waren die cBTS $149,4 \pm 18,3$ cm groß (Minimum 115 cm, Maximum 176 cm), $56,4 \pm 18,3$ kg schwer (Minimum 28,0 kg, Maximum 102,0 kg) und wiesen einen durchschnittlichen Body-Mass-Index (BMI) von $24,7 \pm 4,4$ kg/m² (Minimum 18,4 kg/m², Maximum 32,9 kg/m²) mit einer mittleren Körperoberfläche (BSA) von $1,5 \pm 0,3$ m² (Minimum 1,0 m², Maximum 2,2 m²) auf.

Bei Erstdiagnose waren die cBTS im Durchschnitt $7,4 \pm 3,2$ Jahre alt (Minimum 1,7 Jahre, Maximum 13,2 Jahre), die mittlere Follow-Up-Zeit betrug $17,6 \pm 10,8$ Jahre (Minimum 5,3 Jahre, Maximum 44,8 Jahre).

Die kumulative spinale Strahlendosis erstreckte sich über einen Bereich von 23,4 – 50,0 Gy, die durchschnittliche Dosis betrug 32,2 Gy.

Annähernd analog zur Geschlechterverteilung im Kollektiv der Hirntumorüberlebenden betrug der Anteil an weiblichen Probandinnen 66,7% (n = 6). Im Durchschnitt waren die gesunden Probanden zum Zeitpunkt der Untersuchung $30,8 \pm 16,5$ Jahre alt (Median 31,0 Jahre, Minimum 9,2 Jahre, Maximum 50,1 Jahre), $169,2 \pm 11,5$ cm groß (Minimum 151,0 cm, Maximum 185,0 cm) und $68,5 \pm 13,6$ kg schwer (Minimum 45,8

kg, Maximum 86,5 kg). Der durchschnittliche BMI betrug $23,7 \pm 2,4$ kg/m² (Minimum 20,2 kg/m², Maximum 26,5 kg/m²), die BSA $1,8 \pm 0,2$ m² (Minimum 1,4 m², Maximum 2,1 m²).

Signifikante Unterschiede zwischen Hirntumorüberlebenden und Kontrollgruppe zeigten sich im Hinblick auf die Körpergröße und die Körperoberfläche: cBTS waren mit einer durchschnittlichen Körpergröße von $149,4 \pm 18,3$ cm signifikant kleiner als die Probandinnen und Probanden der Kontrollgruppe mit einer Durchschnittskörpergröße von $169,2 \pm 11,5$ cm ($t(30) = -3.35, p .002$).

Auch die Körperoberfläche war bei den cBTS mit einer durchschnittlichen Körperoberfläche von $1,5 \pm 0,3$ m² im Vergleich zur Kontrollgruppe mit einer durchschnittlichen Körperoberfläche von $1,8 \pm 0,2$ m² signifikant geringer ($t(30) = -2.20, p .035$).

Im Durchschnitt zeigten sich in der Gruppe der cBTS normwertige Parameter für den systolischen und diastolischen Blutdruck. Zwei cBTS (8,3%) wiesen eine arterielle Hypertonie, definiert als mittlerer systolischer Blutdruck ≥ 140 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck ≥ 90 mmHg und/oder Einnahme einer antihypertensiven Medikation innerhalb der letzten zwei Wochen auf (44, 85).

Auch in der Probandengruppe zeigten sich durchschnittlich normwertige systolische und diastolische Blutdruckwerte. Ein Teilnehmer aus der Probandengruppe wies entsprechend den Richtlinien von ESC und ESH eine arterielle Hypertonie bei einem maximalen systolischen Wert von 162 mmHg und einem maximalen diastolischen Wert von 98 mmHg auf (85). Im Mittel waren die Blutdruckwerte in der Gruppe der cBTS geringer als in der Probandengruppe, allerdings war der Unterschied nicht statistisch signifikant.

Die entsprechenden Daten sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3: Gruppenmerkmale

Variable	cBTS (n = 24)	Probanden (n = 9)	p-Wert
Geschlecht [weiblich]	70.8 % (17)	66.7 % (6)	.817
Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung [Jahre]	25.0 ± 12.1 median = 18.4 (10.0 – 53.5)	30.8 ± 16.5 median = 31.0 (9.2 – 50.1)	.280
Größe [cm]	149.4 ± 18.3* (115.0 – 176.0)	169.2 ± 11.5 (151.0 – 185.0)	.002
Gewicht [kg]	56.4 ± 18.3* (28.0 – 102.0)	68.5 ± 13.6 (45.8 – 86.5)	.083
BMI [kg/m ²]	24.7 ± 4.4* (18.4 – 32.9)	23.7 ± 2.4 (20.2 – 26.5)	.515
Körperoberfläche (BSA) [m ²]	1.5 ± 0.3* (0.97 – 2.27)	1.8 ± 0.2 (1.39 – 2.10)	.035
Systolischer Blutdruck [mmHg]	115.2 ± 9.1* (93.0 – 130.0)	121.1 ± 16.3 (107.0 – 162.0)	.200
Diastolischer Blutdruck [mmHg]	65.2 ± 10.5* (45.0 – 88.0)	74.1 ± 10.0 (62.0 – 98.0)	.036
Tumorentität			
Medulloblastom	87.5 % (21)		
Andere intrakranielle Tumoren	12.5 % (3)		
Alter bei Erstdiagnose [Jahre]	7.4 ± 3.2 (1.7 – 13.2)		
Follow-up Zeit [Jahre]	17.6 ± 10.8 (5.3 – 44.8)		
Dosis kraniospinale Bestrahlung (CSI) [Gy]	32.2 ± 6.0 (23.4 – 50.0)		

Werte angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung (range) oder Prozentwert (n); * n = 23.

4.1.2. Linksventrikuläre Morphometrie

Sowohl Hirntumorüberlebende als auch Probandinnen und Probanden wiesen keine Zeichen einer linksventrikulären Hypertrophie (LVH) im Sinne der folgenden Definition auf: Alter > 18 Jahre, männlich: $LVM > 51 \text{ g/m}^{2.7}$, Alter > 18 Jahre weiblich: $LVM > 47 \text{ g/m}^{2.7}$, Alter < 18 Jahre: $LVM > 45 \text{ g/m}^{2.16} + 0,09$.

Bei 13,0% der Hirntumorüberlebenden ($n = 3$) trat ein konzentrisches Remodelling, definiert als > 18 Jahre: $RWT > 0,42$ und < 18 Jahre: $RWT > 0,38$ bei jeweils normwertiger linksventrikulärer Masse, auf. In der Kontrollgruppe ergab sich kein Hinweis auf konzentrisches Remodelling (72).

Eine linksventrikuläre Atrophie, hier definiert als LVIDd Z-Score < -2, trat mit einer Prävalenz von 13,0% ($n = 3$) in der Gruppe der Hirntumorüberlebenden auf, wohingegen in der Probandengruppe nach diesen Kriterien keine linksventrikuläre Atrophie beschrieben wurde.

In der Gruppe der Hirntumorüberlebenden zeigten sich im Vergleich zu den gesunden Probandinnen und Probanden signifikant kleinere linke Ventrikel. Das enddiastolische linksventrikuläre Volumen wurde in Bezug zur Körperoberfläche gesetzt und anhand der Formel nach Haycock berechnet (EDVI) (70, 83). Auch hier ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der Hirntumorüberlebenden mit $46,42 \pm 10,40 \text{ ml/m}^2$ und den gesunden Probandinnen und Probanden mit $57,14 \pm 10,29 \text{ ml/m}^2$ ($p = .013$). Auch nach Altersadjustierung blieben die statistisch signifikanten Gruppenunterschiede der linksventrikulären Morphometrie für LVIDd Z-Score ($F(1,29) = 6,83, p .014$) und EDVI ($F(1,29) = 9,28, p .005$) erhalten.

In der Gruppe der Hirntumorüberlebenden zeigten sich im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant dünnere Hinterwände der linken Ventrikel. Dies spiegelt sich in kleineren Z-Scores für LVPWd wider. Der Z-Score für die Dicke der Hinterwand von LVPWd betrug in der Kontrollgruppe $-0,17 \pm 1,00$ und in der Gruppe der Hirntumorüberlebenden $-1,66 \pm 1,09$. Dieser Effekt bleibt auch nach Altersadjustierung bestehen ($F(1,29) = 17,27, p < .001$).

Zwischen den Gruppen bestand hinsichtlich der IVSd Z-Scores kein signifikanter Unterschied, was darauf schließen lässt, dass in der Gruppe der Hirntumorüberlebenden bei dünnerer Hinterwand und normwertigem

intraventrikulärem Septumdurchmesser eine asymmetrische linksventrikuläre Wanddicke bestand.

In der errechneten relativen Wanddicke (RWT) ergab sich kein Unterschied zwischen cBTS und den gesunden Probandinnen und Probanden.

Auch die linksventrikuläre Masse in Bezug zu Körpergröße und Alter wies in der Patientengruppe signifikant geringere Werte mit einer Reduktion gegenüber den gesunden Probandinnen und Probanden um 25,0% ($t(30) = -3.60, p .001$) auf.

Die linksventrikuläre Masse wurde, um eine Vergleichbarkeit der erhobenen Daten gewährleisten zu können, ins Verhältnis zur Körperoberfläche gesetzt (LVMI) und betrug in der Kontrollgruppe im Mittel $32,67 \pm 5,88 \text{ g/m}^2$. In der Gruppe der Hirntumorüberlebenden ergaben sich mit $24,73 \pm 5,51 \text{ g/m}^2$ signifikant geringere Werte ($p = .001$).

Das linksatriale Volumen wurde in Relation zur Körperoberfläche (BSA) als linksatrialer Volumenindex (LAVI) angegeben und ergab in der cBTS-Gruppe mit $22,13 \pm 7,39 \text{ ml/m}^2$ im Durchschnitt leicht geringere Werte als in der Probandengruppe mit $25,01 \pm 3,63 \text{ ml/m}^2$. Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich nicht.

Tabelle 4 zeigt die in der Gruppe der Hirntumorüberlebenden und in der Kontrollgruppe erhobenen echokardiografischen Parameter.

Tabelle 4: Kardiale Parameter

Variable	cBTS (n = 24)	Probanden (n = 9)	p-Wert
IVSd-Z	-1.36 ± 1.17* (-3.34 – 0.56)	-0.63 ± 0.85 (-1.69 – 0.75)	.104
LVPWd-Z	-1.66 ± 1.09* (-3.58 – -0.09)	-0.17 ± 1.00 (-1.68 – 1.08)	.001
LVIDd-Z	-0.89 ± 1.19* (-4.35 – 1.45)	-0.19 ± 0.62 (-0.70 – 1.13)	.015
LVMl (g/m ²)	24.73 ± 5.51* (17.02 – 41.10)	32.67 ± 5.88 (25.51 – 41.02)	.001
RWT	0.33 ± 0.06* (0.22 – 0.47)	0.35 ± 0.03 (0.31 – 0.40)	.348
EDVI (ml/m ²)	46.42 ± 10.40* (22.08 – 70.43)	57.14 ± 10.29 (41.01 – 70.83)	.013
LAVI (ml/m ²)	22.13 ± 7.39* (12.10 – 43.40)	25.01 ± 3.63 (19.30 – 29.10)	.276
E/E'	8.85 ± 3.05 (4.80 – 15.30)	6.80 ± 1.08 (5.4 – 8.30)	.008
E/A	1,76 ± 0.58 (0.70 – 2.80)	1,8 ± 0.54 (0.80 – 2.40)	.845
LVEF Teichholz (%)	65.67 ± 7.04* (53.40 – 84.80)	67.22 ± 4.97 (59.60 – 74.40)	.553
LVEF Simpson (%)	61.58 ± 5.13 (49.80 – 70.10)	65.01 ± 3.08 (61.10 – 70.20)	.070

Werte angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung (range) oder Prozentwert (n); * n = 23

4.1.3. Linksventrikuläre Funktion

In der untersuchten cBTS-Gruppe trat keine symptomatische kardiale Dysfunktion entsprechend der NYHA-Klassifikation auf. Einer der Hirntumorüberlebenden konnte in diesem Zusammenhang aufgrund starker körperlicher Beeinträchtigungen nicht hinsichtlich seiner kardialen Funktion beurteilt werden. Zwei der eingeschlossenen Hirntumorüberlebenden gaben die regelmäßige Einnahme einer kardiovaskulären Medikation an. Diese wird definiert als Medikation mit Antihypertensiva, Vasodilatoren, Diuretika, Antikoagulantien und/oder cholesterinsenkenden Medikamenten, die aufgrund einer kardialen oder vaskulären Grunderkrankung eingenommen werden.

In der Gruppe der Hirntumorüberlebenden zeigte sich in der Auswertung der echokardiografischen Daten hinsichtlich der oben genannten Kriterien bei 41,7% eine diastolische oder systolische Dysfunktion (n = 10).

25% der cBTS (n = 6) wiesen eine diastolische Dysfunktion mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion auf, davon einer mit milder diastolischer Dysfunktion und vier cBTS mit moderater diastolischer Dysfunktion. Bei einem cBTS konnte anhand der oben genannten Klassifikation keine endgültige Einordnung in eine der beschriebenen Gruppen erfolgen, die diastolische Dysfunktion bleibt unbestimmt. Zusätzlich fand sich bei einem Hirntumorüberlebenden eine kombinierte systolisch-diastolische Funktionsstörung mit moderater diastolischer Dysfunktion und reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF = 52,8%).

Alle Hirntumorüberlebenden mit diastolischer Funktionseinschränkung wiesen eine Follow-up-Zeit > 10 Jahre auf, mit einer durchschnittlichen Follow-up-Zeit von 17,4 Jahren (Median 15,1 Jahre, Minimum 6,9 Jahre, Maximum 36,1 Jahre). Der Hirntumorüberlebende, bei dem eine kombinierte systolisch-diastolische Funktionsstörung diagnostiziert wurde, wies mit einer Follow-up-Zeit von 44,8 Jahren die längste Zeit zwischen Erkrankung und Untersuchung im Rahmen der Studie auf. Lediglich bei dem cBTS, dessen diastolische Dysfunktion unbestimmt blieb, lag die Follow-up-Zeit mit 6,9 Jahren unter 10 Jahren.

Für E/E´ als Parameter für die linksventrikuläre diastolische Funktion zeigten sich in der Gruppe der Hirntumorüberlebenden mit $8,85 \pm 3,05$ signifikant höhere Werte als

bei den Probandinnen und Probanden mit $6,80 \pm 1,08$ ($p = .008$). Dies bestätigte sich auch nach Altersadjustierung ($F(1,30) = 5,96$; $p = .021$).

12,5% der cBTS ($n = 3$) wiesen eine systolische Dysfunktion auf ($LVEF < 55\%$), die bei linksventrikulären Ejektionsfraktionen im Bereich von $45\% \leq LVEF < 55\%$ als milde systolische Dysfunktionen klassifiziert wurden. Alle cBTS mit systolischer Dysfunktion zeigten neben einer reduzierten EF auch eine $SF < 29\%$.

Im Vergleich zu den Follow-up-Zeiten der cBTS mit diastolischer Dysfunktion waren die Follow-up-Zeiten bei den cBTS mit systolischer Dysfunktion geringer. Durchschnittlich ergab sich eine Follow-up-Zeit von 9 Jahren auf (Median 8,7 Jahre, Minimum 5,33 Jahre, Maximum 13 Jahre). Im Durchschnitt waren diese Hirntumorüberlebenden jünger als die cBTS mit diastolischer Dysfunktion. cBTS mit milder systolischer Funktionseinschränkung waren im Durchschnitt 14,89 Jahre alt (Median 14,1), während die cBTS mit diastolischer Dysfunktion durchschnittlich 28,1 Jahre alt (Median 36,0) waren.

Die Diagnose einer kardialen Dysfunktion wurde ausschließlich in der Gruppe der Hirntumorüberlebenden gestellt, in der Kontrollgruppe gab es weder Probandinnen und Probanden mit diastolischer noch mit systolischer Dysfunktion.

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion zeigte sowohl nach der Berechnung nach Teichholz mit $65,67 \pm 7,04$ als auch nach Simpson mit $61,58 \pm 5,13$ in der Gruppe der Hirntumorüberlebenden geringere Werte als in der Kontrollgruppe mit $67,22 \pm 4,97$ nach Teichholz und $65,01 \pm 3,08$ nach Simpson, allerdings ergaben sich mit p-Werten von .553 (Teichholz) und .070 (Simpson) keine signifikanten Unterschiede.

4.2. Korrelation und statistische Zusammenhänge zwischen kraniospinaler Bestrahlung, Herzmorphometrie und kardialer Funktion

Es erfolgte eine Subgruppenanalyse, um den Zusammenhang zwischen diastolischer Dysfunktion und der Morphometrie des Herzens sowie den Effekt kraniospinaler Bestrahlung auf die diastolische Funktion zu untersuchen.

Hierzu wurden unter den Hirntumorüberlebenden zwei Gruppen definiert: cBTS mit diastolischer Dysfunktion (cBTS DD; $n = 6$) und cBTS ohne diastolische Dysfunktion (cBTS no DD; $n = 18$).

In Hinblick auf die Morphometrie des Herzens konnte zwischen den Gruppen ein signifikanter Unterschied der mittleren relativen Wanddicke (mean RWT) gezeigt werden. In der Gruppe der Hirntumorüberlebenden mit diastolischer Dysfunktion zeigte sich im Vergleich zur Gruppe der Überlebenden ohne diastolische Dysfunktion ein höherer Wert für die relative Wanddicke (RWT). Dieses Ergebnis ließ sich auch nach Altersadjustierung reproduzieren ($F(1,20) = 7.40, p = .013$).

In der Gruppe der Hirntumorüberlebenden mit diastolischer Dysfunktion ($n = 6$) zeigte sich ein konzentrisches Remodelling, definiert nach den unter 2.3.3 genannten Kriterien, bei der Hälfte der cBTS ($n = 3$, entspricht 50%). In der Gruppe der Überlebenden ohne diastolische Dysfunktion ließ sich kein konzentrisches Remodelling nachweisen.

Als vorrangiger Parameter zur Beschreibung der diastolischen Funktion wurde E/E' herangezogen. Auch dieser Parameter wurde hinsichtlich des Alters der cBTS und der Probandinnen und Probanden adjustiert, da ein positiver Zusammenhang zwischen E/E' und dem Alter der cBTS zum Zeitpunkt der Studienteilnahme gezeigt werden konnte ($r = .492, p = .015$). Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten sich in der Gruppe der Hirntumorüberlebenden erhöhte Mittelwerte für E/E' , auch nach Altersadjustierung ($F(1,30) = 5,96; p = .021$).

Trotz statistisch signifikanten Unterschieden zwischen cBTS und Probandinnen und Probanden in Hinblick auf E/E' und EDVI konnte in der Korrelationsanalyse zwischen E/E' und EDVI kein signifikanter Unterschied dargestellt werden. Dennoch unterschied sich die Beziehung von E/E' und EDVI zwischen den Gruppen: während E/E' und

EDVI in der Gruppe der Hirntumorüberlebenden eine negative Korrelation aufwiesen, konnte in der Probandengruppe kein solcher Zusammenhang gefunden werden ($r = .211, p = .586$).

Diese Korrelation ist in Abbildung 5 dargestellt.

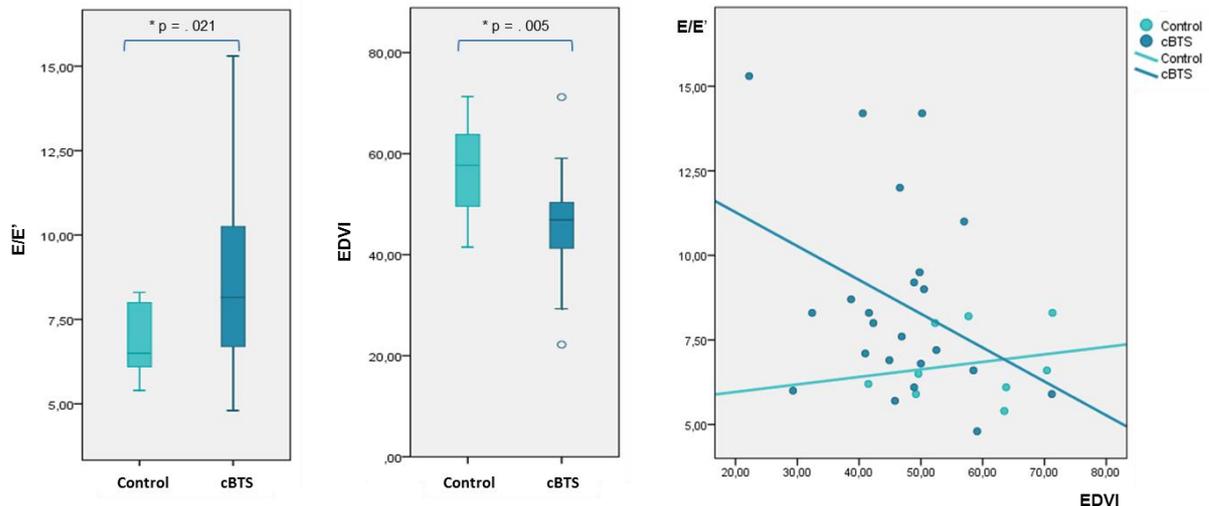


Abbildung 5: Korrelation von E/E' und EDVI bei cBTS und Probandinnen und Probanden (eigene Darstellung)

In Hinblick auf den Einfluss antineoplastischer Therapie auf die kardiale Funktion zeigten weiterführende Subgruppenanalysen einen positiven Zusammenhang zwischen diastolischer Dysfunktion und der Kumulativedosis der kraniospinalen Bestrahlung. Eine höhere kraniospinale Kumulativedosis war mit einem signifikant höheren Auftreten einer diastolischen Dysfunktion unter den Hirntumorüberlebenden assoziiert.

Durchschnittlich erhielten die Hirntumorüberlebenden mit diastolischer Dysfunktion im Vergleich zur Gruppe ohne diastolische Dysfunktion 15% höhere kraniospinale Kumulativedosen ($F(1,22) = 4.69, p = .041$). Nach Altersadjustierung konnte hier allerdings keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden ($F(1,21) = 4.13; p = .055$).

Dennoch zeigte sich ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen E/E' als Marker für die linksventrikuläre diastolische Funktion und der kumulativen kraniospinalen Bestrahlungsdosis ($r = .439, p = .032$). Hieraus lässt sich eine mit steigender Bestrahlungsexposition des Schädels und der spinalen Achse

einhergehende Beeinträchtigung der linksventrikulären diastolischen Funktion ableiten.

Dieser Zusammenhang ist in Abbildung 6 nachzuvollziehen.

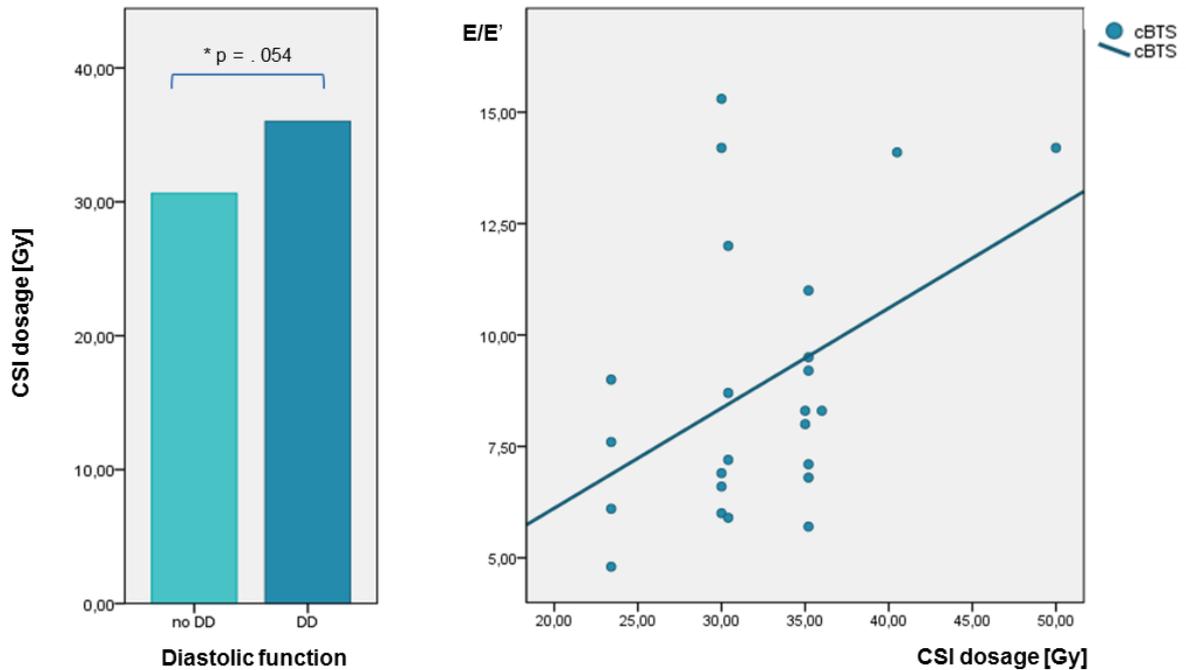


Abbildung 6: Einfluss der Dosis kraniospinaler Bestrahlung (CSI dosage [Gy]) auf die diastolische Funktion (diastolische Dysfunktion (DD)) (eigene Darstellung)

Weiterführende Korrelationsanalysen ergaben keine weiteren Zusammenhänge zwischen der Hirntumorthherapie und Veränderungen echokardiografischer Parameter im Hinblick auf Morphometrie oder Funktion.

5. Diskussion

5.1. Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Hinsichtlich des Auftretens von kardialen Veränderungen und Funktionsstörungen nach Therapie einer Hirntumorerkrankung im Kindes- und Jugendalter anhand der Ergebnisse der MeVa-Studie lassen sich zusammenfassend folgende Aussagen ableiten.

5.1.1. Linksventrikuläre Morphometrie

1. In der Gruppe der Hirntumorüberlebenden zeigten sich im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant kleinere linke Ventrikel mit signifikant kleinerem linksventrikulärem enddiastolischem Durchmesser (LVIDd) und enddiastolischem linksventrikulärem Volumen im Verhältnis zur Körperoberfläche (EDVI).
2. In der Gruppe der Hirntumorüberlebenden war der linksventrikuläre Massen-Index (LVMI) signifikant kleiner als in der Probandengruppe.
3. In der Gruppe der Hirntumorüberlebenden lag keine LVH vor. Bei 13,0% (n = 3) zeigte sich ein konzentrisches Remodelling (definiert als > 18 Jahre: $RWT > 0,42$ und < 18 Jahre: $RWT > 0,38$).
4. In der Gruppe der Hirntumorüberlebenden zeigten sich signifikant dünnere Hinterwände des linken Ventrikels mit signifikant geringeren Werten für LVPWD. Gleichzeitig zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der Werte für IVSD, was ein asymmetrisches linksventrikuläres Remodelling widerspiegelt.

5.1.2. Linksventrikuläre Funktion

1. In der Gruppe der Hirntumorüberlebenden trat keine symptomatische Herzinsuffizienz entsprechend der NYHA-Klassifikation auf.
2. Zum Zeitpunkt der Untersuchung lag bei 41,7% (n = 10) der cBTS eine linksventrikuläre Dysfunktion vor.
3. 25% der cBTS (n = 6) wiesen eine diastolische Dysfunktion mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion auf. Eine kombinierte systolisch-diastolische

Funktionsstörung mit moderater diastolischer Dysfunktion und reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF = 52,8%) fand sich ebenfalls bei einem cBTS (4,2%).

4. In der Gruppe der Hirntumorüberlebenden zeigten sich gegenüber den gesunden Probandinnen und Probanden signifikant höhere Werte für E/E' .
5. 12,5% der cBTS ($n = 3$) wiesen eine systolische Dysfunktion auf, die bei linksventrikulären Ejektionsfraktionen im Bereich von $45\% \leq \text{LVEF} < 55\%$ als milde systolische Dysfunktionen klassifiziert wurden.

5.1.3. Korrelation und statistische Zusammenhänge zwischen kraniospinaler Bestrahlung, Herzmorphometrie und kardialer Funktion

1. In der Subgruppenanalyse zeigte sich bei cBTS mit diastolischer Dysfunktion eine signifikant höhere mittlere relative Wanddicke.
2. Zwischen der Höhe der Kumulativdosis der kraniospinalen Bestrahlung und dem Auftreten einer diastolischen Dysfunktion ließ sich ein signifikanter positiver Zusammenhang aufzeigen.
3. Es zeigte sich ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen E/E' und kumulativer kraniospinaler Bestrahlungsdosis ($r = .439, p .032$). Hieraus lässt sich eine mit steigender Bestrahlungsexposition des Schädels und der spinalen Achse einhergehende Beeinträchtigung der linksventrikulären diastolischen Funktion ableiten.
4. In der Gruppe der Hirntumorüberlebenden mit diastolischer Dysfunktion ($n = 6$) zeigte sich bei 50% ($n = 3$) ein konzentrisches Remodelling.
5. In der Gruppe der Hirntumorüberlebenden zeigte sich eine negative Korrelation zwischen E/E' und EDVI: je kleiner EDVI, desto größer E/E' .

5.2. Diskussion der Methoden

5.2.1. Gesamtkollektiv

In der vorliegenden Studie unterschieden sich cBTS und Probandinnen und Probanden nicht signifikant in Alter und Geschlecht, was eine gute Vergleichbarkeit der erhobenen Daten ermöglicht. Erwartungsgemäß bestanden zwischen cBTS und Probandinnen und Probanden zum Teil signifikante Unterschiede in Körpergröße, Körpergewicht und Körperoberfläche.

5.2.2. Auswertung und statistische Analyse

Eine statistische Einschränkung ergibt sich aus der geringen Fallzahl der eingeschlossenen cBTS ($n = 24$), die die zentrale Limitation unserer Untersuchung darstellt. Die Aussagekraft und Übertragbarkeit aller im Rahmen der vorliegenden Arbeit erhobenen Ergebnisse müssen vor diesem Hintergrund kritisch betrachtet werden. Da für die Auswertung der Studie eine deskriptive Statistik verfolgt wurde, wurde auf eine initiale Fallzahlbegründung verzichtet.

Die Gruppe der Hirntumorüberlebenden ist bezüglich des Geschlechts mit 17 weiblichen cBTS (70,8%) in Richtung des weiblichen Geschlechts verschoben. Da es sich bei den Studienteilnehmern um Überlebende nach Hirntumorerkrankung im Kindes- und Jugendalter handelt, die in unterschiedlichem Alter erkrankten und zu unterschiedlichen Follow-up-Zeiten in die Studie eingeschlossen wurden, ergibt sich ein bezüglich der anthropometrischen Parameter heterogenes Kollektiv mit teils erwachsenen und teils pädiatrischen cBTS. Dies stellt die Erhebung und Auswertung der vorliegenden Ergebnisse vor besondere Herausforderungen.

Den cBTS wurde daher eine Gruppe gesunder, nach Alter und Geschlecht ähnlich verteilter Probandinnen und Probanden als Kontrollgruppe gegenübergestellt. Die Geschlechterverteilung stellte sich mit einem Anteil an weiblichen Probandinnen von 66,7% ($n = 6$) annähernd analog zur Geschlechterverteilung in der Gruppe der Hirntumorüberlebenden dar. Da auch die Kontrollgruppe eine relativ geringe Größe aufweist ($n = 9$), wurden die erhaltenen Ergebnisse ebenfalls anhand etablierter Referenzwerte mittels Z-Scores verglichen.

Im Rahmen der MeVa-Studie wurden aufgrund der geringen Fallzahl, die sich aus der Beschränkung auf eine Hirntumorentität ergibt, auch andere Hirntumorentitäten eingeschlossen und untersucht. In der vorliegenden Arbeit wurden aus diesem Grund drei cBTS mit Diagnose einer anderen Entität als ein Medulloblastom eingeschlossen (1 pilozytisches Astrozytom (WHO I°), 1 PNET, 1 sezernierender Keimzelltumor). Alle cBTS erhielten eine Chemotherapie und wurden konventionell kraniospinal bestrahlt, sodass ein in Bezug auf Krankheitsentität und Therapiemodalität möglichst homogenes Kollektiv untersucht werden konnte.

Da die zu erhebenden Daten im Zeitraum von 1970 bis 2015 entstanden sind, kam es aufgrund von lückenhafter Dokumentation, Fehlen von Therapieübersichtsplänen, nicht leserlicher oder verblasster Schrift sowie unvollständigen Angaben in der Anamneseerhebung zu Informationslücken, die durch ausführliche Recherche so klein wie möglich gehalten werden sollten. Laborwerte, durchgeführte Untersuchungen und Komorbiditäten während der Therapie konnten nicht bei jedem Studienteilnehmer vollständig erhoben werden. Da diese Parameter nicht in dieser Dissertation betrachtet werden, spielen sie für die Aussagen, die in dieser Arbeit getätigt werden, keine Rolle. Bis auf arterielle Hypertonie und BMI wurden die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Dyslipidämie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, familiäre Vorbelastung und metabolisches Syndrom im Rahmen dieser Arbeit nicht untersucht, da deren Auswertung Gegenstand einer weiteren Dissertation über das hier untersuchte Kollektiv ist. Ein möglicher Einfluss dieser Faktoren auf kardiale Strukturen und Funktionen wird daher nicht berücksichtigt.

In Hinblick auf therapieassoziierte Folgeschäden nach Hirntumorerkrankung im Kindesalter stand die Radiotherapie mittels konventioneller kraniospinaler Bestrahlung im Fokus der Auswertung. Alle cBTS wurden kraniospinal bestrahlt, aber zusätzlich dazu mittels unterschiedlicher Chemotherapiekonzepte behandelt. Der Einfluss der Chemotherapie auf die beobachteten kardialen Veränderungen bleibt weitgehend unberücksichtigt. Lediglich eine durch Anthrazykline verursachte Kardiotoxizität kann ausgeschlossen werden, da kein cBTS mit Anthrazyklinen therapiert worden war.

Aus den retrospektiv erhobenen Patientendaten war es nicht möglich, umfassende Aussagen zur Organdosis auf das Herz und bestimmte Herzbereiche durch die

kraniospinale Bestrahlung zu treffen, da nicht zu allen cBTS vollständig dokumentierte Bestrahlungsdaten vorlagen. Mittels genauer Berechnung der Strahlendosis auf das Herz als gesamtes Organ oder Teile des Herzens könnten möglicherweise weiterführende Zusammenhänge und Erkenntnisse sichtbar werden.

Durch die Auswahl der Studienteilnehmer könnte ein Survivorship Bias vorliegen, da die Studie bereits vor Studienbeginn oder vor Ablauf eines Follow-up von 5 Jahren nach Erstdiagnose verstorbene Menschen mit Hirntumor im Kindesalter nicht berücksichtigt. Gleichzeitig könnte außerdem ein Selection Bias vorliegen, da potenzielle Studienteilnehmer, die gesundheitlich stark eingeschränkt sind, eine Teilnahme aus diesen Gründen abgelehnt haben könnten und sich nur Hirntumorüberlebende, die sich in einer relativ guten gesundheitlichen Verfassung befanden, zu einer Studienteilnahme bereit erklärten. Dies würde bedeuten, dass die kardiale Morbidität in der Gruppe der Hirntumorüberlebenden nach kraniospinaler Bestrahlung tendenziell eher unterschätzt würde.

Weitere Einschränkungen ergeben sich aus der fehlenden Verblindung des Studienpersonals. Dies könnte im Rahmen eines Observer Bias zu einer Überschätzung der Beeinträchtigung der Studienteilnehmer führen (86).

5.2.3. Untersuchung der Studienteilnehmer

Die Studienteilnehmer der MeVa-Studie durchliefen ein standardisiertes Untersuchungsprogramm inklusive ausführlicher Anamnese, MRT des Schädels, Echokardiografie, EKG, Endothelfunktionsmessung, laborchemischer Untersuchung und sonografischen Untersuchungen der Schilddrüse und der Carotiden. Die Probandinnen und Probanden wurden ebenfalls nach einem standardisierten, auf kardiovaskuläre Veränderungen ausgelegten Untersuchungsprogramm untersucht, das eine ausführliche Anamnese, Echokardiografie, EKG, Endothelfunktionsmessung und eine sonografische Untersuchung der Carotiden umfasste.

Bei der Durchführung der echokardiografischen Untersuchungen im Rahmen des kardiologischen Assessments wurden, um die Interobserver-Variabilität möglichst gering zu halten, alle Untersuchungen durch den gleichen, in der Untersuchungsmethode versierten Arzt der Kinder- und Jugendmedizin durchgeführt. Alle echokardiografisch erhobenen Untersuchungsergebnisse wurden je zweimal zu

zwei unterschiedlichen Zeitpunkten befundet, um auch die Intraobserver-Variabilität möglichst zu minimieren.

5.3. Diskussion der Ergebnisse

Die folgende Diskussion der Ergebnisse orientiert sich an den Hauptergebnissen dieser Arbeit.

Obwohl kardiale Spätfolgen nach Chemotherapie und Bestrahlung nach Krebserkrankung im Kindesalter bereits Gegenstand zahlreicher Studien und Untersuchungen sind, wurde das Kollektiv der Überlebenden nach Hirntumorerkrankung im Kindes- und Jugendalter bislang in Hinblick auf kardiale Folgeschäden wenig berücksichtigt. Der Einfluss einer kranialen oder mediastinalen Bestrahlung auf das Herz wird dagegen in zahlreichen Studien betrachtet. In diesem Kollektiv werden relevante kardiale Einschränkungen beschrieben, die vermutlich aus direkten und indirekten Effekten einer Bestrahlung resultieren (6, 9, 31, 40, 42, 47-54). Zu den Auswirkungen einer kraniospinalen Bestrahlung bei Hirntumorerkrankung im Kindesalter auf das Herz liegen dagegen nur begrenzte Informationen vor. Relevante therapieassoziierte kardiale Einschränkungen scheinen in diesem Kollektiv nicht erwartet zu werden, was sich auch darin widerspiegelt, dass in aktuellen Studienprotokollen eine regelhafte kardiologische Nachsorge nach kraniospinaler Bestrahlung bei Hirntumorerkrankung im Kindesalter nicht vorgesehen ist (7).

Da kardiovaskuläre Erkrankungen in der Normalbevölkerung jedoch eine gravierende Rolle in Morbidität und Mortalität spielen und der Einfluss einer kranialen Bestrahlung sowie einer direkten Bestrahlung des Herzens in anderen Patientenkollektiven beschrieben wurde, ist eine Betrachtung der äußerst vulnerablen Gruppe der Hirntumorüberlebenden nach kraniospinaler Bestrahlung von hoher wissenschaftlicher, aber auch klinischer Bedeutung.

In der vorliegenden Arbeit wurde zur Analyse therapieassoziiierter, vor allem subklinischer kardialer Folgeschäden nach Hirntumorerkrankung im Kindes- und Jugendalter nach aktuellem Wissenstand zum ersten Mal eine standardisierte, prospektive Untersuchung eines homogenen Kollektivs aus kraniospinal bestrahlten Hirntumorüberlebenden durchgeführt. Aus den hier herausgearbeiteten Ergebnissen ist die sehr hohe Prävalenz einer diastolischen Dysfunktion in einem vergleichsweise jungen Kollektiv besonders hervorzuheben, vor allem unter Berücksichtigung des immensen Einflusses einer solchen auf Morbidität und Mortalität in der Normalbevölkerung.

5.3.1. Kardiales Remodelling nach kraniospinaler Bestrahlung

In der Gruppe der Hirntumorüberlebenden zeigten sich im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant kleinere linke Ventrikel, eine signifikant kleinere linksventrikuläre Masse in Bezug zu Körpergröße und Alter mit einer Reduktion gegenüber den gesunden Probandinnen und Probanden von 25,0%, eine signifikant dünnere Hinterwand des linken Ventrikels sowie ein kleinerer linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, sowohl planimetrisch als auch im M-Mode (LVIDd).

Die linksventrikuläre Masse im Verhältnis zur Körperoberfläche (LVMI) war in der Gruppe der Hirntumorüberlebenden signifikant geringer, ebenso wie der enddiastolische linksventrikuläre Volumenindex (EDVI).

Auch Landy et al. zeigten in ihrer Studie Abweichungen in der kardialen Morphometrie und Funktion bei über der Hälfte der Überlebenden in einem Zeitraum von zehn Jahren nach Diagnose einer malignen Erkrankung im Kindesalter mit signifikant geringerer linksventrikulärer Masse bei Überlebenden, die zusätzlich zu einer Therapie mit Anthrazyklinen eine Schädelbestrahlung erhalten hatten im Vergleich zu denen, die ohne eine kraniale Bestrahlung mit Anthrazyklinen therapiert worden waren (40). In der Untersuchung polnischer Überlebender nach ALL im Kindesalter von Sulica-Grodzicka et al. zeigten sich signifikant kleinere Ventrikel mit signifikant kleinerem enddiastolischem linksventrikulärem Durchmesser in der Gruppe der Überlebenden nach ALL, die zusätzlich zu einer Chemotherapie kranial bestrahlt worden waren gegenüber der Gruppe, die eine Chemotherapie ohne kraniale Bestrahlung erhalten hatten (51).

In den Untersuchungen von Lipshultz et al. zeigten sich des Weiteren signifikante Veränderungen der linksventrikulären Masse bei Überlebenden nach Krebserkrankung im Kindesalter und kardiotoxischer Therapie (Chemotherapie mit Anthrazyklinen, kardiale und kraniale Bestrahlung) sowie geringere Wanddicken des linken Ventrikels (10, 52).

Vor diesem Hintergrund scheint es auch auf Grundlage der im Rahmen der vorliegenden Arbeit erhobenen Ergebnisse wahrscheinlich, dass eine Schädelbestrahlung Einfluss auf die kardiale Morphometrie hat, und, wie hier gezeigt, in kleineren und leichteren Ventrikeln resultiert. Diese Effekte sind pathophysiologisch am ehesten auf eine Schädigung der hypophysären Achse mit daraus resultierendem Mangel an Wachstumshormonen zurückzuführen (46, 58). Gleichzeitig scheint im hier

untersuchten Kollektiv durch die spinale Bestrahlung ein direkter toxischer Bestrahlungseffekt auf Kardiomyozyten und Endothelzellen zu bestehen (87, 88). Dies lässt sich aus der Beobachtung ableiten, dass im Kollektiv der cBTS bei normwertigem IVSD und signifikant erniedrigtem LVPWd in der Tendenz eine Asymmetrie des linken Ventrikels vorlag. Diese Ergebnisse decken sich mit Daten aus der Literatur. Jakacki et al. zeigten in ihrer Arbeit zum Vergleich des Auftretens kardialer Dysfunktion nach spinaler Bestrahlung und Bestrahlung des Mediastinums, dass die Dicke der linksventrikulären Hinterwand sowohl bei spinal als auch bei mediastinal bestrahlten Patienten in mehr als der Hälfte der Fälle unter der 5. Perzentile lag (46). Aufgrund der Bestrahlung der spinalen Achse schienen die Teile des Herzens, die der höchsten Strahlendosis ausgesetzt waren (linksventrikuläre Hinterwand), nicht mehr fähig, proportional mit dem übrigen Herzen mitzuwachsen, was in einem höheren Grad an Asymmetrie, höherer Wandspannung und letztlich einem höheren Risiko für das Auftreten einer kardialen Dysfunktion resultierte. Die Untersuchungen von Mansouri et al. zeigten ähnliche Ergebnisse (6, 46).

Beide Studien wurden an einem hinsichtlich Krankheitsentität und Therapie heterogenen Patientenkollektiv durchgeführt, was die Aussagekraft der Ergebnisse abschwächt und keine weitere Differenzierung des Einflusses der einzelnen Therapieelemente ermöglicht.

Im Gegensatz dazu können die im hier untersuchten Kollektiv beobachteten Veränderungen der kardialen Morphometrie den Effekten der kraniospinalen Bestrahlung attribuiert werden. Die in der vorliegenden Untersuchung beobachtete Asymmetrie der Herzmorphometrie wird als Resultat einer direkten Auswirkung der Bestrahlung der spinalen Achse und damit vorrangig der Herzhinterwand gewertet. Zusammenfassend liegt am wahrscheinlichsten ein Mischeffekt aus Schädigung der hypophysären Strukturen durch die kraniale Bestrahlungskomponente und direkter Toxizität auf Kardiomyozyten und kardiales bzw. vaskuläres Endothel durch die spinale Strahlendosis vor (6, 40, 49, 56, 58, 87).

Die Kombination aus direkten und indirekten Effekten der kraniospinalen Bestrahlung führt im hier untersuchten Kollektiv vermutlich dazu, dass gleichzeitig zu einer Wachstumsrestriktion von Kardiomyozyten und Endothelzellen und daraus resultierend geringerer Ventrikelgröße Umbauprozesse im Sinne eines kardialen Remodellings stattfinden.

Dazu passend lag einerseits bei 13,0% eine kardiale Atrophie nach der unter 4.1.2. eingeführten Definition vor, andererseits hatte kein cBTS eine LVH, jedoch wiesen 13,0% (n = 3) der Untersuchten ein kardiales Remodelling auf. Per Definition lag in der Gruppe der cBTS zwar keine LVH vor, jedoch bleibt fraglich, ob die Ventrikel der cBTS aufgrund der Strahleneffekte in der Lage sind, die Grenzwerte für eine LVH nach der vorliegenden Definition zu überschreiten. Es liegt die Vermutung nahe, dass die anhand der Normalbevölkerung etablierten Normwerte hier nicht anwendbar sind und die die Masse und Größe der Ventrikel betreffenden Parameter der hier untersuchten cBTS gegenüber der Normalbevölkerung deutlich in Richtung kleinerer Werte verschoben sind. Dies sollte vor allem in der klinischen Bewertung der echokardiografischen Parameter in diesem Patientenkollektiv besondere Berücksichtigung finden. Es stellt sich die Frage, ob in der Gruppe der Hirntumorüberlebenden die Grenzwerte für eine LVH nicht gegebenenfalls nach unten korrigiert werden müssen und bereits bei den hier erhobenen Werten einer LVH entsprechende Veränderungen vorliegen.

Kardiales Remodelling spielt in der Normalbevölkerung ohne einen zu Grunde liegenden Herzfehler in erster Linie bei der arteriellen Hypertonie eine große Rolle (62, 63). Remodellingprozesse können bei erhöhter Belastung zunächst physiologische und bei unzureichender Kompensation im Verlauf pathologische Veränderungen der Struktur und der Geometrie der Ventrikel zur Folge haben, die Einfluss auf die kardiale Funktion haben und kardialer Dysfunktion und Herzinsuffizienz vorausgehen können (64-66). Schon geringfügige Veränderungen der linksventrikulären Masse können dabei ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko mit sich bringen (60). Das Auftreten und Fortschreiten von Remodellingprozessen ist in der Normalbevölkerung maßgeblich mit arterieller Hypertonie assoziiert (31, 60, 61). Ob in unserem Kollektiv eine Assoziation zwischen arterieller Hypertonie und kardialem Remodelling bestand, konnte anhand der vorliegenden Ergebnisse nicht abschließend bewertet werden. Mit 8,3% (n = 2) war die Prävalenz der arteriellen Hypertonie im Vergleich zu kürzlich publizierten Ergebnissen einer großen populationsbasierten Studie (19,7% bei Überlebenden einer Hirntumorerkrankung) niedrig (44). Für einen der beiden cBTS war die Evaluation eines Remodellings bei fehlenden Messdaten aufgrund schwieriger Untersuchungsbedingungen nicht möglich, bei dem anderen wurden die Kriterien für konzentrisches Remodelling nicht erfüllt.

Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie weisen im Vergleich zur Normalbevölkerung eine deutlich schlechtere Prognose auf. Die Verhinderung des Fortschreitens und bestenfalls die Rückbildung dieser Veränderungen ist daher von besonderer klinischer Relevanz (63, 89). Einige Studien zeigen, dass eine frühe Prophylaxe, beispielsweise mit beta-Blockern, die Prognose verbessern kann (90, 91). Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung weisen darauf hin, dass eine kraniospinale Bestrahlung einen Risikofaktor für kardiale Remodellingprozesse darstellt. Außerdem zeigen sich in dem hier untersuchten relativ jungen Kollektiv bereits kardiale Umbauprozesse im Sinne eines konzentrischen Remodelling, das bereits ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Herzinsuffizienz und damit für kardiale Morbidität und Mortalität mit sich bringt (67). Dies lässt vermuten, dass die Umbauprozesse mit fortschreitendem Alter der cBTS ähnlich wie in der Normalbevölkerung zunehmen und klinisch noch relevanter werden können.

5.3.2. Kardiale Dysfunktion nach kraniospinaler Bestrahlung

In unserem relativ jungen Kollektiv trat keine symptomatische Herzinsuffizienz entsprechend den NYHA-Kriterien auf, die hier festgestellten Einschränkungen der kardialen Funktion waren durchgehend subklinischer Natur.

Bei über 40% der cBTS zeigte sich eine kardiale Funktionsstörung im Sinne einer linksventrikulären Dysfunktion.

Eine systolische Dysfunktion zeigte sich bei 12,5% (n = 3). Dabei handelte es sich in allen Fällen um eine allenfalls milde Einschränkung der systolischen Funktion mit einer EF im Bereich von 50 – 55%. Entsprechend den Ergebnissen von Solomon et al. im Rahmen der Untersuchung von über 7500 Patienten des CHARM-Programms (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) ist bei einer EF > 45% nicht von einem Einfluss auf die kardiale Mortalität auszugehen (32). Eine systolische Dysfunktion mit relevanter Einschränkung der EF wurde im Kollektiv der Überlebenden nach Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter vor allem nach einer Therapie mit Anthrazyklinen beschrieben (91). Vorwiegend werden dilatative Veränderungen der Ventrikel beobachtet, die mit einer Ausdünnung der Wand des linken Ventrikels sowie einer verminderten Kontraktilität einhergehen können (9). Auch Jahrzehnte nach Therapieende können diese Veränderungen weiter fortschreiten und bei nicht mehr ausreichender Kompensation zu systolischer linksventrikulärer Dysfunktion und Herzinsuffizienz führen (46). Eine konkomitante Bestrahlung des Herzens stellt einen zusätzlichen Risikofaktor dar (31, 40, 48, 55). In einer groß angelegten Untersuchung von Überlebenden nach Krebserkrankung im Kindesalter im Rahmen der Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) zeigten Chow et al., dass die Folgen einer kardiotoxischen Therapie mit Anthrazyklinen und herznaher Bestrahlung von milden Ausprägungen bis hin zu Herzversagen mit notwendiger Transplantation oder Versterben führen (55). Von 13.060 Überlebenden wiesen 285 im Alter von 40 Jahren eine Herzinsuffizienz auf. Davon nahmen 258 eine kardiovaskuläre Medikation ein, 10 erhielten eine Herztransplantation und 17 waren an den Folgen einer Herzinsuffizienz verstorben (55).

Im hier untersuchten Kollektiv erhielt kein cBTS Anthrazykline. Relevante Einschränkungen der EF und ausgeprägte dilatative Veränderungen der

Ventrikelarchitektur waren daher in unserem Kollektiv nicht erwartet worden. Diese Annahme konnte anhand der vorliegenden Ergebnisse bestätigt werden.

Im hier untersuchten Kollektiv zeigten sich vorrangig aus der kraniospinalen Bestrahlung resultierende restriktive Veränderungen im Sinne einer diastolischen Dysfunktion sowie kleinere linke Ventrikel. Eine diastolische Dysfunktion trat bei 25% der cBTS auf.

Diese Ergebnisse sind weitgehend konsistent mit Daten aus vorangegangenen Studien zu kardialen Folgeschäden nach Radio(chemo)therapie bei Krebserkrankung im Kindesalter (31, 40, 46, 58).

Hummel et al. zeigten im Vergleich von 36 gesunden Probandinnen und Probanden mit 13 Überlebenden nach Krebserkrankungen des Kopfes und des Halses, die ausschließlich mit einer Bestrahlung des Schädels und des Halses therapiert worden waren, subklinische Veränderungen im Sinne linksventrikulärer diastolischer Dysfunktion bei normwertiger EF mit einem Median von 21,7 Jahren Follow-up Zeit. Dabei wurden, analog zu den Ergebnissen von Landy et al., niedrigere enddiastolische Volumina bei den untersuchten Überlebenden im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe beschrieben (40, 58). Die kraniale Bestrahlung schien mit kleineren kardialen Ausmaßen und geringfügig reduzierter systolischer und diastolischer Funktion des linken Ventrikels assoziiert zu sein. Es zeigten sich subklinische Veränderungen, vor allem der diastolischen Funktion des linken Ventrikels. Als Ursache für die kardialen Veränderungen wurde ein mit der Schädelbestrahlung assoziierter Wachstumshormonmangel vermutet (40, 58).

Brouwer et al. beschrieben in ihrer Untersuchung von 277 Überlebenden nach Krebserkrankung im Kindesalter und Zustand nach Radio- und/oder Chemotherapie eine Assoziation von mediastinaler Bestrahlung und kumulativer Anthrazyklindosis mit systolischer und diastolischer Dysfunktion. Ein Einfluss einer spinalen Bestrahlung konnte im Gegensatz zu den Ergebnissen unserer Studie nicht gezeigt werden (31). Brouwer et al. interpretierten aufgrund des relativ jungen Alters des untersuchten Kollektivs die gezeigten Veränderungen der kardialen Funktion als Folge einer Form der vorzeitigen Herzalterung. Aussagen über den genauen zu Grunde liegenden Mechanismus ließen sich nicht treffen.

Während in den hier genannten Publikationen vorwiegend kleine und/oder hinsichtlich der Krankheitsentität und damit auch der durchgeführten Therapie heterogene

Kollektive untersucht wurden, wurde in unserer Untersuchung nach aktuellem Wissensstand als bislang einzige ein homogenes Kollektiv prospektiv und standardisiert untersucht. Die Ergebnisse der Untersuchung von Hummel et al. werden dahingehend abgeschwächt, dass ein extrem kleines und heterogenes Kollektiv betrachtet wurde und die diastolische Dysfunktion lediglich anhand der Werte für e' bestimmt worden war, statt, wie in der hier vorliegenden Untersuchung, anhand einer den Vorgaben der ESC entsprechenden, etablierten Definition. Außerdem wurden in der Studie von Hummel et al. ausschließlich kranial bestrahlte Patienten und in der Arbeit von Brouwer et al. mit Anthrazyklinen therapierte und/oder herznah bestrahlte Patienten untersucht, während in dieser Studie alle untersuchten cBTS kraniospinal bestrahlt worden waren und keine Anthrazykline erhalten hatten. Neben indirekten, aus der kranialen Bestrahlung resultierenden Effekten zeigten sich hier vermutlich auch direkte toxische Effekte, die aus der Bestrahlung der Wirbelsäule und damit einer direkten Herzdosis resultieren.

Bei allen cBTS, bei denen sich nach den oben definierten Kriterien ein konzentrisches Remodelling ($n = 3$) zeigte, lag eine diastolische Dysfunktion vor. Andersherum lag bei der Hälfte der cBTS mit diastolischer Dysfunktion ein konzentrisches Remodelling vor, was einen Zusammenhang von kardialen Umbauprozessen mit dem Auftreten einer kardialen Dysfunktion vermuten lässt (64-66).

Dazu passend zeigte sich in der Gruppe der Hirntumorüberlebenden in der Tendenz eine negative Korrelation zwischen E/E' und EDVI: je kleiner EDVI, desto größer war E/E' . Dies lässt den Schluss zu, dass mit kleineren linken Ventrikeln eine schlechtere diastolische Füllung des Ventrikels einhergeht und damit ein höheres Risiko für das Auftreten einer diastolischen Dysfunktion besteht (18, 22). Vor dem Hintergrund der Bedeutung der diastolischen Dysfunktion in Hinblick auf kardiale Morbidität und Mortalität in der Normalbevölkerung scheint es wahrscheinlich, dass die hier bereits gezeigten Einschränkungen der kardialen Funktion im zeitlichen Verlauf weiter fortschreiten. Um einen möglichen Effekt steigenden Lebensalters auf das Fortschreiten diastolischer Dysfunktion im Kollektiv der Überlebenden nach Hirntumor im Kindesalter darstellen zu können, sind weiterführende, populationsbasierte Studien notwendig.

Die hohe Prävalenz der diastolischen Dysfunktion im hier untersuchten Kollektiv der Hirntumorüberlebenden könnte einen Hinweis dafür liefern, dass

Hirntumorüberlebende bereits in einem jungen Alter eine hohe Vulnerabilität in Hinblick auf kardiale Morbidität und Mortalität aufweisen.

Gleichzeitig zeigten sich in der hier vorliegenden Untersuchung strukturelle Veränderungen der Ventrikelarchitektur mit konzentrischem Remodelling und Ventrikelasymmetrie, die ebenfalls relevanten Einfluss auf die kardiale Funktion nehmen könnten.

Die cBTS mit milder systolischer Funktionseinschränkung waren im Durchschnitt 14,89 Jahre alt (Median 14,1), während die cBTS mit diastolischer Dysfunktion durchschnittlich 28,1 Jahre alt (Median 36,0) waren.

Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass im Kollektiv der kraniospinal bestrahlten Hirntumorüberlebenden bereits in relativ jungem Lebensalter subklinische kardiale Funktionsstörungen im Sinne einer diastolischen Dysfunktion auftreten, die mit zunehmendem Lebensalter und dem Auftreten kardiovaskulärer Risikofaktoren wie beispielsweise einer arteriellen Hypertonie weiter voranschreiten und klinisch relevant werden können. Systolische Funktionsstörungen scheinen im hier untersuchten Kollektiv von geringerer Relevanz. Obwohl die hier beobachteten systolischen Funktionseinschränkungen nur als milde systolische Dysfunktion gewertet wurden, fällt auf, dass diese bereits in einem sehr jungen Alter und früher als die diastolische Dysfunktion aufgetreten waren. Ob die systolischen Einschränkungen im Laufe des Lebens weiter fortschreiten und mit zunehmendem Lebensalter auch klinisch relevant werden im Sinne manifester kardialer Morbidität oder sogar Mortalität, lässt sich anhand der vorliegenden Daten nicht bewerten. Um dieser Fragestellung nachzugehen, wäre eine erneute Untersuchung der Hirntumorüberlebenden im zeitlichen Verlauf wünschenswert.

In der Subgruppenanalyse der cBTS mit diastolischer Dysfunktion zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen diastolischer Dysfunktion und der Kumulativdosis der kraniospinalen Bestrahlung. Eine höhere Kumulativdosis war mit einem signifikant höheren Auftreten einer diastolischen Dysfunktion assoziiert. Im Durchschnitt erhielten die Hirntumorüberlebenden mit diastolischer Dysfunktion im Vergleich zur Gruppe ohne diastolische Dysfunktion 15% höhere kraniospinale Kumulativdosen.

Daneben ließ sich ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen E/E' und kumulativer kraniospinaler Bestrahlungsdosis aufzeigen ($r = .439$, $p .032$). Dieser

Zusammenhang lässt vermuten, dass mit steigender Bestrahlungsexposition des Schädels und der spinalen Achse eine zunehmende Beeinträchtigung der linksventrikulären diastolischen Funktion einhergeht.

Ein Zusammenhang sowohl der Dosis der Bestrahlung als auch des bestrahlten Anteils des Herzens, vornehmlich des linken Ventrikels, auf das Risiko, eine kardiale Dysfunktion zu entwickeln, wurde sowohl von Mansouri et al. in ihrer Analyse der French Childhood Cancer Survivors Study als auch von Tukenova et al. gezeigt. Dabei besteht laut Mansouri et al. ein signifikant erhöhtes Risiko für eine kardiale Dysfunktion bereits, wenn unter 10% des linken Ventrikels mit einer Dosis ≥ 30 Gy bestrahlt werden (6). Tukenova et al. zeigten in ihrer Untersuchung eine signifikante Zunahme des Risikos für kardiovaskuläre Mortalität ab einer Bestrahlungsdosis des Herzens von über 5 Gy. Hier zeigte sich ein linearer Zusammenhang zwischen kardialer Mortalität und Bestrahlungsdosis des Herzens (50).

Laut Angaben der Autoren und nach eigener Literaturrecherche sind diese Arbeiten die bislang einzigen, die Aussagen über den Einfluss von Dosis und bestrahltem Herzanteil auf das Risiko der Entwicklung einer kardialen Dysfunktion beschreiben (6, 50).

Die genaue Bestrahlungsdosis, die auf die Herzen der Teilnehmenden der MeVa-Studie entfallen ist, wird in der vorliegenden Untersuchung nicht betrachtet, da eine Auswertung der exakten Strahlendosis und des Strahlenfeldes, beziehungsweise des Anteils des Herzens, der eine Bestrahlung erfahren hatte, aus den Patientenunterlagen nicht möglich war. Genaue Angaben über die Bestrahlungsdosis auf das gesamte Herz oder Teile des Organs können weitere Aussagen über das Risiko des Auftretens einer kardialen Dysfunktion ermöglichen und wären zur genaueren Untersuchung des Zusammenhangs von Strahlendosis und kardialen Spätfolgen sinnvoll.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden auf Basis der MeVa-Studie kardiale Veränderungen bei Langzeitüberlebenden nach Hirntumorerkrankung im Kindes- und Jugendalter analysiert. Es wurden 42 Studienteilnehmer mit Erstdiagnose einer Hirntumorerkrankung im Zeitraum zwischen 1969 und 2015 anhand eines standardisierten Untersuchungsprogramms inklusive kardiologischem Assessment untersucht. Für die endgültigen Analysen wurden 24 cBTS, die eine kraniospinale Bestrahlung erhalten hatten, eingeschlossen und die Daten anhand einer Kontrollgruppe aus neun gesunden Probandinnen und Probanden verglichen.

Keiner der cBTS oder der gesunden Probandinnen und Probanden wies eine symptomatische kardiale Dysfunktion entsprechend der NYHA-Kriterien auf.

In der Gruppe der Hirntumorüberlebenden zeigten sich sowohl im Vergleich zur Gruppe der gesunden Probandinnen und Probanden als auch im populationsbezogenen Vergleich mittels Z-Scores Veränderungen der kardialen Morphometrie. Im Kollektiv der cBTS wurden signifikant kleinere, leichtere und asymmetrische linke Ventrikel beobachtet, die Zeichen eines kardialen Remodellings im Sinne eines konzentrischen Remodelling aufwiesen. Vor diesem Hintergrund scheinen die anhand der Normalbevölkerung etablierten Referenzwerte auf das hier untersuchte Kollektiv nicht übertragbar zu sein.

Außerdem ließen sich in der Gruppe der Hirntumorüberlebenden subklinische Veränderungen der kardialen Funktion nachweisen. Relevante Funktionseinschränkungen im Sinne einer diastolischen Dysfunktion lagen bei 25 % der Langzeitüberlebenden vor. Bei 50% der cBTS mit diastolischer Dysfunktion zeigten sich außerdem kardiale Umbauprozesse im Sinne eines konzentrischen Remodelling. Systolische Funktionseinschränkungen scheinen in diesem Kollektiv von nachrangiger Bedeutung. Eine allenfalls milde systolische Dysfunktion zeigte sich bei 12,5%.

Zwischen dem Auftreten einer diastolischen Dysfunktion und der Kumulativdosis der kraniospinalen Bestrahlung konnte ein positiver Zusammenhang nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen darauf schließen, dass bei Überlebenden einer Hirntumorerkrankung im Kindes- und Jugendalter, die im Rahmen

ihrer Therapie eine kraniospinale Bestrahlung erhalten haben, relevante kardiale Spätfolgen in einem relativ jungen Alter auftreten, die sowohl die kardiale Morphometrie als auch die kardiale Funktion betreffen. Ursache dafür könnten sowohl direkte kardio- und vaskulotoxische Effekte der Strahlentherapie auf das kardiale Gewebe sowie indirekte Strahlentherapie-assoziierte Effekte sein. Welche Effekte in welcher Form überwiegen, konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht evaluiert werden und sollte Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sein.

Insbesondere die hohe Prävalenz der diastolischen Dysfunktion, von der in der Normalbevölkerung gut bekannt ist, dass sie mit einem hohen Risiko für kardiale Morbidität und im Verlauf auch Mortalität einhergehen kann, sollte Anlass geben, eine Ergänzung der Nachsorgeempfehlungen für ehemalige Hirntumorpatienten nach kraniospinaler Bestrahlung kritisch zu diskutieren. Eine strukturierte Überwachung der kardialen Morphometrie und Funktion mittels Echokardiografie sowie ergänzend der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren könnte dabei helfen, subklinische Veränderungen frühzeitig zu erfassen, gegebenenfalls zu intervenieren und so das Risiko für Morbidität sowie Mortalität in diesem vulnerablen Kollektiv zu senken.

Zur Ergänzung und Bestätigung der hier dargestellten Ergebnisse sowie zur genaueren Evaluation sowohl der klinischen Relevanz als auch von Therapiemöglichkeiten kardialer Spätfolgen bei Überlebenden nach Hirntumorerkrankung sind weiterführende Studien mit ausreichender Patientenzahl über einen mehrjährigen Beobachtungszeitraum notwendig.

Literaturverzeichnis

1. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer treatment reviews*. 2010;36(4):277-85.
2. Kaatsch P, Grabow D, Spix C. German Childhood Cancer Registry - Annual Report 2018 (1980-2017). Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz, 2019.; 2019.
3. Fossati P, Ricardi U, Orecchia R. Pediatric medulloblastoma: toxicity of current treatment and potential role of protontherapy. *Cancer Treat Rev*. 2009;35(1):79-96.
4. Kool M, Jones DT, Jager N, Northcott PA, Pugh TJ, Hovestadt V, et al. Genome sequencing of SHH medulloblastoma predicts genotype-related response to smoothed inhibition. *Cancer Cell*. 2014;25(3):393-405.
5. Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y, Huang S, Ness KK, Leisenring W, et al. Long-term outcomes among adult survivors of childhood central nervous system malignancies in the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(13):946-58.
6. Mansouri I, Allodji RS, Hill C, El-Fayech C, Pein F, Diallo S, et al. The role of irradiated heart and left ventricular volumes in heart failure occurrence after childhood cancer. *Eur J Heart Fail*. 2018.
7. Juhnke B-O, Mynarek M, von Hoff K, Klagges S, Kortmann R-D, Rutkowski S. HIT-MED Therapy Guidance Version 4.0 – 02. May 2017. 2017.
8. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):891-975.
9. Adams MJ, Lipshultz SE. Pathophysiology of anthracycline- and radiation-associated cardiomyopathies: implications for screening and prevention. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;44(7):600-6.
10. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, Dalton VM, Mone SM, Gelber RD, et al. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2005;23(12):2629-36.
11. Hudson MM, Rai SN, Nunez C, Merchant TE, Marina NM, Zalamea N, et al. Noninvasive evaluation of late anthracycline cardiac toxicity in childhood cancer survivors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(24):3635-43.
12. Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, Remke M, Cho YJ, Clifford SC, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol*. 2012;123(4):465-72.
13. AWMF AdWMF. S1-Leitlinie 025/009 Medulloblastom im Kindes- und Jugendalter. AWMF online. Das Portal der wissenschaftlichen Medizin2018.
14. AWMF AdWMF. S1-Leitlinie 025/022: Leitsymptome und Diagnostik der ZNS-Tumoren im Kindes- und Jugendalter aktueller Stand: 09/2016. AWMF online. Das Portal der wissenschaftlichen Medizin2016.
15. Wong KK, Ragab O, Tran HN, Pham A, All S, Waxer J, et al. Acute toxicity of craniospinal irradiation with volumetric-modulated arc therapy in children with solid tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(7).

16. Cleland J. The EuroHeart Failure survey programme—a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J.* 2003;24(5):442-63.
17. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart.* 2007;93(9):1137-46.
18. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JCJ, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of Systolic and Diastolic Ventricular Dysfunction in the Community. Appreciating the Scope of the Heart Failure Epidemic. *JAMA.* 2003;289(2):194-202.
19. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J.* 2004;25(18):1614-9.
20. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(16):e147-239.
21. Oh JK, Hatle L, Tajik AJ, Little WC. Diastolic heart failure can be diagnosed by comprehensive two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(3):500-6.
22. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007;28(20):2539-50.
23. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(36):2768-801.
24. Dichtl W. Echokardiographie - Lehrbuch und Atlas. München: Elsevier GmbH; 2007; S. 65-105.
25. Dudenredaktion. Systole. Duden online [Internet]. 2018 05 18. Available from: <https://www.duden.de/node/178430/revision/178466>.
26. Dudenredaktion. Diastole. Duden online [Internet]. 2018 04 26. Available from: <https://www.duden.de/node/32414/revision/32443>.
27. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. Prometheus LernAtlas der Anatomie Innere Organe. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012.
28. Daut J. Herzmechanik. In: Schmidt RF, Lang F, Heckmann M, editors. *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie.* Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2010. p. 540-64.
29. Yu AF, Raikhelkar J, Zabor EC, Tonorezos ES, Moskowitz CS, Adsuar R, et al. Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography Detects Subclinical Left Ventricular Systolic Dysfunction among Adult Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer. *Biomed Res Int.* 2016;2016:9363951.
30. Sweitzer NK, Lopatin M, Yancy CW, Mills RM, Stevenson LW. Comparison of clinical features and outcomes of patients hospitalized with heart failure and normal ejection fraction (> or =55%) versus those with mildly reduced (40% to 55%) and moderately to severely reduced (<40%) fractions. *Am J Cardiol.* 2008;101(8):1151-6.

31. Brouwer CA, Postma A, Vonk JM, Zwart N, van den Berg MP, Bink-Boelkens MT, et al. Systolic and diastolic dysfunction in long-term adult survivors of childhood cancer. *Eur J Cancer*. 2011;47(16):2453-62.
32. Solomon SD, Anavekar N, Skali H, McMurray JJV, Swedberg K, Yusuf S, et al. Influence of Ejection Fraction on Cardiovascular Outcomes in a Broad Spectrum of Heart Failure Patients. *Circulation*. 2005;112(24):3738-44.
33. Failure EGoDH. How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J*. 1998;19:990–1003.
34. Owan TE, M.D., Hodge DO, M.S., Herges RM, B.S., Jacobsen SJ, M.D., Ph.D., Roger VL, M.D., M.P.H., Redfield MM, M.D. Trends in Prevalence and Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2006;355(3):251 - 9.
35. Gerard P. Aurigemma MD. Diastolic Heart Failure — A Common and Lethal Condition by Any Name. *N Engl J Med*. 2006;355(3):308 - 10.
36. Achong N, Wahi S, Marwick TH. Evolution and outcome of diastolic dysfunction. *Heart*. 2009;95(10):813-8.
37. Vogel MW, Slusser JP, Hodge DO, Chen HH. The natural history of preclinical diastolic dysfunction: a population-based study. *Circ Heart Fail*. 2012;5(2):144-51.
38. Assadi H, Jones R, Swift AJ, Al-Mohammad A, Garg P. Cardiac MRI for the prognostication of heart failure with preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. *Magn Reson Imaging*. 2021;76:116-22.
39. Mertens AC, Liu Q, Neglia JP, Wasilewski K, Leisenring W, Armstrong GT, et al. Cause-specific late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(19):1368-79.
40. Landy DC, Miller TL, Lipsitz SR, Lopez-Mitnik G, Hinkle AS, Constine LS, et al. Cranial irradiation as an additional risk factor for anthracycline cardiotoxicity in childhood cancer survivors: an analysis from the cardiac risk factors in childhood cancer survivors study. *Pediatr Cardiol*. 2013;34(4):826-34.
41. Mertens AC. Cause of mortality in 5-year survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(7):723-6.
42. Scholz-Kreisel P, Spix C, Blettner M, Eckerle S, Faber J, Wild P, et al. Prevalence of cardiovascular late sequelae in long-term survivors of childhood cancer: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(7).
43. Kremer LCM, van Dalen EC, Offringa M, Ottenkamp J, Voûte PA. Anthracycline-Induced Clinical Heart Failure in a Cohort of 607 Children: Long-Term Follow-Up Study. *J Clin Oncol*. 2001;19(1):191-6.
44. Faber J, Wingerter A, Neu MA, Henninger N, Eckerle S, Munzel T, et al. Burden of cardiovascular risk factors and cardiovascular disease in childhood cancer survivors: data from the German CVSS-study. *Eur Heart J*. 2018;39(17):1555-62.
45. Simbre VC, Duffy SA, Dadlani GH, Miller TL, Lipshultz SE. Cardiotoxicity Of Cancer Chemotherapy. Implications for Children. *Pediatric Drugs*. 2005;7((3)):187-202.
46. Jakacki RI, Goldwein JW, Larsen RL, Barber G, Silber JH. Cardiac dysfunction following spinal irradiation during childhood. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1993;11(6):1033-8.
47. Bansal N, Amdani SM, Hutchins KK, Lipshultz SE. Cardiovascular disease in survivors of childhood cancer. *Curr Opin Pediatr*. 2018;30(5):628-38.

48. Brown TR, Vijarnsorn C, Potts J, Milner R, Sandor GG, Fryer C. Anthracycline induced cardiac toxicity in pediatric Ewing sarcoma: a longitudinal study. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(5):842-8.
49. Haddy N, Diallo S, El-Fayech C, Schwartz B, Pein F, Hawkins M, et al. Cardiac Diseases Following Childhood Cancer Treatment: Cohort Study. *Circulation*. 2016;133(1):31-8.
50. Tukenova M, Guibout C, Oberlin O, Doyon F, Mousannif A, Haddy N, et al. Role of cancer treatment in long-term overall and cardiovascular mortality after childhood cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(8):1308-15.
51. Sulicka-Grodzicka J, Chyrchel B, Toton-Zuranska J, Nowak E, Wolkow PP, Surdacki A, et al. Cranial Irradiation in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Is Related to Subclinical Left Ventricular Dysfunction and Reduced Large Artery Compliance in Cancer Survivors. *J Clin Med*. 2019;8(11).
52. Lipshultz SE, Landy DC, Lopez-Mitnik G, Lipsitz SR, Hinkle AS, Constine LS, et al. Cardiovascular status of childhood cancer survivors exposed and unexposed to cardiotoxic therapy. *J Clin Oncol*. 2012;30(10):1050-7.
53. Lipshultz SE, Cochran TR, Franco VI, Miller TL. Treatment-related cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013;10(12):697-710.
54. Adams MJ, Lipsitz SR, Colan SD, Tarbell NJ, Treves ST, Diller L, et al. Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2004;22(15):3139-48.
55. Chow EJ, Chen Y, Kremer LC, Breslow NE, Hudson MM, Armstrong GT, et al. Individual Prediction of Heart Failure Among Childhood Cancer Survivors. *J Clin Oncol*. 2015;33(5):394-402.
56. Armstrong GT, Joshi VM, Ness KK, Marwick TH, Zhang N, Srivastava D, et al. Comprehensive Echocardiographic Detection of Treatment-Related Cardiac Dysfunction in Adult Survivors of Childhood Cancer: Results From the St. Jude Lifetime Cohort Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(23):2511-22.
57. Tsai HR, Gjesdal O, Wethal T, Haugaa KH, Fossa A, Fossa SD, et al. Left ventricular function assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma treated by mediastinal radiotherapy with or without anthracycline therapy. *Am J Cardiol*. 2011;107(3):472-7.
58. Hummel YM, Hooimeijer HL, Zwart N, Tissing WJ, Gietema JA, Voors AA, et al. Long-term cardiac abnormalities after cranial radiotherapy in childhood cancer survivors. *Acta Oncol*. 2015;54(4):515-21.
59. Wu QQ, Xiao Y, Yuan Y, Ma ZG, Liao HH, Liu C, et al. Mechanisms contributing to cardiac remodelling. *Clin Sci (Lond)*. 2017;131(18):2319-45.
60. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Bartoccini C, et al. Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(4):871-8.
61. Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G, Bartolini C, Garofoli M, Aita A, et al. Impact of Chamber Dilatation on the Prognostic Value of Left Ventricular Geometry in Hypertension. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(6).
62. Tomek J, Bub G. Hypertension-induced remodelling: on the interactions of cardiac risk factors. *J Physiol*. 2017;595(12):4027-36.
63. Drazner MH. The progression of hypertensive heart disease. *Circulation*. 2011;123(3):327-34.

64. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling—concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(3):569-82.
65. Nauta JF, Hummel YM, Tromp J, Ouwerkerk W, van der Meer P, Jin X, et al. Concentric vs. eccentric remodelling in heart failure with reduced ejection fraction: clinical characteristics, pathophysiology and response to treatment. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(7):1147-55.
66. Zheng Y, Chen H, Li X, Sun Y. Pay attention to cardiac remodeling in cancer cachexia. *Support Care Cancer.* 2016;24(7):3253-9.
67. Velagaleti RS, Gona P, Pencina MJ, Aragam J, Wang TJ, Levy D, et al. Left ventricular hypertrophy patterns and incidence of heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2014;113(1):117-22.
68. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1-39 e14.
69. Cuspidi C, Facchetti R, Sala C, Bombelli M, Negri F, Carugo S, et al. Normal values of left-ventricular mass: echocardiographic findings from the PAMELA study. *J Hypertens.* 2012;30(5):997-1003.
70. Cantinotti M, Kutty S, Franchi E, Paterni M, Scalese M, Iervasi G, et al. Pediatric echocardiographic nomograms: What has been done and what still needs to be done. *Trends Cardiovasc Med.* 2017;27(5):336-49.
71. Cuspidi C, Meani S, Negri F, Giudici V, Valerio C, Sala C, et al. Indexation of left ventricular mass to body surface area and height to allometric power of 2.7: is the difference limited to obese hypertensives? *J Hum Hypertens.* 2009;23(11):728-34.
72. Chinali M, Emma F, Esposito C, Rinelli G, Franceschini A, Doyon A, et al. Left Ventricular Mass Indexing in Infants, Children, and Adolescents: A Simplified Approach for the Identification of Left Ventricular Hypertrophy in Clinical Practice. *J Pediatr.* 2016;170:193-8.
73. Sweeney M, Yiu A, Lyon AR. Cardiac Atrophy and Heart Failure In Cancer. *Card Fail Rev.* 2017;3(1):62-5.
74. Murphy KT. The pathogenesis and treatment of cardiac atrophy in cancer cachexia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016;310(4):H466-77.
75. Chubb H, Simpson JM. The use of Z-scores in paediatric cardiology. *Ann Pediatr Cardiol.* 2012;5(2):179-84.
76. Curtis AE, Smith TA, Ziganshin BA, Elefteriades JA. The Mystery of the Z-Score. *Aorta (Stamford).* 2016;4(4):124-30.
77. Dyar D. parameterz.com. Z-Scores and Reference Values for Pediatric Echocardiography2020.
78. Kampmann C, Wiethoff CM, Wenzel A, Stolz G, Betancor M, Wippermann C-F, et al. Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe. *Heart.* 2000;83(6):667-72.
79. Pfaffenberger S, Bartko P, Graf A, Pernicka E, Babayev J, Lolic E, et al. Size matters! Impact of age, sex, height, and weight on the normal heart size. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6(6):1073-9.

80. de Simone G, Daniels SR, Devereux RB, Meyer RA, Roman MJ, de Divitiis O, et al. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: Assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20(5):1251-60.
81. Devereux RB. Detection of Left Ventricular Hypertrophy by M-Mode Echocardiography Anatomic Validation, Standardization, and Comparison to Other Methods. *Hypertension.* 1987;9(2).
82. Sluysmans T, Colan SD. Theoretical and empirical derivation of cardiovascular allometric relationships in children. *J Appl Physiol* (1985). 2005;99(2):445-57.
83. Haycock GB, Schwartz GJ, Wisolksy DI. Geometric method for measuring body surface area: A height-weight formula validated in infants, children, and adults. *The Journal of Pediatrics.* 1978;93(1):62-6.
84. Adrian L, Werner C, Laufs U. [ESC Guidelines 2016 - Heart Failure]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2017;142(15):1123-7.
85. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104.
86. Deutschland C, Wissensmanagement AdWMF-IfM. Bewertung des Biasrisikos (Risiko systematischer Fehler) in klinischen Studien: ein Manual für die Leitlinienerstellung 2016 [Available from: Cochrane Deutschland: <http://www.cochrane.de/de/rob-manual>; AWMF: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/II-entwicklung.html>].
87. Martinez HR, Salloum R, Wright E, Bueche L, Khoury PR, Tretter JT, et al. Echocardiographic myocardial strain analysis describes subclinical cardiac dysfunction after craniospinal irradiation in pediatric and young adult patients with central nervous system tumors. *Cardiooncology.* 2021;7(1):5.
88. Yarnold J, Brotons MC. Pathogenetic mechanisms in radiation fibrosis. *Radiother Oncol.* 2010;97(1):149-61.
89. Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, et al. Prognostic Significance of Left Ventricular Mass Change During Treatment of Hypertension. *JAMA.* 2004;292(19).
90. Armenian SH, Hudson MM, Chen MH, Colan SD, Lindenfeld L, Mills G, et al. Rationale and design of the Children's Oncology Group (COG) study ALTE1621: a randomized, placebo-controlled trial to determine if low-dose carvedilol can prevent anthracycline-related left ventricular remodeling in childhood cancer survivors at high risk for developing heart failure. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16(1):187.
91. Armenian SH, Armstrong GT, Aune G, Chow EJ, Ehrhardt MJ, Ky B, et al. Cardiovascular Disease in Survivors of Childhood Cancer: Insights Into Epidemiology, Pathophysiology, and Prevention. *J Clin Oncol.* 2018;36(21):2135-44.

Danksagung

Für die Möglichkeit, diese Arbeit unter seiner Leitung durchführen zu können und die Unterstützung während meiner Doktorarbeit möchte ich mich bei meinem Doktorvater herzlich bedanken.

Ich bedanke mich bei allen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern sowie allen Probandinnen und Probanden für die Teilnahme an unserer Studie. Mein Dank gilt auch allen Personen, die an der MeVa-Studie mitgewirkt haben. Ihr Einsatz und Zeitaufwand haben diese Dissertation erst möglich gemacht.

Ein besonderer Dank gilt meinem wissenschaftlichen Betreuer für die hervorragende Betreuung und die Unterstützung und Beratung in allen inhaltlichen, fachlichen und organisatorischen Fragestellungen. Außerdem danke ich meinen Kolleginnen und Kollegen für ihre Unterstützung vom Ethikantrag bis hin zur statistischen Auswertung.

Ganz herzlich möchte ich mich bei dem Zweitgutachter dieser Dissertation für die Übernahme dieser Aufgabe bedanken.

Mein großer Dank gilt meiner Familie, die mich in all meinen Vorhaben uneingeschränkt unterstützt, mir mit Rat und Tat zur Seite steht und immer ein Rückhalt ist.

Zuletzt möchte ich mich bei meinem Freund bedanken, der mich während meiner Arbeit an dieser Dissertation stets motiviert und in jeglicher Weise unterstützt hat. Danke, dass du mich bei all meinen Vorhaben begleitest.

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Sophia Salomé Wahl, erkläre hiermit, dass die vorgelegte Dissertation von mir selbstständig, ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel, angefertigt wurde. Alle von mir benutzten Veröffentlichungen, ungedruckten Materialien, sonstige Hilfsmittel sowie Textstellen, die ich wörtlich oder inhaltlich aus gedruckten oder ungedruckten Arbeiten übernommen habe, habe ich als solche gekennzeichnet und mit den erforderlichen bibliographischen Angaben nachgewiesen. Unterstützungsleistungen, die ich von anderen Personen erhalten habe, wurden in der Dissertationsschrift als solche benannt.

Die Dissertation wurde bei keiner anderen Fakultät oder einem anderen Fachbereich vorgelegt, weder im In- noch im Ausland.

Überdies bin ich nicht im Besitz eines anderen Doktorgrades.

Ein bisher erworbener Doktorgrad wurde mir nicht aberkannt.

Ich habe bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet.

Mir ist bekannt, dass die Zulassung zur Promotion zu versagen ist, wenn die Unterlagen unvollständig oder die Angaben unrichtig sind. Ich bin darüber informiert, dass ich zur Führung des Dokortitels erst mit Aushändigung der Promotionsurkunde berechtigt bin.

Mainz, 26.07.2021



Sophia Salomé Wahl