

Aus der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/ Saar

**Kraniale Kernspintomographie bei Kindern mit
Leukämie zum Zeitpunkt der Diagnose, im Verlauf der
Therapie und in der Nachsorge**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2019**

vorgelegt von Marvin Steve Mergen,
geb. am 24.12.1995 in Sankt Wendel

Tag der Promotion: 12.11.2019

Dekan: Prof. Dr. Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. Wolfgang Reith

Prof. Dr. Norbert Graf

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	7
1.1	<i>Das Krankheitsbild der akuten Leukämien</i>	7
1.1.1	Epidemiologie der akuten Leukämien	7
1.1.2	Pathogenese	7
1.1.3	Klinik	8
1.1.4	Diagnostik	8
1.2	<i>Therapie der akuten Leukämien</i>	8
1.2.1	Allgemein	8
1.2.2	Die Therapie der ALL	9
1.2.3	Die Therapie der AML	18
2	Zielsetzung und Fragestellung	19
3	Material und Methoden	20
4	Ergebnisse	27
4.1	<i>Grundlegende Daten</i>	27
4.2	<i>Ergebnisse zur Ventrikelweite</i>	27
4.3	<i>Ergebnisse zu intrazerebralen morphologischen Auffälligkeiten</i>	46
4.3.1	Prävalenz intrazerebraler pathomorphologischer Veränderungen	46
4.3.2	Marklagerveränderungen	52
4.3.3	Sinusvenenthrombosen	57
4.3.4	Hirnatrophie	60
4.3.5	Ischämien	68
4.4	<i>Zusammenfassung der Ergebnisse</i>	70
4.4.1	Ventrikelweite	70
4.4.2	Intrazerebrale pathomorphologische Veränderungen	70
5	Diskussion	71
5.1	<i>Literaturübersicht</i>	71
5.2	<i>Methodik</i>	82
5.3	<i>Ventrikelweite</i>	83
5.3.1	Alter, Geschlecht, Diagnose	83
5.3.2	Verlauf der Ventrikelweite unter Therapie	83
5.3.3	Risikogruppe, Rezidivstatus	84
5.3.4	ZNS-Befall, Bestrahlung	84
5.3.5	Ventrikelweite und Pathomorphologie	84

5.4	<i>Morphologische Veränderungen</i>	85
5.4.1	Alter, Geschlecht, Diagnose	85
5.4.2	Verlauf pathomorphologischer Veränderungen unter Therapie	86
5.4.3	Risikogruppe, Rezidivstatus	87
5.4.4	ZNS-Befall, Bestrahlung	87
5.5	<i>Schlussfolgerung aus den Ergebnissen</i>	88
5.6	<i>Empfehlungen zur Verhütung leukämietherapiebedingter Neurotoxizität</i>	89
6	Danksagung	91
7	Literaturverzeichnis	92
8	Abbildungsverzeichnis	98
9	Tabellenverzeichnis	100

Abstract:

Einleitung: Akute Leukämien – insbesondere die akute lymphatische Leukämie (ALL) – sind die häufigsten Krebserkrankungen im Kindesalter. Da mittels multimodaler Chemotherapie die Heilungsrate dieser Krankheit enorm erhöht wurde, sind sowohl die unmittelbaren, als auch Spätfolgen dieser Therapien zu untersuchen. In der Vergangenheit konnten bereits einige Studien zeigen, dass die Chemotherapie bei Leukämien im Kindesalter negative Auswirkungen auf die Hirngesundheit haben kann.

Ziel dieser Dissertation ist es, die Zusammenhänge zwischen chemotherapeutischer Behandlung und die in magnetresonanztomographischen Aufnahmen sichtbaren neurotoxischen Auswirkungen auf die Hirnsubstanz darzustellen.

Im Konkreten wurde untersucht, ob sich die Ventrikelweite von ALL- und AML-Patienten unter Therapie maßgeblich verändert.

Darüber hinaus wurde erforscht, welche pathomorphologischen Veränderungen die MRT-Scans aufweisen, in welchem Umfang sie auftreten und mit welcher Intensität. Im Einzelnen sind dies die Hirnatrophie, Veränderungen der weißen Substanz (auch: Marklagerveränderungen), Sinusvenenthrombosen (SVT) und Ischämien.

Ergebnisse: Die Ventrikelweite (der Abstand vom Außenrand des linken zum Außenrand des rechten Vorderhorns), nimmt im Verlauf der Therapie einer ALL/ AML zu, wobei AML-Patienten im Mittel höhere Ventrikelweiten aufweisen. Es existieren keine Altersunterschiede. Männliche Patienten haben im Schnitt größere Ventrikelweiten. Sind bei den Patienten intrazerebrale pathomorphologische Veränderungen nachzuweisen, so haben Patienten mit max. 6 Jahren größere Ventrikelweiten als ältere. High Risk-Patienten zeigen höhere Maximalwerte als Intermediate Risk – Patienten. ZNS-Befall und Bestrahlung haben keine Auswirkung auf die Ventrikelweite.

Die meisten intrazerebralen pathomorphologischen Veränderungen lassen sich im Therapiezeitraum ≥ 30 Tage bis < 365 nachweisen. Häufiger sind solche Morphologien bei Kindern ≤ 6 Jahren, High Risk Patienten und Rezidivpatienten. ALL-Patienten sind häufiger von Marklagerveränderungen betroffen als AML-Patienten. Außerdem zeigen bestrahlte Patienten solche Veränderungen häufiger. Sinusvenenthrombosen sind absolut häufiger bei der ALL. Hirnatrophien treten am häufigsten im Verlauf des ersten Therapiejahres auf, wobei hier ALL- Patienten, bestrahlte Patienten und solche ≤ 6 Jahren häufiger betroffen sind. Ischämische Ereignisse treten gehäuft innerhalb des ersten Jahres auf.

Zusammenfassung: Die erhobenen Befunde zeigen, dass eine Leukämietherapie im Kindesalter mit zahlreichen pathomorphologischen Veränderungen des Gehirns einhergehen kann. Andere Studien stellten darüber hinaus einen negativen Einfluss auf neurokognitive Fähigkeiten fest. Da durch eine immer höhere Lebenserwartung die Therapiekonsequenzen eine zunehmende Rolle spielen, leite ich aus meinen Ergebnissen und denen der Literatur folgende Empfehlungen ab: Der zeitliche Abstand zwischen intrathekalen Methotrexat-Applikationen sollte vergrößert werden, falls möglich. Eine Schädelbestrahlung sollte nur bei dringender Notwendigkeit durchgeführt werden. Bei allen Leukämiepatienten im Kindesalter sind Follow Up MRT-Scans des Gehirns während und nach Therapie indiziert.

Cranial MRI in children with leukemia at diagnosis, during treatment and in follow-up

Abstract (engl.):

Introduction: Acute leukemias – especially the acute lymphoblastic leukemia (ALL) – are the most common cancer in childhood. Due to multimodal treatment the cure rate has increased enormously, acute toxicities as well as long term sequelae of the disease and the treatment need to be examined. From former studies, reported in literature, a negative impact of treatment to brain health is well known in children with leukemia.

The goal of this thesis is to analyze the impact between treatment and neurotoxic changes in cranial MRI in children with ALL and AML.

In detail, I examined, whether ventricular width has changed significantly in children with leukemia during treatment.

Furthermore, pathomorphological features occurring in MRI were investigated including their extent and intensity. These changes include brain atrophy, changes in white matter, sinus thrombosis and ischemia.

Results: Ventricular width (the distance from the outside edge of the left to the outside edge of the right anterior horn) increases during ALL/AML-therapy, while AML- patients present higher dilatation on average. There are no differences related to age. Male patients have a larger mean ventricular width. If there are any intracerebral pathomorphological changes, patients up to 6 years show more ventricular dilatation than older ones. High risk patients display higher maximums of ventricular width than intermediate risk patients. CNS-involvement or cranial irradiation have no impact on ventricular width.

Most intracerebral pathomorphological changes occur during therapy in the period ≥ 30 days to < 365 days. These morphologies are more often seen in children ≤ 6 years, high risk patients and patients with recurrences. ALL-patients are affected more often by white matter changes than AML-patients. Moreover, irradiated patients show these changes more frequently. Sinus thrombosis occur absolutely more often in ALL-patients. Brain atrophy is found most frequently during the first year of treatment, mainly including ALL-patients, patients with cranial irradiation and those up to 6 years. Ischemic events occur most often during the first year.

Conclusion: The results show that treatment of leukemia during childhood can cause numerous pathomorphological changes in the brain. Other studies displayed a negative impact on neurocognitive functions as well. Because of a rising life expectancy, consequences of treatment play an increasing role. From my results and those of literature the following recommendations are proposed: The time course between intrathecal Methotrexate-applications should be increased if possible. Cranial irradiation should only be performed in selected patients. Follow up MRI is indicated in all children with leukemia during and after therapy.

1 Einleitung

„Akute Leukämien führen unbehandelt innerhalb weniger Wochen zum Tod“¹ (S.1221). In den letzten Jahrzehnten gab es enorme Fortschritte bei der Therapie dieser Erkrankungen, sodass sie heute bei Kindern zu über 85% geheilt werden können^{2 3}.

Diesem Erfolg liegt eine intensive multimodale Chemotherapie zugrunde, die in Form von Studien konstant weiterentwickelt wird. Da die Therapie heutzutage so erfolgreich ist, müssen Spätfolgen untersucht werden, die sowohl durch die Grunderkrankung als auch die Therapie (Chemotherapie, Bestrahlung) bedingt sind. Besonderes Augenmerk gilt es hierbei auf das zentrale Nervensystem zu legen, da die kombinierten Chemotherapien bei Leukämiebehandlung nachweislich toxische Wirkungen auf dieses ausübt^{3-5, 13-61}.

Man kann die hierdurch auftretenden Konsequenzen nun auf zweierlei Art untersuchen: Zum einen kann die Auswirkung auf die kognitiven Fähigkeiten durch neuropsychologische Tests festgestellt werden. Zum Anderen untersucht man, wie sich die Therapie morphologisch im Gehirn niederschlägt.

Letztere Methode ist Thema dieser Dissertation.

1.1 Das Krankheitsbild der akuten Leukämien

1.1.1 Epidemiologie der akuten Leukämien

Über 1/3 aller kindlichen Malignome sind Leukämien und mit ca. 30% ist die akute lymphatische Leukämie (ALL) die häufigste Krebserkrankung im Kindesalter.²

Grundsätzlich unterscheidet man zwischen chronischen und akuten Leukämien. Bei den kindlichen akuten Leukämien sind 90% lymphatisch (ALL) und 10% myeloisch (AML). 2007 – 2016 sind in Deutschland ca. 4400 Kinder an akuten lymphatischen Leukämien erkrankt. Das Verhältnis männlich zu weiblich liegt bei 1,2. Der absolute Häufigkeitsgipfel findet sich im Alter von 4-5 Jahren.⁶

1.1.2 Pathogenese

In den meisten Fällen ist die Ursache akuter Leukämien unklar. Es existieren jedoch bekannte Risikofaktoren. Dazu zählen:¹

- genetische Prädispositionssyndrome, wie z.B. Trisomie 21, Fanconi Anämie, Bloom Syndrom und andere Immundefektsyndrome
- Ionisierende Strahlen (auch therapeutische)
- Toxine, u.a. Zytostatika (Häufigkeit einer sekundären Leukämie nach M. Hodgkin-Therapie: 3-5%)
- Vorerkrankungen, wie myeloproliferative Neoplasien und myelodysplastische Syndrome.

1.1.3 Klinik

Die klassischen Symptome einer Leukämie sind Folge der Verdrängung der physiologischen Hämatopoese im Knochenmark. Typisch sind u.a. Leistungsabfall, Anämie mit Belastungsdyspnoe und Schwäche, Fieber und Blutungszeichen.

Aufgrund des Fehlens von funktionstüchtigen Granulozyten haben betroffene Patienten ein erhöhtes Risiko für bakterielle Infektionen (Pneumonie, Pyelonephritis, Enterokolitis) und Pilzinfektionen (Soor bei *Candida albicans*), welche eine Sepsis nach sich ziehen können.¹

Als Folge der Thrombozytopenie treten Zahnfleischbluten, Petechien und eine Hämatomneigung in Erscheinung. Darüber hinaus können sich bei Infiltration von Organen z.B. Leber und Milz vergrößern (Hepatosplenomegalie).¹ Viele Kinder klagen über sehr heftige Knochenschmerzen und möchten häufig getragen werden.⁷ Auch ein inspiratorischer Stridor durch Befall mediastinaler Lymphknoten oder des Thymus kann auftreten, ebenso wie es zu Lymphknotenvergrößerungen durch leukämische Infiltrate kommen kann. Bei sehr hohen Leukozytenzahlen besteht die Möglichkeit der Entwicklung eines Leukostasesyndrom.¹ Kommt es zum Befall des zentralen Nervensystems, so können Krampfanfälle, Sehstörungen und Hirndruckzeichen auftreten.⁷

Darüber hinaus besteht bei akuten Leukämien außerdem das Risiko einer Meningeosis leucaemica, welche sich in Form von Kopfschmerzen und Hirnnervenausfällen präsentieren kann.⁷ Bei Jungen besteht das Risiko einer Hodeninfiltration als extramedulläre Manifestation. Durch Einblutungen oder leukämische Infiltrate der Retina kann es ebenfalls zu Sehstörungen kommen.¹

1.1.4 Diagnostik

Zur Therapieplanung wird die akute Leukämie in verschiedene Subgruppen unterschieden. Hierzu dienen Zytochemie, Immunphänotypisierung, Zyto - und Molekulargenetik. Ergänzend dazu verwendet man Sonografie, CT, MRT und Liquorpunktion zur Beurteilung von Organmanifestationen.¹

1.2 Therapie der akuten Leukämien

1.2.1 Allgemein

Die Leukämiebehandlung umfasst hauptsächlich eine intensive Chemotherapie. In seltenen Fällen werden Schädelbestrahlung und Stammzelltransplantationen durchgeführt.

Bei den verschiedenen akuten Leukämien, die in dieser Arbeit betrachtet werden, gibt es seit 1970 Studienprotokolle, nach denen alle Patienten in Deutschland einheitlich behandelt werden. Die Therapie gliedert sich in eine Induktions-, Konsolidierungs - und Erhaltungstherapie.

1. Induktionstherapie

Das Ziel der Induktionsphase ist das Erreichen einer vollständigen Remission.

Dazu wird das Wachstum der leukämischen Population verhindert und die Blastenzahl durch eine kombinierte Chemotherapie unter die Nachweisgrenze gesenkt. Hierbei wird jedoch auch die physiologische Hämatopoese gehemmt. Aufgrund der Knochenmarkaplasie muss in dieser Phase auf eine entsprechende Infektionsprophylaxe geachtet werden. Die Induktionsphase umfasst zumeist 2 intensive Zyklen.¹

2. Konsolidierungstherapie

Ziel dieser Phase ist die Stabilisierung der zuvor erreichten Remission. Nach Erholung des Patienten von der Induktionstherapie kommen hier nicht kreuzresistente Chemotherapeutika in 2-3 Zyklen zum Einsatz um die Blastenzahl weiter zu senken.¹

3. Erhaltungstherapie

Bei der Erhaltungstherapie ist das Ziel die Verhinderung eines Rezidivs. Hierzu wird nach Ende der Konsolidierungsphase bei der ALL und der AML für 1-2 Jahre eine milde Chemotherapie fortgesetzt.¹

Diese Protokolle sind für ALL und AML unterschiedlich. In den Kapiteln 1.2.2 und 1.2.3 werden kurz die Therapien in Schemata zusammengefasst. Hieraus ist erkenntlich, welche Chemotherapeutika bei den jeweiligen Erkrankungen zum Einsatz kommen.

4. Rezidivtherapie

Trotz herausragender Fortschritte in der onkologischen Therapie kommt es immer noch zu Rezidiven. Der Behandlungsplan in einem solchen Fall hängt vom Allgemeinzustand des Patienten, dem Zeitpunkt und Ort des Rezidivs, dem Leukämiesubtyp, der Leukämiezellmasse und der zuvor erhaltenen Therapie ab.

Neben der antileukämischen Therapie ist eine adäquate Supportivtherapie notwendig.

Bei wenigen Patienten muss zum Erhalt einer Remission eine Stammzelltransplantation durchgeführt werden.

1.2.2 Die Therapie der ALL

Die Therapie der ALL wird risikostratifiziert durchgeführt. Hierbei spielen Immunologie, Molekulargenetik und das Ansprechen auf die durchgeführte Therapie neben den klinischen Faktoren, wie Alter, Leukämiezellmasse und extramedullärer Befall, die wichtigste Rolle. Die Behandlung ist immer eine Polychemotherapie mit unterschiedlichen Medikamenten. Das initiale Ansprechen auf Prednison kann frühzeitig die Patienten abgrenzen, die für die Hochrisikotherapie qualifiziert sind. Wesentlich im Verlauf der Behandlung ist der Nachweis der minimalen Resterkrankung, die sog. Minimal Residual Disease (kurz: MRD), welche die residuelle Blastenzahl im Knochenmark quantifiziert und mittels PCR bestimmt wird.

Ein hoher MRD-Wert nach Frühkonsolidation oder ein MRD-Anstieg unter Therapie spricht für eine schlechte Prognose und kann dazu beitragen, die Indikation zur Stammzelltransplantation zu stellen.

Aufgrund der Kenntnis, dass Leukämien auch zu einem Rückfall im zentralen Nervensystem führen, wurde frühzeitig von Herrn Pinkel eine prophylaktische Behandlung des ZNS durch Schädelbestrahlung eingeführt.⁸ Aufgrund der Spätfolgen wird diese heute weitgehend durch die intrathekale Gabe von Methotrexat ersetzt.⁴ Bei Patienten mit initialem ZNS-Befall ist eine intensivierete Behandlung mit intrathekalem Methotrexat sowie eine Schädelbestrahlung notwendig.

Bei bestimmten Formen der ALL können heute auch zielgerichtete Therapien mit monoklonalen Antikörpern, wie Rituximab und Blinatumomab angewandt werden.⁹ Neue Therapieformen sind BiTE-Antikörper (von engl. Bi-specific T-cell engagers), welche eine direkte Verbindung von Lymphozyten und Tumorzellen schaffen um so eine stärkere Immunantwort zu induzieren. Der vor kurzem zugelassene Antikörper Blinatumomab (Blinicyto) sorgte bei 70% der behandelten rezidivierten/refraktären Patienten für eine komplette oder fast komplette Remission und eine mittlere Überlebenszeit von ca. 10 Monaten.¹

In einer Rezidivsituation kann außerdem in Einzelfällen auf neue Ansätze zurückgegriffen werden, wie die CAR-T-Zellen oder Tyrosinkinase-Inhibitoren. Diese Therapien sind Gegenstand aktueller Forschung.

Supportivtherapie:

Zur Eindämmung des sog. Tumolyse-syndroms (Organschädigung durch bei massivem Zerfall von Tumorzellen freigesetzten Stoffen, wie Harnsäure, Kalium etc.), müssen auf Elektrolytentgleisung und Kreatininanstieg geachtet und frühzeitig prophylaktische Maßnahmen eingeleitet werden. Eine suffiziente Infektionsprophylaxe ist wesentlicher Bestandteil der Supportivbehandlung, welche auch die Transfusion von Erythrozyten und Thrombozyten beinhaltet.¹

Durch kontrollierte intensive Studien konnte die Lebenserwartung von Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie deutlich auf über 90% gesteigert werden.²

Die bei Patienten dieser Dissertation am häufigsten zum Einsatz kommenden Therapiestudien zur Behandlung der akuten lymphatischen Leukämie waren

AIEOP-BFM ALL 2009 (47%) und **ALL-BFM 2000** (27%).

Bei Behandlung der akuten myeloischen Leukämie wurde am häufigsten nach dem Schema der Studie **AML-BFM 2004** (9,4%) behandelt.

Eine detaillierte Übersicht der verschiedenen Therapiestudien:

Anteil der Therapiestudien
(Anzahl Patienten + MRTs)

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente	Anzahl der MRTs
Gültig	AIEOP-BFM ALL 2009	41	42,7	42,7	42,7	63
	ALL REZ 2002	1	1,0	1,0	43,8	3
	ALL-BFM 2000	26	27,1	27,1	70,8	57
	ALL/ EsPhALL	3	3,1	3,1	74,0	7
	AML-BFM 2004	9	9,4	9,4	83,3	13
	AML-BFM 2012	4	4,2	4,2	87,5	6
	AML-BFM 2012 / EsPhall	6	6,3	6,3	93,8	8
	CML-päd	1	1,0	1,0	94,8	3
	GPOH-ML-DS 2006	1	1,0	1,0	95,8	1
	INTERFANT06	2	2,1	2,1	97,9	3
	IntReALL SR 2010	2	2,1	2,1	100,0	7
	Gesamt	96	100,0	100,0		171

Tabelle 1: Übersicht Therapiestudien

Das Therapieschema der AIEOP-BFM ALL 2009 - Studie gliedert sich folgendermaßen: ¹⁰

AIEOP-BFM ALL 2009

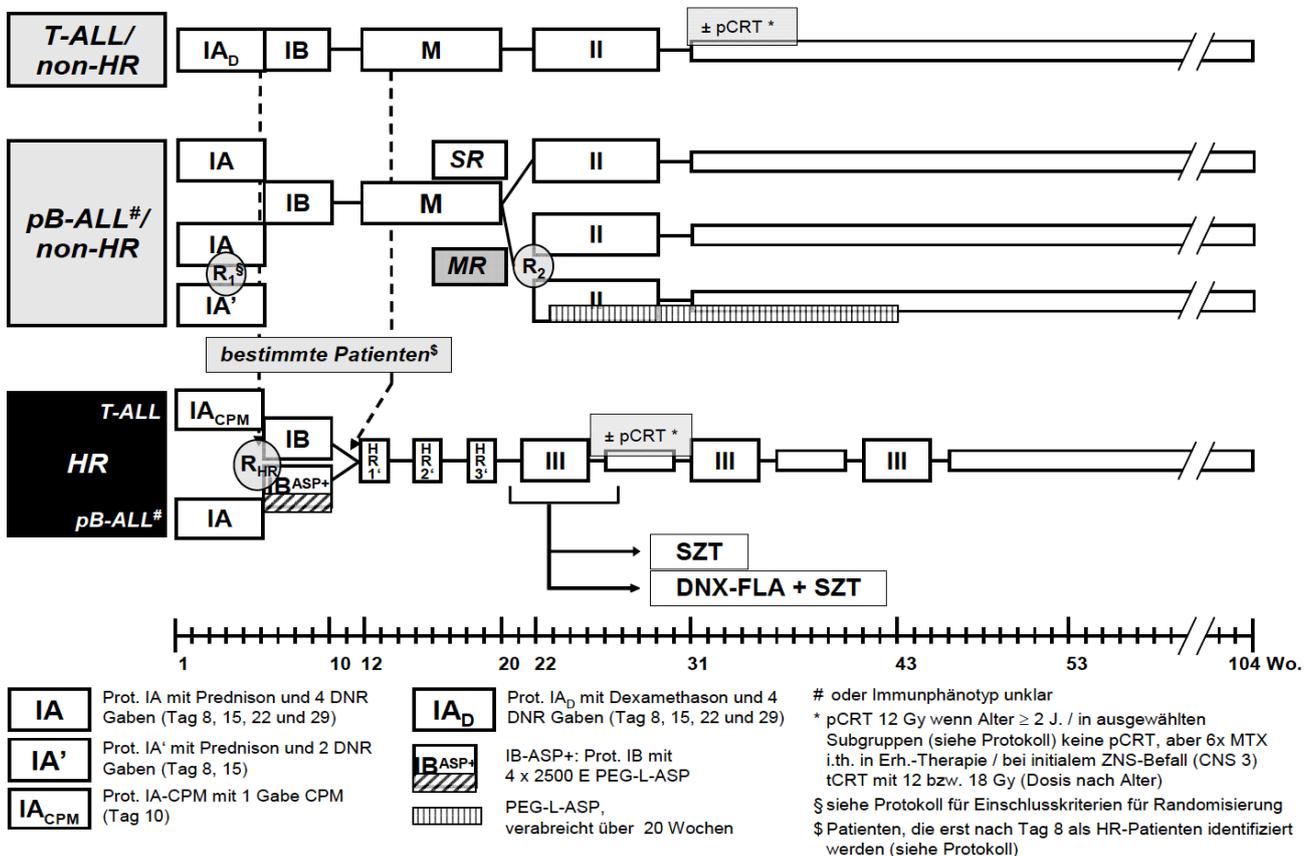


Abbildung 1: AIEOP-BFM ALL 2009 – Therapieübersicht ¹⁰

Behandlung der T-ALL (non-HR = kein Hochrisiko-Typ):

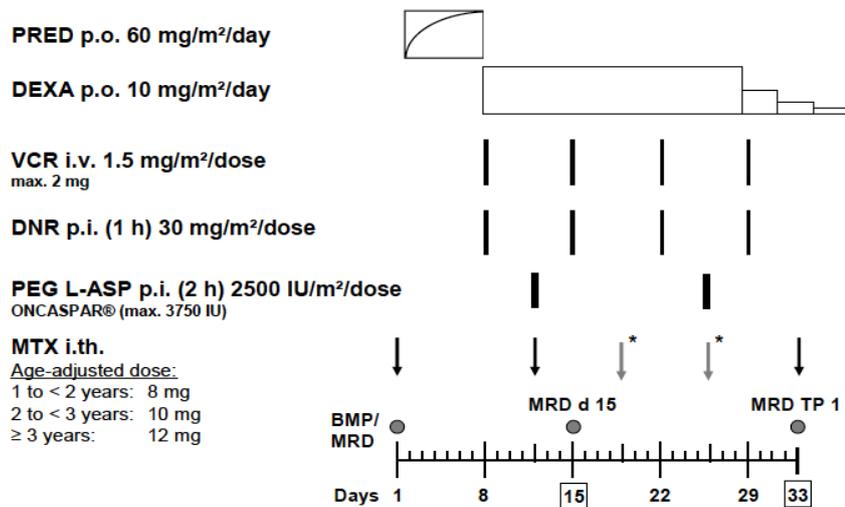
Die **Induktionstherapie** beginnt mit dem Protokoll **IA_D** ¹⁰ (S.50).

Dieses umfasst nach einer 8-tägigen Phase Prednisolon p.o. (60mg/m²/Einzeldosis [ED]) über 25 Tage die Gabe von Dexamethason p.o. (10mg/m²/ED).

An Tag 8, 15, 22 und 29 wird dem Patienten 1,5mg/m²/ED Vincristin, sowie 30mg/m²/ED Daunorubicin i.v. verabreicht.

Das intrathekale Methotrexat wird je nach Alter (1-<2J.: 8mg, 2-<3J.:10mg, und ab 3J. 12mg) an Tag 1,12, 33 und bei ZNS-Befall ebenfalls an Tag 19 und 26 appliziert. Unterstützend erfolgt eine Therapie mit PEG-L-ASP (Asparaginase) in einer Dosis von 2500E/m²/ED an Tag 12 und 26.

Protocol IA_D for T-ALL/PGR Protocol IA with dexamethasone

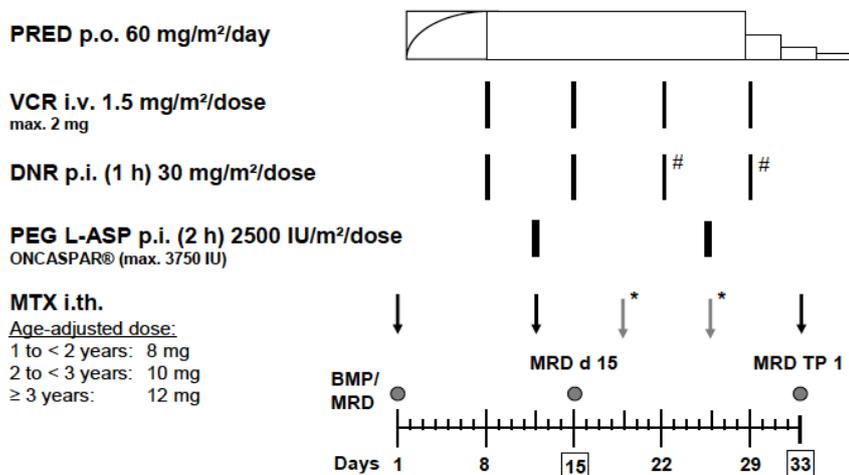


*additional i.th. MTX on days 19 and 26 if CNS-positive (CNS 3) or presence of blasts in initial cytospin (CNS 2)

Abbildung 2: AIEOP BFM-ALL 2009, Prot. IA_D

Die pB-ALL bzw. ALLs mit unklarem Immunphänotyp /non-HR werden nach demselben Schema behandelt mit dem Unterschied, dass in der Induktionsphase statt Protokoll IA_D, Protokoll IA/IA' verwandt wird. Dies bedeutet den vollständigen Ersatz von Dexamethason mit Prednison, sowie bei IA' nur die Gabe der ersten 2 Dosen Daunorubicin, statt der 4 in Protokoll IA. ¹⁰ (S.50)

Protocol IA/IA' for pB-ALL Protocol IA with prednisone and 4 (IA) or 2 (IA') doses daunorubicin



omitted in patients randomized (R₁) to the experimental arm

*additional i.th. MTX on days 19 and 26 if CNS-positive (CNS 3) or presence of blasts in initial cytospin (CNS 2)

Abbildung 3: AIEOP BFM-ALL 2009, Prot. IA/IA'

Den zweiten Zyklus Chemotherapie beschreibt Protokoll **IB**¹⁰ (S.51).

Dieses setzt sich zusammen aus:

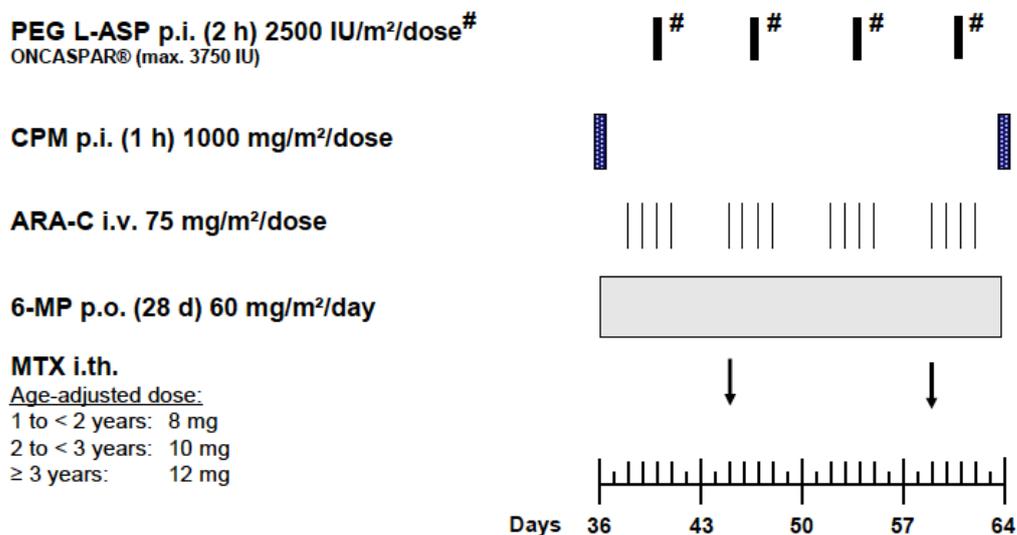
Cyclophosphamid (CPM) p.i. (1h) mit einer Einzeldosis von 1000mg/m² an Tag 36 und 64.

Cytarabin (ARA-C) i.v. 75mg/m²/ED an jeweils vier aufeinander folgenden Tagen beginnend an Tag 38,45,52 und 59

Mercaptopurin (6-MP) p.o. täglich in einer Dosis von 60mg/m²

Methotrexat (MTX) i.th. nach dem Dosierungsschema in Protokoll IA an Tag 45 und 59

Protocol IB / IB-ASP+



[#] only in HR patients randomized (R_{HR}) to the experimental arm

Abbildung 4: AIEOP BFM-ALL 2009, Prot. IB

Anschließend folgt die Konsolidierungstherapie nach Protokoll M¹⁰ (S.57).

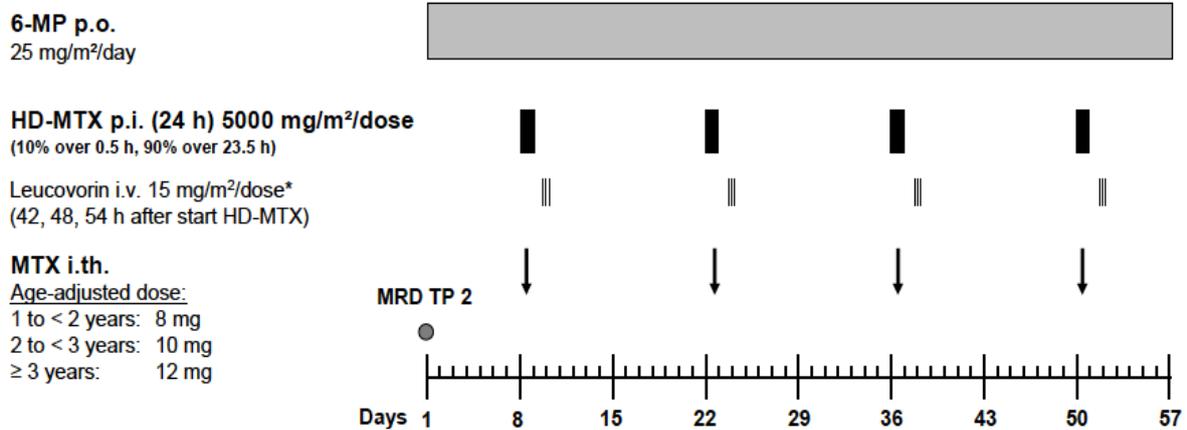
Hier werden täglich abends 25mg/m² 6-MP über 56 Tage verabreicht.

Der Patient erhält hochdosiertes MTX p.i. über 24h in einer Dosierung von 5000mg/m² an Tag 8, 22, 36 und 50, sowie die intrathekalen Dosen an denselben Tagen.

Zur Folsäuresubstitution werden jeweils 3 Tage nach jeder MTX-Infusion LCV-Rescue mit 15mg/m² infundiert.

Vor Beginn des Protokoll M wird die MRD- Last überwacht um eine eventuelle Stratifizierung in die Hochrisikogruppe mit folgender Stammzelltransplantation abzuwägen.

Protocol M



* Leucovorin i.v. 7.5 mg/m²/dose (42, 48, 54 h after start HD-MTX) if levo-product is used
Adjustment of leucovorin dose according to MTX serum levels

Abbildung 5: AIEOP BFM-ALL 2009, Prot. M

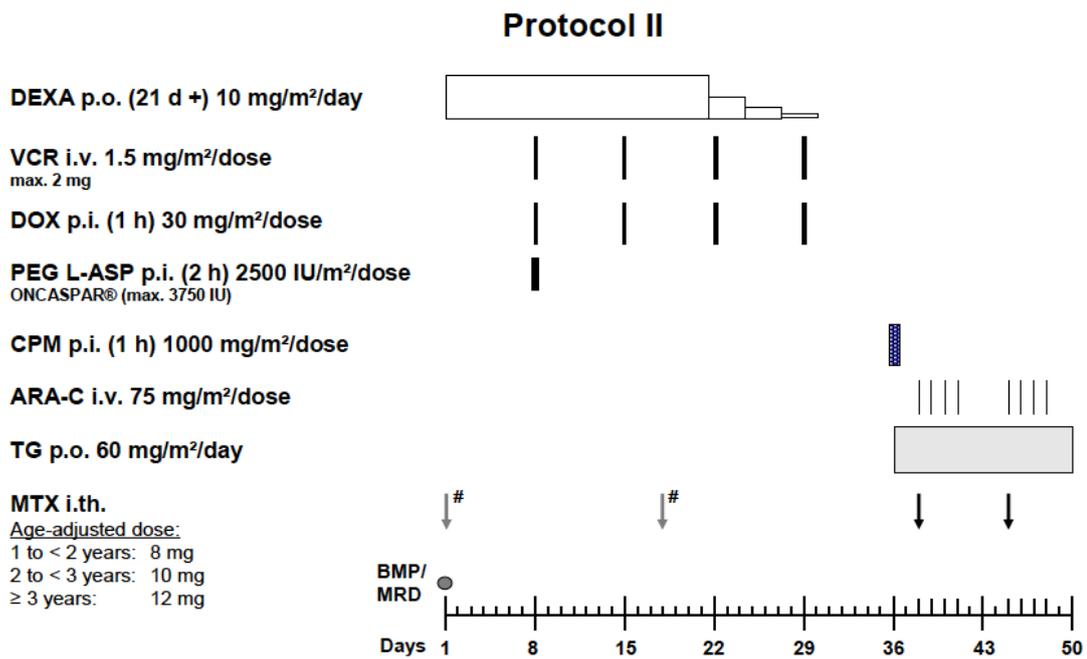
Hierauf folgen Protokoll **IIA** und **B**¹⁰ (S.59).

Protokoll IIA umfasst eine p.o. oder i.v.-Gabe von Dexamethason 10mg/m² pro Tag über 3 Wochen mit anschließender Ausschleichung.

Vincristin wird i.v. an Tag 8,15, 22 und 29 mit einer Dosis von 1,5mg/m² gegeben.

An selbigen Tagen erhält der Patient Doxorubicin also Kurzinfusion (30mg/m²).

PEG-L-ASP als Einzelinfusion wird an Tag 8 mit 2500 E/m² appliziert, sowie an Tag 1 und 18 bei initialem ZNS-Befall (CNS3) intrathekales altersabhängig dosiertes MTX.



#additional i.th. MTX on day 1 and 18 in CNS-positive (CNS 3) patients.

Abbildung 6: AIEOP BFM-ALL 2009, Prot. II

Protokoll **II B** beinhaltet:

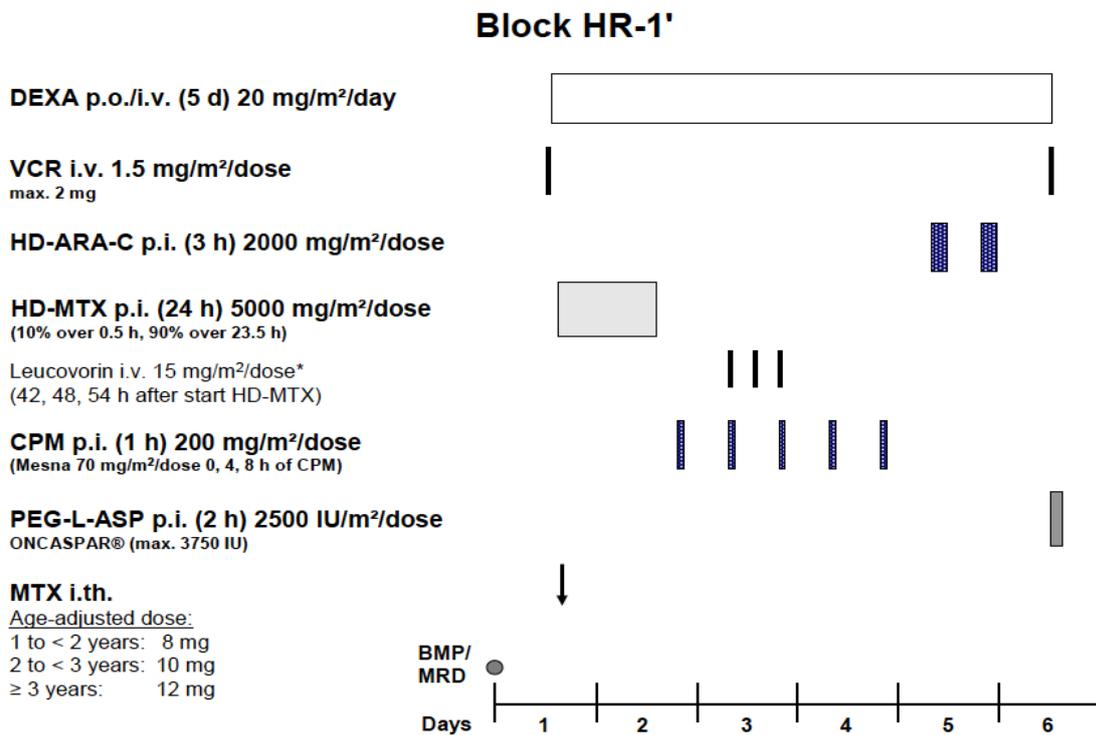
- CPM p.i. (1h) : 1000mg/m²/ED an Tag 36
- ARA-C i.v. 75mg/m²/ED an Tag 38-41 und 44-47
- Tioguanin (TG) p.o. über 14 Tage
- MTX i.th. altersabhängig dosiert an Tag 38 und 45

Hiernach erfolgt die Erhaltungstherapie mit Purinethol und MTX. Eine prophylaktische kraniale Radiotherapie ist bei initialem ZNS-Befall und der T-ALL notwendig.

Der **Hochrisikotyp** der T-ALL wird induktiv mit Prot. IA unter einer zusätzlichen Gabe von CPM an Tag 10 behandelt, während die pB-ALL-HR das übliche Prot. IA erhält.

Beide Gruppen werden anschließend mit Prot. IB mit eventueller Gabe von zusätzlichem PEG-L-ASP (4x2500E) behandelt und ab Woche 10 nach Prot. HR1, 2, 3. Anschließend wird Protokoll III angewandt, gefolgt von einer Stammzelltransplantation.

Beispielhaft hier das Protokoll **HR I**¹⁰ (S.64)



* Leucovorin i.v. 7.5 mg/m²/dose (42, 48, 54 h after start HD-MTX) if levo-product is used

Abbildung 7: AIEOP BFM-ALL 2009, Prot. HR1'

1.2.3 Die Therapie der AML

Die in dieser Studie eingeschlossenen **AML**-Patienten sind zu 53% nach der AML-BFM 2004 - Studie behandelt worden. Hier eine Übersicht der Therapieplanung:

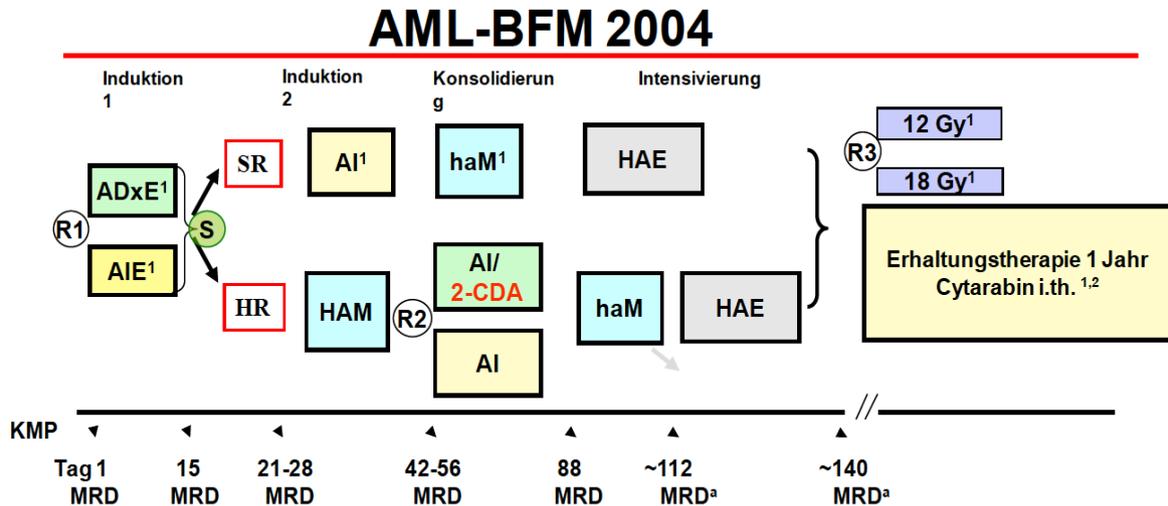


Abbildung 3: Therapieschema AML-BFM 2004

Abbildung 8: AML-BFM 2004, Therapieübersicht

Sonderfall AML-M3:

Durch Gabe von ATRA (All-trans-Retinsäure), ein Derivat von Vitamin A, konnte gezeigt werden, dass es damit zu einer Differenzierung der Promyelozytenleukämiezellen bis zu reifen Granulozyten kommt. ¹¹

Auch Arsentrioxid zeigt gute Wirksamkeit bei dieser Form der AML. ¹²

Ziel aktueller Forschung ist es, für jeden Typ der Leukämie solch gezielte Therapien zu entwickeln.

2 Zielsetzung und Fragestellung

In der Literatur existiert bereits eine Reihe von Kasuistiken und Studien zur Neurotoxizität von Kindern mit akuten Leukämien im Rahmen der Grunderkrankungen und / oder der durchgeführten Behandlung. Die in der Vergangenheit erhobenen Studienergebnisse haben die hier untersuchte Fragestellung bedingt. Diese Dissertation überprüft die Ergebnisse dieser Kasuistiken/ Studien an einem größeren Patientenkollektiv. Meine Ergebnisse werden entsprechend im Vergleich diskutiert.

Ziel dieser Dissertation ist es, die Zusammenhänge zwischen chemotherapeutischer Behandlung und die in magnetresonanztomographischen Aufnahmen sichtbaren neurotoxischen Auswirkungen auf die Hirnsubstanz darzustellen.

Im Konkreten wurde untersucht, ob sich die Ventrikelweite von ALL- und AML-Patienten unter Therapie maßgeblich verändert.

Darüber hinaus wurde erforscht, welche pathomorphologischen Veränderungen die MRT-Scans aufweisen, in welchem Umfang sie auftraten und mit welcher Intensität.

Im Einzelnen umfasst dies die Hirnatrophie, Veränderungen der weißen Substanz (auch: Marklagerveränderungen), Sinusvenenthrombosen und Ischämien.

3 Material und Methoden

Die Grundlage dieser Dissertation bietet eine Gruppe von Patienten, die nach folgenden Kriterien ausgewählt wurden:

- Patienten der Kinderonkologischen Station an der Universitätsklinik des Saarlandes, Homburg
- Datum der Erstdiagnose: 2007 – 2017
- Diagnosen: ALL / AML
- Mindestens eine MRT - Untersuchung des Schädels während der Behandlung der Grunderkrankung

Insgesamt wurden im oben genannten Zeitraum 102 Patienten diagnostiziert. Davon erhielten **96 Patienten** mindestens einen MRT-Scan des Gehirns, dies entspricht einem Anteil von 94%. 52 Patienten waren (54%) männlich und 44 (46%) weiblich.

Es handelt sich insgesamt um 171 MRT Scans des Gehirns, wobei 52% der Patienten nur eine MRT- Untersuchungen hatten, 29% hatten zwei, 7% drei und 12% vier.

Die Nachbeobachtungszeit ist in Abbildung 9 dargestellt und beträgt im Mittel 6,83 Jahre.

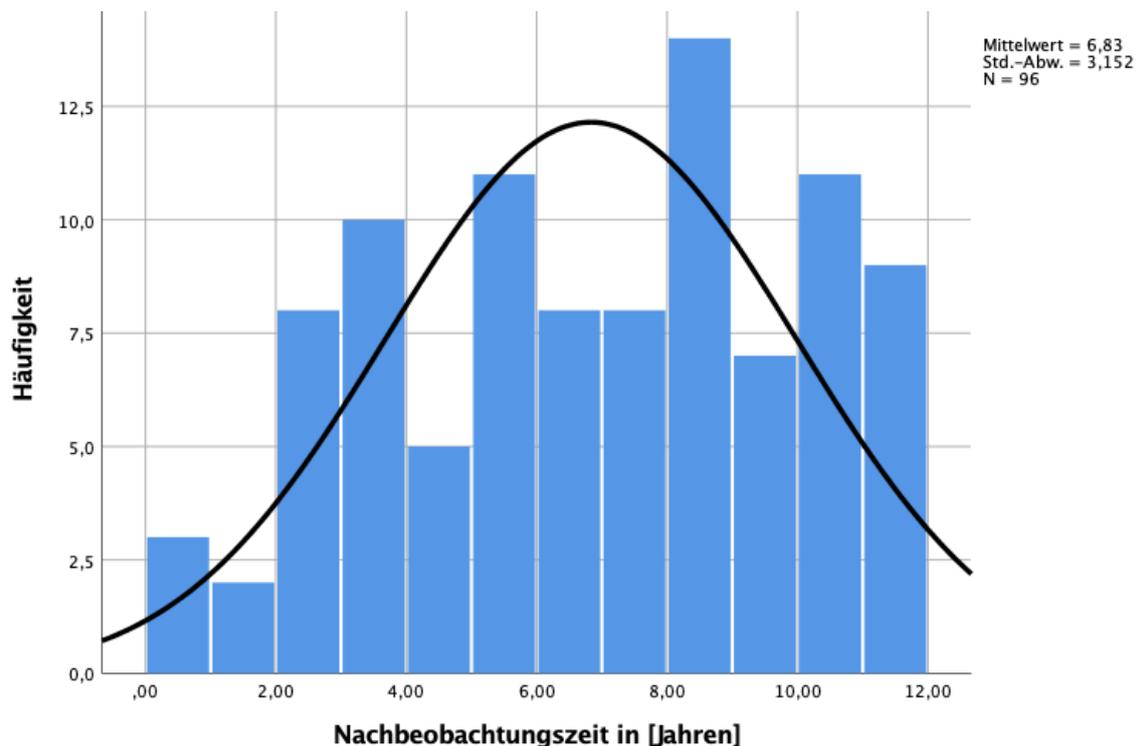


Abbildung 9: Histogramm – Nachbeobachtungszeit

Es fanden 86 MRTs in den ersten 30 Tagen nach Erstdiagnose der Krankheit statt, 45 MRTs im Zeitraum ≥ 30 Tage & < 365 Tage und 40 MRTs nach ≥ 365 Tagen statt.

Wir wählten diese Zeiträume, da diese einen bestimmten Therapieblock mit den dazugehörigen charakteristischen Chemotherapeutika widerspiegeln. So erhalten alle Patienten in den ersten 30 Tagen eine Induktions-, hiernach bis zum Abschluss der ersten 6 Monate eine Konsolidierungs- und von da an eine Erhaltungstherapie.

Die Untersuchungen ab dem zweiten Jahr der Behandlung wurden gesondert betrachtet, da die Patienten in diesem Zeitraum nur noch eine Erhaltungstherapie ohne neurotoxische Medikamente erhalten.

50 der 96 Patienten bekamen lediglich eine MRT-Untersuchung des Gehirns. Im Mittel wurden 1,78 MRTs pro Patient durchgeführt. 11 Patienten erhielten 4 MRTs im Verlauf der Erkrankung. 67 Patienten hatten innerhalb der ersten 30 Tage mindestens 1 cMRT.

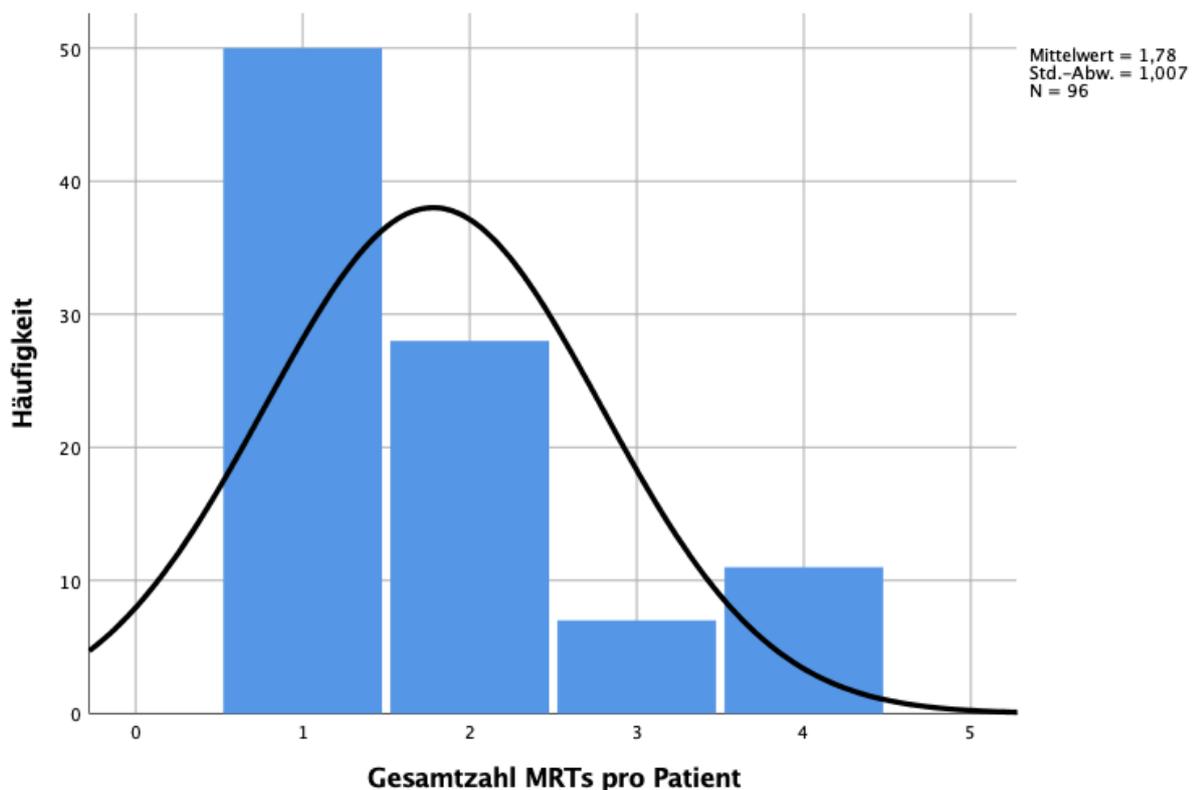


Abbildung 10: Histogramm Gesamtzahl MRTs pro Patient

Der erste Schritt bestand darin, alle verfügbaren MRT- Untersuchungen des Schädels dieser Patienten auf die oben genannten Morphologien zu untersuchen und die Messungen der Ventrikelweiten und Temporalhörner vorzunehmen.

Der Fokus meiner Untersuchungen lag auf den axialen Bildern in T2 und FLAIR- Wichtung. Es wurde auf pathomorphologische Korrelate, wie Marklagerveränderungen in der weißen Substanz, ischämische Ereignisse, Sinusvenenthrombosen, und Hirnatrophien geachtet.

Darüber hinaus wurden die Ventrikelweiten der Vorderhörner - von Außenrand zu Außenrand - und Temporalhörner - einseitig - gemessen.

All diese Daten wurden in eine Numbers-Tabelle übertragen und von dort in SPSS Version 25, 64bit, zur weiteren Auswertung importiert.

Klinische Daten wie Risikogruppe, Rezidivstatus, ZNS-Befall, Bestrahlungsstatus und Stammzelltransplantationsstatus wurden aus den entsprechenden Krankenakten gewonnen. In den folgenden Tabellen (Tabelle 2) sind die Häufigkeiten der klinischen Parameter mit der Diagnose zusammengefasst.

Zur Auswertung wurden alle gewonnenen Daten anonymisiert. Somit wurde den Kriterien des Datenschutzes entsprochen. Aufgrund der Anonymität der retrospektiven Daten konnte auf ein Ethikvotum verzichtet werden.

Diagnose allg. * SZT Kreuztabelle

Anzahl		SZT		Gesamt
		nein	ja	
Diagnose allg.	ALL	63	15	78
	AML	14	3	17
	AML, ALL	0	1	1
Gesamt		77	19	96

Diagnose allg. * Risikogruppe Kreuztabelle

Anzahl		Risikogruppe		Gesamt
		IR	HR	
Diagnose allg.	ALL	59	19	78
	AML	11	6	17
	AML, ALL	0	1	1
Gesamt		70	26	96

Diagnose allg. * ZNS-Befall Kreuztabelle

Anzahl		ZNS-Befall		Gesamt
		negativ	positiv	
Diagnose allg.	ALL	72	6	78
	AML	16	1	17
	AML, ALL	1	0	1
Gesamt		89	7	96

Diagnose allg. * Rezidiv Kreuztabelle

Anzahl		Rezidiv		Gesamt
		nein	ja	
Diagnose allg.	ALL	64	14	78
	AML	13	4	17
	AML, ALL	0	1	1
Gesamt		77	19	96

Diagnose allg. * Bestrahlung Kreuztabelle

Anzahl		Bestrahlung		Gesamt
		nein	ja	
Diagnose allg.	ALL	72	6	78
	AML	15	2	17
	AML, ALL	1	0	1
Gesamt		88	8	96

Tabelle 2: Kreuztabellen zu Stammzelltransplantation, Risikogruppe, ZNS-Befall, Rezidiv, und Bestrahlung

Da bei einer Patientin sowohl AML als auch ALL vorlagen, ist diese in den krankheitsspezifischen Grafiken nicht berücksichtigt.

Zur Verifizierung der intra- und interobservativen Variabilität wurden die Ventrikelweiten von 10 randomisierten Patienten insgesamt sechs Mal zu unterschiedlichen Zeitpunkten sowohl von mir selbst, als auch von einem erfahrenen Neuroradiologen gemessen.

Tabelle 3 und 4, sowie Abbildung 11 und 12 zeigen die dabei aufgetretenen Varianzen.

	Varianz Ventrikelweite – erfahrener Neuroradiologe	Varianz Ventrikelweite – eigene Untersuchung
Mittelwert	,2313	,0737
N	10	10
Std.-Abweichung	,21369	,08493

Tabelle 3: Mittelwerte der Varianz der Ventrikelweite-Messung

	Varianz Temporalhornweite - erfahrener Neuroradiologe	Varianz Temporalhornweite - eigene Untersuchung
Mittelwert	,1247	,2587
N	10	10
Std.-Abweichung	,11770	,42053

Tabelle 4: Mittelwerte der Varianz der Temporalhorn-Messung

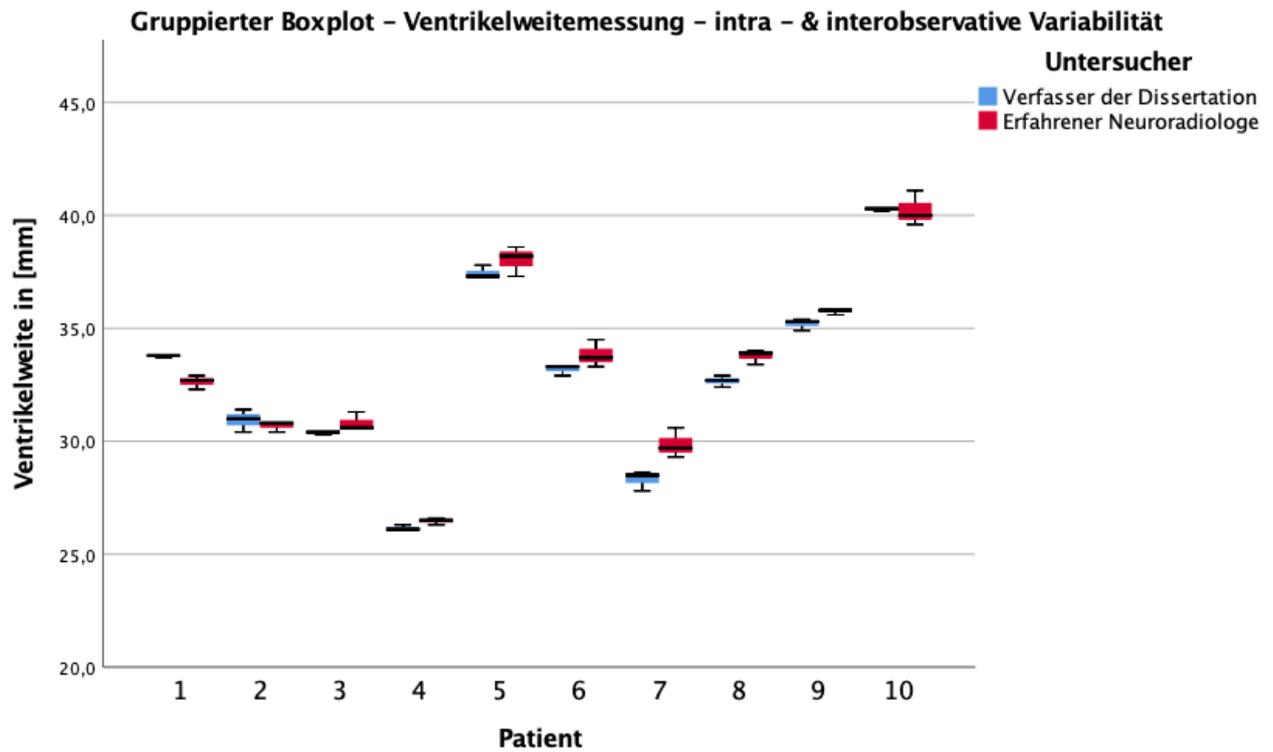


Abbildung 11: Boxplot- Ventrikelweitemessung – intra- & interobservative Variabilität

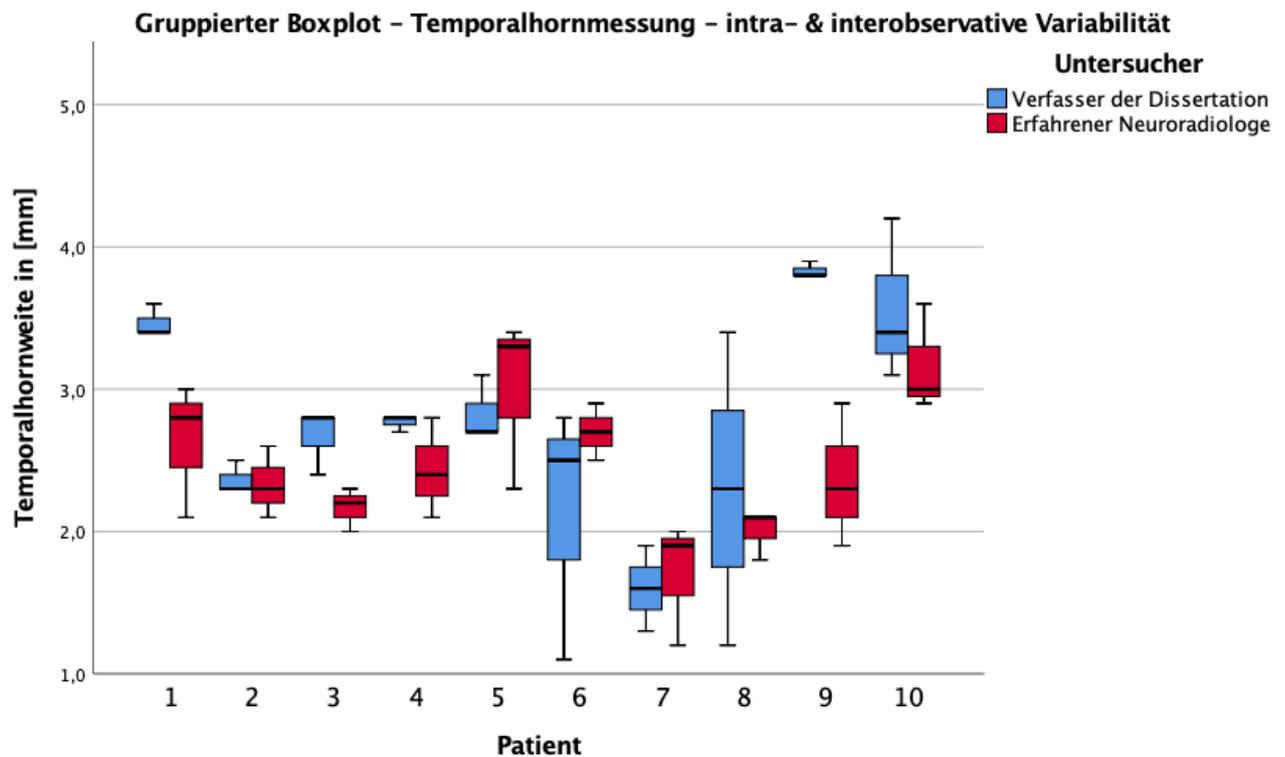


Abbildung 12: Boxplot- Ventrikelweitemessung – intra- & interobservative Variabilität

Da eine signifikante Korrelation zwischen der Ventrikelweite der Vorderhörner und der Weite der Temporalhörner vorliegt und eine deutlich höhere Streubreite bei der Messung der Weite der Temporalhörner zu verzeichnen ist, wurde im Ergebnisteil nur die Ventrikelweite der Vorderhörner berücksichtigt.

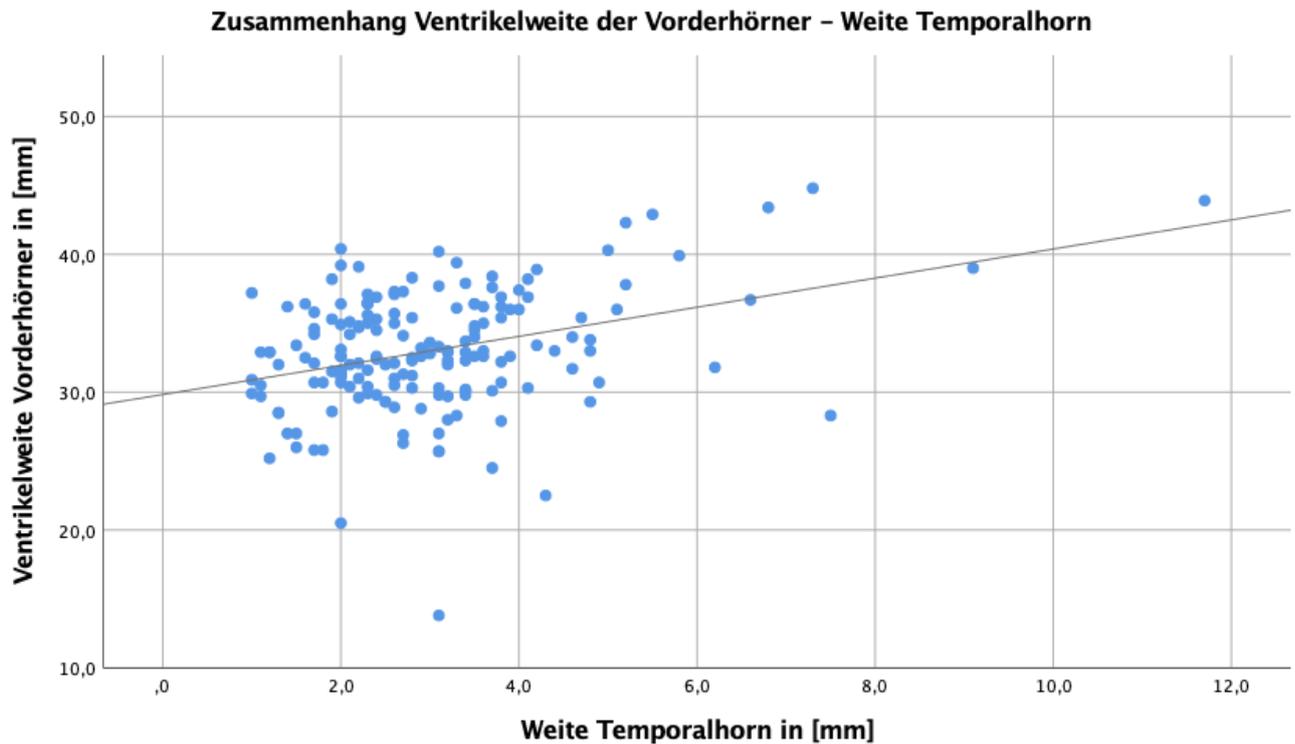


Abbildung 13: Streudiagramm- Ventrikelweite Vorderhörner- Weite Temporalhorn

	Mittelwert	Std.- Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz		T	df	Sig. (2- seitig)
				Untere	Obere			
Ventrikelweite Vorderhörner in mm - Weite Temporalhorn in mm	29,9994	4,0667	,3110	29,3855	30,6133	96,465	170	,000

Tabelle 5: t-test Korrelation Ventrikelweite Vorderhörner – Weite

Zur Erstellung der Statistiken nutzte ich „IBM SPSS Statistics“, Version 25, 64bit. für Mac. Es wurden sowohl deskriptive Analysen durchgeführt, als auch vergleichende Statistiken. Hierzu wurden t-Tests für verbundene und unverbundene Stichprobe benutzt, wobei ein p-Wert $<0,05$ als signifikant definiert wurde. Grafische Darstellungen erfolgten als Streudiagramme, Boxplots, Balkendiagramme und Liniendiagramme.

4 Ergebnisse

4.1 Grundlegende Daten

Von allen untersuchten Patienten dieser Dissertation hatten 78 (81,3%) die Diagnose ALL und 17 (17,7%) die Diagnose AML.

Es lagen 146 MRTs von ALL-Patienten und 24 MRTs von AML-Patienten vor, sowie ein MRT von der biphänotypischen Erkrankung.

4.2 Ergebnisse zur Ventrikelweite

Ich beobachtete, dass der Mittelwert der Ventrikelweite im Verlauf der Therapie zunimmt:

Statistik bei gepaarten Stichproben

Zeitpunkt		Mittelwert	N	Std.- Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
<30 Tage	Zeitpunkt	1,0000	86	,00000	,00000
	Ventrikelweite Vorderhorn in mm	32,555	86	4,4587	,4808
>=30 & <365 Tage	Zeitpunkt	2,0000	44	,00000	,00000
	Ventrikelweite Vorderhorn in mm	32,623	44	4,8028	,7240
>=365 Tage	Zeitpunkt	3,0000	38	,00000	,00000
	Ventrikelweite Vorderhorn in mm	34,579	38	3,3492	,5433

Tabelle 6: Ventrikelweite- Mittelwerte im Zeitverlauf

Schaut man sich die Ventrikelweiten gruppiert nach Diagnose im zeitlichen Verlauf als Streudiagramm an, so lässt sich mit Hilfe einer Regressionsanalyse feststellen, dass die Ventrikelweite im Verlauf der Therapie ansteigt. Es fällt außerdem auf, dass die meisten MRT-Untersuchungen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose stattfanden.

Darüber hinaus lässt sich sagen, dass bei der Diagnose ALL häufiger Extremwerte auftreten, wobei hier auch deutlich mehr MRTs vorlagen (146 zu 24 bei AML).

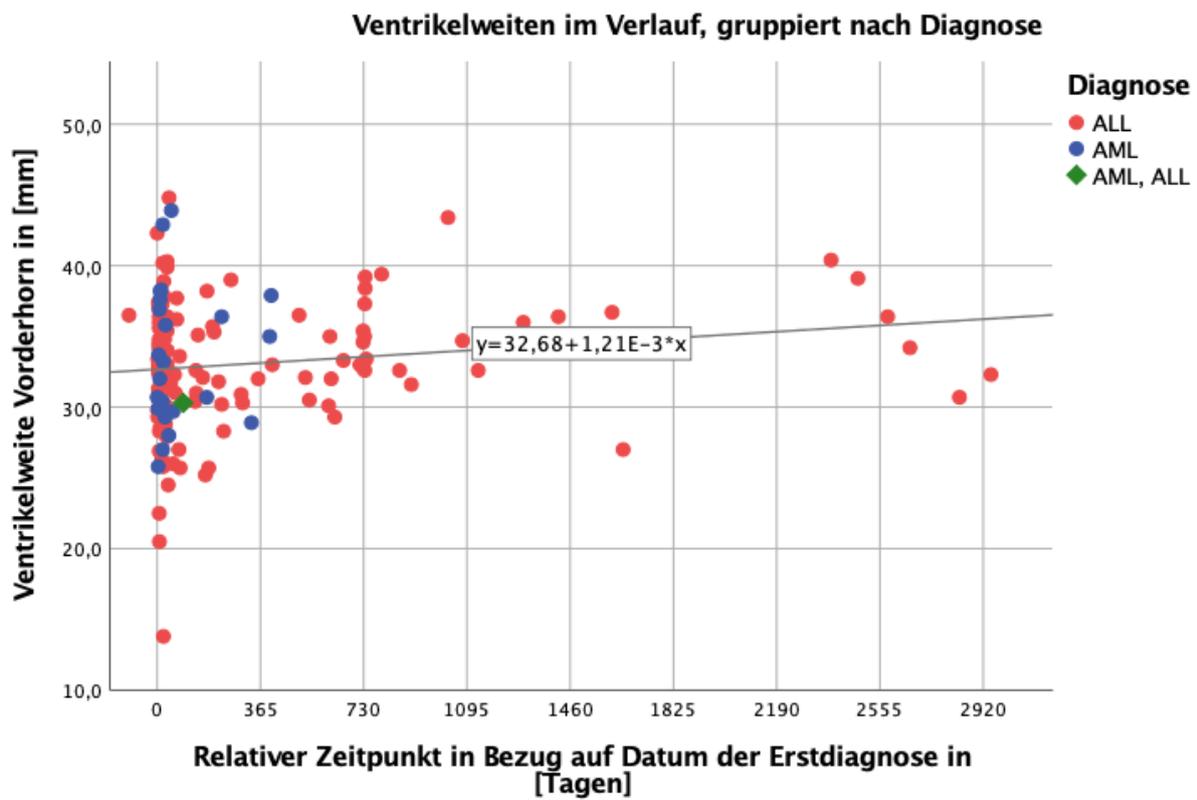


Abbildung 14: Streudiagramm- Ventrikelweite im Verlauf, gruppiert nach Diagnose

Im Mittel besitzen AML - Patienten eine höhere Ventrikelweite als ALL-Patienten.

Diagnose	Mittelwert	N	Std.-Abweichung
ALL	32,988	146	4,2893
AML	33,417	24	4,8656
AML, ALL	30,300	1	.
Insgesamt	33,032	171	4,3546

Tabelle 7: Mittelwerte Ventrikelweite, gruppiert nach Diagnose

Um einen Überblick im Rahmen der einzelnen Diagnosen zu bekommen, fertigte ich obiges Streudiagramm (Abb. 14) jeweils noch einmal getrennt für ALL und AML an.

In der Grafik zur ALL erkennt man eine große Spannweite von 13,8 - 44,8mm verteilt über den gesamten Zeitraum. Anhand der Regressionsanalyse, kann man auch hier eine steigende Tendenz im Zeitverlauf nachweisen.

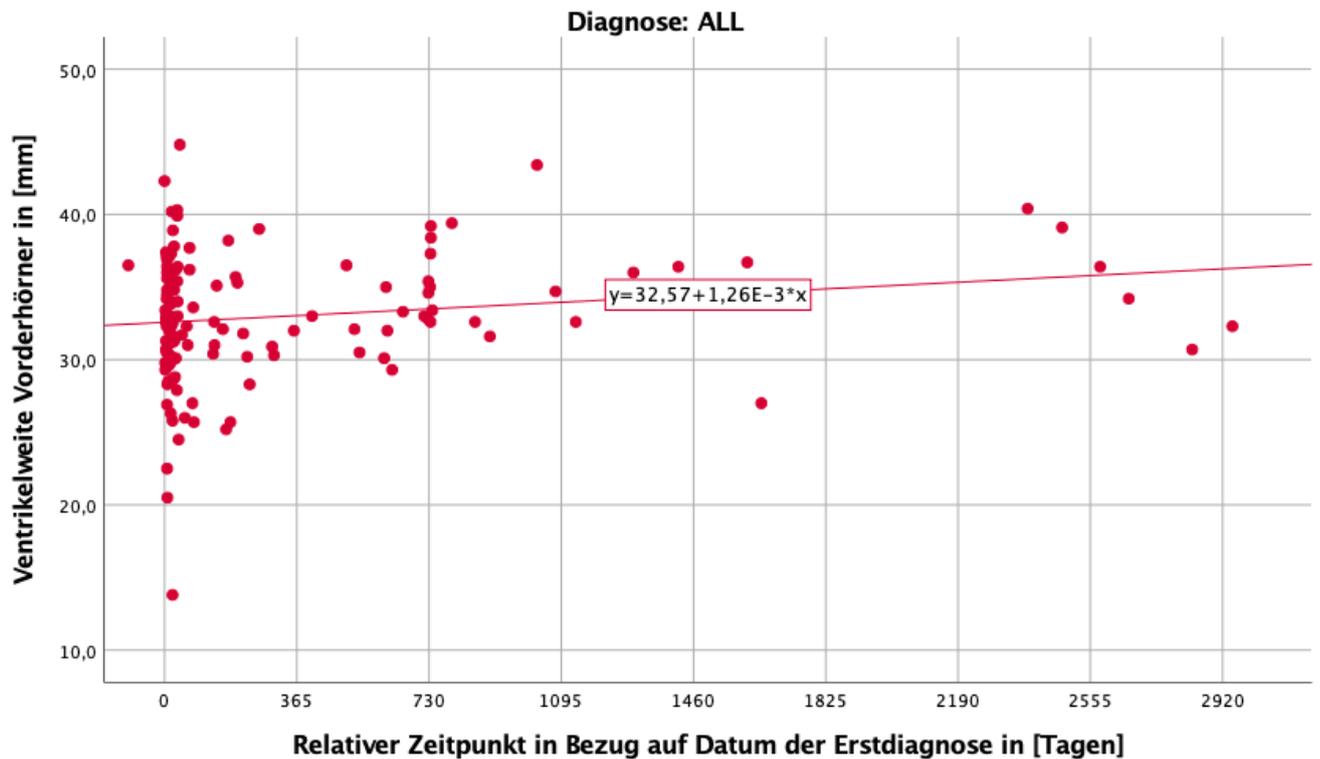


Abbildung 15: Streudiagramm – Ventrikelweite im Zeitverlauf, Diagnose: ALL

Schließt man die Rezidive aus, ergibt sich folgendes Bild. Auch hier erkennt man einen Anstieg der Ventrikelweite im Laufe der Zeit
 In dieses Diagramm habe ich als Orientierung die in Kapitel 1.2.2 beschriebenen Therapieprotokolle der Studie AIEOP-BFM ALL 2009 eingefügt.

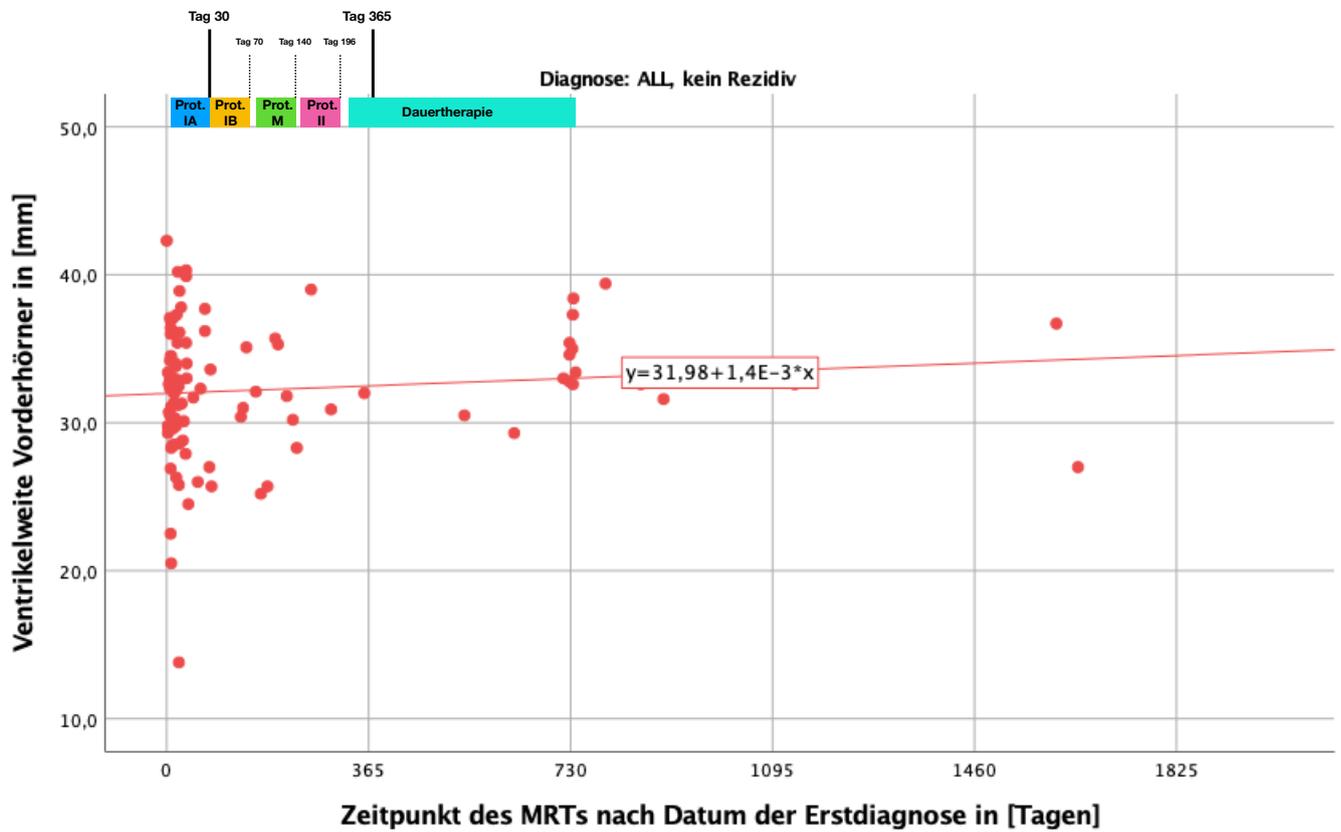


Abbildung 16: Streudiagramm: Ventrikelweite für ALL ohne Rezidiv + Therapieschema AIEOP-BFM ALL 09

Betrachtet man nur ALL-Patienten mit Rezidiv, so ergibt sich folgende Grafik. Man kann auch hier die Zunahme der Ventrikelweite während der Therapie erkennen.

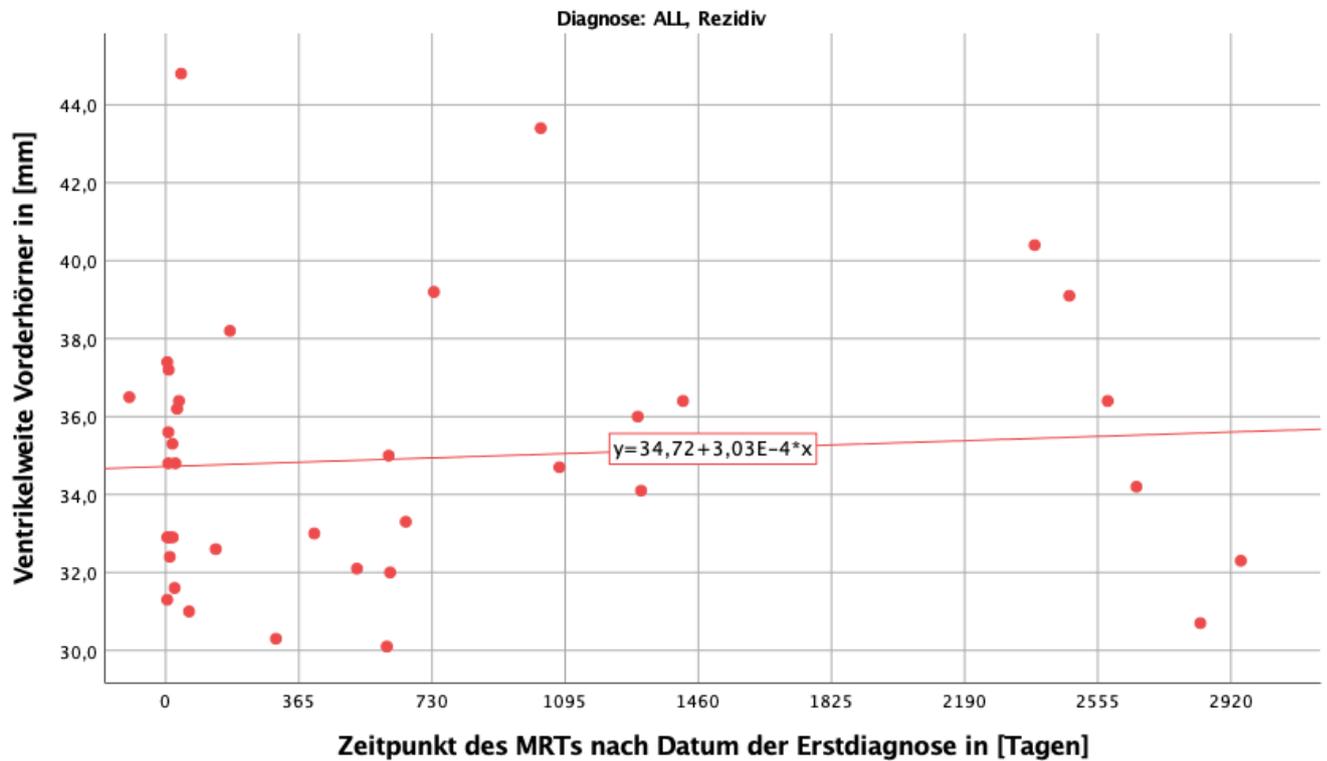


Abbildung 17: Streudiagramm – Ventrikelweite im Zeitverlauf, Diagnose: ALL + Rezidiv

Die Ventrikelweite zeigt eine Abhängigkeit vom Rezidivstatus. Patienten mit Rezidiv zeigen im Verlauf eine signifikant höhere Ventrikelweite als solche ohne Rezidiv. Außerdem weisen sie bereits zu Beginn weitere Ventrikel auf als Patienten ohne Rezidiv.

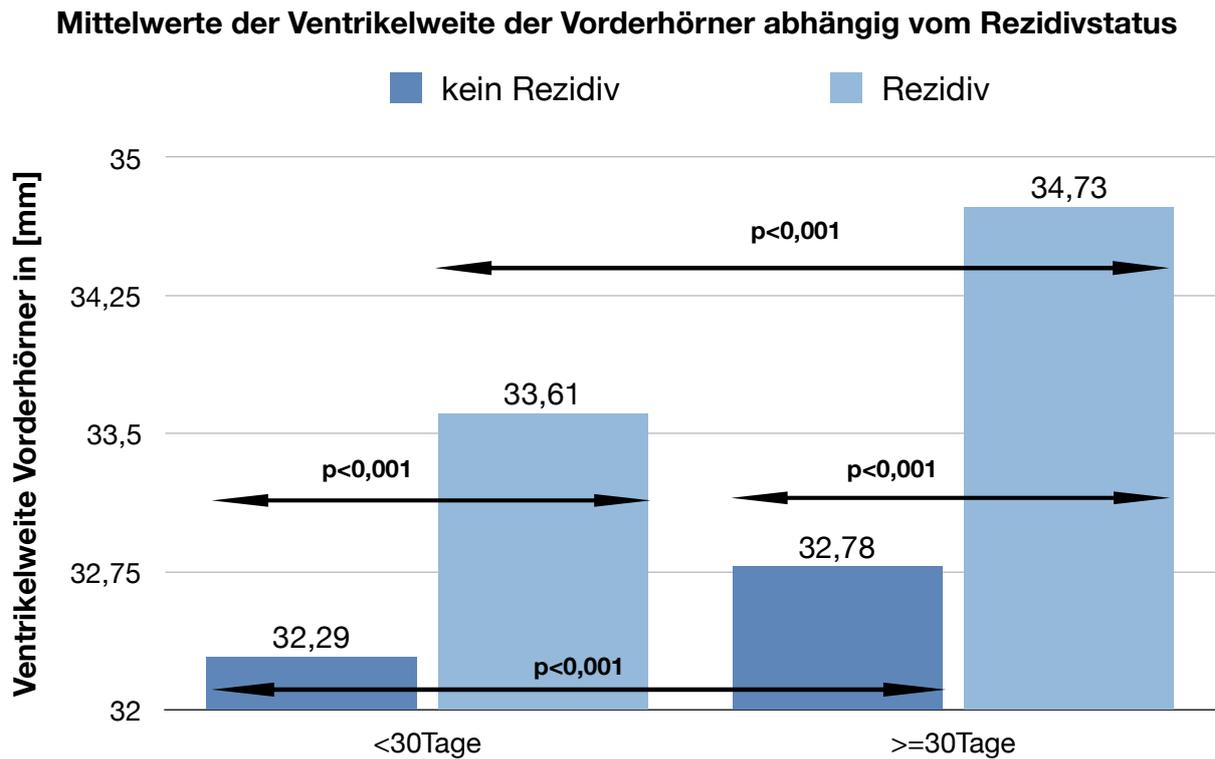


Abbildung 18: Balkendiagramm: Mittelwerte Ventrikelweite abhängig vom Zeitpunkt und Rezidivstatus

Untersucht man die Patienten mit der Diagnose AML, so lässt sich erkennen, dass auch hier die Ventrikelweiten stark differieren in einem Rahmen von 25,8 – 43,9mm über den gesamten Zeitraum. Mit Hilfe der Regressionsanalyse lässt sich ein steigender Wert im Zeitverlauf feststellen.

Weiterhin fällt auf, dass weniger Langzeit MRTs stattgefunden haben als bei der ALL.

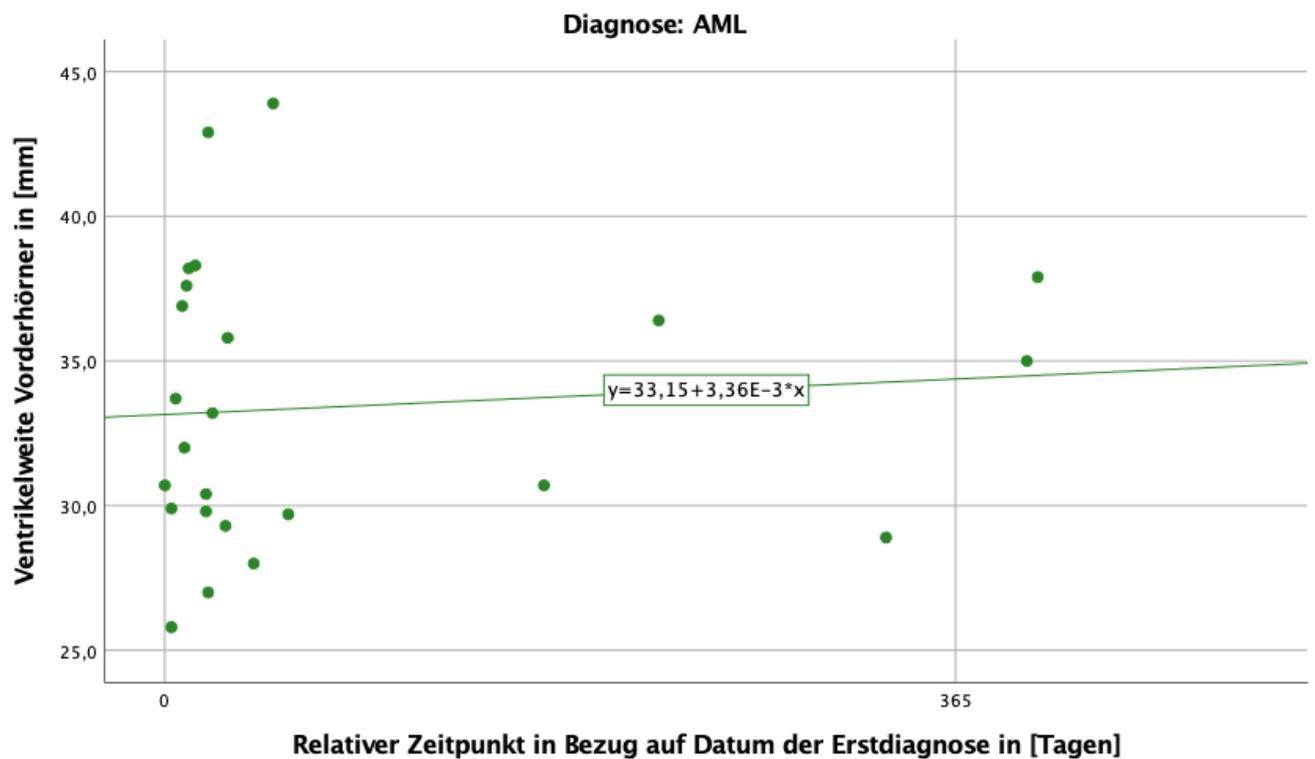


Abbildung 19: Streudiagramm- Ventrikelweite im Zeitverlauf, Diagnose: AML

Ich untersuchte auch, ob es einen Zusammenhang gibt zwischen Ventrikelweite und Geschlecht. Die Grafik beinhaltet 96 männliche und 75 weibliche MRTs.

Wenn man die Mittelwerte mit einem t-Test untersucht, ergibt sich ein signifikant um 1,8mm höher Wert bei männlichen gegenüber den weiblichen Patienten.

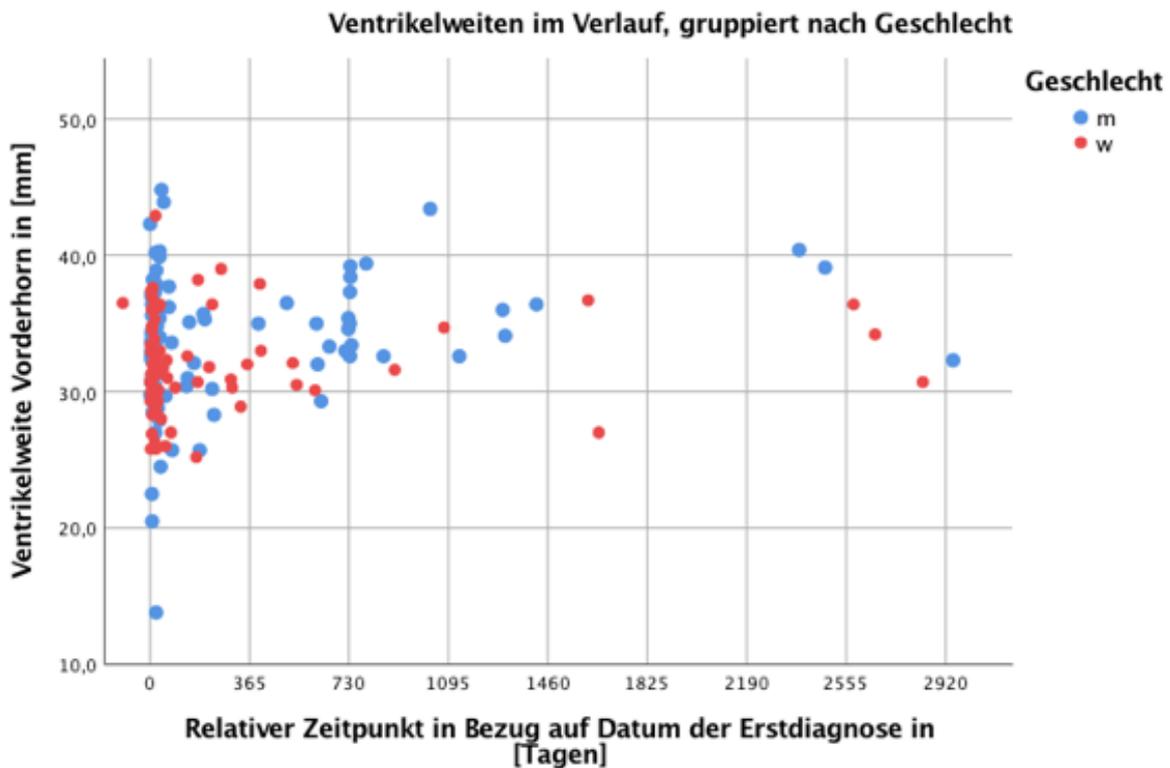


Abbildung 20: Streudiagramm, Ventrikelweiten im Verlauf, sortiert nach Geschlecht

Statistik bei einer Stichprobe

Geschlecht	N	Mittelwert	Std.- Abweichung	Standardfehl er des Mittelwertes
w Ventrikelweite Vorderhörner in mm	74	31,999	3,5137	,4085
m Ventrikelweite Vorderhörner in mm	97	33,821	4,7685	,4842

Test bei einer Stichprobe

Geschlecht	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
					Untere	Obere
w Ventrikelweite Vorderhörner in mm	78,339	73	,000	31,9986	31,185	32,813
m Ventrikelweite Vorderhörner in mm	69,853	96	,000	33,8206	32,860	34,782

Tabelle 8: Mittelwerte Ventrikelweite, sortiert nach Geschlecht

Vergleicht man die Ventrikelweiten in den Alterskategorien ≤ 6 Jahre und >6 Jahre, ist kein signifikanter Unterschied zu erkennen.

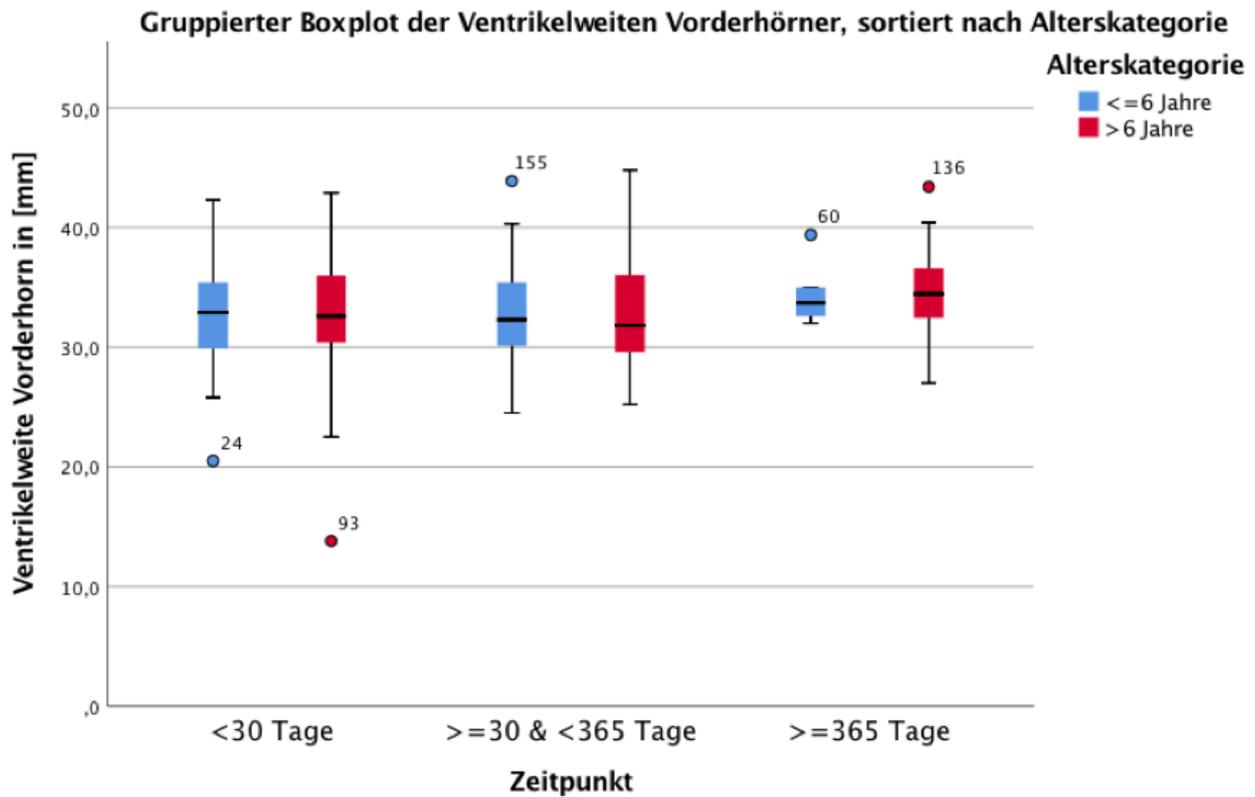


Abbildung 21: Boxplot : Ventrikelweite im Verlauf, sortiert nach Alter

Um präzisere Aussagen treffen zu können, schränkte ich das Patientenkollektiv im folgenden Boxplot ein auf vorhandene intrazerebrale Pathomorphologie bei der Diagnose ALL.

In dieser Gruppe standen 38 MRTs im Zeitraum <30 Tage, 31 MRTs im Zeitraum ≥ 30 bis <365 Tage und 20 MRTs nach min. 365 Tagen zur Verfügung.

Nach leicht fallenden Werten vom ersten zum zweiten Zeitraum, steigt der Durchschnitt der Ventrikelweite nach 365 Tagen auf ein Maximum an.

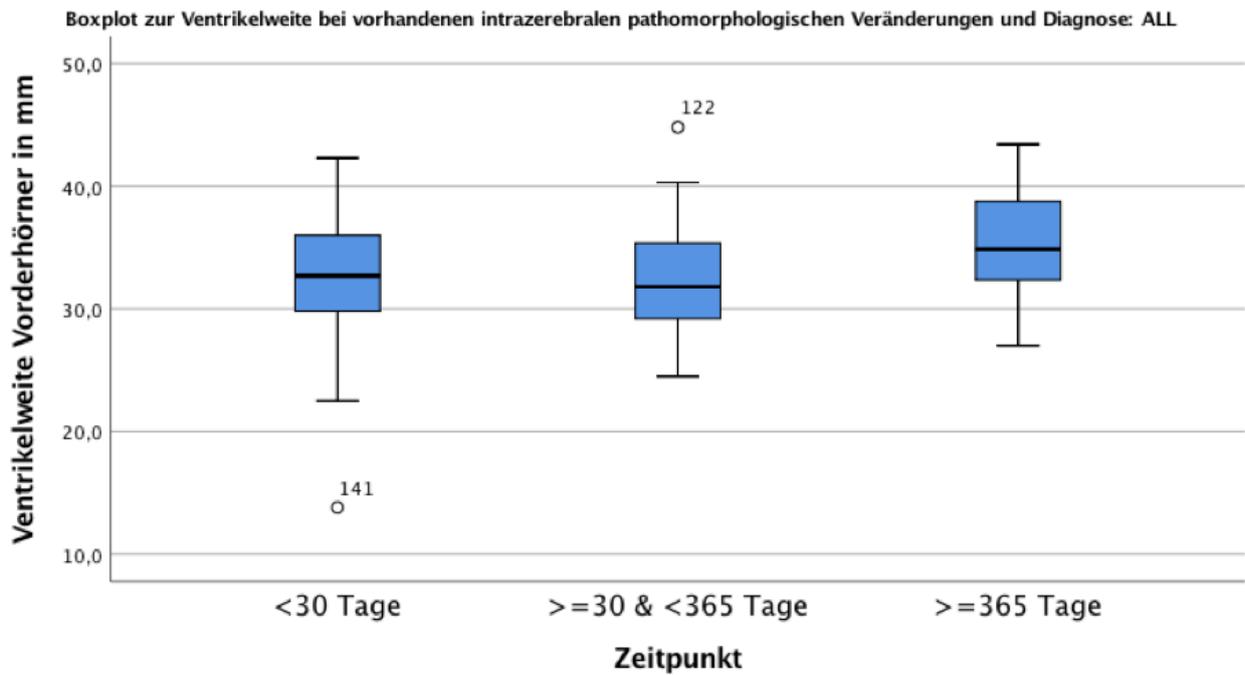


Abbildung 22: Boxplot: Ventrikelweite im Verlauf, nachweisbare pathomorphologische Veränderungen + Diagnose ALL

Selbiges tat ich für Patienten mit der Diagnose AML. Allerdings ist folgendes Diagramm wenig aussagekräftig, da mit der genannten Einschränkung nur insgesamt drei MRTs zur Verfügung standen.

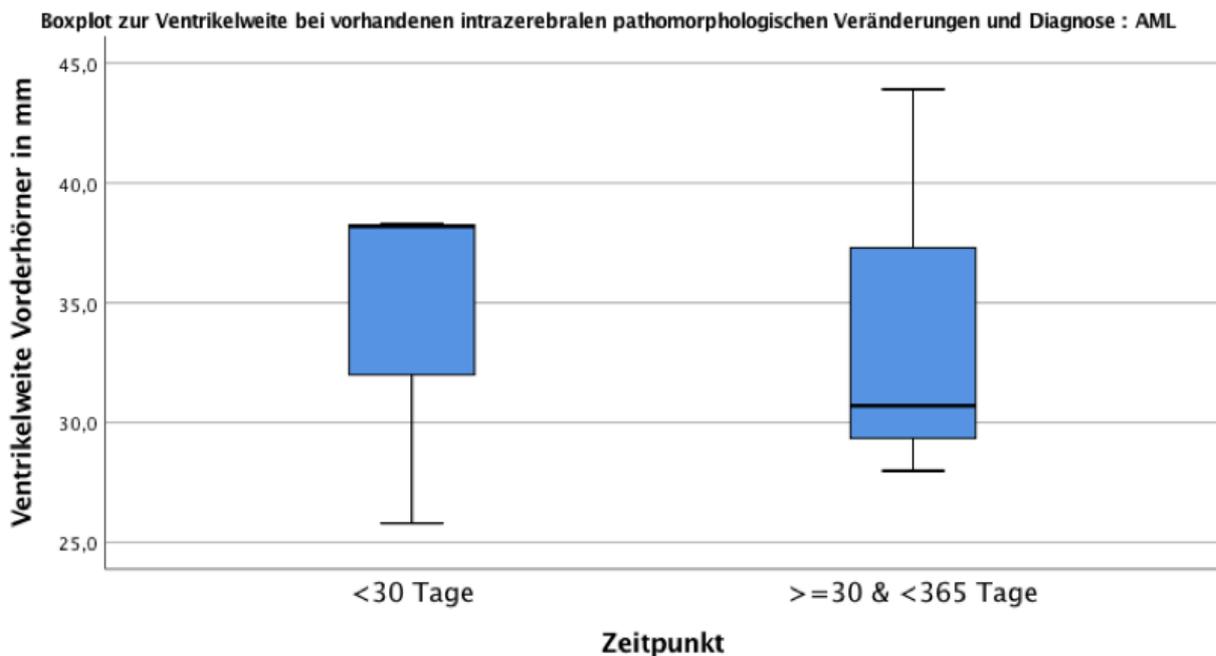


Abbildung 23 : Boxplot: Ventrikelweite im Verlauf, positive Pathologie + Diagnose AML

Sortiert man die Patienten mit positivem intrazerebralem pathologischem Befund nach der Alterskategorie mit der Grenze bei 6 Lebensjahren, zeigt sich folgendes Bild. Bei fehlender Signifikanz scheint trotzdem auf Grundlage der Abbildung eine Tendenz möglich zu sein im Sinne einer größeren Ventrikelweite bei Kindern ≤ 6 Jahre.

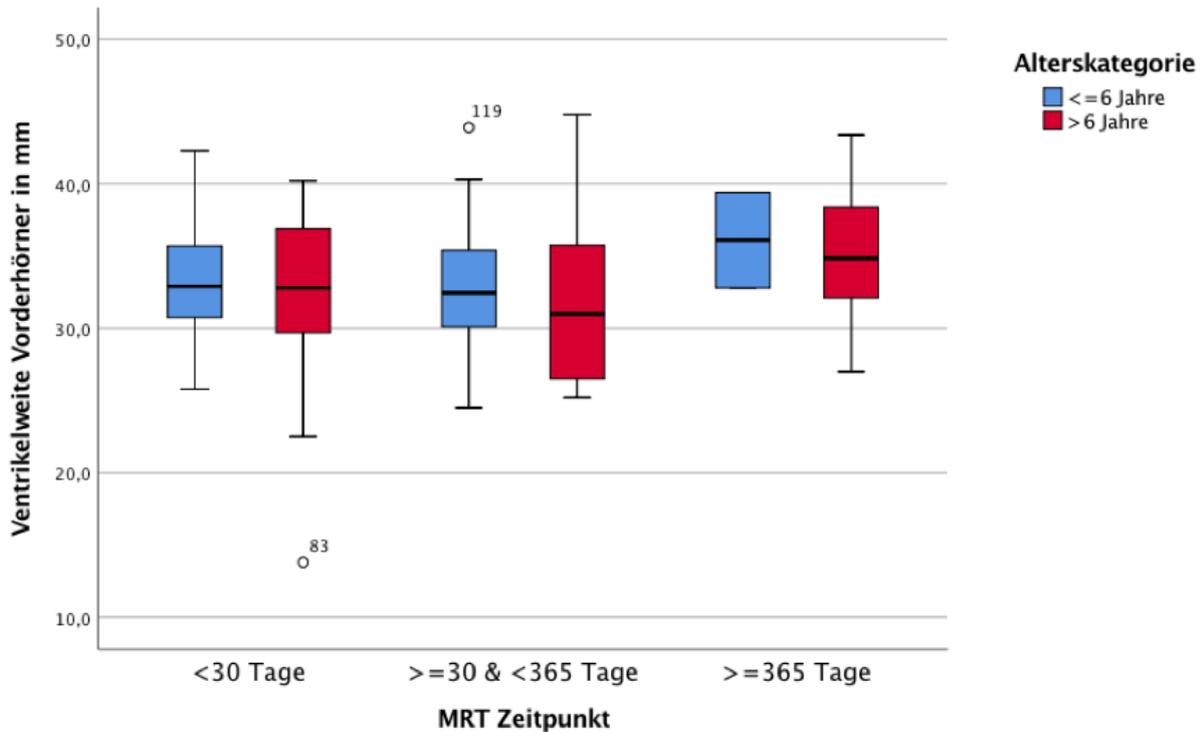


Abbildung 24: Boxplot: Ventrikelweite im Verlauf, positive Pathologie, sortiert nach Alter

Mit dem Ziel, einen langfristigen Trend ablesen zu können, untersuchte ich die Ventrikelweiten der Patienten mit mindestens zwei MRTs - aufgeteilt nach hirmorphologischem Status- im zeitlichen Verlauf, sowie auch hier aufgeteilt nach der Alterskategorie. Eindeutige Trends sind aus diesen Grafiken nicht abzulesen.

Ventrikelweite im Verlauf bei Patienten ohne intrazerebrale pathomorphologische Veränderung

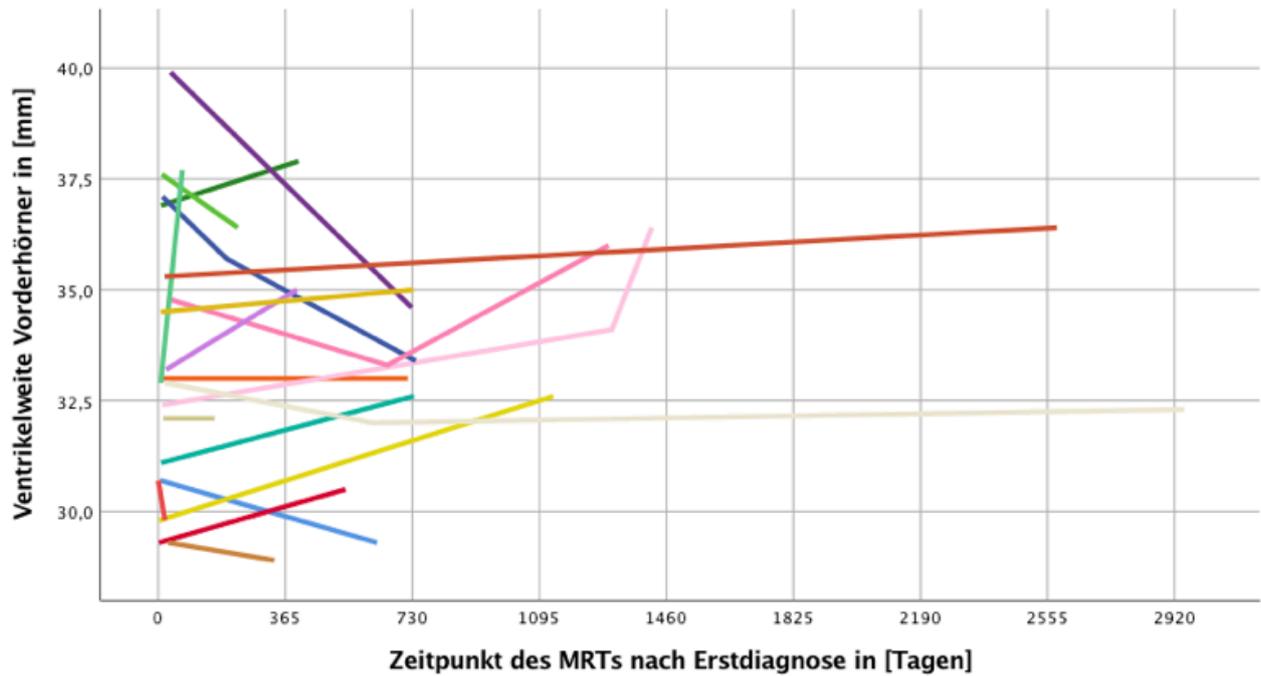


Abbildung 25: Liniendiagramm: Ventrikelweite im Verlauf, negative Pathologie

Ventrikelweiten im Verlauf bei Patienten ohne intrazerebrale pathomorphologische Veränderungen, sortiert nach Alterskategorien

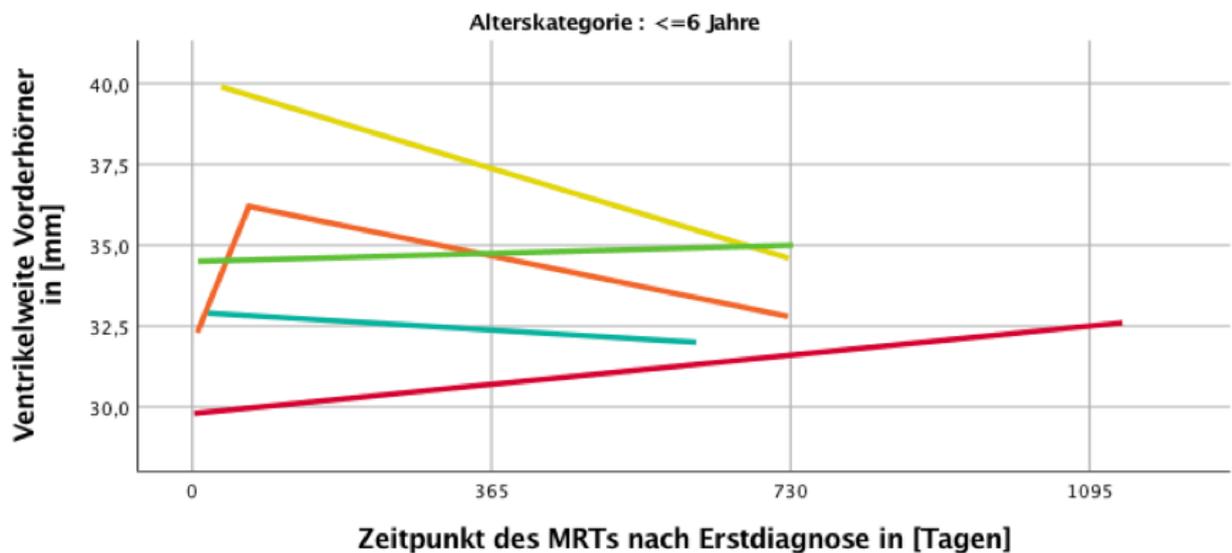


Abbildung 26: Liniendiagramm: Ventrikelweite im Verlauf, negative Pathologie, Alter <=6 Jahre

Ventrikelweite im Verlauf bei Patienten ohne intrazerebrale pathomorphologischen Veränderungen, sortiert nach Alterskategorien

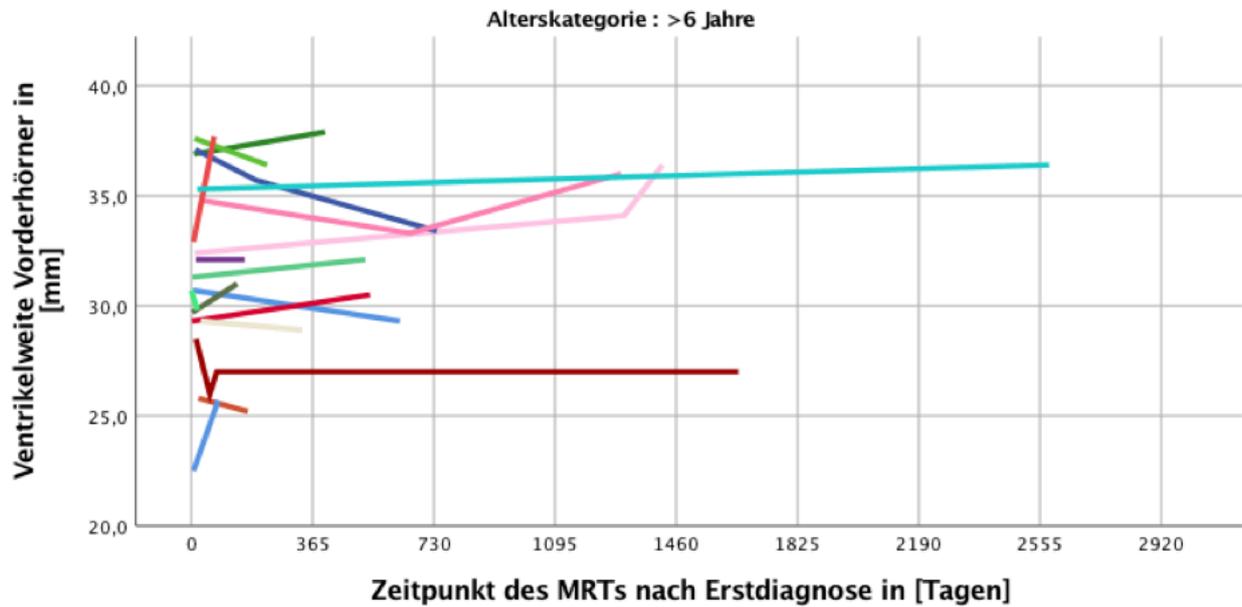


Abbildung 27: Liniendiagramm: Ventrikelweite im Verlauf, negative Pathologie, Alter >6 Jahre

Ventrikelweite im Verlauf bei Patienten mit intrazerebralen pathomorphologischen Veränderungen

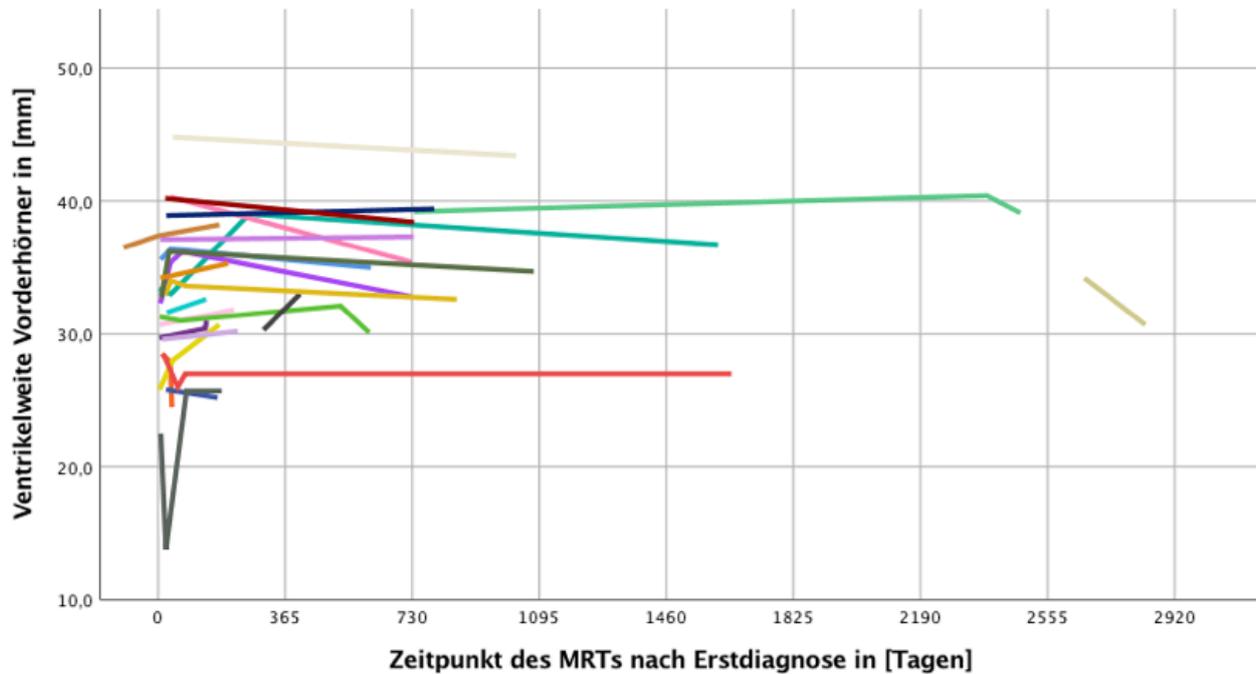


Abbildung 28: Liniendiagramm: Ventrikelweite im Verlauf, positive Pathologie

Ventrikelweite im Verlauf bei Patienten mit intrazerebralen pathomorphologischen Veränderungen, sortiert nach Alterskategorien

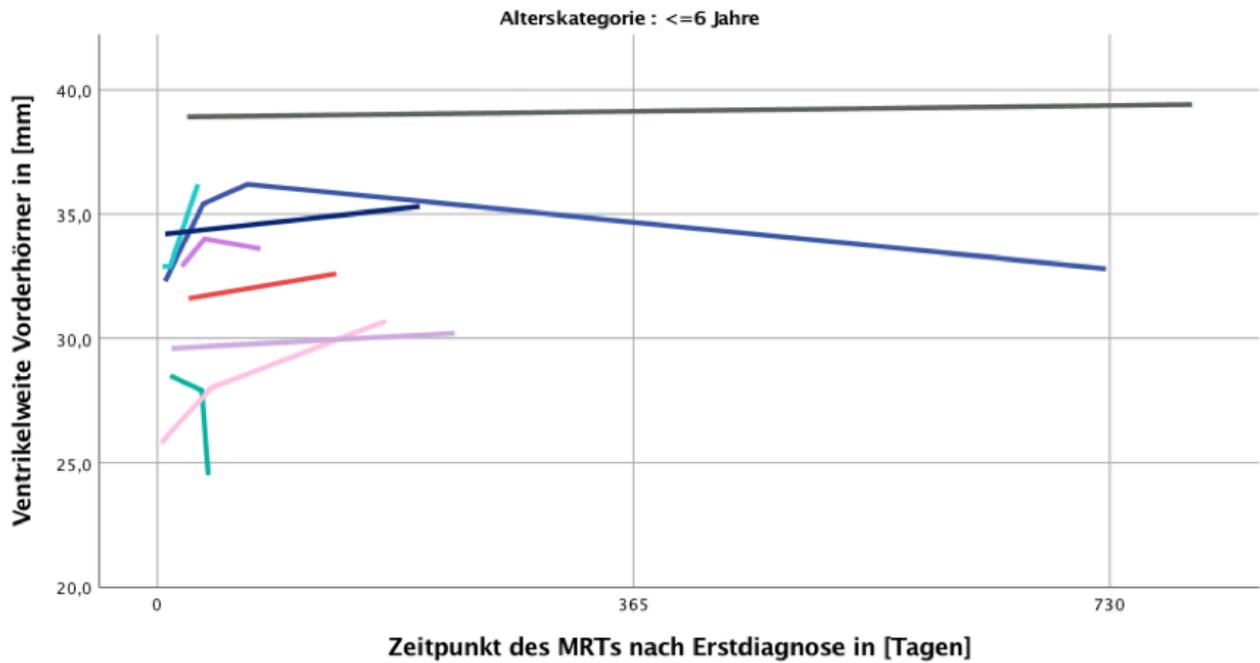


Abbildung 29: Liniendiagramm: Ventrikelweite im Verlauf, positive Pathologie, Alter <=6 Jahre

Ventrikelweite im Verlauf bei Patienten mit intrazerebralen pathomorphologischen Veränderungen, sortiert nach Alterskategorien

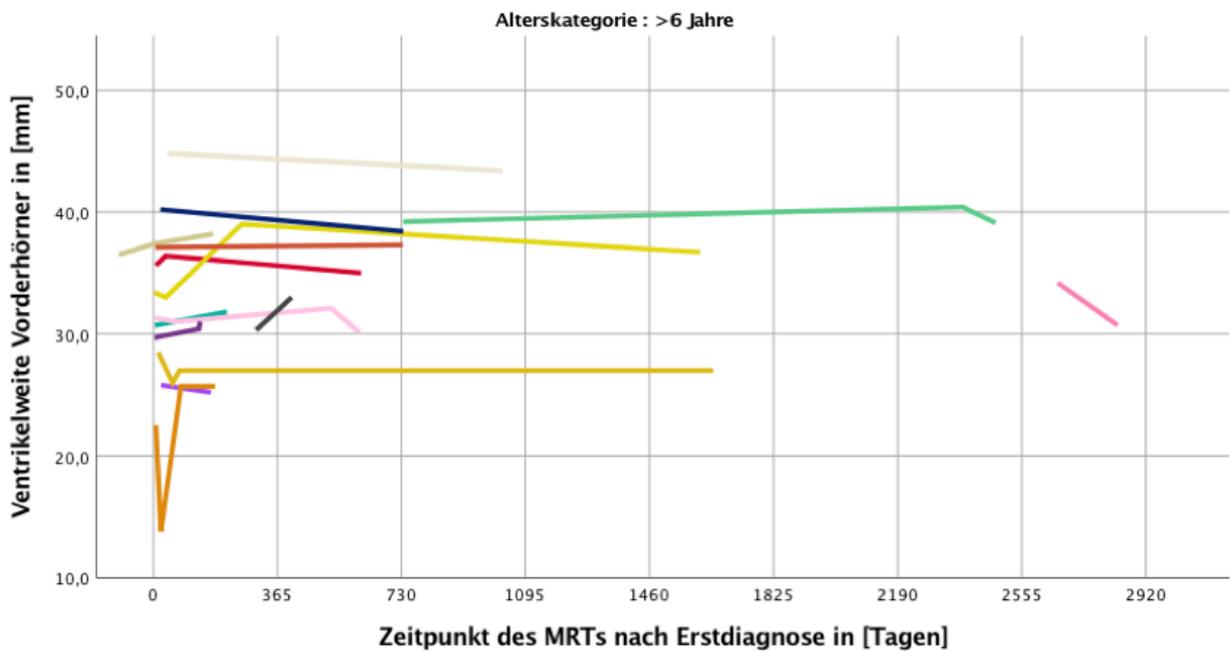


Abbildung 30: Liniendiagramm: Ventrikelweite im Verlauf, positive Pathologie, Alter >6 Jahre

Dieser Verlauf interessierte mich auch beim Patientenkollektiv mit stattgehabter Schädelbestrahlung. Innerhalb des ersten Jahres sind keine Veränderungen zu erkennen. Langfristig ist aufgrund der Datenlage keine Aussage möglich.

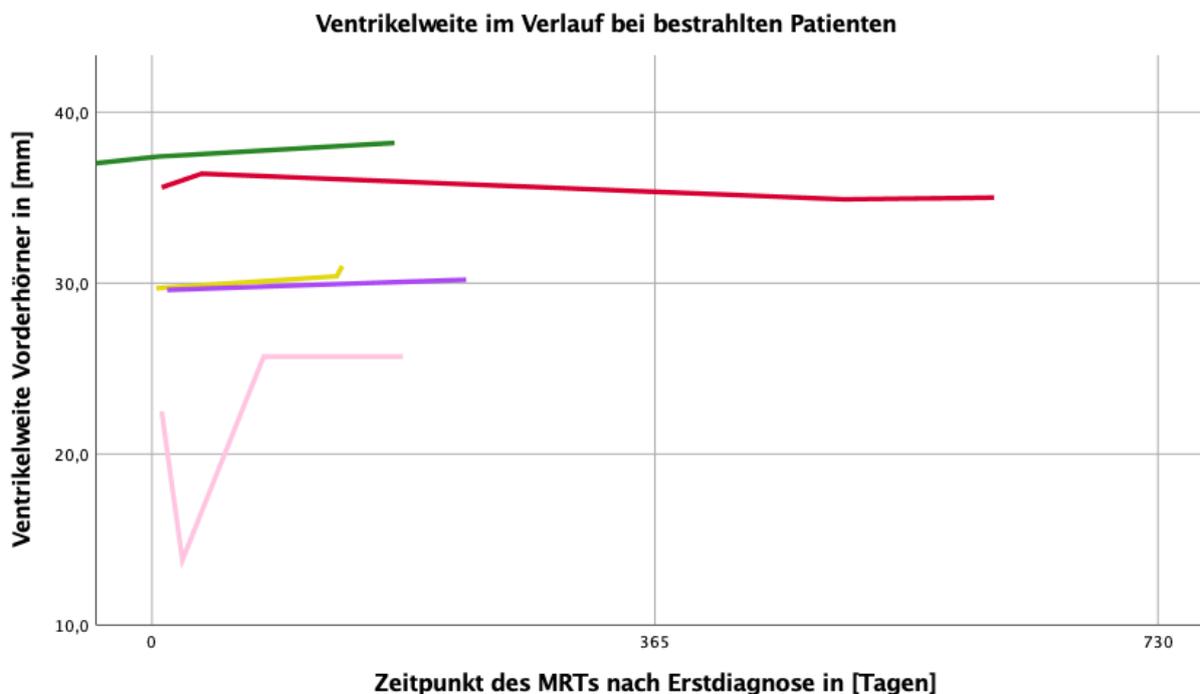


Abbildung 31: Ventrikelweite im Verlauf bei bestrahlten Patienten

Ich teilte die Ventrikelweiten auf in die Gruppen mit der Variablen „Vorhandensein einer intrazerebralen pathomorphologischen Veränderung“.

Es lässt sich erkennen, dass Patienten mit negativer Pathologie im ersten Jahr im Schnitt eine höhere Ventrikelweite zeigen, als jene mit positiver Pathologie.

Der Peak befindet sich mit 35,1mm im Zeitraum von 30-365 Tagen.

Patienten mit positiver Pathologie bieten eine stetig steigende Ventrikelweite mit einem Maximum nach dem ersten Jahr, welches minimal höher ist als das Maximum ohne Pathologie.

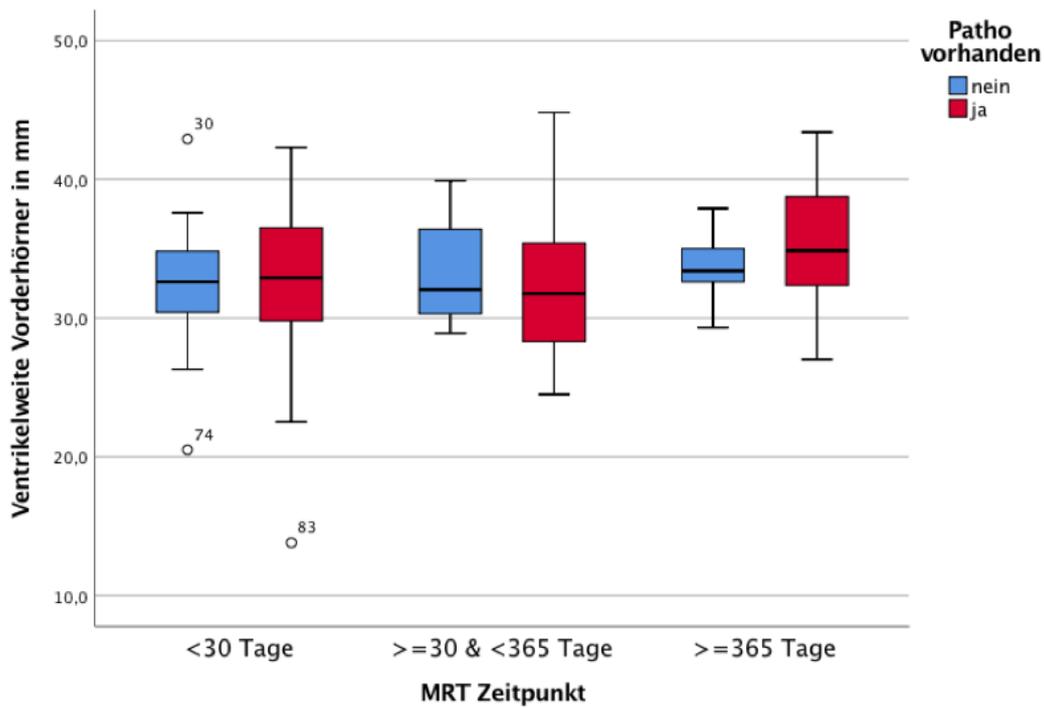


Abbildung 32: Boxplot : Ventrikelweite im Verlauf, sortiert nach Pathologiestatus

Statistik zu MRT-Zeitpunkt <30 Tage

Patho vorhanden		N	Mittelwert	Std.- Abweichung	Standardfehl er des Mittelwertes
nein	Ventrikelweite Vorderhörner in mm	21	32,890	2,5542	,5574
ja	Ventrikelweite Vorderhörner in mm	24	31,587	5,7511	1,1739

Statistik zu MRT-Zeitpunkt zw. 30 und 365 Tage

Patho vorhanden		N	Mittelwert	Std.- Abweichung	Standardfehl er des Mittelwertes
nein	Ventrikelweite Vorderhörner in mm	6	35,117	3,9822	1,6257
ja	Ventrikelweite Vorderhörner in mm	30	32,187	4,9321	,9005

Statistik zu MRT-Zeitpunkt >365 Tage

Patho vorhanden		N	Mittelwert	Std.- Abweichung	Standardfehl er des Mittelwertes
nein	Ventrikelweite Vorderhörner in mm	17	33,788	2,2268	,5401
ja	Ventrikelweite Vorderhörner in mm	19	35,342	4,0923	,9388

Tabelle 9: Mittelwerte Ventrikelweite im Verlauf, abhängig vom Pathologiestatus

Mich interessierte, ob Patienten, die bei der ersten MRT-Untersuchung bereits pathologische Veränderungen vorweisen konnten, eine signifikant höhere Ventrikelweite im Langzeitverlauf entwickeln.

Es wurde hierbei ein signifikanter Unterschied von 1,9mm festgestellt.

Nebenbefundlich habe ich festgestellt, dass alle bis auf zwei Patienten, die im ersten MRT eine Pathologie vorwiesen, dies auch in allen Folgeuntersuchungen taten.

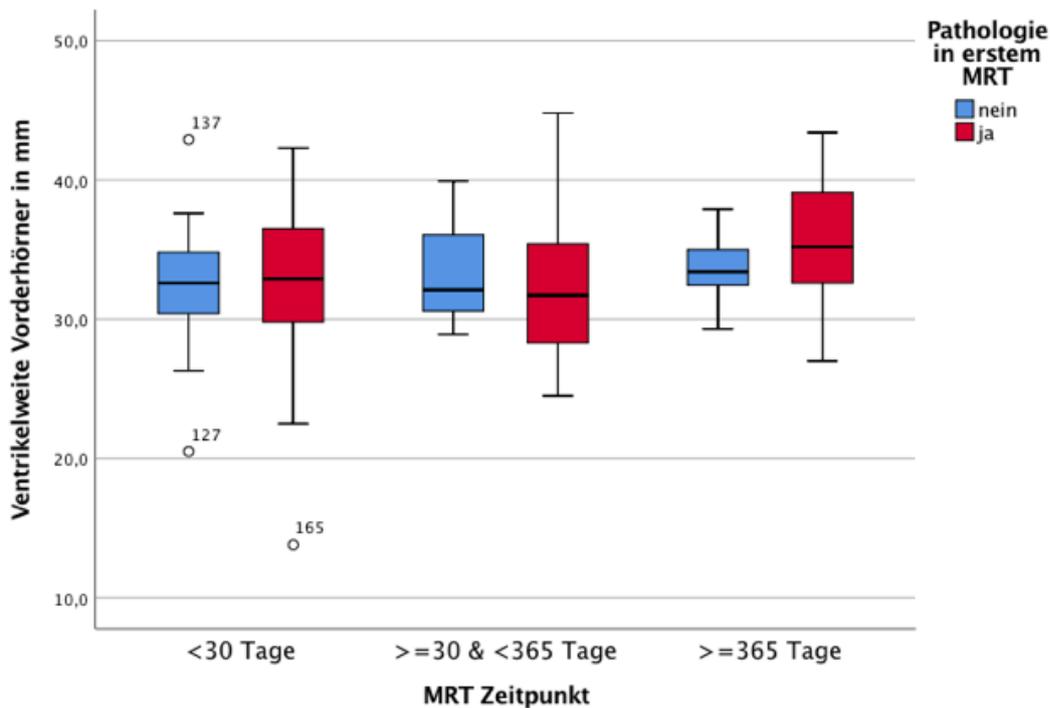


Abbildung 33: Boxplot: Ventrikelweite im Verlauf in Abhängigkeit vom Pathologiestatus im ersten MRT

Ventrikelweite zum MRT-Zeitpunkt >=365 Tage

PathoerstesMRT		N	Mittelwert	Std.- Abweichung	Standardfehl- er des Mittelwertes
nein	Ventrikelweite Vorderhörner in mm	19	33,647	2,2195	,5092
ja	Ventrikelweite Vorderhörner in mm	18	35,456	4,1470	,9775

Test bei einer Stichprobe

PathoerstesMRT		T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
						Untere	Obere
nein	Ventrikelweite Vorderhörner in mm	66,082	18	,000	33,6474	32,578	34,717
ja	Ventrikelweite Vorderhörner in mm	36,273	17	,000	35,4556	33,393	37,518

Tabelle 10: Mittelwerte Ventrikelweite in Abhängigkeit von Pathologiestatus in erstem MRT

Vergleicht man die Patienten aufgeteilt nach ihrer Risikogruppe, lässt sich sagen, dass Hochrisikopatienten nach mehr als 365 Tagen eine um 1,6mm signifikant höhere Ventrikelweite als Intermediate-Risk-Patienten vorweisen.

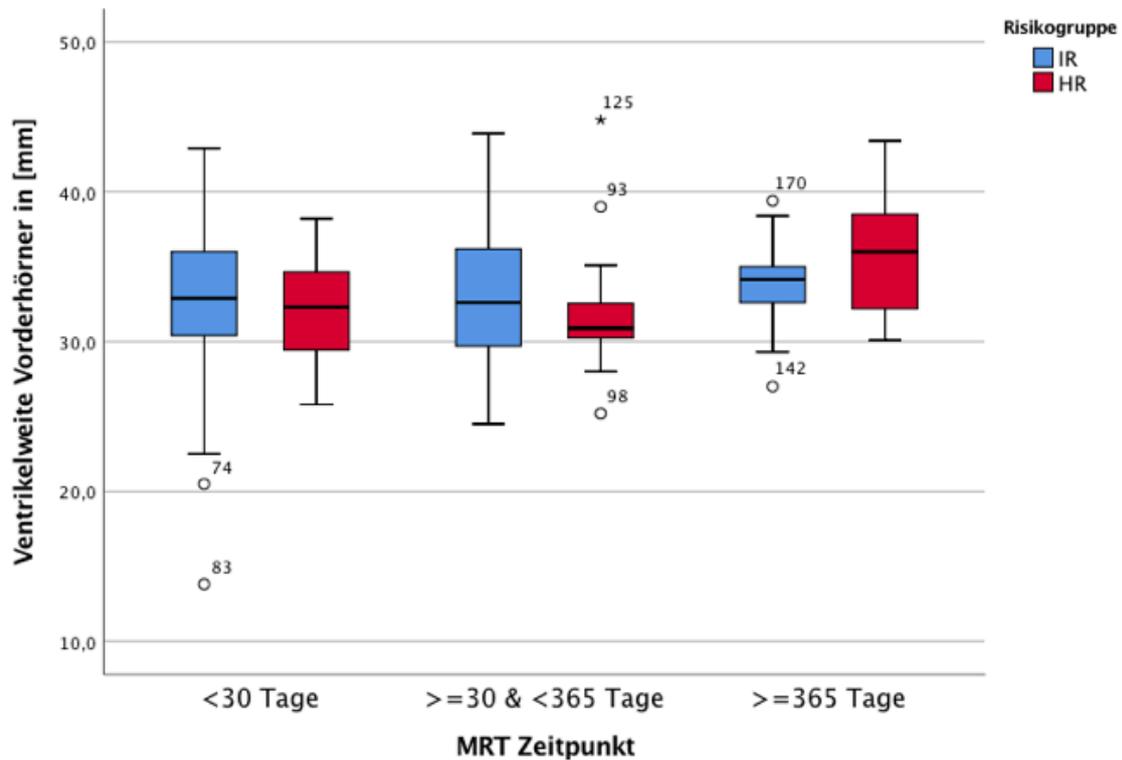


Abbildung 34: Boxplot: Ventrikelweite im Verlauf, sortiert nach Risikogruppe

Statistik für Ventrikelweite zum MRT-Zeitpunkt >= 365 Tage

Risikogruppe	N	Mittelwert	Std.-Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
IR Ventrikelweite Vorderhörner in mm	22	33,868	2,8206	,6013
HR Ventrikelweite Vorderhörner in mm	15	35,493	3,9698	1,0250

Risikogruppe	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
					Untere	Obere
IR Ventrikelweite Vorderhörner in mm	56,321	21	,000	33,8682	32,618	35,119
HR Ventrikelweite Vorderhörner in mm	34,628	14	,000	35,4933	33,295	37,692

Tabelle 11: Mittelwerte Ventrikelweite nach >=365 Tagen, aufgeteilt in Risikogruppe

Der ZNS-Befall hat keinen relevanten Einfluss auf die Ventrikelweite.

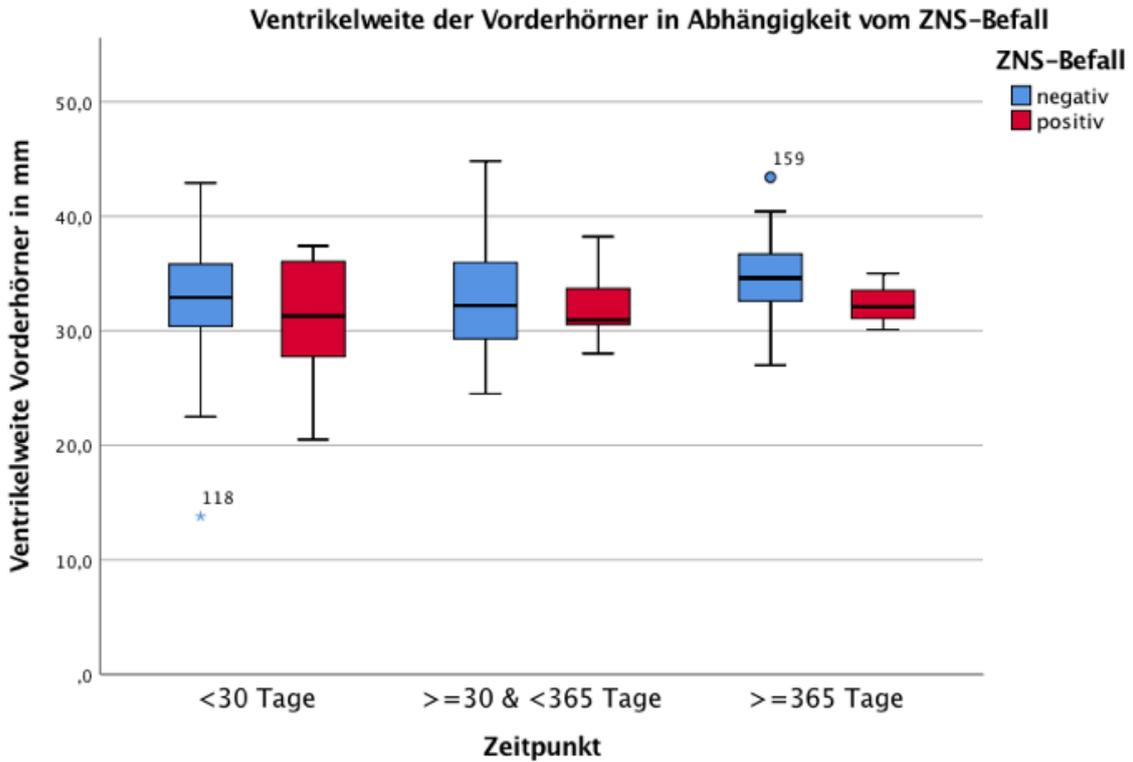


Abbildung 35: Boxplot: Ventrikelweite im Verlauf, sortiert nach ZNS-Status

Betrachtet man den Schädelbestrahlungs-Status, ist es anhand des Boxplots schwierig, eine langfristige Aussage zu treffen, da nur von einem Patienten eine Langzeituntersuchung vorliegt. Im ersten Jahr finden sich keine signifikanten Unterschiede.

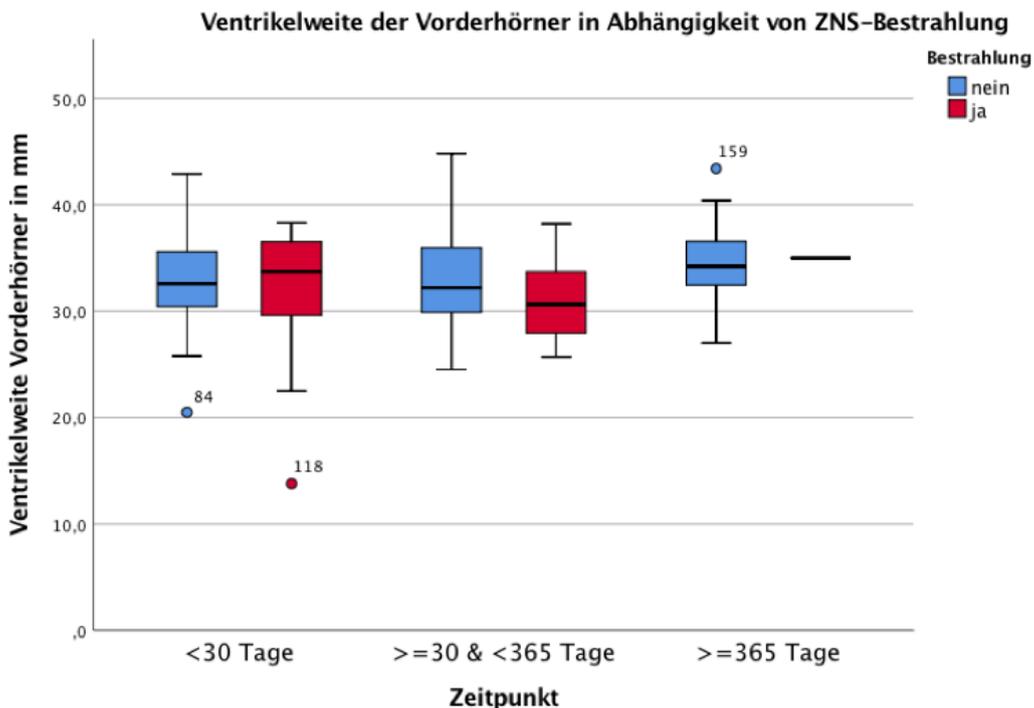


Abbildung 36: Boxplot: Ventrikelweite im Verlauf, sortiert nach Bestrahlungsstatus

4.3 Ergebnisse zu intrazerebralen morphologischen Auffälligkeiten

4.3.1 Prävalenz intrazerebraler pathomorphologischer Veränderungen

In diesem Teil beschäftigte ich mich mit der Prävalenz pathomorphologischer Veränderungen in den MRT-Scans. Dazu zählen: Hirnatrophien, Veränderungen in der weißen Substanz (im Folgenden: Marklagerveränderungen), Sinusvenenthrombosen und ischämische Ereignisse.

Allgemein betrachtet konnte man über den gesamten Untersuchungszeitraum bei 48 von 96 Patienten (50%) auffällige pathomorphologische Veränderungen des Gehirns nachweisen.

Zu allererst betrachtete ich die Häufigkeit des Auftretens solcher Veränderungen in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt. Dabei stellte ich fest, dass im Zeitraum ≥ 30 Tage bis < 365 Tage prozentual die meisten Pathologien vorliegen, und zwar in einem Verhältnis von 3,5:1.

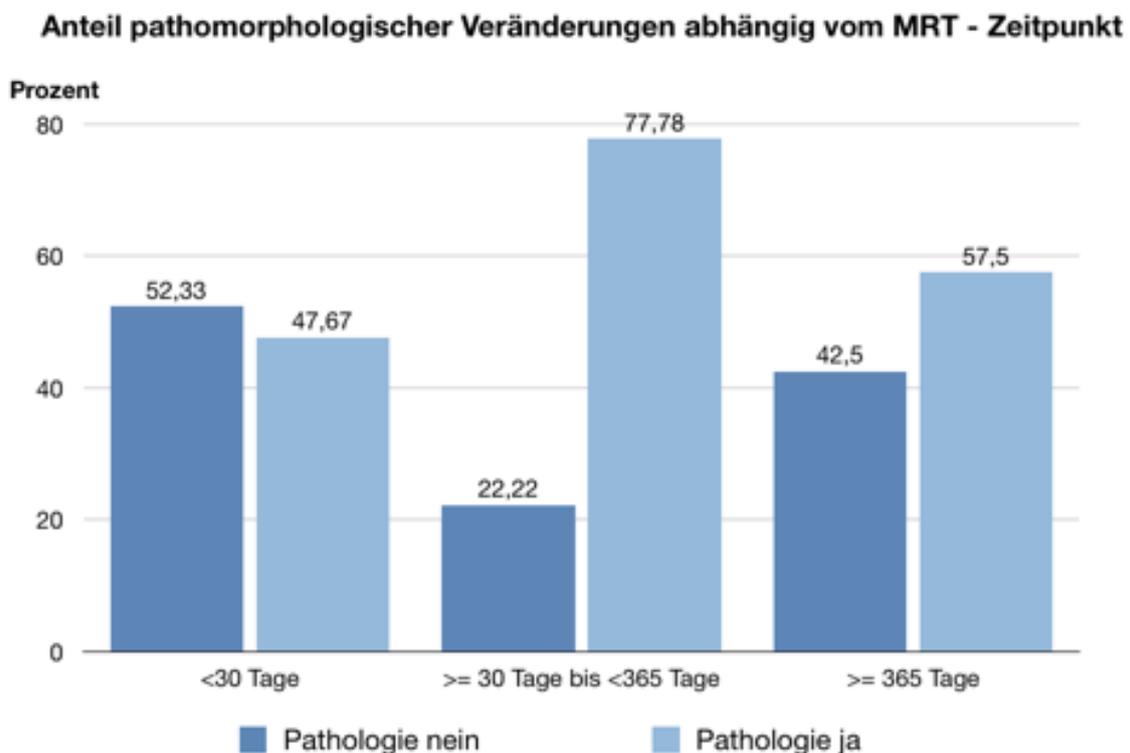


Abbildung 37: Balkendiagramm: Prävalenz Pathologien im Verlauf

Nun untersuchte ich, ob in Bezug auf die Häufigkeit solcher Korrelate ein relevanter Unterschied zwischen den Alterskategorien existiert. Man erkennt, dass in der Kategorie ≤ 6 Jahre ca. 11% häufiger morphologische Veränderungen nachzuweisen sind, als in der Kategorie > 6 Jahre. Insgesamt traten in der Kategorie ≤ 6 Jahre in 45 MRTs solche Veränderungen auf. In 25 MRT-Untersuchen dieser Gruppe fand man keine Pathologien. In der Kategorie >6 Jahre ist das Verhältnis 54:47

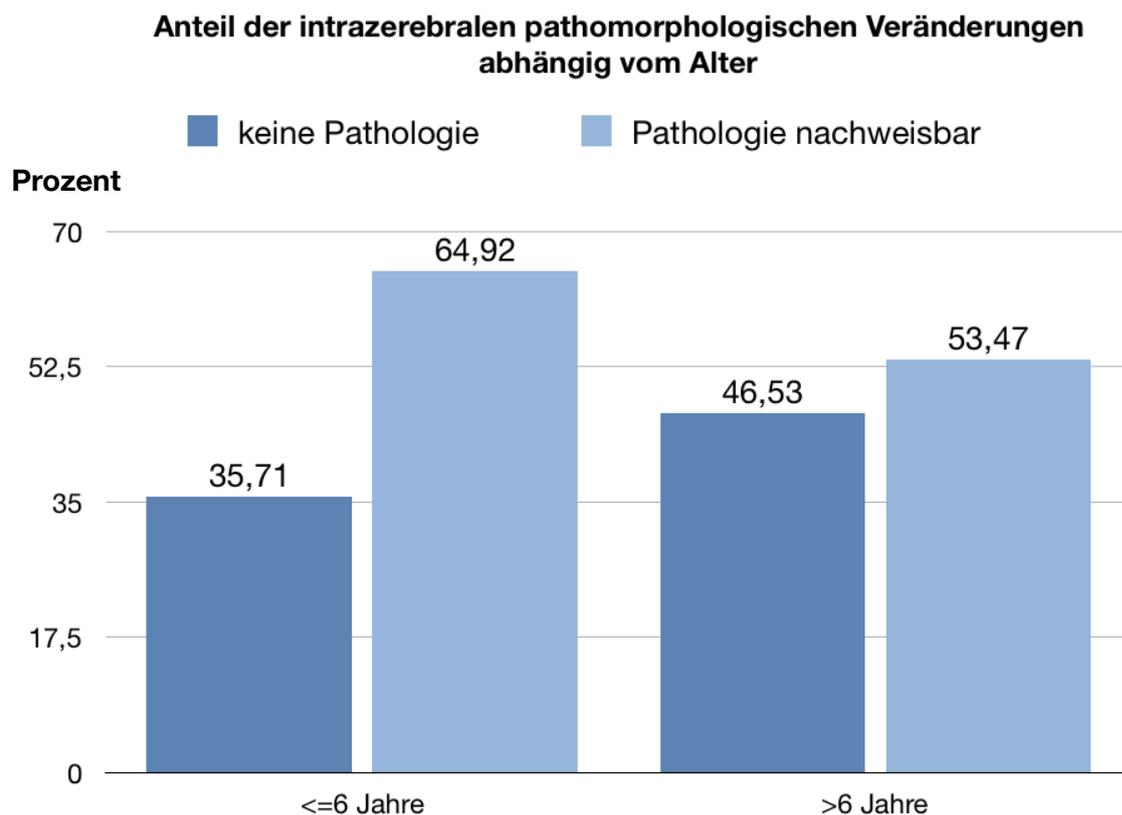


Abbildung 38: Balkendiagramm: Prävalenz Pathologien, sortiert nach Alterskategorie

Wie Abbildung 39 und Tabelle 12 darlegen, existiert ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit pathomorphologischer Veränderungen zu Ungunsten des weiblichen Geschlechts.

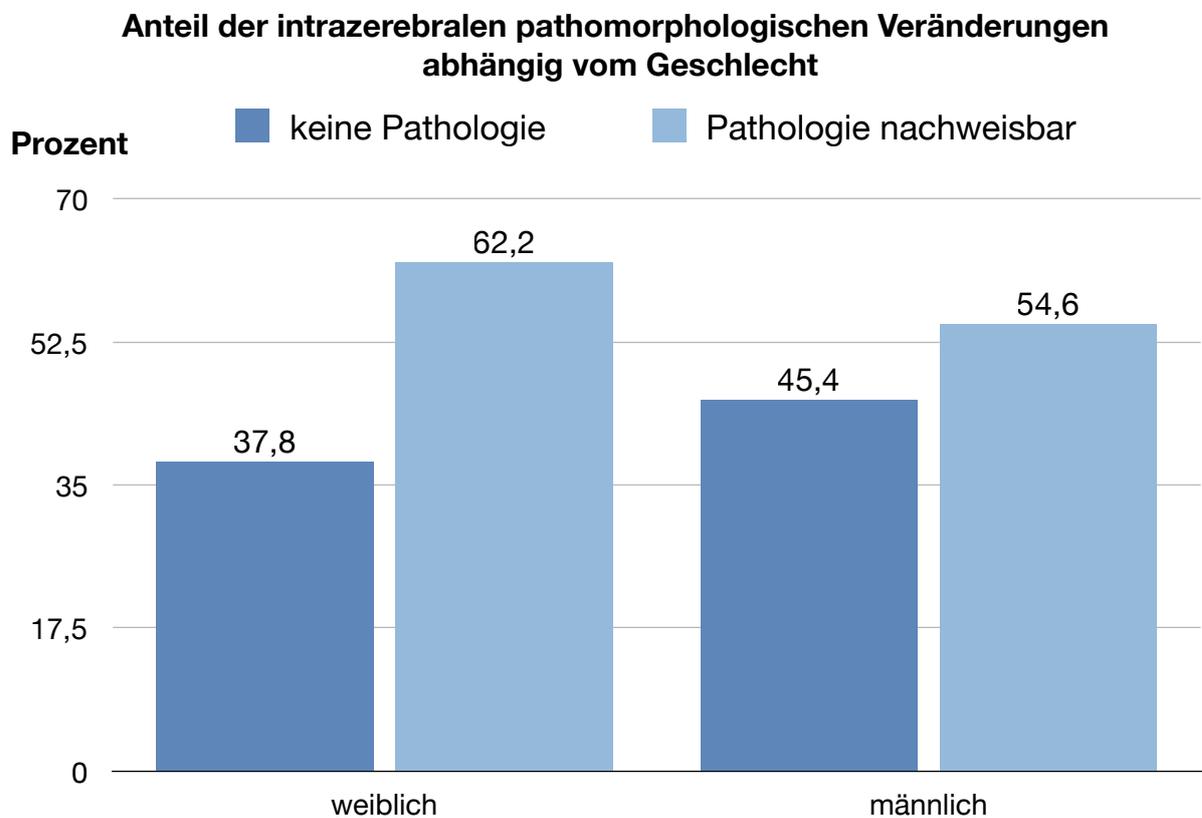


Abbildung 39: Balkendiagramm: Prävalenz Pathologien, sortiert nach Geschlecht

Test bei gepaarten Stichproben								
	Gepaarte Differenzen					T	df	Sig. (2-seitig)
	Mittelwert	Std.-Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz				
				Untere	Obere			
Geschlecht - Pathologie	,988	,728	,056	,878	1,098	17,764	170	,000

Tabelle 12: t-Test Pathologie in Abhängigkeit vom Geschlecht

Abbildung 40 und Tabelle 13 zeigen, dass ebenfalls ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit pathomorphologischer Veränderungen zu Ungunsten der ALL im Vergleich zur AML existiert.

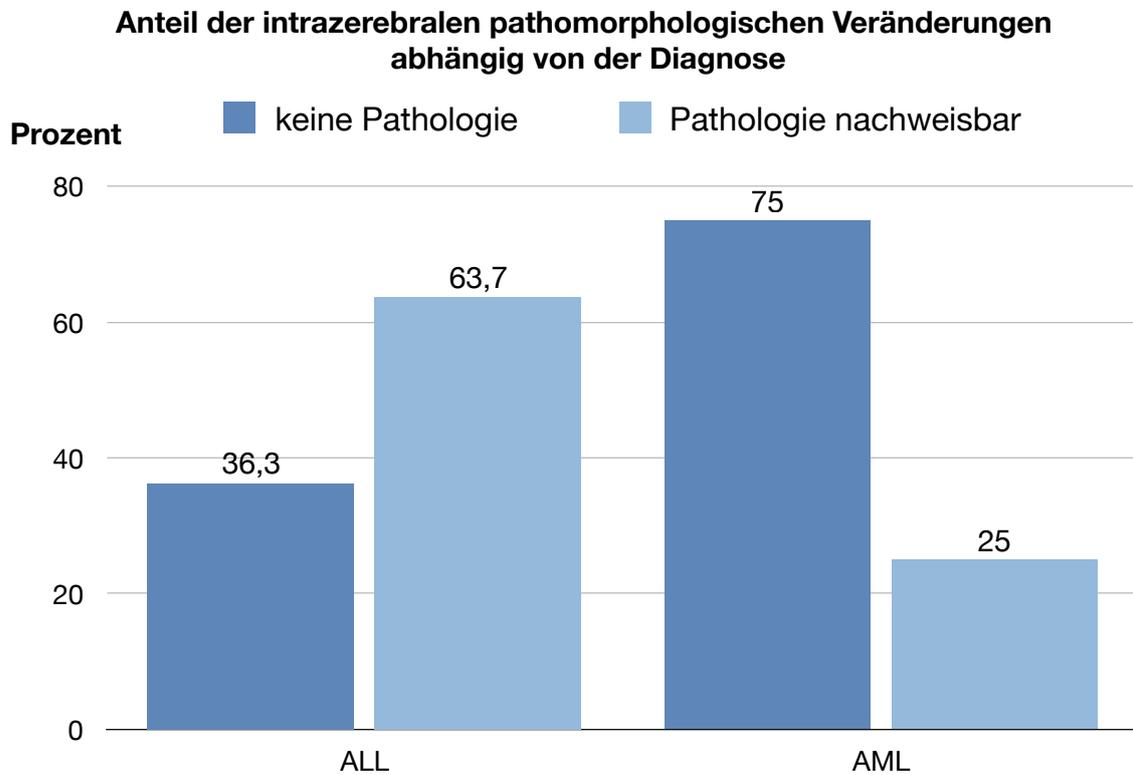


Abbildung 40: Balkendiagramm: Prävalenz Pathologien, sortiert nach Diagnose

Test bei gepaarten Stichproben								
	Gepaarte Differenzen					T	df	Sig. (2-seitig)
	Mittelwert	Std.-Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz				
				Untere	Obere			
Geschlecht - Pathologie	,55882	,67898	,05208	,45602	,66163	10,731	169	,000

Tabelle 13: t-Test Pathologie in Abhängigkeit von der Diagnose

Sind solche kernspintomographischen Veränderungen an die Risikogruppe bei Diagnosestellung geknüpft? Und wie verhält sich dieser Zusammenhang über die Dauer der Therapie? Diesen Fragen wollte ich mit folgendem Diagramm auf den Grund gehen. Es zeigt sich, dass die High-Risk-Patientengruppe nach einem Jahr eine höhere Prävalenz bezüglich intrazerebraler pathomorphologischer Veränderungen besitzt, als die Intermediate-Risk-Gruppe.

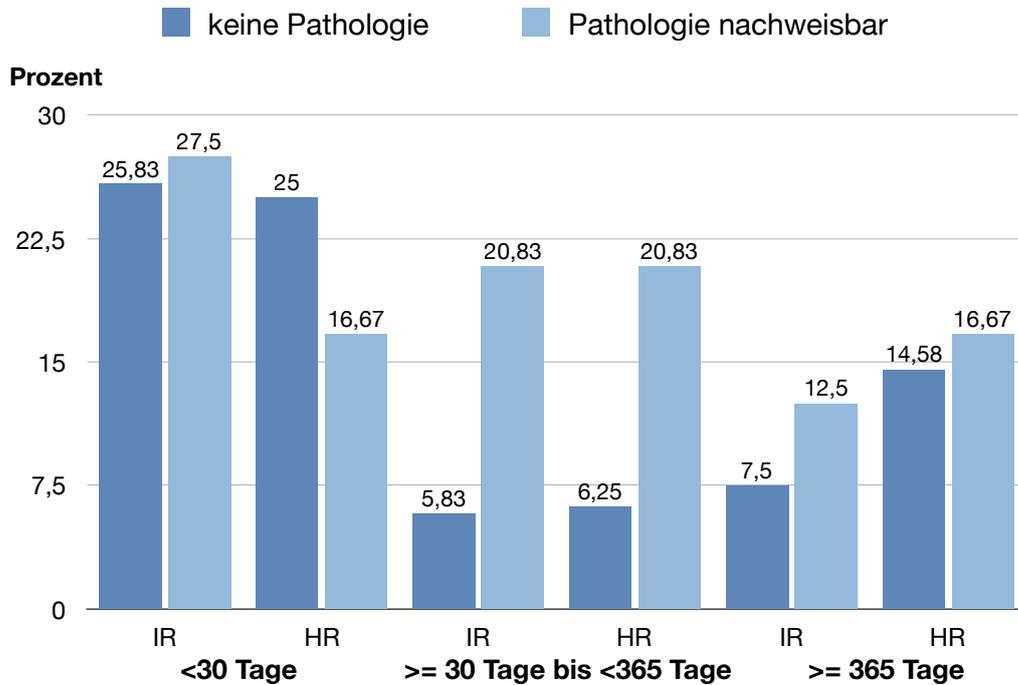


Abbildung 41: Balkendiagramm: Vorliegen von Pathologien im Verlauf, aufgeteilt nach Risikogruppe

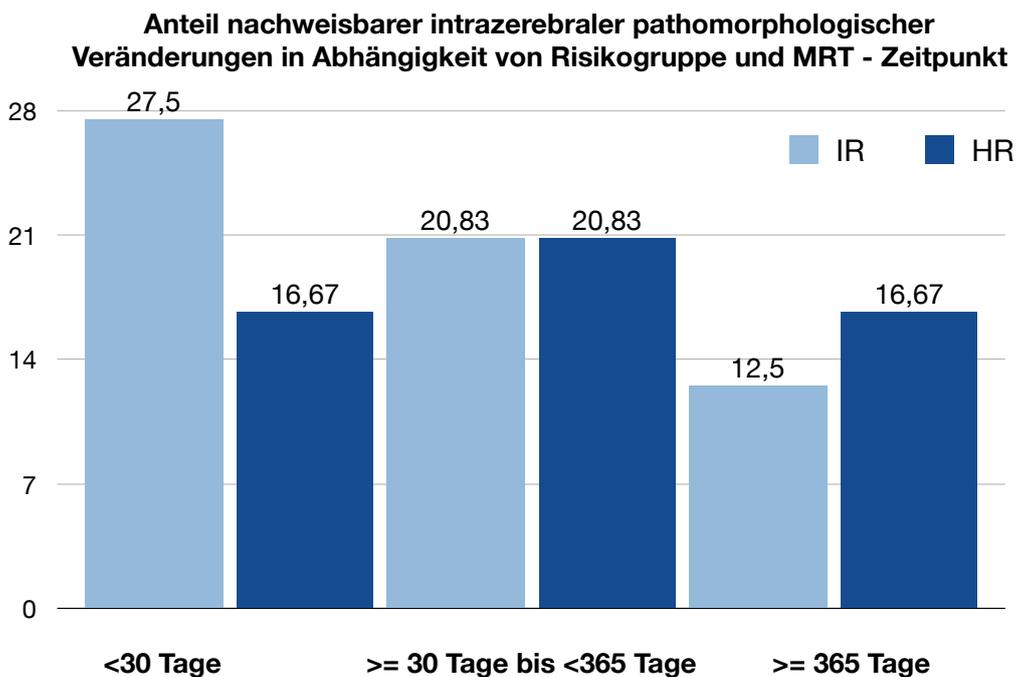


Abbildung 42: Balkendiagramm: Prävalenz von Pathologien im Verlauf, aufgeteilt nach Risikogruppe

Liegt ein Rezidiv vor, ist die Wahrscheinlichkeit pathomorphologischer Korrelate in der Kernspintomographie um ca. 8% höher.

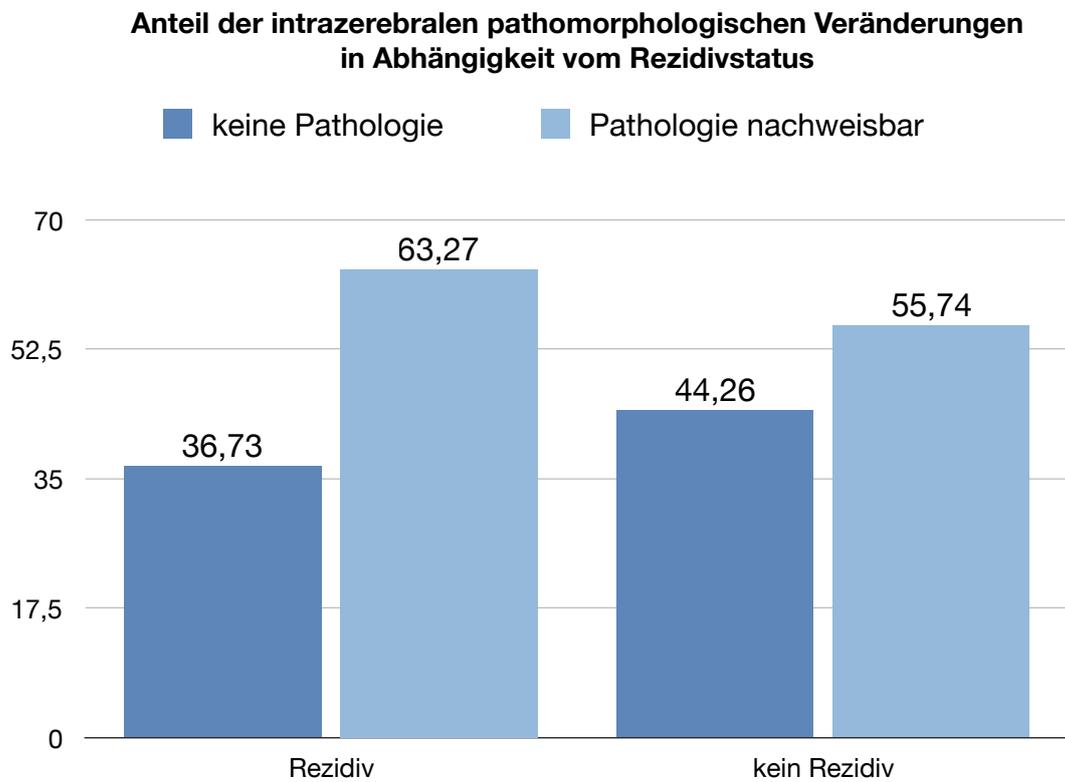


Abbildung 43: Balkendiagramm: Anteil von Pathologien, aufgeteilt nach Rezidivstatus

4.3.2 Marklagerveränderungen

Veränderungen in der weißen Substanz des Gehirns sind in 24 der 171 MRT-Untersuchungen festgestellt worden.

Je nach Morphologie teilten wir die Veränderungen in die Schweregrade 0-3 ein, wobei 0 keine Marklagerveränderungen darstellt, Grad 1 leichte, Grad 2 moderate und Grad 3 schwere. Folgend ein paar Beispielbilder zur Orientierung:

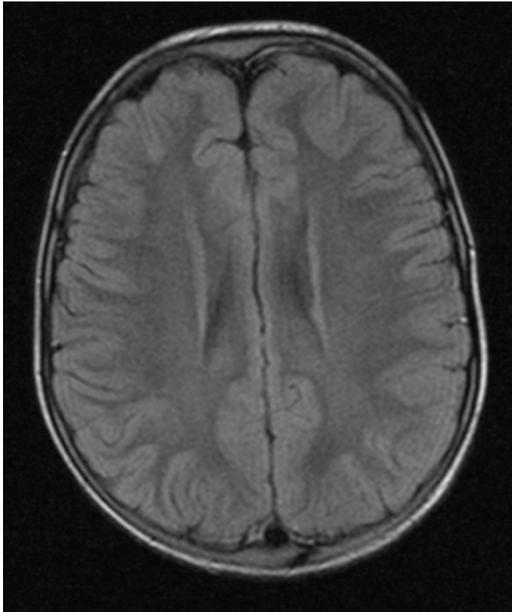


Abbildung 44: Beispiel – MV – Grad 0

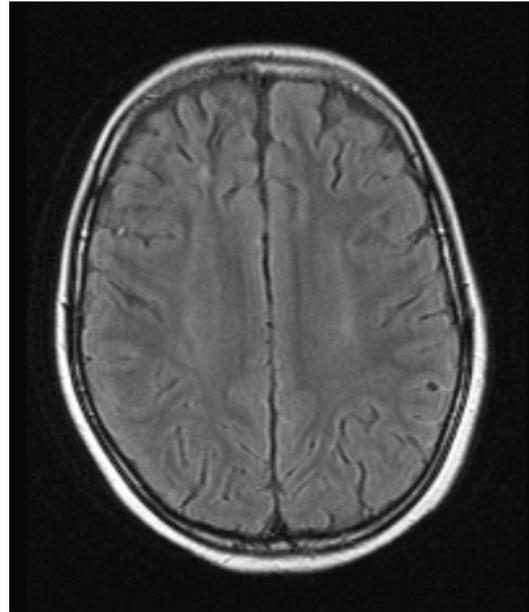


Abbildung 45: Beispiel – MV – Grad 1

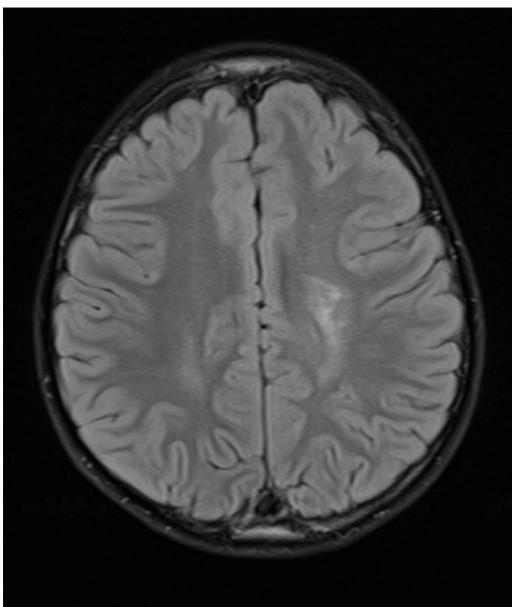


Abbildung 46: Beispiel – MV – Grad 2

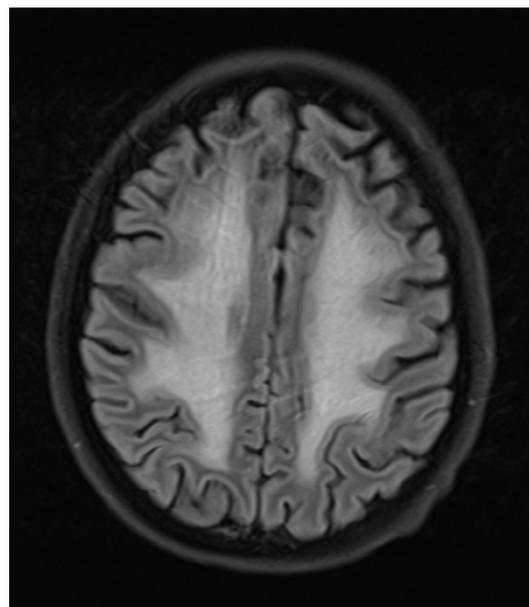


Abbildung 47: Beispiel – MV – Grad 3

Im Folgenden die absoluten Zahlen zur Häufigkeit von Marklagerveränderungen in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt.

	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3
<30 Tage	75	5	6	0
>=30 bis <365 Tage	42	0	2	1
>= 365 Tage	30	2	5	3

Tabelle 14: Häufigkeit von Marklagerveränderungen, abhängig vom Zeitpunkt

Betrachtet man die relativen Zusammenhänge, so lässt sich sagen, dass die Anzahl der schweren Marklagerveränderungen (Grad 3) im Verlauf stetig zunimmt.

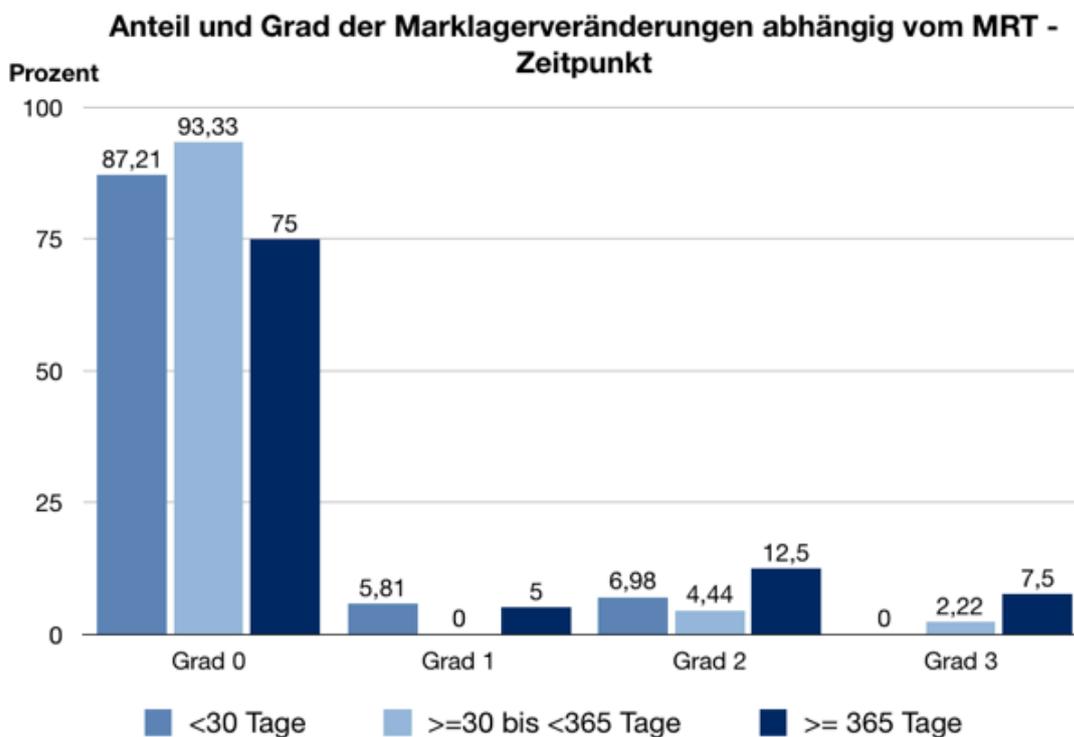


Abbildung 48: Balkendiagramm: Anteil und Grad von Marklagerveränderungen, abhängig vom Zeitpunkt

Vergleicht man die Patienten in Bezug auf ihre Diagnose miteinander, ist ein deutlich höherer Anteil von Marklagerveränderungen der Gruppe mit akuter lymphatischer Leukämie zuzuschreiben. In dieser Gruppe sind 15% der Patienten betroffen. In der Gruppe der akuten myeloischen Leukämie sind es lediglich 4,2%.

Marklagerveränderung

Diagnoseallg			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
ALL	Gültig	0	124	84,9	84,9	84,9
		1	6	4,1	4,1	89,0
		2	12	8,2	8,2	97,3
		3	4	2,7	2,7	100,0
		Gesamt	146	100,0	100,0	
AML	Gültig	0	23	95,8	95,8	95,8
		1	1	4,2	4,2	100,0
		Gesamt	24	100,0	100,0	
AML, ALL	Gültig	0	1	100,0	100,0	100,0

Tabelle 15: Häufigkeit von Marklagerveränderungen, sortiert nach Diagnose

Patienten, die älter sind als 6 Jahre, zeigen häufiger Marklagerveränderungen. Dies betrifft vor allem schwere Grade (Grad 1: 4% vs. 4,3%; Grad 2: 5,7% vs. 8,9%; Grad 3: 1,4% vs. 3%).

Anteil der intrazerebralen Marklagerveränderungen abhängig vom Alter

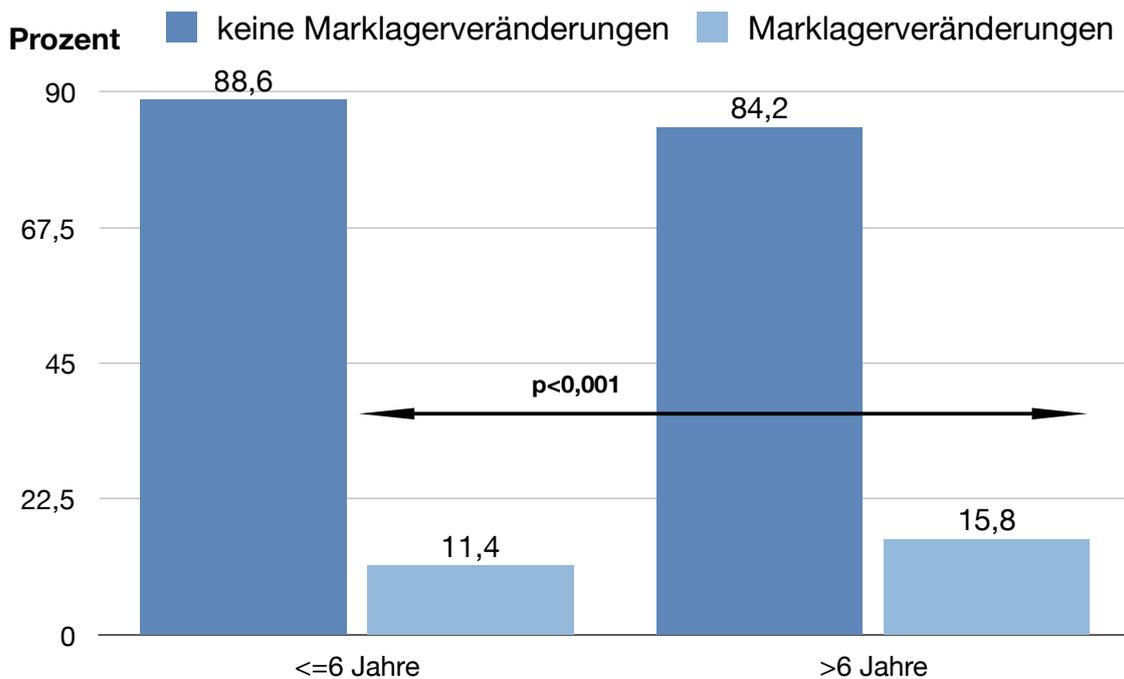


Abbildung 49: Balkendiagramm: Marklagerveränderungen abhängig vom Alter

Vergleicht man die Patienten in Bezug auf eine stattgehabte Schädelbestrahlung (N=19), erkennt man einen deutlich höheren Anteil an Marklagerveränderungen vom Grad 2.

Anteil und Grad der Marklagerveränderungen abhängig von ZNS - Bestrahlung

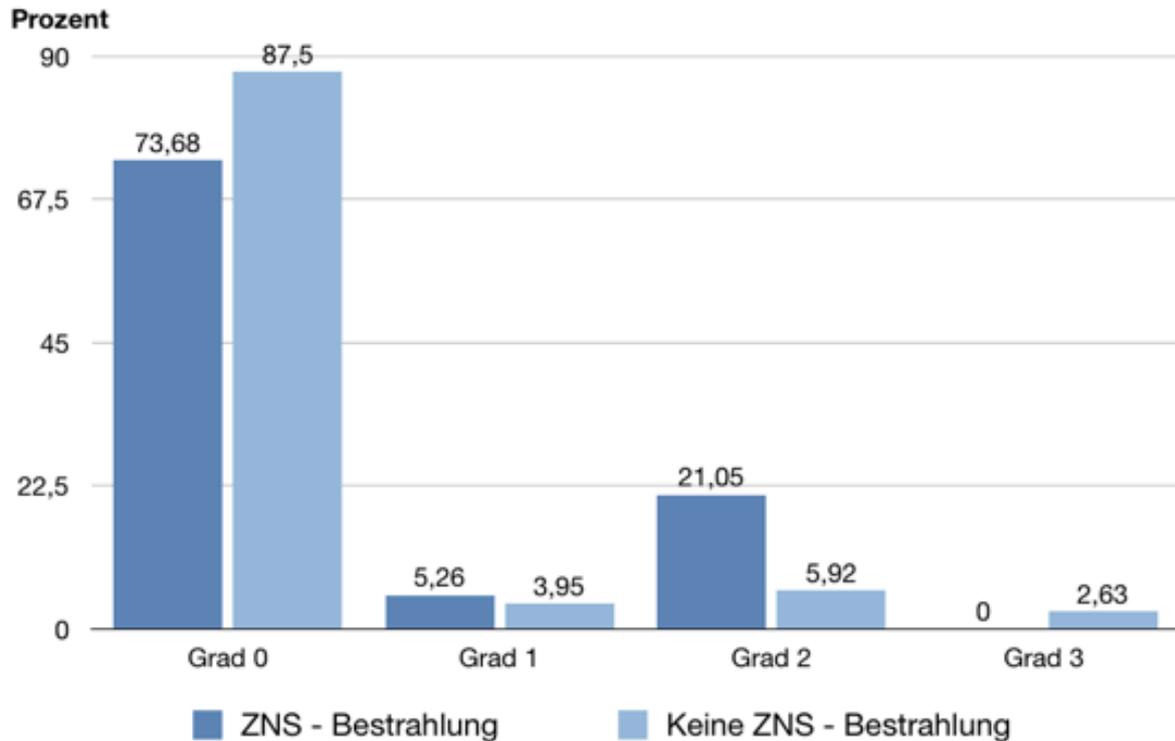


Abbildung 50: Marklagerveränderungen, abhängig von Bestrahlung

Aus den absoluten Zahlen kann man errechnen, dass bei 12,5% der nicht bestrahlten Patienten und bei ca. 26% der bestrahlten Patienten Marklagerveränderungen nachzuweisen sind.

	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3
Bestrahlung nein	133	6	9	4
Bestrahlung ja	14	1	4	0

Tabelle 16: Marklagerveränderungen, abhängig von Bestrahlung, absolut

Es zeigen sich insbesondere Marklagerveränderungen bei Patienten, die im Alter von weniger als 6 Jahren bestrahlt worden sind.

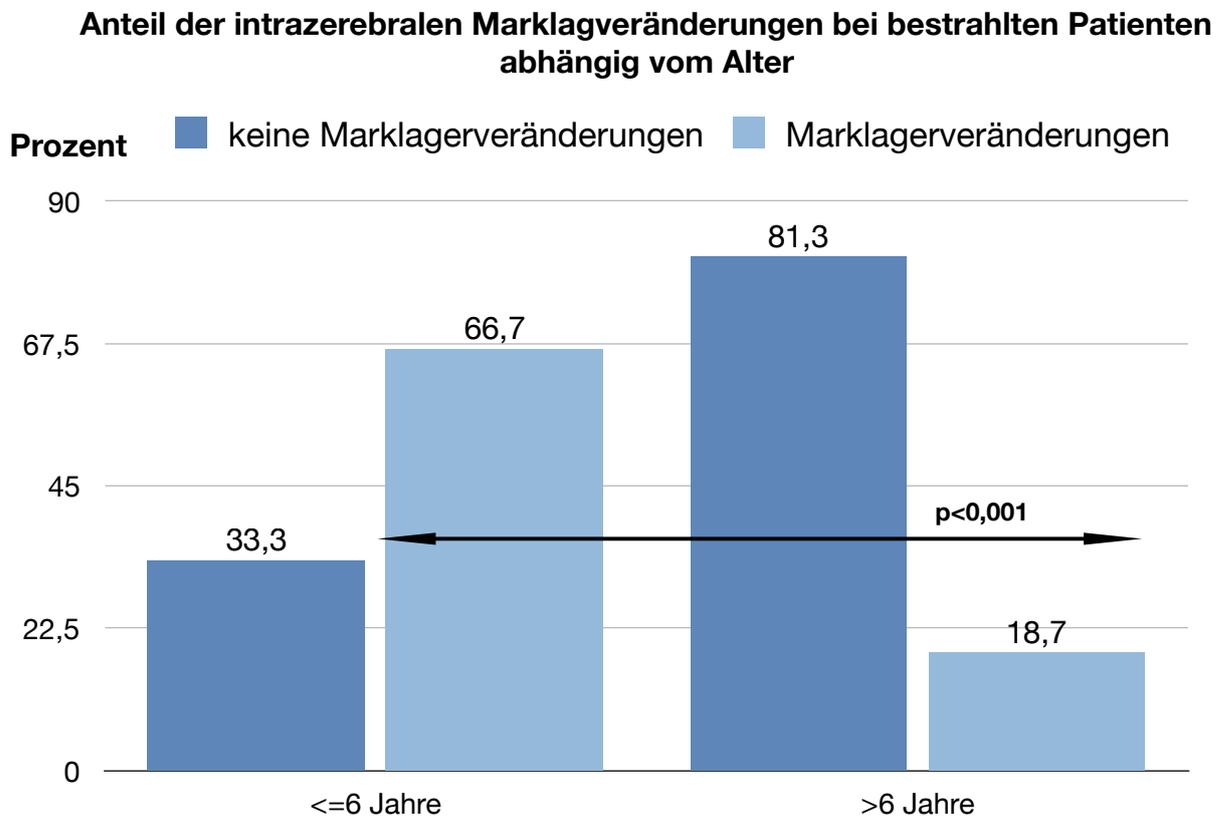


Abbildung 51: Balkendiagramm: Marklagerveränderungen bei bestrahlten Patienten, abhängig vom Alter

4.3.3 Sinusvenenthrombosen

Sinusvenenthrombosen bezeichnen eine Verlegung der ableitenden venösen Sinus des Gehirns. Als Folge kann hierbei z.B. eine Hämorrhagie entstehen und ein erhöhter intrazerebraler Druck auftreten, welcher das Hirngewebe schädigt.

Im Folgenden beispielhaft das Bild einer Sinusvenenthrombose im ventralen 2/3 – Anteil des Sinus sagittalis superior und der linksseitigen kortikalen Venen.

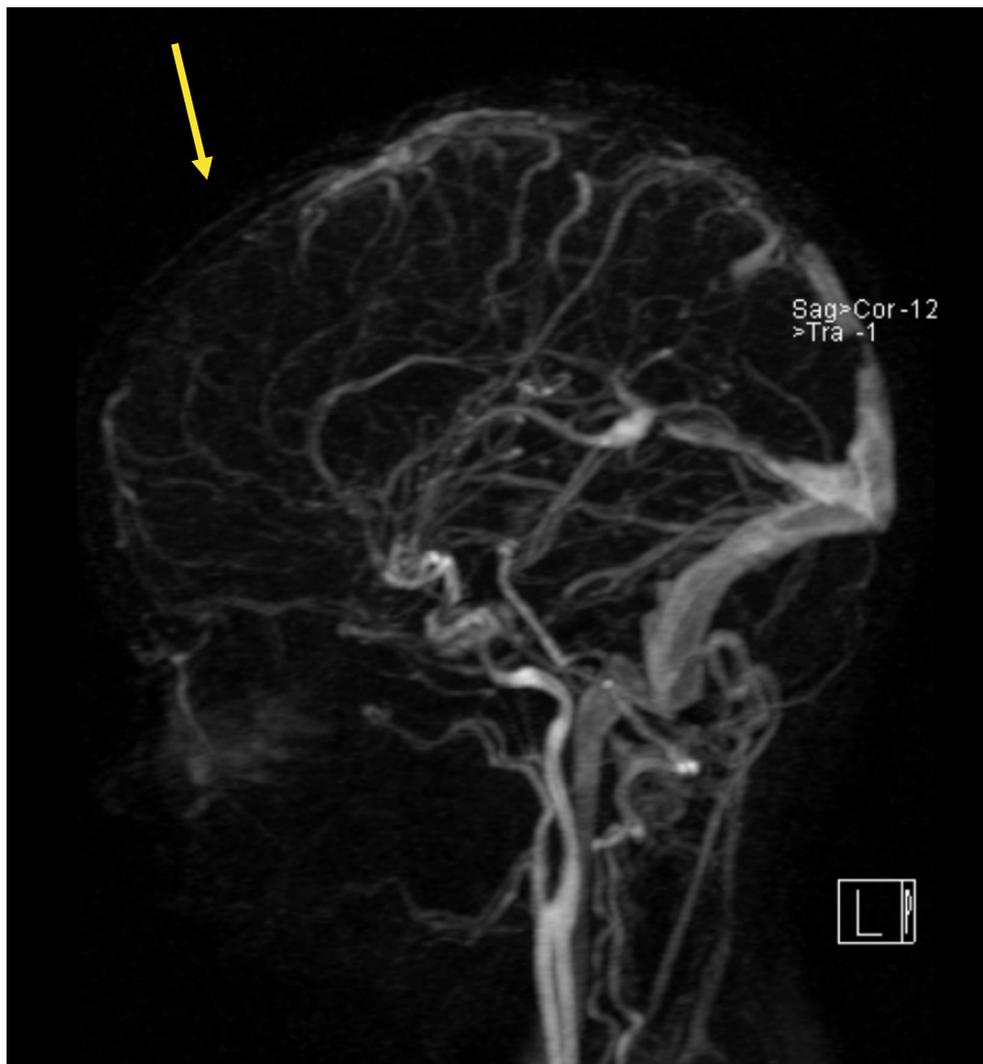


Abbildung 52: Beispiel Sinusvenenthrombose des Sinus sagittalis superior (Pfeil) – MR Angiographie

Betrachtet man die Prävalenz von Sinusvenenthrombosen, lässt sich klar sagen, dass prozentual die meisten solcher Ereignisse zwischen Tag 30 und 365 entstanden sind.

In diesem Zeitraum weisen 13,33% der MRT-Untersuchungen eine Sinusvenenthrombose auf. Nach mehr als 365 Tagen ist keine Sinusvenenthrombose mehr zu sehen.

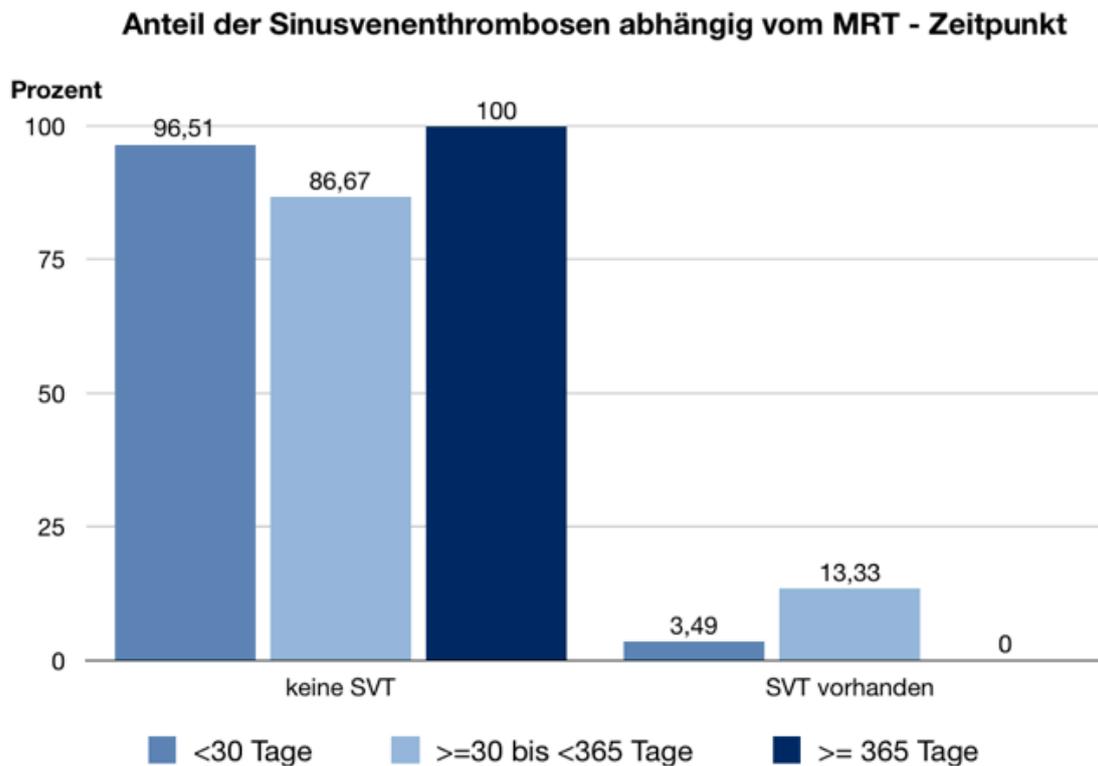


Abbildung 53: Anteil der Sinusvenenthrombosen, abhängig vom Zeitpunkt

Die absoluten Zahlen zu diesem Zusammenhang:

	SVT nein	SVT ja
<30 Tage	83	3
>=30 bis <365 Tage	39	6
>= 365 Tage	40	0

Tabelle 17: Sinusvenenthrombosen, abhängig vom Zeitpunkt

Sinusvenenthrombosen sind absolut häufiger bei der ALL als bei der AML nachzuweisen.

SVT

Diagnoseallg			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
ALL	Gültig	0	139	95,2	95,2	95,2
		1	7	4,8	4,8	100,0
		Gesamt	146	100,0	100,0	
AML	Gültig	0	22	91,7	91,7	91,7
		1	2	8,3	8,3	100,0
		Gesamt	24	100,0	100,0	
AML, ALL	Gültig	0	1	100,0	100,0	100,0

Tabelle 18: Sinusvenenthrombosen, aufgeteilt nach Diagnose

4.3.4 Hirnatrophie

Hirnatrophien wurden von uns qualitativ anhand der Größenzunahme der äußeren Liquorräume und der konsekutiven Erweiterung der Sulci festgestellt und bezüglich ihres Erscheinungsbildes in drei Schweregrade eingeteilt.

Folgend drei Beispielverläufe von Patienten, die sich vom Grad 0 (keine Atrophie) zu den jeweiligen Schweregraden (Grad 1: leicht, Grad 2: moderat, Grad 3: schwer) entwickelt haben

Beispiel 1: Grad 0 → Grad 1

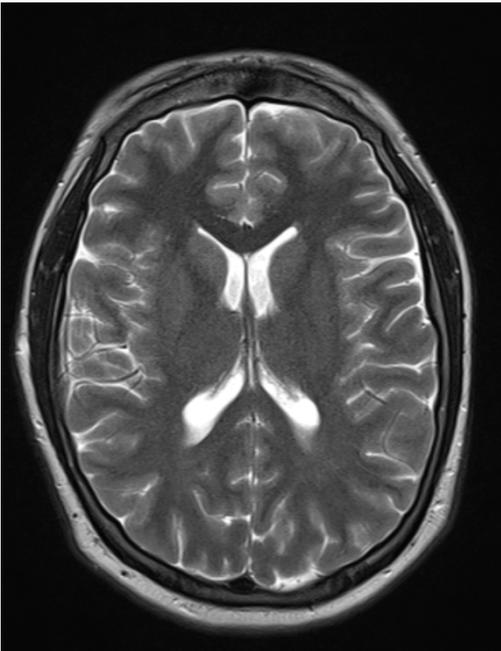


Abbildung 55: Beispiel Atrophie 1: Grad 0 – T2

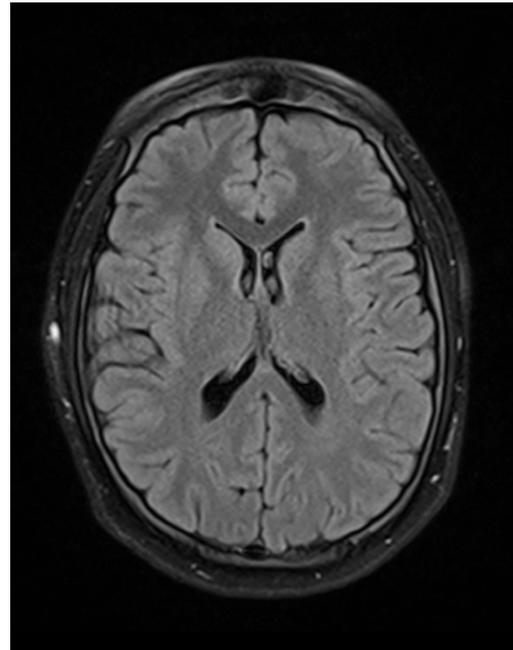


Abbildung 54: Beispiel Atrophie 1: Grad 0 – FLAIR

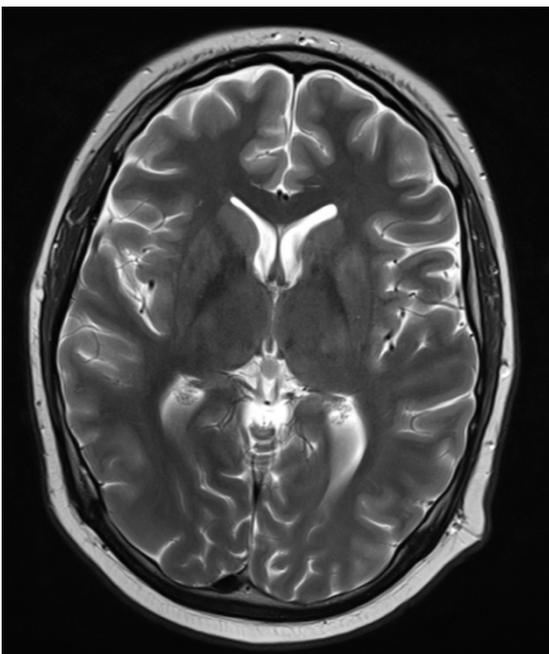


Abbildung 57: Beispiel Atrophie 1: Grad 1 – T2

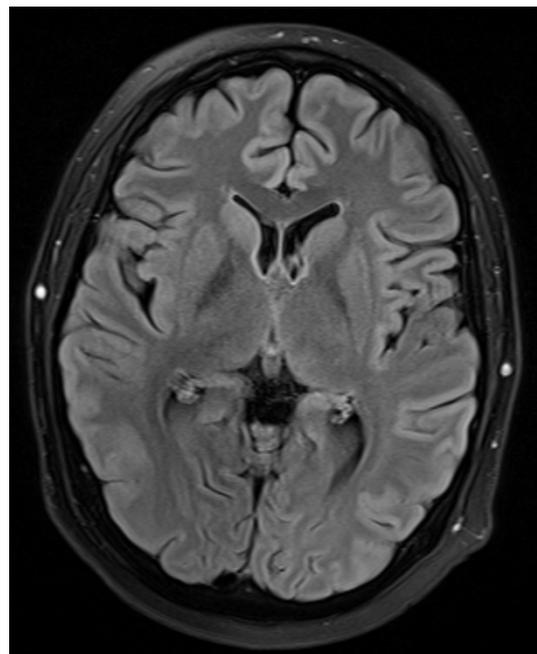


Abbildung 56: Beispiel Atrophie 1: Grad 1 – FLAIR

Beispiel 2: Grad 0 → Grad 2

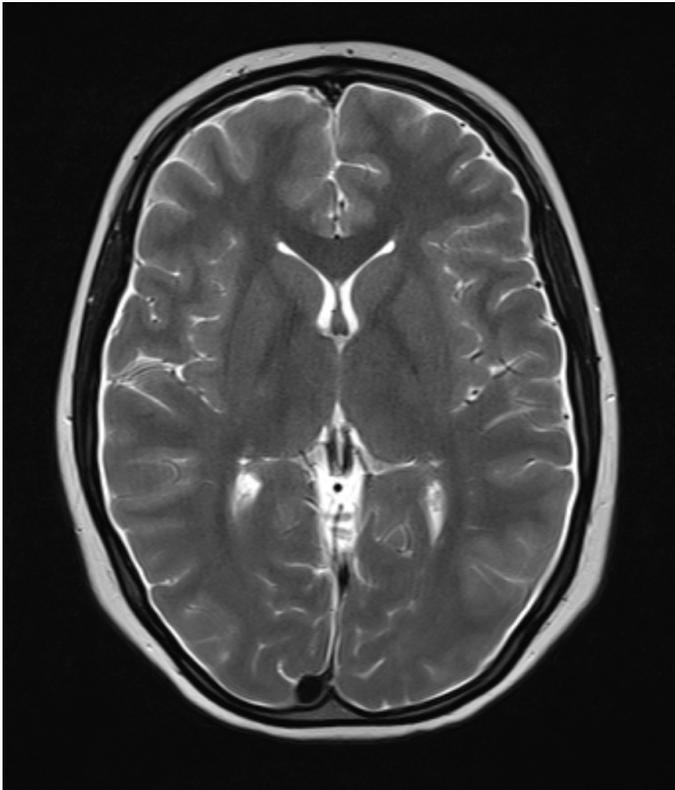


Abbildung 58: Beispiel Atrophie 2: Grad 0 – T2

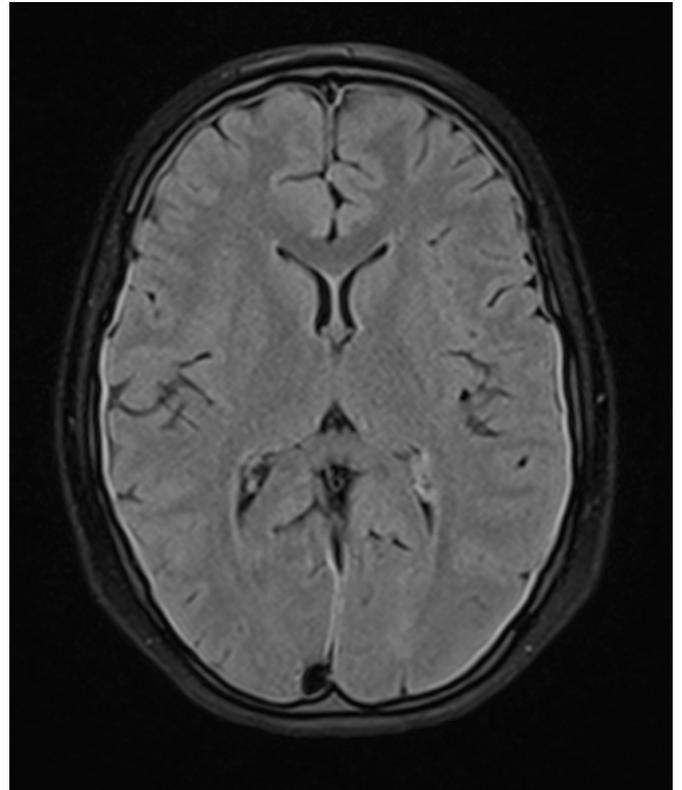


Abbildung 59: Beispiel Atrophie 2: Grad 0 – FLAIR

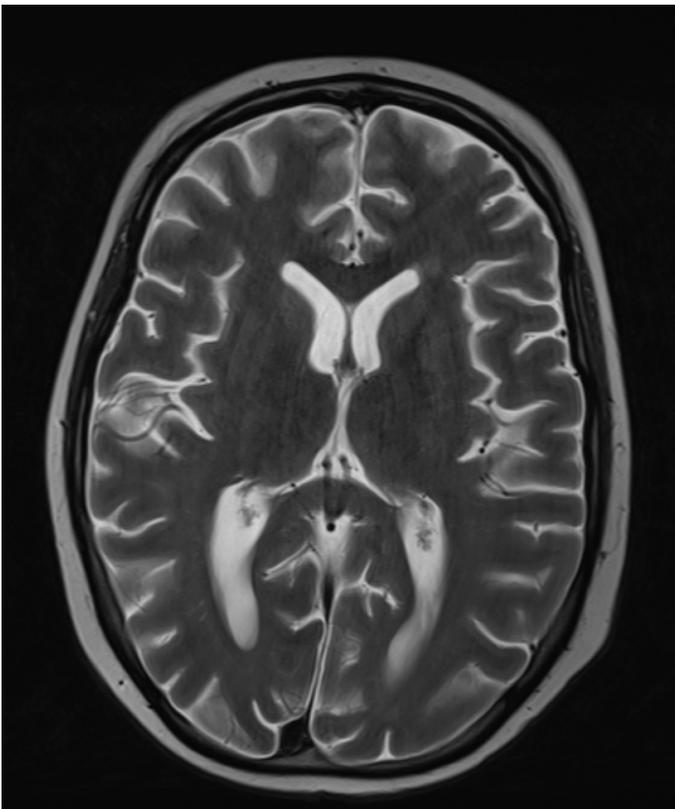


Abbildung 61: Beispiel Atrophie 2: Grad 2 – T2

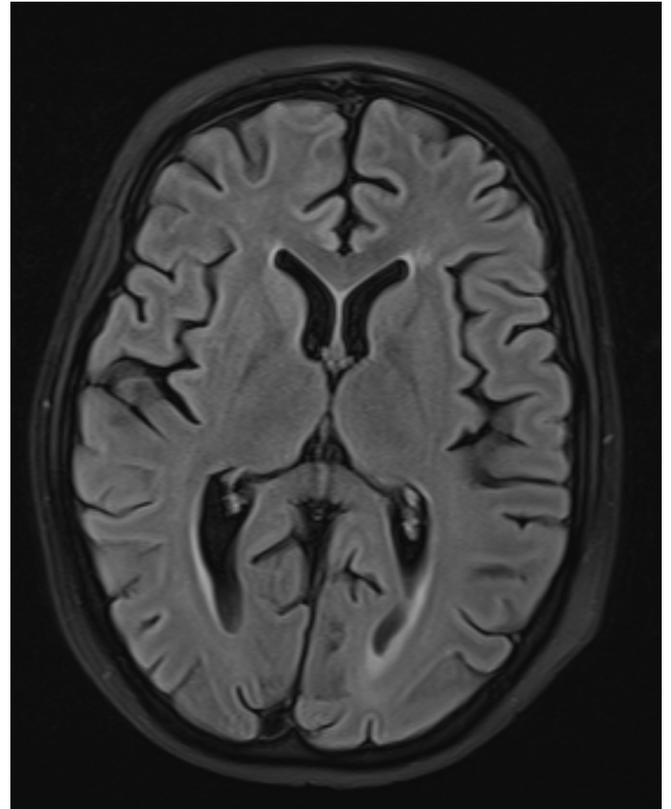


Abbildung 60 : Beispiel Atrophie 2: Grad 2 – FLAIR

Beispiel 3: Grad 0 → Grad 3

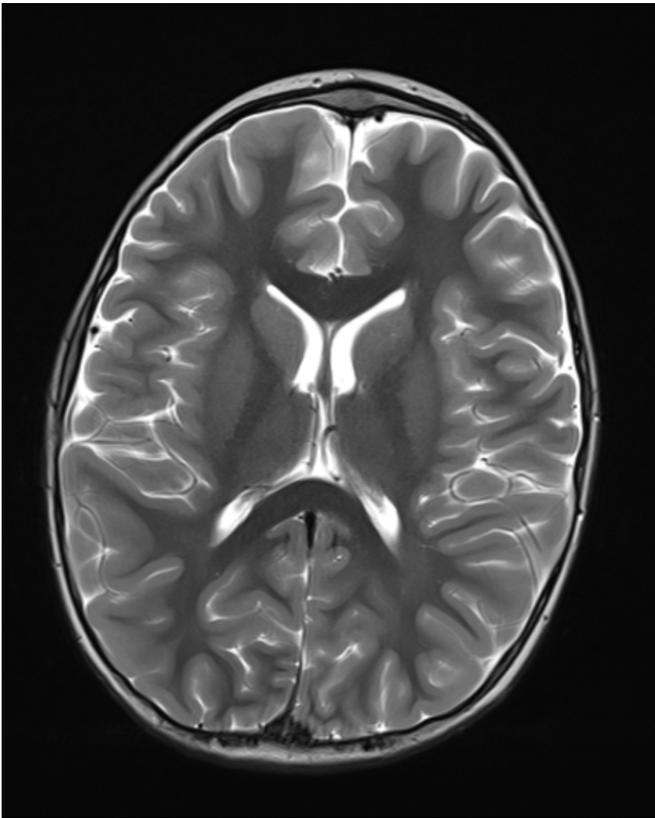


Abbildung 63: Beispiel Atrophie 3: Grad 0 – T2

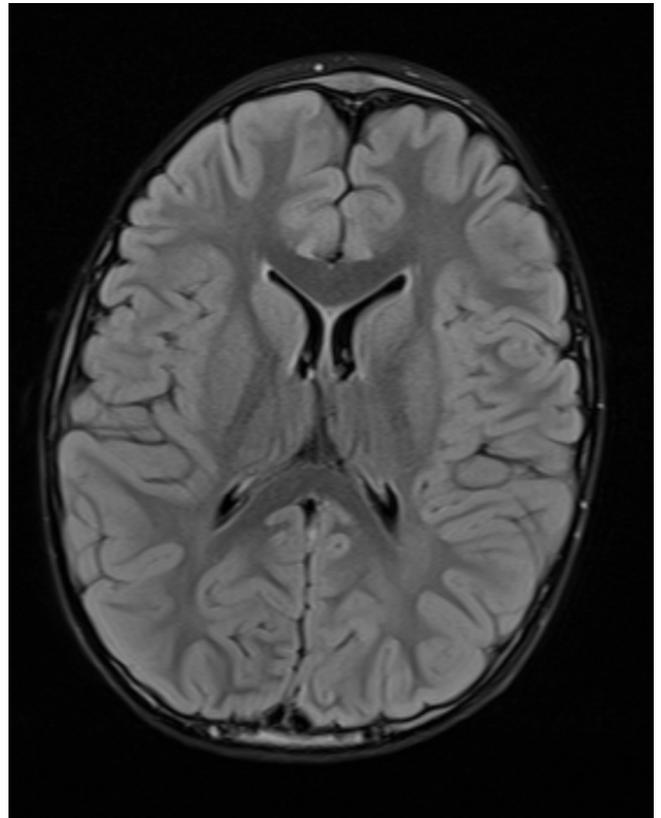


Abbildung 62: Beispiel Atrophie 3: Grad 0 – FLAIR



Abbildung 65: Beispiel Atrophie 3: Grad 3 – T2

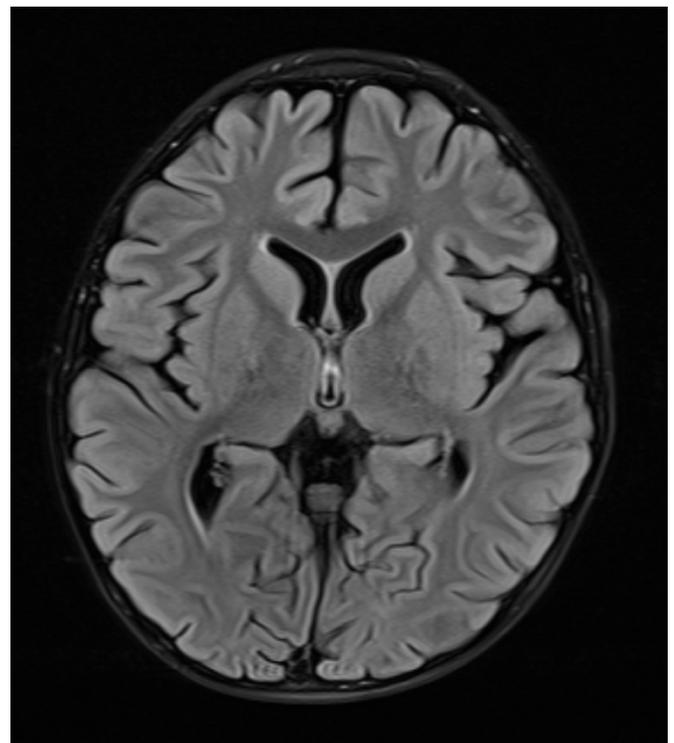


Abbildung 64: Beispiel Atrophie 3: Grad 3 – FLAIR

Was die Prävalenz solcher Atrophien angeht, so sind diese eher in der frühen Phase der Behandlung angesiedelt. Über 23% der MRT-Scans im Zeitraum <30 Tage zeigen atrophische Veränderungen und mehr als ein Drittel im Zeitraum >=30 bis <365 Tage.

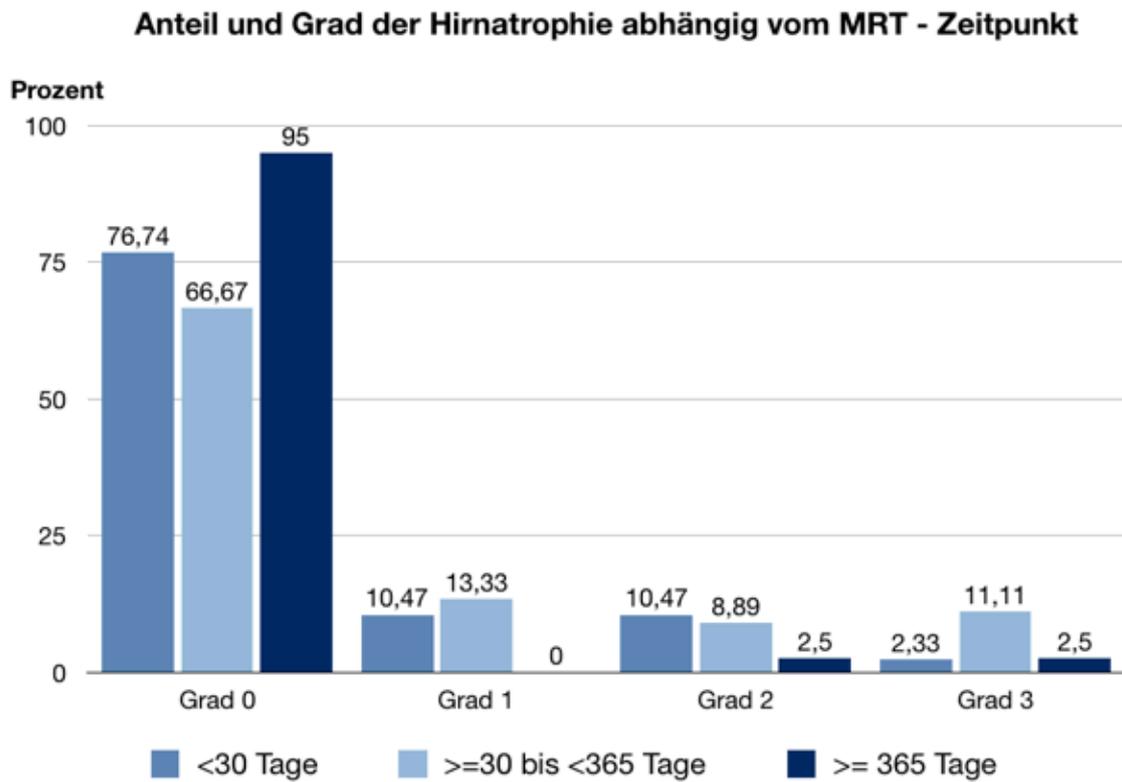


Abbildung 66: Balkendiagramm: Anteil und Grad von Hirnatrophien, abhängig vom Zeitpunkt

Die absoluten Zahlen zu diesem Zusammenhang:

	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3
<30 Tage	66	9	9	2
>=30 bis <365 Tage	30	6	4	5
>= 365 Tage	38	0	1	1

Tabelle 19: Prävalenz und Grad von Hirnatrophien, abhängig vom Zeitpunkt

Auch eine Korrelation mit dem Alter der Patienten stellt eine wichtige Fragestellung dar. Ich fand heraus, dass in der Kategorie ≤ 6 Jahre eine Hirnatrophie zu ca. 26% häufiger vorkommt als bei Patienten, die älter sind als 6 Jahre.

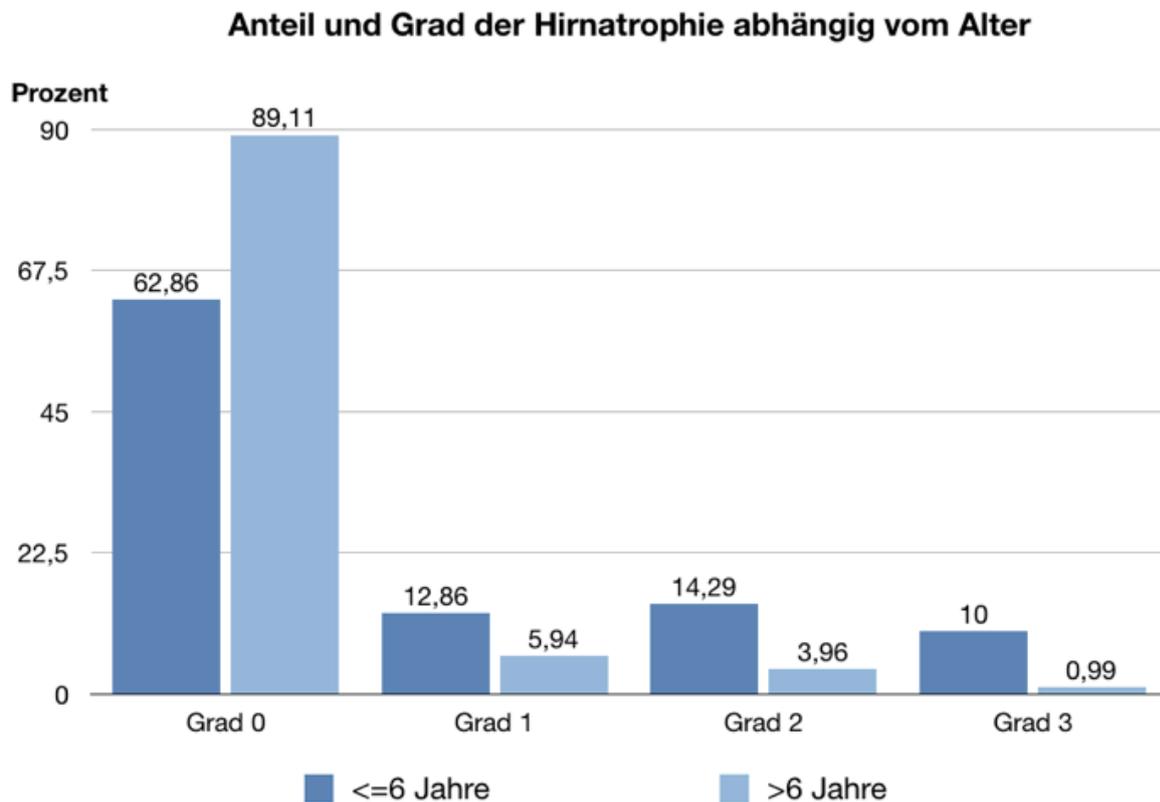


Abbildung 67: Anteil und Grad der Hirnatrophien, abhängig vom Alter

Die absoluten Zahlen zu diesem Zusammenhang:

	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3
≤ 6 Jahre	44	9	10	7
>6 Jahre	90	6	4	1

Tabelle 20: Anteil und Grad von Hirnatrophien, abhängig vom Alter, absolut

Ungefähr 26% aller bestrahlten Patienten weisen atrophische Korrelate in den MRT-Untersuchungen auf. 80% dieser Befunde sind nur leichte Veränderungen.

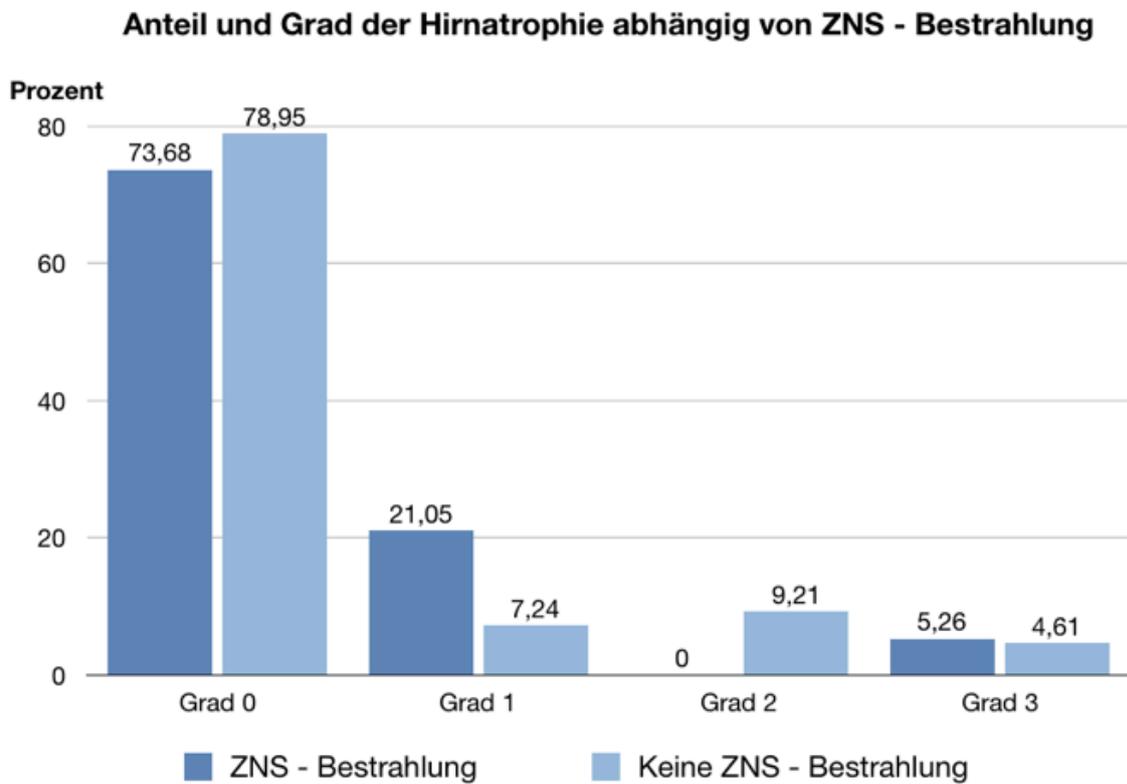


Abbildung 68: Balkendiagramm: Anteil und Grad von Hirnatrophien, abhängig von ZNS-Bestrahlung

Die absoluten Zahlen zu diesem Zusammenhang:

	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3
Bestrahlung nein	120	11	14	7
Bestrahlung ja	14	4	0	1

Tabelle 21: Häufigkeit von Hirnatrophien, abhängig von ZNS-Bestrahlung

Es zeigt sich insbesondere eine Hirnatrophie bei Patienten, die im Alter von weniger als 6 Jahren bestrahlt worden sind.

Anteil der Hirnatrophie bei bestrahlten Patienten abhängig vom Alter

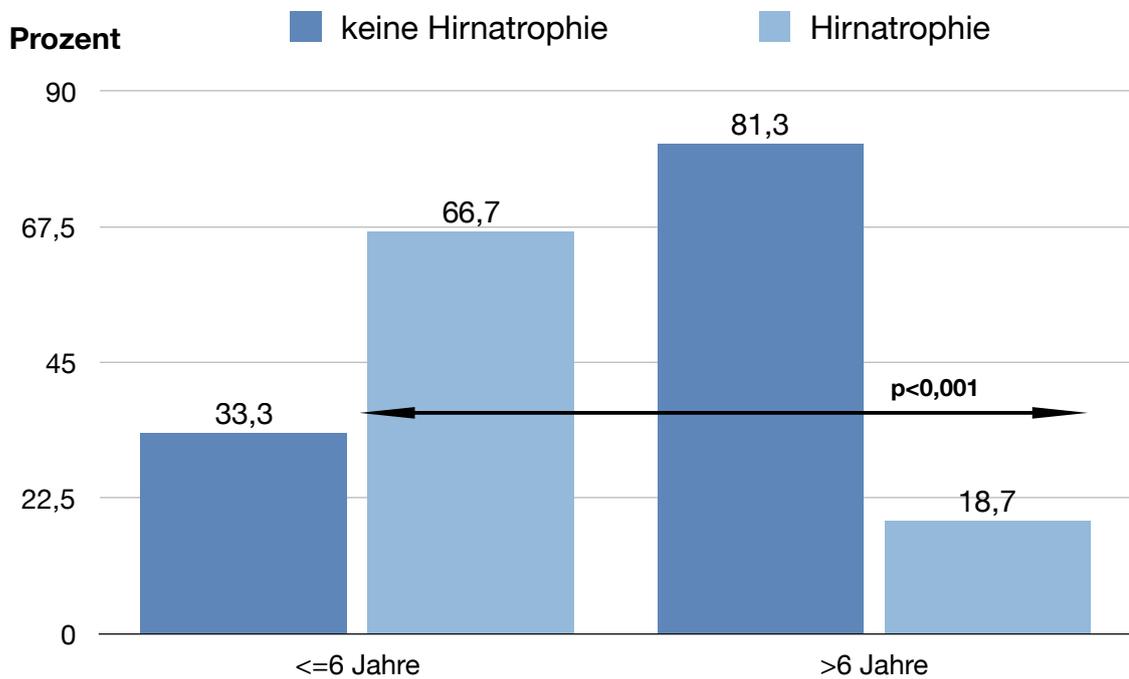


Abbildung 69: Balkendiagramm: Hirnatrophie bei bestrahlten Patienten, abhängig vom Alter

Es existieren keine signifikanten Geschlechtsunterschiede.

Anteil und Grad der Hirnatrophie abhängig vom Geschlecht

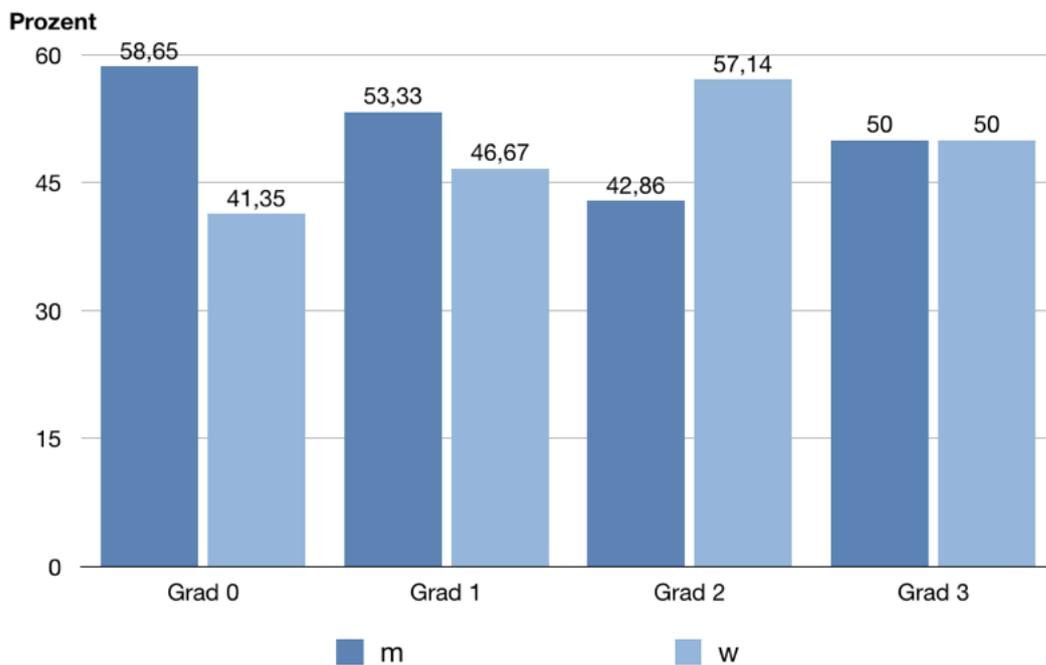


Abbildung 70: Balkendiagramm: Anteil + Grad von Hirnatrophien, abhängig vom Geschlecht

Betrachtet man die Korrelation von Diagnose und Prävalenz atrophischer Veränderungen, lässt sich erkennen, dass mit der Diagnose ALL eine solche Morphologie zu ca. 16% wahrscheinlicher ist.

Hirnatrophie

Diagnoseallg			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
ALL	Gültig	0	110	75,3	75,9	75,9
		1	14	9,6	9,7	85,5
		2	14	9,6	9,7	95,2
		3	7	4,8	4,8	100,0
		Gesamt	145	99,3	100,0	
	Fehlend	System	1	,7		
	Gesamt		146	100,0		
AML	Gültig	0	22	91,7	91,7	91,7
		1	1	4,2	4,2	95,8
		3	1	4,2	4,2	100,0
		Gesamt	24	100,0	100,0	
AML, ALL	Gültig	0	1	100,0	100,0	100,0

Tabelle 22: Anteil und Grad von Hirnatrophien, sortiert nach Diagnose

4.3.5 Ischämien

Ischämische Ereignisse im Gehirn können mit einer Reihe von klinischen Konsequenzen einhergehen. Dazu gehören unter anderem kognitive, motorische und sensible Einschränkungen.

Wie folgendes Bild zeigt, können venöse Infarkte Folge einer Stauungsblutung bei vorangegangener Sinusvenenthrombose sein

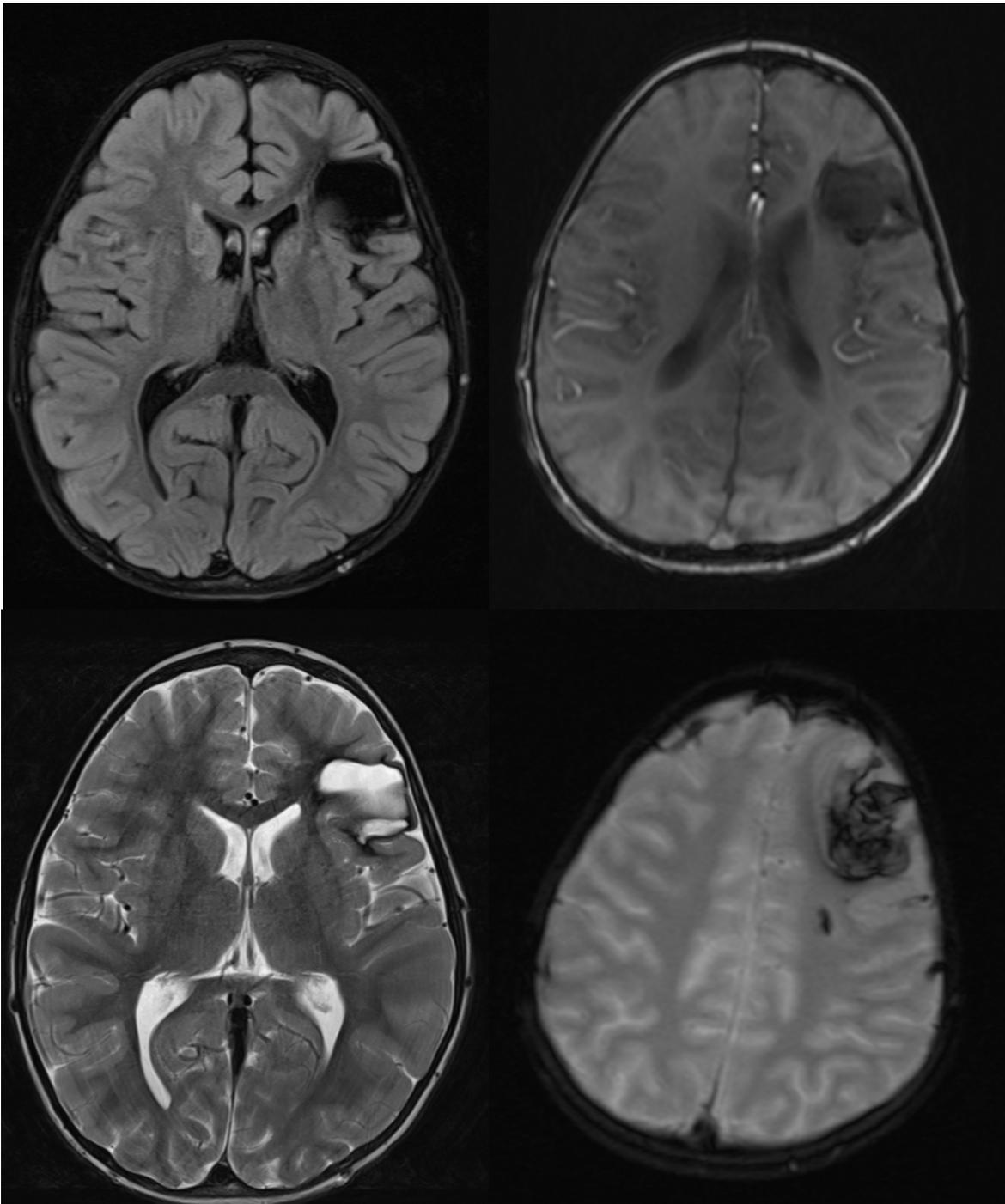


Abbildung 71: Beispiel Ischämie- venöse Infarkte- FLAIR, T1, T2, T2* (von oben links nach unten rechts)

Ischämien treten vor allem im Zeitraum ≥ 30 Tage bis < 365 Tage auf.

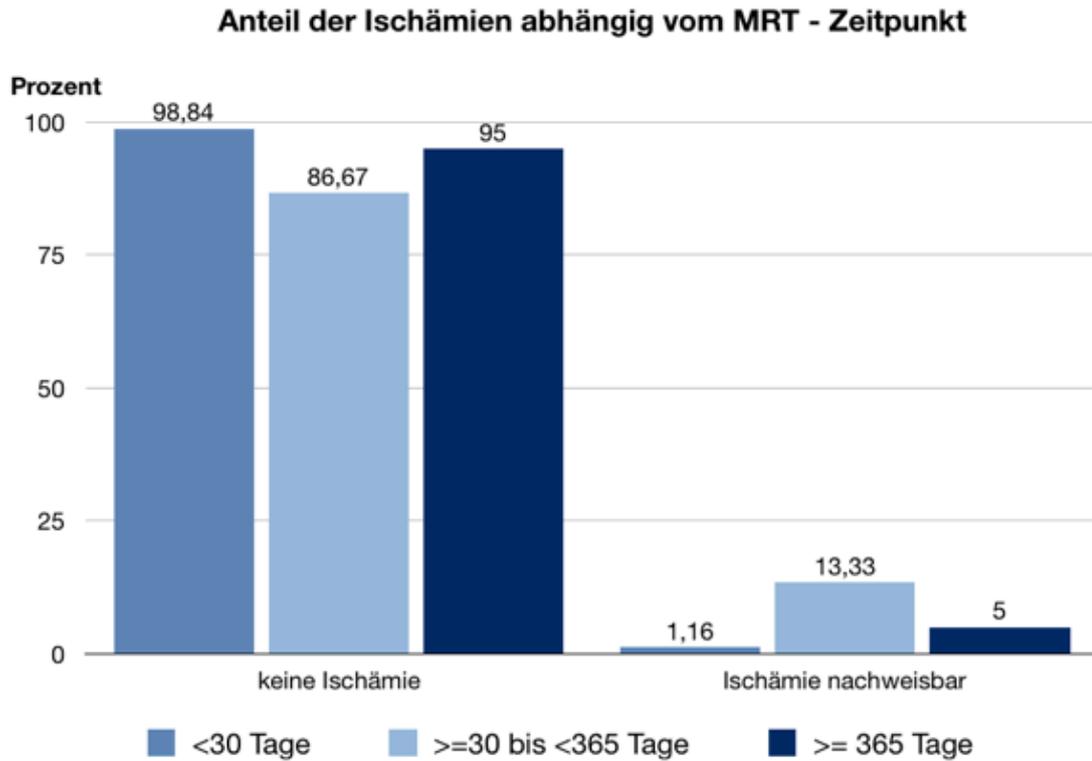


Abbildung 72: Balkendiagramm: Prävalenz Ischämien, abhängig vom Zeitpunkt

Die absoluten Zahlen zu diesem Zusammenhang:

	Ischämie nein	Ischämie ja
<30 Tage	85	1
>=30 bis <365 Tage	39	6
>= 365 Tage	38	2

Tabelle 23: Häufigkeit von Ischämien, abhängig vom Zeitpunkt, absolut

Folgende Tabelle zeigt, dass es sich bei Sinusvenenthrombosen und Ischämien um unterschiedliche MRT-Scans handelt.

		SVT		Gesamt
		nein	ja	
Ischämie	nein	154	8	162
	ja	8	1	9
Gesamt		162	9	171

Tabelle 24: Kreuztabelle: Ischämie - Sinusvenenthrombose

4.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

4.4.1 Ventrikelweite

1. Es existieren keine altersbezogenen Unterschiede in der Ventrikelweite. Männliche Patienten haben im Mittel größere Ventrikelweiten als weibliche. Gleiches findet sich bei AML Patienten im Vergleich zu ALL-Patienten.
2. Die Ventrikelweite der Vorderhörner nimmt im Verlauf der Therapie einer ALL/ AML zu.
3. High Risk- Patienten entwickeln im Langzeitverlauf eine signifikant höhere Ventrikelweite als Intermediate-Risk-Patienten, gleiches gilt für Patienten mit nachfolgendem Rezidiv.
4. Ein ZNS-Befall der Leukämie hat keinen Einfluss auf die Ventrikelweite, ebenso eine Schädelbestrahlung innerhalb des ersten Jahres.
5. Patienten mit nachweisbaren pathomorphologischen Veränderungen zeigen eine stetige Zunahme der Ventrikelweite im Therapieverlauf. Hierbei ist ein Alter <6 Jahre ein Risikofaktor, ebenso nachweisbare pathomorphologische Veränderungen im ersten MRT.

4.4.2 Intrazerebrale pathomorphologische Veränderungen

1. Intrazerebrale pathomorphologische Veränderungen (Hirnatrophie, Marklagerveränderungen, Sinusvenenthrombosen, Ischämien) finden sich häufiger bei jüngeren Patienten (</> 6 Jahre). Weibliche Patienten zeigen solche Veränderungen häufiger als männliche (mit Ausnahme von schweren Hirnatrophien (Grad 3)).Gleiches gilt bei ALL Patienten im Vergleich zu AML- Patienten. Insbesondere betrifft dies Hirnatrophien, Marklagerveränderungen und Sinusvenenthrombosen in absoluten Zahlen. Über Ischämien lässt sich bei der geringen Fallzahl keine Aussage treffen.
2. Die Hälfte aller untersuchten Patienten präsentierten intrazerebrale pathomorphologische Veränderungen. Im Zeitraum ≥ 30 Tage bis <365 Tage lassen sich relativ betrachtet die meisten Pathomorphologien nachweisen. Hirnatrophien finden sich am häufigsten im ersten Jahr. Die Anzahl schwerer Marklagerveränderungen (Grad 3) nimmt während der Therapie stetig zu. Die meisten Sinusvenenthrombosen treten ebenso wie ischämische Ereignisse gehäuft im Zeitraum ≥ 30 Tage bis <365 Tage auf. Die Prävalenzen beider Phänomene betreffen unterschiedliche MRT-Scans.
3. High Risk - Patienten haben nach einem Jahr eine deutlich höhere Prävalenz an auffälligen Morphologien als Intermediate Risk- Patienten, gleiches gilt für Patienten mit Rezidiven im Vergleich zu Patienten ohne Rezidiv.
4. Bestrahlte Patienten zeigen häufiger eine Hirnatrophie (26% der Patienten) und Marklagerveränderungen (ebenfalls 26%) als nicht bestrahlte. Betroffen sind vor allem Patienten bis zum 6. Lebensjahr.

5 Diskussion

5.1 Literaturübersicht

Durch eine Pubmed-Recherche mit den Stichworten „leucemia (late effects or neurotoxicity) (neuroradiology or cns) child*“ fanden sich 175 Arbeiten, von denen durch Inhaltsanalyse 66 identifiziert wurden, die sich mit den neuroradiologischen bzw. -kognitiven Spätfolgen einer Leukämietherapie im Kindesalter beschäftigen. Die Analyse umfasst den Zeitraum 1977 – Dezember 2018. Eine Aufstellung der gesamten hier analysierten Literatur findet sich in den Tabellen 25 bis 30.

In den aufgeführten Kasuistiken existiert lediglich eine mit einer Folge-Evaluation nach mehr als einem Jahr.¹³ Zwei Fälle wurden nach zwei bzw. sechs Monaten wieder untersucht.^{14 15} Diese längerfristigen Verläufe zeigen Auffälligkeiten in Form einer ZNS-Atrophie und Marklagerveränderungen.

Die restlichen neun Publikationen^{16 17 18 19 20 21 22 23 24} stellen keine Verläufe dar, sondern zeigen hauptsächlich Veränderungen zwei Wochen nach intrathekaler Methotrexat-Therapie, welche sich häufig in Form einer transienten Leukenzephalopathie darstellten.

Lediglich 15 Arbeiten mit einer Untersuchung von Kohorten beschäftigten sich ausschließlich mit morphologischen Veränderungen bei Diagnose oder später im Verlauf während oder nach einer kindlichen Leukämiebehandlung^{25 3 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38}. 6 Arbeiten^{39 40 41 5 42 43} untersuchten den Zusammenhang zwischen Hirnmorphologie und neurokognitiven Fähigkeiten.

Die Anzahl der untersuchten Patienten lag zwischen 13 und 1378. Lediglich 5 der genannten Arbeiten untersuchten mehr als die in dieser Dissertation untersuchten 96 Patienten^{40 39 27 32 33 4}. Hiervon waren 3 Arbeiten multizentrische Studien mit jeweils 118, 1218 und 1378 Patienten.^{39 33 4} Verläufe mit mehreren Untersuchungen fanden sich nur bei 5 Publikationen^{31 39 35 26 5}. Bei den restlichen 16 Arbeiten mit morphologischen Untersuchungen wurden lediglich einmalige bildgebende Untersuchungen durchgeführt, wobei nur bei 9 Arbeiten der Untersuchungszeitpunkt angegeben wurde^{41 25 3 28 30 4 34 36 37}. Der Zeitpunkt zwischen Diagnose der Leukämie und Untersuchung lag zwischen einem Monat und 28 Jahren.

In 5 Arbeiten wurden Atrophien beschrieben^{37 3 30 42 29}.

Ergebnisse zu Marklagerveränderungen finden sich in 10 Arbeiten^{3 26 28 31 33 35 36 5 42 43}.

Zwei Publikationen beschreiben Sinusvenenthrombosen^{31 34} und ebenfalls zwei ein posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)^{39 27}.

Wie die folgende Übersicht zeigt, existieren nur 6 Studien^{35 44 37 38 36 43}, die den Zusammenhang von Leukämietherapie und Ventrikelweiten untersuchen. Des Weiteren untersuchen viele Studien lediglich eine geringe Anzahl von Patienten.

Review/ Artikel	Ventrikelweite	Befunde (Morphologien/ Symptome)	Ursache	Empfehlung
Reddick et al., 2007 ⁴⁵	-	Transiente Leukenzephalopathie, Verminderung des Volumens der weißen Substanz, Intelligenzminderung, kein Zusammenhang zwischen Morphologie und Neuropsychologie	MTX (i.t.), Schädelbestrahlung	Spezifische radiologische Untersuchungen (Voxel, fMRT) in Kombination mit genetischen und neurokognitiven Tests als Therapiemonitoring
Laningham et al., 2007 ⁴⁶	-	Transiente Leukenzephalopathien, Thrombosen, PRES, sekundäre Malignome (nach Therapie)	MTX (i.t.), systemische Hochdosis-Chemotherapie	Neurotoxizität der Leukämietherapie nicht unterschätzen, kontinuierliche neurologische Bildgebung und neuroendokrine Untersuchung als Therapiemonitoring
Ruggiero et al., 2001 ⁴⁷	-	Neurologische Einschränkungen sind bei intrathekaler Chemotherapie zu erwarten	MTX, Hydrocortison, Ara-C	Ärzte und Pflegepersonal sollten über Neurotoxizität unterrichtet werden
Waber et al., 1997 ⁴⁸	-	Wachstumsdefizite, kognitive Defizite vor allem bei Mädchen, junges Alter als Risikofaktor	Schädelbestrahlung + MTX (i.t.)	Langzeituntersuchungen notwendig
Ochs, 1989 ⁴⁴	15% Ventrikel-Dilatation	3,5% Weiße-Substanz-Signalminderung, 8% Kalzifizierungen; Krampfanfälle, IQ-Minderung	MTX i.v. /i.t.	
Pochedly, 1977 ⁴⁹	-	(Leuk-)Enzephalopathien, Somnolenz, Paralysen	Schädelbestrahlung, MTX (i.t.)/ Cytosin-Arabinosid	

Tabelle 25: Literaturübersicht: Reviews/ Artikel

Studien	N	Ventrikel weite	Befunde (Morphologien/ Symptome)	Ursache	Empfehlung
J.P. Guenette et al., 2016 ²⁵	34 (alle ZNS-positiv, 18-72 Jahre alt, im Mittel 52 Jahre)	-	74%: morphologische Veränderungen im cMRT, kürzeres Überleben bei Patienten mit pachymeningealem Enhancement und min. zwei hirmmorphologischen Veränderungen <i>(nach 5 Jahren)</i>	-	-
Badr et al., 2013 ³	25	-	Bei 24%: Auffälligkeiten, wie Leukenzephalopathie (8%), Hirnatrophien (8%), alte Infarkte (4%), Blutungen(4%) (vorwiegend bei High-Risk-/ZNS-Befall - / bestrahlten Patienten), kein Zusammenhang zwischen Auffälligkeiten und Alter/ Geschlecht <i>(nach 6 Jahren)</i>	Schädelbestrahlung	Es sollte restriktiv bestrahlt werden. MRT-Scans sind ein zuverlässiges Tool um strukturelle Hirnveränderungen während Therapie festzustellen.
Morioka et al., 2013 ²⁶	17 (15 ALL)	-	DTI- Scan vor und nach Chemotherapie: Läsionen in der frontalen weißen Substanz	Chemotherapie (MTX)	Korrelation von Vulnerabilität durch Chemotherapie mit Myelinisierung untersuchen, Langzeituntersuchungen
Parasole et al., 2010 ²⁷	256 (unizentr)		27 neurologische Events (PRES, Schlaganfall, Epilepsie, SIADH, MTX-Toxizität)	ALL-Chemotherapie	Frühe Erkennung und schnelle Behandlung von ZNS-Komplikationen um langfristigen Schaden zu minimieren
Ficek et al., 2010 ²⁸	45	-	Weißer Substanz-Veränderungen, Auffälligkeiten in MRS Untersuchung. Dies betrifft 11% der Patienten ³ . <i>(Nach 6-12 Jahren)</i>	MTX, Bestrahlung	MRS kann metabolische Effekte der Therapie detektieren, wenn MRT noch unauffällig ist

Porto et al., 2008 ²⁹	20	-	Vermindertes Volumen des weißen Substanz	Schädelbestrahlung	Nutzen von Voxel-based Morphometry zur Untersuchung von (auch in T2-Wichtungen unauffälligen) Gehirnen während Leukämietherapie, größer angelegte Studien, Untersuchung des Zusammenhangs von Morphologie und neurokognitiven Fähigkeiten, Untersuchung von Neurogenese
Dellani et al., 2008 ³⁰	13	-	2 Patienten: Strukturelle Änderungen der grauen und weißen Substanz, des Hippocampus, der Thalami, des Temporallappens, Atrophie <i>(nach 16-28 Jahren)</i>	ALL- Therapie (besonders Schädelbestrahlung)	Follow-Up- Untersuchungen um langfristige Folgen zu detektieren
Porto et al., 2004 ³¹	(135): 22 ZNS positiv/ Therapie-Komplikation 14 ALL 7 AML 1 AML+ALL	-	15 Patienten bevor oder während Therapie: Sinusvenenthrombosen, Koritkalvenenthrombosen, Blutungen, meningeale Leukämie, Infektionen, Schädelknochenbefall der Leukämie; 7 Pat nach Therapie: sekundäre Hirntumoren, Schädeltumor, Mikroangiopathie, Leukenzephalopathien, Veränderungen der weißen Substanz, subdurale Hämatome, Bestrahlungsnekrosen, meningeale Leukämie	Chemotherapie und Bestrahlung	Frühe Diagnose von ZNS-Komplikationen, Studien zu genetischen Polymorphismen zur Therapiestrategieplanung, Untersuchung von Risikofaktoren
Lo Nigro et al., 2000 ³²	122	-	Akute Neurotoxizität in 3 von 51 AIEOP-ALL 91 Patienten und 7 von 38 AIEOP-ALL 95 – Patienten	Intrathekale Tripeltherapie (MTX, Cytarabin, Prednison)	-
Mahoney et al., 1998 ³³	1218 (multizentr.)	-	95 Patienten: akute Neurotoxizität (hauptsächlich Krampfanfälle nach 10-11 Tagen), in 75% davon Leukenzephalopathie	MTX i.v. + i.t. bzw. Triple-Therapie	Langzeitfolgen untersuchen

Chen CY et al., 1996 ³⁴	19 14 ALL 4 AML 1 AML+ALL	-	Bei 12 Patienten: Sinusvenenthrombosen/ Ischämien/ Blutungen/ Infektionen/ meningeale Leukämie/ GBS (Alle MRTs erst bei neurologischen Symptomen) (Gruppe 1: Komplikation innerhalb 3 Monate, Gruppe 2: Langzeitveränderungen: 7 Patienten: nekrotisierende Leukenzephalopathie) (3 Jahre Beobachtungszeit)	MTX (i.t.), Cytarabin	Frühe Diagnosestellung, da viele neurologische Komplikationen behandelbar
Pääkkö et al., 1996 ³⁵	19 (alle ZNS negativ) 18 ALL 1 NHL	13 Pat.: erhöhte Ventrikel weite (trans.)	Veränderungen der weißen Substanz bei 2 Patienten (Verlaufs-MRTs nach 1-29 Monaten, Mittel 15 Monate; 105 Bilder, min. 3/ Patient)	MTX (i.t.), erhöhte Ventrikelweite: Steroidtherapie	Therapieassoziierte Veränderungen der weißen Substanz sind selten, keine Follow-Up-MRTs notwendig bei asymptomatischen Patienten
Pääkkö et al., 1994 ³⁶	43 27 ALL	11/27: erhöhte Ventrikel weite	Veränderungen der weißen Substanz (4/27), Signalmindernungen (alte Blutungen) nur bei bestrahlten Patienten (nach 2-20 Jahren)	Schädelbestrahlung	Gefahr von benignen Hirntumoren nach Schädelbestrahlung: Follow Up- MRTs sinnvoll; nicht notwendig bei alleiniger Chemotherapie
Lund et al., 1984 ³⁷	28 (CT!)	2 Pat: erhöhte Ventrikel weite	12 Patienten: leichte atrophische Veränderung, 9 Patienten: starke zerebrale Atrophie (nach 1-10 Jahren)	Kombination von Therapie und Krankheitsausprägung	Restriktive Schädelbestrahlung, Routine CT's nach Diagnose
Kretzschmar et al., 1980 ³⁸	72 (CT!) 60 ALL 12 NHL	10 Pat: erhöhte Ventrikel weite vor Therapie	Kein Unterschied in Morphologie vor und nach Therapie im CT	Schädelbestrahlung, intrathekales MTX	Untersuchung, ob Ventrikelweite prätherapeutisch ein prognostischer Faktor ist

Tabelle 26: Literaturübersicht: Studien zur ZNS-Morphologie

Studien	N	Ventrikelweite	Befunde (Morphologien/ Symptome)	Ursache	Empfehlung
Anastasopoulou et al., 2018 ³⁹	1378 (multizentr)	-	52 Pat.: PRES (v.a. bei älteren, T-Zell Immunophänotyp), ZNS Befall: frühes PRES, HR-Behandlung: spätes PRES; Follow Up bei 7 Pat: Epilepsien, neurokognitive Einschränkungen <i>(36 Follow UP MRTs nach 33 Tagen von 48 Ausgangs-MRTs; 19 Patienten: weiterhin Veränderungen)</i>	ALL- Therapie	CT nicht ausreichend zur PRES Diagnostik. MRT obligat!
Zajac-Spychała et al., 2018 ⁴⁰	97	-	Vermindertes subkortikales Hirnvolumen + kognitive Defizite bei bestrahlten Patienten	Schädelbestrahlung	-
Zajac-Spychała et al., 2017 ⁴¹	33	-	Vermindertes Hippokampusvolumen + niedrigerer IQ bei bestrahlten Patienten, vermindertes Nucleus caudatus-Volumen bei chemotherapierten + bei bestrahlten Patienten + schlechtere verbale Fähigkeiten <i>(Evaluation nach ca. 4 Jahren)</i>	Schädelbestrahlung, Hochdosis-Chemotherapie	Rolle von Bestrahlung als ZNS-Prophylaxe reduzieren, größere Studien anlegen
Duffner et al., 2014 ⁵	54 MRT 43 MRT + IQ (multizentr)	-	68% der Patienten mit ZNS-Therapie: Leukenzephalopathien und neurokognitive Defizite, bzgl. IQ: kein Zusammenhang mit dem Geschlecht <i>(nach 3 Jahren)</i> Persistierende Leukenzephalopathie <i>(nach 7,7 Jahren)</i>	MTX (i.t.)	Restriktiver Einsatz von MTX
Steinberg et al, 1998 ⁴²	17		Signifikant schlechtere IQ-Leistungen, Störungen in Feinmotorik, Koordination (7 von 16), Hirnatrophie/ Veränderungen weiße Substanz (10 von 16), Anzahl i.t. MTX-Gaben korrelierte mit psychologischen Testleistungen <i>(nach 4 Jahren)</i>	Schädelbestrahlung, MTX (i.t.)	Regelmäßige psychologische und klinische Untersuchungen nach Therapieende

Hertzberg et al., 1997 ⁴	118 (multizentr)	Ventrikeldilatation. bei 37% der bestrahlten und 24% der nicht bestrahlten Patienten	52%: pathomorphologische Veränderungen, neuropsychologische Defizite, Patienten <2 Jahre: weniger Langzeitveränderungen, keine Zusammenhänge mit Alter/ Geschlecht <i>(nach ca. 7 Jahren)</i>	Schädelbestrahlung + MTX (i.t.)	Prospektive Studien anlegen, um neben einem „Status quo“ den Beginn und Verlauf von ZNS- Komplikationen zu dokumentieren
-------------------------------------	---------------------	---	---	------------------------------------	--

Tabelle 27: Literaturübersicht: Studien mit Zusammenhang ZNS-Morphologie + neurokognitive Fähigkeiten

Studien	N	Befunde	Ursache	Empfehlung
Sleurs et al., 2017 ⁵⁰	94	Kein Geschlechtsunterschied in IQ, geringerer IQ bei Diagnose in jungem Alter	ALL- Chemotherapie	-
Kanellopoulos et al., 2016 ⁵¹	112	Keine intellektuelle Beeinträchtigung; schlechtere neurokognitive Leistung (processing speed, executive function, verbal learning, memory); Kein Zusammenhang mit Alter bei Diagnose, Geschlecht <i>(nach durchschnittl. 22,6 Jahren)</i>	Nur Chemotherapie (Kein Zusammenhang mit Dosis)	Mehr Langzeituntersuchungen für nur chemotherapierte Patienten
M. Brandt et al., 2015 ⁵²	10	Rückgang von Hippocampus-spezifischem Cholin, keine kognitiven Einschränkungen	Schädelbestrahlung	Größere Studien anlegen
Cheung YT et al., 2015 ⁵³	556	Langfristige neurokognitive Einschränkungen	Chemotherapie + MTX (i.t.)	Genetische Marker, Bildgebung, um Vorhersage zur Vulnerabilität des Gehirns zu treffen
Elalfy et al., 2014 ⁵⁴	62	Im Vergleich zu BFM 90 und BFM 83 zeigen CCG-behandelte Patienten schlechtestes IQ-Ergebnis	ALL- Therapie	FA (fraction anisotropy) als frühzeitigen Marker für Neurotoxizität nutzen
Levy et al., 2013 ⁵⁵	138 (unizentr.)	Keine IQ- Beeinträchtigung, schlechtere neurokognitive Leistung (processing speed, executive function, verbal learning, memory), strukturelle Hirnveränderungen <i>(Nach 22,5 Jahren)</i>	ALL- Chemotherapie	Interventionen entwickeln, um Inzidenz und Ausprägung von ZNS – Toxizität zu vermindern
Watanabe et al., 2011 ⁵⁶	26	Kein IQ-Defizit <i>(Nach 3 Jahren)</i>	ALL- Therapie	-
Waber et al., 2007 ⁵⁷	79	Vernachlässigbarer Unterschied von Bestrahlung + 2x IT-Chemo vs. 3x IT-Chemo <i>(nach 6 Jahren)</i>	MTX, Cytarabin, Bestrahlung, Hydrocortison	Restriktive Bestrahlung, aber falls notwendig, bei geringeren Dosen keine größeren Schäden im Vergleich
Von der Weid et al., 2003 ⁵⁸	132	Ersetzen von Schädelbestrahlung durch intensivere Chemotherapie führte zur Reduktion, aber nicht zum Verschwinden neuropsychologischer Effekte	-	-

Langer et al, 2002 ⁵⁹	121 (multizentr)	Defizite in Aufmerksamkeit und Konzentration	Schädelbestrahlung, MTX	Vermeidung von prophylaktischer ZNS-Bestrahlung in Low-Risk- Patienten
Brown et al., 1998 ⁶⁰	47	Nichtverbale neurokognitive Defizite, vor allem bei Mädchen	Prophylaktische ZNS- Chemotherapie	Untersuchung von nonverbalen Fähigkeiten bei ALL-Therapie, vor allem bei Mädchen
Hill et al., 1998 ⁶¹	110	schlechtere akademische Leistung, schlechteres Selbstbild, mehr psychologische Probleme	Bestrahlung, MTX (i.t.)	Bestrahlung nur bei Patienten, die ein hohes Risiko für ZNS-Rezidiv aufweisen
Waber et al., 1997 ⁴⁸		Wachstumsdefizite, kognitive Defizite vor allem bei Mädchen, junges Alter als Risikofaktor	Schädelbestrahlung + MTX (i.t.)	Langzeituntersuchungen notwendig
Der Does van den Berg, 1995 ⁶²	392 (multizentr)	50% Lernbehinderung, 2 Patienten starben an Langzeittoxizität	Schädelbestrahlung	Langzeituntersuchungen notwendig
Mulhern et al., 1992 ⁶³	26	Geringerer IQ, geringere neurokognitive Fähigkeiten	Schädelbestrahlung	Bestrahlung nur bei Risiko für ZNS- Rezidiv. Bei sehr jungen Patienten warten bis älter, bevor Bestrahlung beginnt
Giralt et al., 1992 ⁶⁴	54	Neurokognitive Einschränkungen, geringere. IQ- Level, vor allem bei Kindern vor 5. LJ	Schädelbestrahlung, i.t. Ara-C + MTX	-
Ochs et al., 1991 ⁶⁵	49	IQ-Minderung, keine Korrelation mit CT/EEG- Befunden	Schädelbestrahlung, MTX (i.v.)	negative neuropsychologische Auswirkungen von Schädelbestrahlung und parenteralem MTX beachten
Balsom et al., 1991 ⁶⁶	72	Bessere IQ-Werte bei Vorbehandlung mit MTX vor Bestrahlung	ALL- Therapie	Prä- Bestrahlungs-MTX könnte präventiv auf ZNS-Radiotoxizität wirken
Rubenstein et al., 1990 ⁶⁷	24	4-5 Jahre nach ZNS-Behandlung : 14 Patienten neurokognitive Einschränkungen	Schädelbestrahlung	Jährliche Untersuchung von neurokognitiver Funktion um Spätfolgen zu entdecken
Said et al., 1989 ⁶⁸	106	Geringerer IQ, Konzentrationsschwierigkeiten, vor allem bei jüngeren Patienten, dosisabhängig	Schädelbestrahlung	Spätfolgen der Schädelbestrahlung sind zu beachten
Rowland et al., 1984 ⁶⁹	104	Bestrahlte Patienten haben geringeren IQ, unabhängig von Alter/ Geschlecht	Schädelbestrahlung 2400cGY	Schädelbestrahlung reduzieren

Inati et al., 1983 ⁷⁰	214	35% der unter 5 Jährigen haben Lernbehinderung, 7 Pat: Krampfanfälle	Schädelbestrahlung + 2400cGY + MTX (i.t.)	Prospektive longitudinale Studien zur Neuropsychologie
----------------------------------	-----	--	---	--

Tabelle 28: Literaturübersicht: Studien zu neurokognitiven Fähigkeiten

Studien	N	Befunde (Morphologien/ Symptome)	Ursache	Empfehlung
Hill et al., 2004 ⁷¹	2090	HD-MTX i.v.+ MTX i.t. schützte besser vor ZNS-Rezidiv als MTX i.t. alleine; Bestrahlung + MTX i.t. schützte besser vor ZNS-Rezidiv als HD-MTX i.v. + MTX.i.t.	-	Langzeitstudien anlegen zur Neurotoxizität
Kamps et al., 2002 ⁷²	467 (multizentr)	Unterlassen von Bestrahlung + Reduktion der Chemotherapie gefährdet nicht die Therapieergebnisse	-	Weniger intensive Chemotherapie reduziert Toxizität und Kosten; wichtig vor allem für ärmere Länder

Tabelle 29: Literaturübersicht: Relevante Studien zu ZNS-Therapie bei Leukämie

Kasuistiken	Ventrikelweite	Befunde (Morphologien/ Symptome)	Ursache	Empfehlung
Lapucci et al., 2018 ¹⁶	-	3 Wochen nach TIT Inkontinenz, progressive Ataxie, disseminierte demyelinisierende Leukenzephalopathie	Methotrexat + Cytosin Arabinosid (intrathekal)	-
Carreras et al., 2017 ¹⁷	-	Nach 12 Tagen: Apoplexsymptomatik	MTX (i.t.)	MTX- induzierte Leukenzephalopathien sollten immer als Differentialdiagnose bei Apoplexsymptomatik während Krebstherapie bedacht werden.
Purkait R. et al., 2016 ¹⁸	-	Intrakranielle, subarachnoidale Blutungen	MTX (i.t.)	Das Risiko für Blutungsereignisse bei MTX-Gabe sollte bedacht werden.

Löbel et al., 2015 ¹⁹	-	Nach 10 Tagen: Dysarthrie, Karpopedalspasmus	MTX (i.t.) unter Lachgas-Sedierung	Interaktion von Methotrexat und Lachgas untersuchen
Vagace et al, 2012 ²⁰	-	3 Patienten nach max. 3 Wochen: Cerebrovaskuläre Erkrankungen, PRES, Subakute Leukenzephalopathie, SIADH	L-Asparaginase, MTX, Steroide, Vincristin, Ara-C	Enge Zusammenarbeit von Neurologen, Radiologen, Hämatonkologen zur frühen Diagnosestellung, Vermeiden von unnötiger Therapie
Dicuonzo et al., 2009 ²¹	-	Nach 10 Tagen: Status epilepticus, PRES; FU nach weiteren 7 Tagen: Remission	MTX (i.t.)	Begriffe „Hypertensive Enzephalopathie“, „Reversible Leukenzephalopathie“ und „Posteriore reversible Enzephalopathie“ differenzieren, da unterschiedliche pathologische Mechanismen vorliegen
Balin et al., 2008 ²²	-	Nach Tagen: Leukenzephalopathie, rechtsseitige Lähmung, FU nach 1 Monat: Remission	MTX (i.t.)	DWI-Imaging bei Methotrexat-Therapie
Küker et al., 2005 ²³	-	Nach 7 Tagen: Transiente Enzephalopathie, nach 6 und 14 weiteren Tagen: Remission der Diffusion, aber T2-Signalveränderung	MTX (i.t.)	DWI-Imaging bei Methotrexat-Therapie, da früher erkennbare Läsionen als mit anderen Sequenzen
Rollins et al., 2004 ¹³	-	Nach 6-11 Tagen bei 5 Patienten: 6 „stroke like events“, wie Aphasie, Ataxie, Sensibilitäts- und Kraftverluste, Hirnatrophien. Bei 4 von 5 Patienten lösten sich alle Symptome wieder auf (FU nach 6 Wochen – 39 Monaten)	MTX, Steroide: transiente Atrophie	Eine einzelne Episode mit neurologischer Symptomatik sollte nicht die möglicherweise kurative Chemotherapie beeinflussen, DWI – Imaging, MRS
Lövblad et al., 1998 ¹⁴	-	4 Pat: Krampfanfälle, Marklagerveränderungen (-> Leukenzephalopathie), zum Teil auch nach 2 Monaten bestehend	MTX (i.t.+ i.v.), keine Bestrahlung!	Intensivere neurologische Bildgebung bei Methotrexat-Therapie
Garcia-Tena et al., 1995 ¹⁵	-	6 Monate nach Therapie: Tetraplegie, ZNS-Atrophie	MTX (i.t.)	-
Yim et al., 1991 ²⁴	-	3 Pat nach 10- 14 Tagen: Hemiparese, Fazialisparese, Ischämien	MTX (i.t.)	-

Tabelle 30: Literaturübersicht - Kasuistiken

5.2 Methodik

In dieser Arbeit wurden insgesamt 96 Patienten im Verlauf der Leukämiebehandlung bildmorphologisch untersucht. Der Anteil aller im gleichen Zeitraum 2007- 2017 diagnostizierten Patienten mit einer Leukämie und einer entsprechenden Bildgebung des ZNS lag bei 94% und ist damit repräsentativ für das Gesamtkollektiv der an der universitären Kinderonkologie behandelten Patienten.

Bezogen auf die methodische Analyse fanden sich nur 21 Arbeiten, die morphologische Untersuchungen in den Vordergrund stellten.

Insgesamt gab es nur 5 Arbeiten, die mehr Patienten betrachteten als unser Kollektiv von 96 Patienten. Dabei handelte es sich bei 3 Arbeiten um multizentrische und nicht unizentrische Analysen mit gleichartiger neuroradiologischer Diagnostik.

Die Nachbearbeitungszeit der Dissertation umfasst den Zeitraum 2007- 2018 und beträgt im Mittel 6,83 Jahre.

In der Literatur finden sich bei den 21 Arbeiten, die sich mit morphologischen Veränderungen beschäftigten nach 1 Monat – 28 Jahren Auffälligkeiten. Da lediglich in 3 Arbeiten Verläufe beschrieben sind, und nur in einer Arbeit³⁵ ein längerer Zeitraum von im Schnitt 14,7 Jahren betrachtet wurde, ist das in dieser Dissertation beschriebene Patientenkollektiv mit der durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 6,83 Jahren relevant, um morphologische Veränderungen zu beschreiben.

Pro Patient wurden im Schnitt 1,78 MRT-Untersuchungen durchgeführt. Eine Aussage über die Anzahl von MRT-Untersuchungen im Verlauf ließ sich aus der Literatur nicht eruieren, jedoch wurden bei 2 Arbeiten nur CT- Untersuchungen betrachtet^{37 38}

Bei 67 von 96 Patienten liegt ein Ausgangsbefund zu Beginn der Behandlung vor. Bereits bei ca. 48% dieser Ausgangsbefunde fanden sich pathomorphologische Veränderungen, was darauf hindeutet, dass frühzeitige MRT- Untersuchungen notwendig sind, um diese Veränderungen tatsächlich der Therapie zuzuordnen. Nur in einer Arbeit fand sich bei einigen Patienten ein Ausgangsbefund bei Diagnose der Leukämie³¹. In allen anderen Arbeiten wurde eine Bildgebung entweder bei Symptomatik oder im Rahmen einer Studie zu bestimmten Zeitpunkten im Follow-Up durchgeführt. Prospektive longitudinale Studien wurden in der Literatur nicht gefunden.

Die mittlere Ventrikelweite liegt zwischen 32,5 und 34,6mm. Die intraobservative Varianz liegt maximal bei 0,23mm, das entspricht <1%. Die interobservative Varianz liegt im Durchschnitt bei 0,16mm und somit ebenfalls <1%. Hieraus folgt, dass die Ergebnisse der Ventrikelweite im Verlauf mit einem mittleren Ausgangswert von 32,5mm auf 34,6mm als relevant einzustufen sind. In der Literatur finden sich keine Angaben zur intra- oder interindividuellen Variabilität bei der Messung der Ventrikelweite, sodass grundsätzlich deren Einfluss nicht berücksichtigt wurde.

5.3 Ventrikelweite

In der Literatur finden sich nur 6 Arbeiten, die die Ventrikelweite bei Patienten mit Leukämien untersucht haben ^{35 44 37 38 36 43}.

In keiner der Kasuistiken wird auf die Ventrikelweite eingegangen (s. Tabelle 30).

Damit stellt diese Arbeit das größte Patientenkollektiv eines einzigen Behandlungszentrums vor, bei dem die Ventrikelweite untersucht wurde. Ein Vergleich mit der Literatur ist daher nur bedingt aussagefähig. Im Einzelnen werden in den Abschnitten 5.3.1 – 5.3.5 diese Befunde diskutiert.

5.3.1 Alter, Geschlecht, Diagnose

In dieser Dissertation wurden keine altersbezogenen Unterschiede in der Ventrikelweite beobachtet. Männliche Patienten haben im Mittel größere Ventrikelweiten als weibliche. Gleiches findet sich bei AML Patienten im Vergleich zu ALL-Patienten.

In den beiden Arbeiten von Pääköö et al., 1994 ³⁶ und 1996³⁵ wird weder auf die Alters- noch Geschlechtsabhängigkeit der Ventrikelweite eingegangen.

In den Publikationen von Lund³⁷ und Kretzschmar³⁸ wurde die Ventrikelweite nur bei 2 bzw. 10 Patienten im CT untersucht. Angaben zu Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und Diagnose sind keine vorhanden.

5.3.2 Verlauf der Ventrikelweite unter Therapie

Verläufe wurden in der Arbeit von Pääköö et al., 1996 beschrieben³⁵. Hier fanden sich bei 13 der 19 untersuchten Patienten eine milde bis mittlere Erweiterung der Sulci und Ventrikel.

In der Arbeit von Kretzschmar et al., 1980 ³⁸ sind Ventrikelweiten in der Computertomographie beschrieben. Von insgesamt 72 Patienten liegen Ventrikelmessungen von 12 Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose, von 13 Patienten ein Jahr nach ZNS-Therapie und von 10 Patienten zwischen 2 und 8 Jahren nach ZNS – Therapie vor. Hier zeigt sich bereits initial eine signifikante Differenz der Ventrikelweite zwischen normalen und pathologischen CTs. Ein Jahr nach ZNS-Therapie bleibt die Ventrikelweite bei Patienten mit pathologischem CT unverändert und ist sogar 2 bis 8 Jahre später von 8 auf 6mm rückläufig. Leider liegt keine inter- und intraobservative Varianzmessung vor um die Validität der Änderungen der Ventrikelweite beurteilen zu können.

Im Gegensatz hierzu konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass bei Patienten mit einer ALL mit vorhandenen pathomorphologischen Veränderungen im MRT die Ventrikelweite nach einem Jahr ansteigt.

5.3.3 Risikogruppe, Rezidivstatus

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass High Risk- Patienten im Langzeitverlauf eine signifikant höhere Ventrikelweite als Intermediate-Risk-Patienten entwickeln Ein gleiches Ergebnis konnte für Patienten mit nachfolgendem Rezidiv gefunden werden.

In den wenigen Beschreibungen zur Ventrikelweite in der Literatur finden sich keine Angaben zu Risikogruppen und Rezidivstatus. Hier wurden von den Leukämien nur ALL-Patienten betrachtet. Auf die Patienten mit dem Risiko eines initialen ZNS-Befalls wird im folgenden Abschnitt eingegangen.

5.3.4 ZNS-Befall, Bestrahlung

Von Pääkkö et al., 1994³⁶ wurde die Ventrikelweite bei 27 ALL-Patienten untersucht. 25 dieser Patienten wurden bestrahlt. Von denen wiesen 10 eine Ventrikelerweiterung auf. Einer der 2 nicht bestrahlten Patienten zeigte ebenfalls eine Ventrikelerweiterung. Bei diesen 27 Patienten gibt es keine Aussage, ob diese erweiterten Ventrikel im Verlauf entstanden sind, oder bereits zum Zeitpunkt der Diagnose vorhanden waren.

Hertzberg et al., 1997⁴³ konnte bei 36,8% der vor intrathekaler und intravenöser Methotrexat-Therapie bestrahlten Patienten eine Erweiterung der Ventrikel nachweisen.

In der nicht bestrahlten Gruppe zeigten 24,4% erweiterte Ventrikel.

In der Arbeit von Kretzschmar et al. ³⁸ gehörten 4 der 10 Patienten mit vergrößerter Ventrikelweite zur Gruppe der 12 Patienten mit ZNS-Rezidiv.

In dem Kollektiv dieser Arbeit ist bei Patienten mit ZNS-Befall kein Einfluss auf die Ventrikelweite im Verlauf beobachtet worden. Es fand sich ebenfalls initial kein Unterscheid zwischen Patienten mit und ohne ZNS-Befall.

5.3.5 Ventrikelweite und Pathomorphologie

Lediglich in der Arbeit von Kretzschmar, 1980 ³⁸ finden sich vergleichende Untersuchungen zwischen Ventrikelweite und pathomorphologischen Veränderungen. Diese sind unter 5.3.2 beschrieben.

Meine Untersuchungen zeigten, dass Patienten mit nachweisbaren pathomorphologischen Veränderungen unabhängig vom Zeitpunkt ihres Nachweises eine stetige Zunahme der Ventrikelweite im Therapieverlauf aufweisen. Hierbei ist ein Alter unter 6 Jahren ein Risikofaktor.

5.4 Morphologische Veränderungen

5.4.1 Alter, Geschlecht, Diagnose

In dieser Dissertation finden sich intrazerebrale pathomorphologische Veränderungen (Hirnatrophie, Marklagerveränderungen, Sinusvenenthrombosen, Ischämien) 11% häufiger bei Patienten bis zum Alter von 6 Jahren als bei älteren Patienten.

Besonders deutlich zeigt sich dies bei der Häufigkeit von Hirnatrophien, welche 26% häufiger bei Kindern bis 6 Jahre festgestellt wurde, als bei älteren. Wurden die Patienten bestrahlt, so ist der Unterschied mit 48% noch deutlicher.

Betrachtet man die Literatur, so zeigen sich in Bezug auf den Alterseinfluss unterschiedliche Ergebnisse.

In der Arbeit von Anastasopoulou et al., 2018 ³⁹, welche die Prävalenz des posterioren reversiblen Enzephalopathie – Syndroms (PRES) untersucht, entwickelt die Patientengruppe, die 10-17 Jahre alt ist häufiger ein PRES, als die Gruppe von 1-9 Jahren.

Badr et al., 2013 ³ konnte keine Korrelation zwischen intrazerebraler Pathologie und Alter feststellen.

Hertzberg et al., 1997⁴ stellte fest, dass ALL-Patienten, die im Alter von weniger als 2 Jahren bestrahlt wurden, weniger morphologische Auffälligkeiten zeigten, als ältere. Er schreibt dies der Regenerationsfähigkeit des noch sehr jungen Gehirns zu. Die höchste Prävalenz von abnormen Befunden liegt in seiner Arbeit beim Alter von 5 Jahren zum Zeitpunkt der Diagnose.

Weibliche Patienten zeigen in meiner Arbeit intrazerebrale pathomorphologische Veränderungen zu ca. 8% häufiger als männliche, mit Ausnahme von schweren Hirnatrophien (Grad 3).

Badr et al., 2013 ³ konnte keine signifikanten Geschlechtsunterschiede in Bezug auf die Prävalenz intrazerebraler pathomorphologischer Veränderungen feststellen.

ALL Patienten präsentierten ca. 39% häufiger intrazerebrale morphologische Auffälligkeiten als AML- Patienten. Insbesondere betrifft dies Hirnatrophien, Marklagerveränderungen und Sinusvenenthrombosen in absoluten Zahlen. Über Ischämien lässt sich bei der geringen Fallzahl in dieser Arbeit keine Aussage treffen.

Ich fand nur eine Publikation, die die beiden Diagnosen in Bezug auf ihre Hirnmorphologie verglich. In der Arbeit von Porto et al., 2004 ³¹ finden sich häufiger pathologische Befunde bei AML-Patienten (28%) als bei ALL – Patienten (14%). Da hier allerdings lediglich nur 7 AML- Patienten und 14 ALL – Patienten untersucht wurden, ist dieses Ergebnis wenig repräsentativ. Damit bietet diese Dissertation mit 78 ALL – und 17 AML- Patienten das bislang größte Patientenkollektiv zu diesem Thema.

5.4.2 Verlauf pathomorphologischer Veränderungen unter Therapie

In dieser Dissertation lassen sich im Zeitraum ≥ 30 Tage bis <365 Tage relativ betrachtet die meisten Pathomorphologien nachweisen.

Porto et al., 2004³¹ stellten unter 21 ALL/AML-Patienten bei 15 Patienten detektierbare Veränderungen innerhalb der ersten 3 Monate fest, bei 6 Patienten fanden sich Langzeitfolgen.

Hertzberg et al., 1997⁴ entdeckte die meisten intrazerebralen Pathologien 5-8 Jahre nach Therapie. Damit können die retrospektiven Daten mit einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 6,8 Jahren in dieser Arbeit als relevant angesehen werden.

Hirnatrophien finden sich in dieser Arbeit am häufigsten im ersten Jahr.

Morioka et al., 2013²⁶ konnte mit Hilfe von diffusion tensor imaging (DTI) eine sinkende fractional anisotropy (FA) und steigende Werte des apparent diffusion coefficient (ADC) nach Chemotherapie im Vergleich zu einem Ausgangsbefund vor der Therapie nachweisen. Wie Morioka in dieser Publikation völlig richtig feststellt, sollten sich diese Werte in der kindlichen Entwicklung des Gehirns genau umgekehrt verhalten: FA sollte steigen, während ADC sinkt. Hiernach ist ein solcher Befund mit Volumenverlust und Läsionen der weißen Substanz des Gehirns, bedingt durch die Chemotherapie, vereinbar.

Auch Dellani et al., 2008³⁰ konnte einen signifikanten Unterschied zwischen einer Kontrollgruppe und Patienten mit Leukämie in Form einer Volumenabnahme des Hippocampus, der Thalami und des Temporallappens feststellen. Der Unterschied im Volumen des Gehirns lag bei 223ml (1497ml bei der Kontrollgruppe, 1274ml in der Patientengruppe).

Es konnte in dieser Dissertation gezeigt werden, dass die Anzahl schwerer Marklagerveränderungen (Grad 3) während der Therapie stetig zunimmt.

Duffner et al., 2014⁵ wies nach 3 Jahren bei 2/3 der ZNS-therapierten Patienten Leukenzephalopathien nach, die zum Teil auch nach 7,7 Jahren weiter bestanden.

Dellani et al., 2008³⁰ fand in seiner Arbeit Veränderungen der weißen Substanz bis nach 16- 28 Jahren.

Die meisten Sinusvenenthrombosen sowie auch ischämische Ereignisse treten im Zeitraum nach einem Monat bis zum Abschluss des ersten Jahres auf. Alle Sinusvenenthrombosen lösten sich ausnahmslos nach dem ersten Jahr wieder auf.

Selbige Beobachtung machten auch Chen et al., 1996³⁴, in deren Untersuchung sich ebenfalls Sinusvenenthrombosen und Ischämien im Follow-Up wieder zurückbildeten.

Die Prävalenzen von Sinusvenenthrombosen und Ischämien betreffen unterschiedliche MRT-Scans. Allerdings können sie kausal zusammenhängen, da Sinusvenenthrombosen potenziell zu Stauungsblutungen führen, die wiederum eine eingeschränkte Blutzufuhr des Gehirns bedingen können.

5.4.3 Risikogruppe, Rezidivstatus

In dieser Arbeit weisen High Risk - Patienten nach einem Jahr eine deutlich höhere Prävalenz an auffälligen Morphologien auf als Intermediate Risk- Patienten.

Diese Befunde decken sich mit früheren Untersuchungen aus der Literatur:

Auch Anastasopoulou et al., 2018³⁹ konnte eine signifikante Assoziation der Hoch Risiko – Therapie mit dem Auftreten eines PRES feststellen.

Badr et al., 2013³ fand in seiner Studie signifikant mehr auffällige MRT-Scans bei High Risk-Patienten. So stammten 83% der pathologischen MRTs von dieser Gruppe.

Betrachtet man die Patienten in Bezug auf ihren Rezidivstatus in dieser Dissertation, so zeigte sich, dass solche mit Rezidiv deutlich häufiger intrazerebrale pathomorphologische Veränderungen aufweisen als Patienten ohne Rezidiv.

In der Arbeit von Lund et al., 1984³⁷ wurde festgestellt, dass Rezidivpatienten die häufigsten schweren Atrophien zeigen.

5.4.4 ZNS-Befall, Bestrahlung

Bestrahlte Patienten zeigen in der hier vorliegenden Analyse häufiger eine Hirnatrophie (26% der Patienten) und Marklagerveränderungen (ebenfalls 26%) als nicht bestrahlte. Betroffen sind vor allem Patienten bis zum 6. Lebensjahr.

In der Literatur existieren die folgenden vier Arbeiten, die das Auftreten von pathomorphologischen Veränderungen mit einer vorangegangenen Schädelbestrahlung in Verbindung bringen.

So fanden Badr et al., 2013³ mehr abnorme MRT-Scans bei bestrahlten Patienten und solchen mit ZNS-Befall als bei nicht bestrahlten bzw. ZNS-negativen. Es entfielen hierbei 67% der pathologischen MRTs auf bestrahlte Patienten, von welchen ausnahmslos alle eine Pathologie vorwiesen.

Zajac-Spychala et al., 2017⁴¹ maßen bei bestrahlten Patienten ein geringeres Hippocampus-Volumen als bei nur chemotherapierten Patienten bzw. der Kontrollgruppe.

Pääkkö et al., 1994³⁶ konnten Marklagerveränderungen nur bei bestrahlten Patienten nachweisen.

Anastasopoulou et al., 2018³⁹ stellten eine Assoziation zwischen ZNS-Befall und dem Auftreten eines frühen PRES fest.

5.5 Schlussfolgerung aus den Ergebnissen

Sowohl die eigene Dissertation, als auch Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen zeigen, dass die Behandlung von akuten Leukämien im Kindesalter zu kernspintomographisch messbaren Veränderungen des Gehirns führt. Es sind eine Zunahme der Ventrikelweite zu verzeichnen, ebenso wie das Auftreten von Marklagerveränderungen, Sinusvenenthrombosen, Ischämien und Hirnatrophien. Manche dieser Veränderungen waren innerhalb unseres Beobachtungszeitraums transient, wie z.B. die Sinusvenenthrombosen. Andere bestanden auch noch Jahre nach Ende der Therapie. Risikofaktoren für die genannten Auffälligkeiten sind eine Hochrisikotherapie, die eine intensivere ZNS-Behandlung mit Bestrahlung beinhaltet, sowie ein junges Alter (≤ 6 Jahren).

Da diese Arbeit sich rein mit der Morphologie beschäftigt, wurden keine Untersuchungen bezüglich der klinischen Auswirkungen unserer Befunde erhoben. Es existieren allerdings Publikationen, die sich mit diesem Zusammenhang beschäftigt haben.

Zajac-Spychala et al., 2017 ⁴¹ stellte fest, dass alle Patienten nach einer Leukämiebehandlung schlechtere kognitive Leistungen präsentierten als vorher. Insbesondere bestrahlte Patienten konnten ein schlechteres Gedächtnis und eingeschränkte exekutive Funktionen aufweisen als die Kontrollgruppe. Es wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem auditiv-verbale Gedächtnis und dem Hippocampus-Volumen festgestellt, welches im Zuge der ALL-Therapie abnahm. In dieser Publikation zeigte sich eine Korrelation zwischen der erhaltenen intrathekalen Methotrexat-Dosis und der Einschränkung der exekutiven Funktionen.

Auch Steinberg et al., 1998 ⁴² fanden in ihrer Studie eine Korrelation zwischen der Anzahl der intrathekalen Methotrexat-Gaben und den neuropsychologischen Testleistungen. In dieser Untersuchung konnten bei 10 von 16 untersuchten Patienten Hirnatrophien/Veränderungen der weißen Substanz festgestellt werden. Bei 7/16 Patienten fand man signifikant schlechtere IQ-Leistungen, sowie Störungen der Feinmotorik und Koordination.

Im Patientenkollektiv der Studie von Duffner et al., 2014⁵ lagen 40% aller untersuchten Patienten – ungeachtet der ZNS-Therapie – unter dem IQ-Normwert. Die Patientengruppe mit einer intensiveren ZNS-Therapie konnte in allen neurokognitiven Tests im Mittel 10 Punkte weniger erzielen als solche mit einer weniger intensiven ZNS-Therapie. Es wurde hier kein Zusammenhang festgestellt zwischen der beobachteten Leukenzephalopathie und dem IQ. Allerdings hatten 80% der Patienten, die mehr als eine Standardabweichung unter den Normwerten lagen, eine Leukenzephalopathie. Darüber hinaus fand man bei Patienten mit Leukenzephalopathie deutliche Aufmerksamkeitsprobleme.

Morioka et al. 2013 ²⁶ machten therapieassoziierte Läsionen in der frontalen weißen Substanz verantwortlich für kognitive Defizite. Da die Myelinisierung im Kindesalter dort als letztes stattfindet, sei dieser Bereich deutlich verwundbarer. Darüber hinaus war in dieser Arbeit ein jüngeres Alter bei Diagnose assoziiert mit schlechteren neurokognitiven Testergebnissen.

Laut der Theorie von Pochedly et al., 1977 ⁴⁹ schädigt eine Schädelbestrahlung die Blut-Hirn-Schranke, wodurch antileukämische Medikamente diese überwinden können und nekrotische Veränderungen in der weißen Substanz hervorrufen.

In dieser Dissertation fanden sich Sinusvenenthrombosen in 7 MRT-Scans von ALL-Patienten mit Asparaginase-Behandlung und in 2 MRT-Scans von AML-Patienten, welche keine Asparaginase erhielten. Auch Porto et al., 2004 ³¹ konnte 3 der 6 gefunden zerebrovaskulären Ereignisse auf die Applikation von Asparaginase zurückführen.

5.6 Empfehlungen zur Verhütung leukämietherapiebedingter Neurotoxizität

Da eine Leukämietherapie im Kindesalter mit pathomorphologischen Veränderungen des Gehirns assoziiert ist und wie in Publikationen^{41 5 42 4 26} beschrieben Langzeitauswirkungen auf die neurokognitiven Leistungen auftreten werden folgende Schlussfolgerungen und Empfehlungen abgeleitet. Da diese Veränderungen in einem großen Teil der Kinder nachweisbar sind (50%), sollten kostenrelevante Aspekte eine untergeordnete Rolle spielen, auch wenn dies in der Arbeit von Pääkkö et al., 1996³⁵ anders gesehen wird. Im Einzelnen werden folgende Empfehlungen vorgeschlagen:

1. Abstand der intrathekalen MTX-Gaben erhöhen, falls möglich

a. Begründung:

In der Arbeit von Duffner et al., 2014⁵ erhielt die Gruppe mit den häufigeren morphologischen Auffälligkeiten 2x Methotrexat innerhalb von 3 Wochen. Die andere erhielt eine Dosis alle zwei Wochen. Laut Duffner sind auch in letzterer Gruppe die Ergebnisse noch weit weg von zufriedenstellend, allerdings sprechen sie dafür, dass durch eine längere Pause zwischen den intrathekalen Methotrexat-Applikationen das Gehirn möglicherweise Regenerationsmechanismen in Gang setzen kann, welche die Langzeitfolgen der Therapie etwas abmildern können.

2. Durchführen einer Schädelbestrahlung nur bei absoluter Notwendigkeit

a. Begründung:

Laut Badr et al., 2013³ reduziere die Kombination aus Schädelbestrahlung und intrathekalem Methotrexat das ZNS-Rezidivrisiko um lediglich 5-10%. Es bleibt also abzuwägen, inwiefern man angesichts des eher geringen Nutzens die möglichen Langzeitschäden in Kauf nehmen will.

Über den Grad der notwendigen Intensität der Therapie von akuten Leukämien im Kindesalter herrscht Uneinigkeit in der Literatur.

Während Hill et al., 2004⁷¹ zeigten, dass eine Kombination von Bestrahlung und intrathekalem Methotrexat effektiver sei, als alleinige intravenöse und intrathekale Gabe von Methotrexat, zeigte die Studie von Kamps et al., 2002⁷², dass ein Unterlassen der Bestrahlung und eine Reduktion der Chemotherapie die Therapieergebnisse nicht gefährdete.

3. Follow Up – MRTs des Gehirns bei allen Kindern mit akuten Leukämien

a. Begründung:

Wie auch Porto et al., 2004³¹ bereits ansprach, werden in der Regel MRT-Untersuchungen bei Kindern mit Leukämie nur beim Auftreten neurologischer Symptome durchgeführt. Laut Pääkkö et al., 1996³⁵ sei dies bei asymptomatischen Patienten auch nicht nötig, da durch die niedrige Frequenz von ZNS-Auffälligkeiten ein MRT-Follow Up nicht kosteneffektiv sei.

Folgt man dieser Empfehlung, so besteht die Gefahr, die neurotoxischen Konsequenzen der Therapie erst zu erkennen, wenn es bereits zu spät ist.

Da in dieser Dissertation die Prävalenz von pathomorphologischen Auffälligkeiten am höchsten im ersten Jahr war und bei 48% der Ausgangsbefunde bereits pathomorphologische Veränderungen nachzuweisen waren, empfehle ich bei allen Kindern mit akuten Leukämien eine Ausgangsuntersuchung in Form eines cMRTs bei Erstdiagnose, sowie weitere Untersuchungen nach 3 Monaten, 6 Monaten und einem Jahr. Auch nach Abschluss der Therapie sollte im 2 Jahres- Intervall ein MRT-Scan des Gehirns gemacht werden. Ist dieser zwei Mal in Folge unauffällig, so kann man auf ein weiteres Follow-Up verzichten. Das Ziel dieser Untersuchungen ist, Auffälligkeiten früh, d.h. vor Beginn einer Symptomatik, zu erkennen. Kann man die Befunde der Leukämietherapie zuordnen, so ist diese anzupassen und eine Behandlung der Auffälligkeiten einzuleiten, bevor langfristige Schäden entstehen.

In dieser Dissertation wurde kein Zusammenhang untersucht zwischen dem Auftreten einer intrazerebralen Pathomorphologie und neurokognitiven Einschränkungen. Dies sollte Thema von zukünftigen Untersuchungen werden.

6 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Reith, Chefarzt der Klinik für Interventionelle und Diagnostische Neuroradiologie und ärztlicher Direktor am Universitätsklinikum des Saarlandes, für die Unterstützung bei der Analyse der MRT – Bilder. Prof. Dr. Reith kann auf viele Jahre Erfahrung als Neuroradiologe zurückblicken, weswegen die in dieser Dissertation dargelegten Beobachtungen eine hohe Verlässlichkeit aufweisen.

Außerdem danke ich Herrn Prof. Dr. Graf, Chefarzt der Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, für die unglaublich intensive und engagierte Betreuung. Ohne seine Unterstützung wäre u.a. die statistische Umsetzung dieser Dissertation nicht möglich gewesen.

Ich danke Hannah Schubmehl, Ansprechpartnerin des Studienzentrums der Kinderonkologie am UKS, für die Bereitstellung des Patientenkollektivs.

Vielen Dank an Dr. Martin Backens für die Hilfe bei der Einrichtung und die Beratung im Umgang mit dem PACS-System.

Danke an Dr. Ruben Mühl-Benninghaus für die kurzfristigen Hilfen bei neuroradiologischen Fragen.

Darüber hinaus gilt mein Dank Sascha Scheid und Helena Shefchenkov für die Unterstützung in terminlichen und organisatorischen Angelegenheiten.

Ich danke den Teams der Station für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, sowie der Neuroradiologie für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes und stetige Hilfsbereitschaft bei Fragen. Ich habe mich auf den Stationen zu jeder Zeit wohl - und willkommen gefühlt.

7 Literaturverzeichnis

1. Axel Matzdorff, Martin Duckert, Dieter Fritze: Kap. 4.5 : Leukämien. In Arastéh K, Baenkler H BC et al. (eds) (2018) *Duale Reihe Innere Medizin*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, pp. 1221-1235.
2. C. Rossig, MD, 1* H. Juergens, MD, 1 M. Schrappe, MD, 2 A. Moericke, MD, 2 G. Henze, MD, 3 A. von Stackelberg, MD, 3 D. Reinhardt, MD, 4 B. Burkhardt, MD, 1, 5 W. Woessmann, MD, 5 M. Zimmermann, MD, 4 H. Gadner, MD, 6 G. Mann, MD, 7 G. Schellong, MD, 1 C. M, 1 4 In. Effective Childhood Cancer Treatment: The Impact of Large Scale Clinical Trials in Germany and Austria. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:1574–1581. 2013;157(March):1574-1581. doi:10.1002/pbc
3. Badr MA, Hassan TH, El-Gerby KM, El-Sayed ML. Magnetic resonance imaging of the brain in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Oncol Lett.* 2013;5(2):621-626. doi:10.3892/ol.2012.1072
4. Hertzberg H, Huk WJ, Ueberall MA, et al. CNS late effects after ALL therapy in childhood. Part I: Neuroradiological findings in long-term survivors of childhood ALL - An evaluation of the interferences between morphology and neuropsychological performance. *Med Pediatr Oncol.* 1997;28(6):387-400. doi:10.1002/(SICI)1096-911X(199706)28:6<387::AID-MPO1>3.0.CO;2-C
5. Patricia K Duffner, MD1, F Daniel Armstrong, PhD2, Lu Chen, PhD3, Kathleen Helton, MD4, Martin L Brecher, MD5, Beverly Bell, MD6, and Allen R Chauvenet, MD P. Neurocognitive and Neuroradiologic Central Nervous System Late Effects in Children Treated on Pediatric Oncology Group (POG) P9605 (standard risk) and P9201 (lesser risk) Acute Lymphoblastic Leukemia Protocols (ACCL0131): A Methotrexate Consequence? A Rep. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014 January; 36(1) 8–15 doi:10.1097/MPH0000000000000000 Neurocognitive. 2014;102(1):3304-3309. doi:10.1097/MPH.0000000000000000.Neurocognitive
6. Kaatsch P, Grabow D, Spix C. German Childhood Cancer Registry - Annual Report 2017 (1980-2016). Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz, 2018. 2018. www.kinderkrebsregister.de.
7. Graf N: Hämatologische und onkologische Erkrankungen. In: Gortner L, Meyer S. (eds) (2018) *Duale Reihe Pädiatrie*, Georg Thieme Verlag, 5. Auflage, Stuttgart, pp. 496-537.
8. Pinkel D. CNS RELAPSE IN CHILDHOOD LEUKAEMIA. *Lancet.* 1981;318(8255):1115. doi:10.1016/S0140-6736(81)91321-0
9. Targeted Therapy for Acute Lymphocytic Leukemia (ALL). <https://www.cancer.org/cancer/acute-lymphocytic-leukemia/treating/targeted-therapy.html>. Accessed November 12, 2018.
10. Schrappe M. *AIEOP-BFM ALL 2009 Internationales Kooperatives Behandlungsprotokoll Für Kinder Und Jugendliche Mit Akuter Lymphoblastischer Leukämie*. Kiel; 2011.
11. Bussel JB, Berkowitz RL, McFarland JG, Lynch L, Chitkara U. Acute Promyelocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2010;319(21):1374-1378.

doi:10.1056/NEJM198603063141003

12. Döhner K, Paschka P, Döhner H. Akute myeloische Leukämie. *Internist (Berl)*. 2015;56(4):354-363. doi:10.1007/s00108-014-3596-5
13. Rollins N, Winick N, Bash R, Booth T. Acute methotrexate neurotoxicity: Findings on diffusion-weighted imaging and correlation with clinical outcome. *Am J Neuroradiol*. 2004;25(10):1688-1695. doi:25/10/1688 [pii]
14. Lövblad K-O, Kelkar P, Ozdoba C, Ramelli G, Remonda L, Schroth G. Pure methotrexate encephalopathy presenting with seizures: CT and MRI features. *Pediatr Radiol*. 1998;28(2):86-91. doi:10.1007/s002470050299
15. García-Tena J, López-Andreu JA, Ferrís J, et al. Intrathecal chemotherapy-related myeloencephalopathy in a young child with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol*. 12(4):377-385. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7577390>. Accessed January 3, 2019.
16. Lapucci C, Capello E, Romano & N, Guolo F, Mavilio & N, Roccatagliata & L. Rapidly ascending necrotizing myelopathy with widespread brain white matter involvement following intrathecal methotrexate and cytosine arabinoside treatment in an adult with T cell acute lymphoblastic leukemia. *Neurol Sci*. 2018;39:1637-1639. doi:10.1007/s10072-018-3435-x
17. Cruz-Carreras MT, Chaftari P, Shamsnia A, Guha-Thakurta N, Gonzalez C. Methotrexate-induced leukoencephalopathy presenting as stroke in the emergency department. *Clin Case Reports*. 2017;5(10):1644-1648. doi:10.1002/ccr3.1110
18. Purkait R, Dolai TK, Lath C, Das B. Intracranial hemorrhage following intrathecal methotrexate therapy for acute lymphoblastic leukaemia. *Indian Pediatr*. 2016;53(5):423-424. doi:10.1007/s13312-016-0866-4
19. Löbel U, Trah J, Escherich G. Severe neurotoxicity following intrathecal methotrexate with nitrous oxide sedation in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(3):539-541. doi:10.1002/pbc.25270
20. Vagace JM, de la Maya MD, Caceres-Marzal C, Gonzalez de Murillo S, Gervasini G. Central nervous system chemotoxicity during treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012;84(2):274-286. doi:10.1016/J.CRITREVONC.2012.04.003
21. Dicuonzo F, Salvati A, Palma M, et al. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome Associated With Methotrexate Neurotoxicity: Conventional Magnetic Resonance and Diffusion-Weighted Imaging Findings. *J Child Neurol*. 2009;24(8):1013-1018. doi:10.1177/0883073809332705
22. Balin J, Parmar H, Kujawski L. Conventional and diffusion-weighted MRI findings of methotrexate related sub-acute neurotoxicity. *J Neurol Sci*. 2008;269(1-2):169-171. doi:10.1016/J.JNS.2007.12.012
23. Küker W, Bader P, Herrlinger U, Heckl S, Nägele T. Transient encephalopathy after intrathecal methotrexate chemotherapy: diffusion-weighted MRI. *J Neurooncol*. 2005;73(1):47-49. doi:10.1007/s11060-004-2929-y
24. Yim YS, Mahoney DH, Oshman DG. Hemiparesis and ischemic changes of the white matter after intrathecal therapy for children with acute lymphocytic leukemia. *Cancer*. 1991;67(8):2058-2061. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2004323>. Accessed January 3, 2019.

25. Guenette JP, Tirumani SH, Keraliya AR, Shinagare AB, Ramaiya NH, Jagannathan JP. MRI findings in patients with leukemia and positive CSF cytology: A single-institution 5-year experience. *Am J Roentgenol*. 2016;207(6):1278-1282. doi:10.2214/AJR.16.16221
26. Morioka S, Morimoto M, Yamada K, et al. Effects of chemotherapy on the brain in childhood: diffusion tensor imaging of subtle white matter damage. *Neuroradiology*. 2013;55(10):1251-1257. doi:10.1007/s00234-013-1245-7
27. Parasole R, Petruzzello F, Menna G, et al. Central nervous system complications during treatment of acute lymphoblastic leukemia in a single pediatric institution. *Leuk Lymphoma*. 2010;51(6):1063-1071. doi:10.3109/10428191003754608
28. Ficek K, Blamek S, Syguła D, Miszczyk L, Sońta-Jakimczyk D, Tarnawski R. Evaluation of the late effects of CNS prophylactic treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) using magnetic resonance spectroscopy. *Acta Neurochir Suppl*. 2010;106:195-197. doi:10.1007/978-3-211-98811-4_36
29. Porto L, Preibisch C, Hattingen E, et al. Voxel-based morphometry and diffusion-tensor MR imaging of the brain in long-term survivors of childhood leukemia. *Eur Radiol*. 2008;18(11):2691-2700. doi:10.1007/s00330-008-1038-2
30. Dellani PR, Eder S, Gawehn J, et al. Late structural alterations of cerebral white matter in long-term survivors of childhood leukemia. *J Magn Reson Imaging*. 2008;27(6):1250-1255. doi:10.1002/jmri.21364
31. Porto L, Kieslich M, Schwabe D, Zanella FE, Lanfermann H. Central nervous system imaging in childhood leukaemia. *Eur J Cancer*. 2004;40(14):2082-2090. doi:10.1016/J.EJCA.2004.04.024
32. Lo Nigro L, Di Cataldo A, Schiliro G. Acute neurotoxicity in children with B-lineage acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) treated with intermediate risk protocols. *Med Pediatr Oncol*. 2000;35(5):449-455. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11070476>. Accessed January 3, 2019.
33. Mahoney DH, Shuster JJ, Nitschke R, et al. Acute neurotoxicity in children with B-precursor acute lymphoid leukemia: an association with intermediate-dose intravenous methotrexate and intrathecal triple therapy--a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1998;16(5):1712-1722. doi:10.1200/JCO.1998.16.5.1712
34. Chen CY, Zimmerman RA, Faro S, Bilaniuk LT, Chou TY, Molloy PT. Childhood leukemia: Central nervous system abnormalities during and after treatment. *Am J Neuroradiol*. 1996;17(2):295-310. doi:10.3173/clinchem.2009.125732 [pii]n10.1373/clinchem.2009.125732
35. Pääkkö E, Vainionpää L, Pyhtinen J, Lanning M. Minor changes on cranial MRI during treatment in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Neuroradiology*. 1996;38(3):264-268. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8741199>. Accessed December 17, 2018.
36. Pääkkö E, Talvensaari K, Pyhtinen J, Lanning M. Late cranial MRI after cranial irradiation in survivors of childhood cancer. *Neuroradiology*. 1994;36(8):652-655. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7862289>. Accessed December 17, 2018.
37. Lund E, Hamborg-Pedersen B. Computed tomography of the brain following prophylactic treatment with irradiation therapy and intraspinal methotrexate in children with acute lymphoblastic leukemia. *Neuroradiology*. 1984;26(5):351-358. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6599407>. Accessed December 17, 2018.

38. Kretzschmar K, Gutjahr P, Kutzner J. CT studies before and after CNS treatment for acute lymphoblastic leukemia and malignant non-hodgkin's lymphoma in childhood. *Neuroradiology*. 1980;20(4):173-180. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6970344>. Accessed December 17, 2018.
39. Anastasopoulou S, Eriksson MA, Heyman M, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in children with acute lymphoblastic leukemia: Clinical characteristics, risk factors, course, and outcome of disease. *Pediatr Blood Cancer*. December 2018:e27594. doi:10.1002/pbc.27594
40. Zając-Spychała Olga, Pawlak M, Karmelita-Katulska K, et al. Anti-leukemic treatment-induced neurotoxicity in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: impact of reduced central nervous system radiotherapy and intermediate- to high-dose methotrexate. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(10):2342-2351. doi:10.1080/10428194.2018.1434879
41. Zając-Spychała O, Pawlak MA, Karmelita-Katulska K, Pilarczyk J, Derwich K, Wachowiak J. Long-term brain structural magnetic resonance imaging and cognitive functioning in children treated for acute lymphoblastic leukemia with high-dose methotrexate chemotherapy alone or combined with CNS radiotherapy at reduced total dose to 12 Gy. *Neuroradiology*. 2017;59(2):147-156. doi:10.1007/s00234-016-1777-8
42. Steinberg S, Hartmann R, Wisniewski S, Berger K, Beck J, Henze G. Untersuchung von Spätfolgen nach ZNS-Rezidiv einer akuten lymphoblastischen Leukämie im Kindesalter. *Klin Pädiatrie*. 1998;210(04):200-206. doi:10.1055/s-2008-1043879
43. Hertzberg H, Huk WJ, Ueberall MA, et al. CNS late effects after ALL therapy in childhood. Part I: Neuroradiological findings in long-term survivors of childhood ALL--an evaluation of the interferences between morphology and neuropsychological performance. The German Late Effects Working Group. *Med Pediatr Oncol*. 1997;28(6):387-400. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9143382>. Accessed January 3, 2019.
44. Ochs JJ. Neurotoxicity due to central nervous system therapy for childhood leukemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1989;11(1):93-105. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2653080>. Accessed January 3, 2019.
45. Reddick WE, Laningham FH, Glass JO, Pui C-H. Quantitative morphologic evaluation of magnetic resonance imaging during and after treatment of childhood leukemia. *Neuroradiology*. 2007;49(11):889-904. doi:10.1007/s00234-007-0262-9
46. Laningham FH, Kun LE, Reddick WE, Ogg RJ, Morris EB, Pui C-H. Childhood central nervous system leukemia: historical perspectives, current therapy, and acute neurological sequelae. *Neuroradiology*. 2007;49(11):873-888. doi:10.1007/s00234-007-0300-7
47. Ruggiero A, Conter V, Milani M, et al. Intrathecal Chemotherapy With Antineoplastic Agents in Children. *Paediatr Drugs*. 2001;3(4):237-246. doi:10.2165/00128072-200103040-00001
48. Waber DP, Tarbell NJ. Toxicity of CNS prophylaxis for childhood leukemia. *Oncology (Williston Park)*. 1997;11(2):259-64; discussion 264-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9057179>. Accessed January 3, 2019.
49. Pochedly C. Neurotoxicity due to CNS therapy for leukemia. *Med Pediatr Oncol*. 1977;3(1):101-115. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/840159>. Accessed January

3, 2019.

50. Sleurs C, Lemièrre J, Vercruyssen T, et al. Intellectual development of childhood ALL patients: a multicenter longitudinal study. *Psychooncology*. 2017;26(4):508-514. doi:10.1002/pon.4186
51. Kanellopoulos A, Andersson S, Zeller B, et al. Neurocognitive Outcome in Very Long-Term Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia After Treatment with Chemotherapy Only. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(1):133-138. doi:10.1002/pbc.25690
52. Brandt MD, Brandt K, Werner A, et al. Preventive brain radio-chemotherapy alters plasticity associated metabolite profile in the hippocampus but seems to not affect spatial memory in young leukemia patients. *Brain Behav*. 2015;5(9):e00368. doi:10.1002/brb3.368
53. Cheung YT, Krull KR. Neurocognitive outcomes in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated on contemporary treatment protocols: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;53:108-120. doi:10.1016/j.neubiorev.2015.03.016
54. ElAlfy M, Ragab I, Azab I, Amin S, Abdel-Maguid M. Neurocognitive Outcome and White Matter Anisotropy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors Treated with Different Protocols. *Pediatr Hematol Oncol*. 2014;31(2):194-204. doi:10.3109/08880018.2013.871763
55. Mulcahy Levy JM, Hunger SP. Brain size and neuropsychological functioning in long-term survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Transl Pediatr*. 2013;2(4):140-142. doi:10.3978/j.issn.2224-4336.2013.08.02
56. Watanabe S, Azami Y, Ozawa M, et al. Intellectual development after treatment in children with acute leukemia and brain tumor. *Pediatr Int*. 2011;53(5):694-700. doi:10.1111/j.1442-200X.2011.03355.x
57. Waber DP, Turek J, Catania L, et al. Neuropsychological outcomes from a randomized trial of triple intrathecal chemotherapy compared with 18 Gy cranial radiation as CNS treatment in acute lymphoblastic leukemia: findings from Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01. *J Clin Oncol*. 2007;25(31):4914-4921. doi:10.1200/JCO.2007.10.8464
58. von der Weid N, Mosimann I, Hirt A, et al. Intellectual outcome in children and adolescents with acute lymphoblastic leukaemia treated with chemotherapy alone: age- and sex-related differences. *Eur J Cancer*. 2003;39(3):359-365. doi:10.1016/S0959-8049(02)00260-5
59. Langer T, Martus P, Ottensmeier H, Hertzberg H, Beck JD, Meier W. CNS late-effects after ALL therapy in childhood. Part III: Neuropsychological performance in long-term survivors of childhood ALL: Impairments of concentration, attention, and memory. *Med Pediatr Oncol*. 2002;38(5):320-328. doi:10.1002/mpo.10055
60. Brown RT, Madan-Swain A, Walco GA, et al. Cognitive and academic late effects among children previously treated for acute lymphocytic leukemia receiving chemotherapy as CNS prophylaxis. *J Pediatr Psychol*. 1998;23(5):333-340. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9782681>. Accessed January 3, 2019.
61. Hill JM, Kornblith AB, Jones D, et al. A comparative study of the long term psychosocial functioning of childhood acute lymphoblastic leukemia survivors treated by intrathecal methotrexate with or without cranial radiation. *Cancer*. 1998;82(1):208-218. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9428499>. Accessed January 3, 2019.

62. Der Does-Van Den Berg A Van, De Vaan GAM, Van Weerden JF, Hahlen K, Weel-Sipman M Van, Veerman AJP. Late Effects among Long-Term Survivors of Childhood Acute Leukemia in The Netherlands: A Dutch Childhood Leukemia Study Group Report. *Pediatr Res*. 1995;38(5):802-807. doi:10.1203/00006450-199511000-00027
63. Mulhern RK, Kovnar E, Langston J, et al. Long-term survivors of leukemia treated in infancy: factors associated with neuropsychologic status. *J Clin Oncol*. 1992;10(7):1095-1102. doi:10.1200/JCO.1992.10.7.1095
64. Giralt J, Ortega JJ, Olive T, Verges R, Forio I, Salvador L. Long-term neuropsychologic sequelae of childhood leukemia: Comparison of two CNS prophylactic regimens. *Int J Radiat Oncol*. 1992;24(1):49-53. doi:10.1016/0360-3016(92)91020-N
65. Ochs J, Mulhern R, Fairclough D, et al. Comparison of neuropsychologic functioning and clinical indicators of neurotoxicity in long-term survivors of childhood leukemia given cranial radiation or parenteral methotrexate: a prospective study. *J Clin Oncol*. 1991;9(1):145-151. doi:10.1200/JCO.1991.9.1.145
66. Balsom WR, Bleyer WA, Robison LL, et al. Intellectual function in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: protective effect of pre-irradiation methotrexate? A Childrens Cancer Study Group study. *Med Pediatr Oncol*. 1991;19(6):486-492. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1961135>. Accessed January 3, 2019.
67. Rubenstein CL, Varni JW, Katz ER. Cognitive functioning in long-term survivors of childhood leukemia: a prospective analysis. *J Dev Behav Pediatr*. 1990;11(6):301-305. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2289962>. Accessed January 3, 2019.
68. Said JA, Waters BG, Cousens P, Stevens MM. Neuropsychological sequelae of central nervous system prophylaxis in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Consult Clin Psychol*. 1989;57(2):251-256. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2708613>. Accessed January 3, 2019.
69. Rowland JH, Glidewell OJ, Sibley RF, et al. Effects of different forms of central nervous system prophylaxis on neuropsychologic function in childhood leukemia. *J Clin Oncol*. 1984;2(12):1327-1335. doi:10.1200/JCO.1984.2.12.1327
70. Inati A, Sallan SE, Cassady JR, et al. Efficacy and morbidity of central nervous system "prophylaxis" in childhood acute lymphoblastic leukemia: eight years' experience with cranial irradiation and intrathecal methotrexate. *Blood*. 1983;61(2):297-303. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6571787>. Accessed January 3, 2019.
71. Hill FGH, Richards S, Gibson B, et al. Successful treatment without cranial radiotherapy of children receiving intensified chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia: results of the risk-stratified randomized central nervous system treatment trial MRC UKALL XI (ISRC TN 16757172). *Br J Haematol*. 2004;124(1):33-46. doi:10.1046/j.1365-2141.2003.04738.x
72. Kamps W, Bökkerink J, Hakvoort-Cammel F, et al. BFM-oriented treatment for children with acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation and treatment reduction for standard risk patients: results of DCLSG protocol ALL-8 (1991–1996). *Leukemia*. 2002;16(6):1099-1111. doi:10.1038/sj.leu.2402489

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: AIEOP-BFM ALL 2009 – Therapieübersicht ¹⁰	12
Abbildung 2: AIEOP BFM-ALL 2009, Prot. IA _D	13
Abbildung 3: AIEOP BFM-ALL 2009, Prot. IA/IA'	13
Abbildung 4: AIEOP BFM-ALL 2009, Prot. IB	14
Abbildung 5: AIEOP BFM-ALL 2009, Prot. M.....	15
Abbildung 6: AIEOP BFM-ALL 2009, Prot. II.....	16
Abbildung 7: AIEOP BFM-ALL 2009, Prot. HR1'	17
Abbildung 8: AML-BFM 2004, Therapieübersicht.....	18
Abbildung 9: Histogramm – Nachbeobachtungszeit.....	20
Abbildung 10: Histogramm Gesamtzahl MRTs pro Patient	21
Abbildung 11: Boxplot- Ventrikelweitemessung – intra- & interobservative Variabilität	24
Abbildung 12: Boxplot- Ventrikelweitemessung – intra- & interobservative Variabilität	24
Abbildung 13: Streudiagramm- Ventrikelweite Vorderhörner- Weite Temporalhorn.....	25
Abbildung 14: Streudiagramm- Ventrikelweite im Verlauf, gruppiert nach Diagnose	28
Abbildung 15: Streudiagramm – Ventrikelweite im Zeitverlauf, Diagnose: ALL.....	29
Abbildung 16: Streudiagramm: Ventrikelweite für ALL ohne Rezidiv + Therapieschema AIEOP-BFM ALL 09.....	30
Abbildung 17: Streudiagramm – Ventrikelweite im Zeitverlauf, Diagnose: ALL + Rezidiv .	31
Abbildung 18: Balkendiagramm: Mittelwerte Ventrikelweite abhängig vom Zeitpunkt und Rezidivstatus	32
Abbildung 19: Streudiagramm- Ventrikelweite im Zeitverlauf, Diagnose: AML.....	33
Abbildung 20: Streudiagramm, Ventrikelweiten im Verlauf, sortiert nach Geschlecht	34
Abbildung 21: Boxplot : Ventrikelweite im Verlauf, sortiert nach Alter	35
Abbildung 22: Boxplot: Ventrikelweite im Verlauf, nachweisbare pathomorphologische Veränderungen + Diagnose ALL	36
Abbildung 23 : Boxplot: Ventrikelweite im Verlauf, positive Pathologie + Diagnose AML..	36
Abbildung 24: Boxplot: Ventrikelweite im Verlauf, positive Pathologie, sortiert nach Alter	37
Abbildung 25: Liniendiagramm: Ventrikelweite im Verlauf, negative Pathologie	38
Abbildung 26: Liniendiagramm: Ventrikelweite im Verlauf, negative Pathologie, Alter <=6 Jahre.....	38
Abbildung 27: Liniendiagramm: Ventrikelweite im Verlauf, negative Pathologie, Alter >6 Jahre.....	39
Abbildung 28: Liniendiagramm: Ventrikelweite im Verlauf, positive Pathologie.....	39
Abbildung 29: Liniendiagramm: Ventrikelweite im Verlauf, positive Pathologie, Alter <=6 Jahre.....	40

Abbildung 30: Liniendiagramm: Ventrikelweite im Verlauf, positive Pathologie, Alter >6 Jahre	40
Abbildung 31: Ventrikelweite im Verlauf bei bestrahlten Patienten	41
Abbildung 32: Boxplot : Ventrikelweite im Verlauf, sortiert nach Pathologiestatus.....	42
Abbildung 33: Boxplot: Ventrikelweite im Verlauf in Abhängigkeit vom Pathologiestatus im ersten MRT.....	43
Abbildung 34: Boxplot: Ventrikelweite im Verlauf, sortiert nach Risikogruppe.....	44
Abbildung 35: Boxplot: Ventrikelweite im Verlauf, sortiert nach ZNS-Status.....	45
Abbildung 36: Boxplot: Ventrikelweite im Verlauf, sortiert nach Bestrahlungsstatus.....	45
Abbildung 37: Balkendiagramm: Prävalenz Pathologien im Verlauf.....	46
Abbildung 38: Balkendiagramm: Prävalenz Pathologien, sortiert nach Alterskategorie	47
Abbildung 39: Balkendiagramm: Prävalenz Pathologien, sortiert nach Geschlecht.....	48
Abbildung 40: Balkendiagramm: Prävalenz Pathologien, sortiert nach Diagnose.....	49
Abbildung 41: Balkendiagramm: Vorliegen von Pathologien im Verlauf, aufgeteilt nach Risikogruppe.....	50
Abbildung 42: Balkendiagramm: Prävalenz von Pathologien im Verlauf, aufgeteilt nach Risikogruppe.....	50
Abbildung 43: Balkendiagramm: Anteil von Pathologien, aufgeteilt nach Rezidivstatus ...	51
Abbildung 44: Beispiel – MV – Grad 0	52
Abbildung 45: Beispiel – MV – Grad 1	52
Abbildung 46: Beispiel – MV – Grad 2	52
Abbildung 47: Beispiel – MV – Grad 3	52
Abbildung 48: Balkendiagramm: Anteil und Grad von Marklagerveränderungen, abhängig vom Zeitpunkt.....	53
Abbildung 49: Balkendiagramm: Marklagerveränderungen abhängig vom Alter.....	54
Abbildung 50: Marklagerveränderungen, abhängig von Bestrahlung.....	55
Abbildung 51: Balkendiagramm: Marklagerveränderungen bei bestrahlten Patienten, abhängig vom Alter.....	56
Abbildung 52: Beispiel Sinusvenenthrombose des Sinus sagittalis superior (Pfeil) – MR Angiographie	57
Abbildung 53: Anteil der Sinusvenenthrombosen, abhängig vom Zeitpunkt.....	58
Abbildung 54: Beispiel Atrophie 1: Grad 0 – FLAIR	60
Abbildung 55: Beispiel Atrophie 1: Grad 0 – T2	60
Abbildung 56: Beispiel Atrophie 1: Grad 1 – FLAIR	60
Abbildung 57: Beispiel Atrophie 1: Grad 1 – T2	60
Abbildung 58: Beispiel Atrophie 2: Grad 0 – T2	61
Abbildung 59: Beispiel Atrophie 2: Grad 0 – FLAIR	61
Abbildung 60 : Beispiel Atrophie 2: Grad 2 – FLAIR	61

Abbildung 61: Beispiel Atrophie 2: Grad 2 – T2	61
Abbildung 62: Beispiel Atrophie 3: Grad 0 – FLAIR	62
Abbildung 63: Beispiel Atrophie 3: Grad 0 – T2	62
Abbildung 64: Beispiel Atrophie 3: Grad 3 – FLAIR	62
Abbildung 65: Beispiel Atrophie 3: Grad 3 – T2	62
Abbildung 66: Balkendiagramm: Anteil und Grad von Hirnatrophien, abhängig vom Zeitpunkt	63
Abbildung 67: Anteil und Grad der Hirnatrophien, abhängig vom Alter	64
Abbildung 68: Balkendiagramm: Anteil und Grad von Hirnatrophien, abhängig von ZNS-Bestrahlung	65
Abbildung 69: Balkendiagramm: Hirnatrophie bei bestrahlten Patienten, abhängig vom Alter	66
Abbildung 70: Balkendiagramm: Anteil + Grad von Hirnatrophien, abhängig vom Geschlecht	66
Abbildung 71: Beispiel Ischämie- venöse Infarkte- FLAIR, T1, T2, T2* (von oben links nach unten rechts).....	68
Abbildung 72: Balkendiagramm: Prävalenz Ischämien, abhängig vom Zeitpunkt	69

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht Therapiestudien.....	11
Tabelle 2: Kreuztabellen zu Stammzelltransplantation, Risikogruppe, ZNS-Befall, Rezidiv, und Bestrahlung	22
Tabelle 3: Mittelwerte der Varianz der Ventrikelweite-Messung.....	23
Tabelle 4: Mittelwerte der Varianz der Temporalhorn-Messung.....	23
Tabelle 5: t-test Korrelation Ventrikelweite Vorderhörner – Weite	25
Tabelle 6: Ventrikelweite- Mittelwerte im Zeitverlauf	27
Tabelle 7: Mittelwerte Ventrikelweite, gruppiert nach Diagnose	28
Tabelle 8: Mittelwerte Ventrikelweite, sortiert nach Geschlecht	34
Tabelle 9: Mittelwerte Ventrikelweite im Verlauf, abhängig vom Pathologiestatus	42
Tabelle 10: Mittelwerte Ventrikelweite in Abhängigkeit von Pathologiestatus in erstem MRT	43
Tabelle 11: Mittelwerte Ventrikelweite nach ≥ 365 Tagen, aufgeteilt in Risikogruppe	44
Tabelle 12: t-Test Pathologie in Abhängigkeit vom Geschlecht	48
Tabelle 13: t-Test Pathologie in Abhängigkeit von der Diagnose	49
Tabelle 14: Häufigkeit von Marklagerveränderungen, abhängig vom Zeitpunkt.....	53
Tabelle 15: Häufigkeit von Marklagerveränderungen, sortiert nach Diagnose	54
Tabelle 16: Marklagerveränderungen, abhängig von Bestrahlung, absolut.....	55

Tabelle 17: Sinusvenenthrombosen, abhängig vom Zeitpunkt.....	58
Tabelle 18: Sinusvenenthrombosen, aufgeteilt nach Diagnose.....	59
Tabelle 19: Prävalenz und Grad von Hirnatrophien, abhängig vom Zeitpunkt	63
Tabelle 20: Anteil und Grad von Hirnatrophien, abhängig vom Alter, absolut.....	64
Tabelle 21: Häufigkeit von Hirnatrophien, abhängig von ZNS-Bestrahlung.....	65
Tabelle 22: Anteil und Grad von Hirnatrophien, sortiert nach Diagnose.....	67
Tabelle 23: Häufigkeit von Ischämien, abhängig vom Zeitpunkt, absolut.....	69
Tabelle 24: Kreuztabelle: Ischämie - Sinusvenenthrombose.....	69
Tabelle 25: Literaturübersicht: Reviews/ Artikel	72
Tabelle 26: Literaturübersicht: Studien zur ZNS-Morphologie.....	75
Tabelle 27: Literaturübersicht: Studien mit Zusammenhang ZNS-Morphologie + neurokognitive Fähigkeiten.....	77
Tabelle 28: Literaturübersicht: Studien zu neurokognitiven Fähigkeiten	80
Tabelle 29: Literaturübersicht: Relevante Studien zu ZNS-Therapie bei Leukämie	80
Tabelle 30: Literaturübersicht - Kasuistiken	81