

Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg



Aus der Abteilung für Onkologie und Hämatologie
(Leiter: Prof. Dr. med. W. Holter)
der Kinder- und Jugendklinik
(Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. W. Rascher)

**Neurokognitive Spätfolgen bei Kindern und Jugendlichen mit akuter
lymphoblastischer Leukämie und Hirntumor**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

Vorgelegt von Christoph Requadt
aus Goslar



**Gedruckt mit Erlaubnis der
Medizinischen Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg**

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Jürgen Schüttler
Referent: PD Dr. med. Thorsten Langer
Koreferent: Prof. Dr. med. Andreas Mackensen
Tag der mündlichen Prüfung: 22.09.2010

Meinem Vatter

Inhaltsverzeichnis	1
I. Einleitung:	3
II. Patienten und Methoden	8
1. Projekt „ Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Spätfolgen bei Krebskranken Kindern und Jugendlichen mit ALL und Medulloblastom	8
1.1 Beschreibung der ausgewählten Patientengruppe	9
1.2 Geschlechterverteilung	10
1.3 Altersspektrum	10
2. Therapieprotokolle der verschiedenen Tumorarten	11
2.1 ALL	11
2.1.1 Verabreichte Dosis der verwendeten Zytostatika	11
2.2 Medulloblastom	11
2.2.1 Verabreichte Dosis der verwendeten Zytostatika	12
3. Vorstellung der verwendeten Zytostatika aus pharmakologischer Sicht	12
3.1 Allgemeine Hinweise und Nennung dieser Medikamente	13
3.1.1 Wirkungsweise MTX	14
3.1.2 Pharmakokinetik MTX	15
3.1.3 Nebenwirkungen MTX	15
4. Darstellung geeigneter Untersuchungsmethoden der neurokognitiven Spätfolgen	15
4.1 Neurologische Untersuchung (Touwens)	15
4.2 Neuropsychologische Untersuchungen	16
4.2.1 Kognition: Kaufman-Assessment Battery for Children (K-ABC)	16
4.2.2 Kognition: Kaufman-Assessment Battery for Children (K-TIM)	16
4.2.3 Aufmerksamkeits- und Belastungstest (Td2)	17
4.2.4 Konzentration: Differentieller Leistungstests (DL-KG)	17
4.2.5 Konzentration: Differentieller Leistungstests (DL-KE)	18
4.2.6 Sozialverhalten: Child Behaviour Checklist (CBCL)	18
III. Ergebnisse	20
IV. Diskussion	33
V. Zusammenfassung	37
1. Hintergrund/Ziele	37

2. Patienten/Methoden	37
3. Ergebnisse	38
4. Praktische Schlussfolgerung	38
VI. Literaturverzeichnis	41
VII. Danksagung	47
VIII. Lebenslauf	48

I. Einleitung

Die Therapie kindlicher Krebserkrankungen hat in den vergangenen 4 Jahrzehnten erhebliche Fortschritte gemacht: Lag die 5-Jahres-Überlebensrate in den 60er-Jahren durchschnittlich noch bei 10--20%, so überleben heutzutage etwa 75 % aller Kinder und Jugendlicher dank der hochentwickelten Kombinationstherapien ihre maligne Erkrankung. Zum Teil sind die Unterschiede zwischen den einzelnen Erkrankungsarten jedoch erheblich. Die 5-Jahres-Überlebensraten betragen über 80 % für die akute lymphoblastische Leukämie, die Non-Hodgkin-Lymphome, den Wilms-Tumor und Keimzelltumoren; über 60 % bei Hirntumoren und Weichteilsarkomen und über 50 % für die Erkrankung mit der derzeit noch ungünstigsten Prognose im Kindes- und Jugendalter, der akuten myeloischen Leukämie. Von den in Deutschland jährlich ca. 1800 neu an Krebs erkrankten Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren können jedes Jahr ca. 1400 als geheilt betrachtet werden (Kaatsch et al., 2002). Das Geschlechtsverhältnis zwischen Jungen und Mädchen beträgt dabei 1,2:1. Unter den Neuerkrankungen haben akute Leukämien einen Anteil von ca. 35%. Daneben treten ZNS-Tumore und Lymphome auf. Darüber hinaus werden bei Kindern Neuroblastome, Nephroblastome, Osteosarkome, Ewing-Sarkome, Weichteilsarkome und Keimzelltumore diagnostiziert. Karzinome sind im Verhältnis zu Krebserkrankungen des Erwachsenenalters (90%) außerordentlich selten (ca. 1 %).

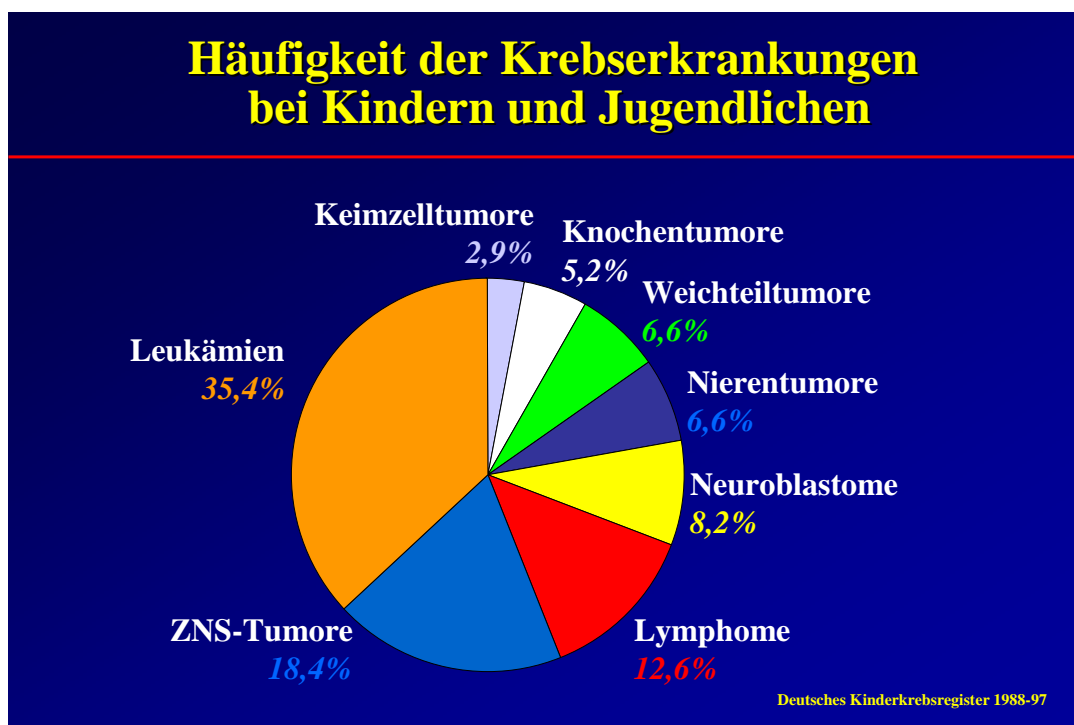


Abb.1: Häufigkeit der Krebserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen, Deutsches Kinderkrebsregister, Mainz

Das seltene Vorkommen von Krebskrankheiten bei Kindern und Jugendlichen und die Notwendigkeit einer hohen ärztlichen und pflegerischen Erfahrung in der Steuerung der Therapie und ihrer Nebenwirkungen haben zu einer regional weiträumigen Zentralisierung der Patientenversorgung in speziellen Kliniken geführt. Darüber hinaus ist in der Pädiatrischen Onkologie auch in großen Zentren nur dann ein auswertbarer Therapieerfolg möglich, wenn mit anderen Zentren kooperiert wird. Diese Notwendigkeit hat dazu geführt, dass heute über 90 % der Patienten innerhalb von Therapiestudien behandelt werden, die damit ein Mittel zur Optimierung und Qualitätssicherung der Therapie geworden sind. Die folgende Graphik zeigt die Zunahme der Behandlungserfolge für einige häufige Krebserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen. Auf der Horizontalachse sind die letzten 60 Jahre in 10-Jahres-Abständen, auf der Vertikalachse die Heilungsraten in Prozent dargestellt (Göbel et al., 1997):

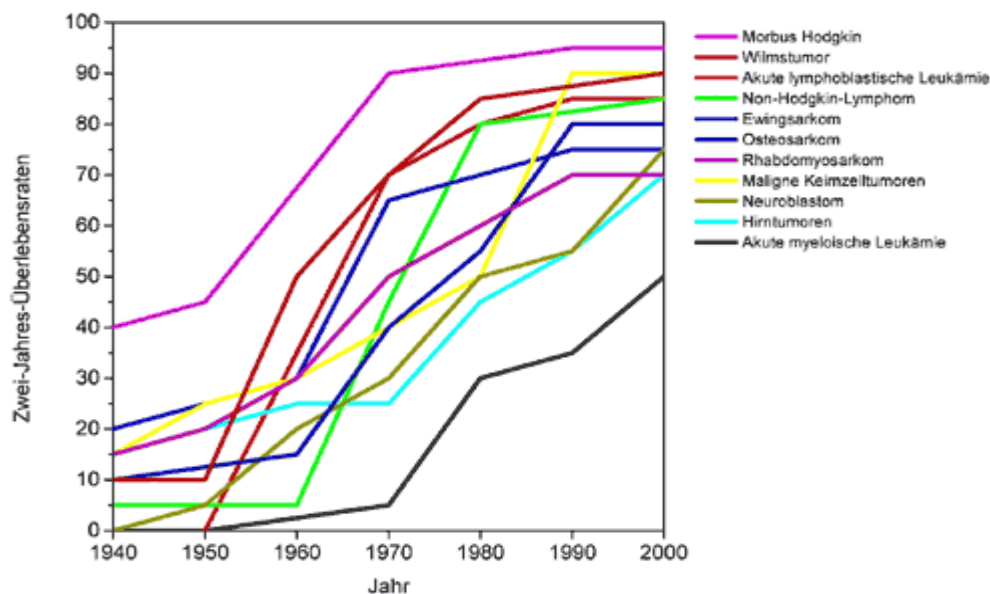


Abb.2: Anstieg der Überlebensraten von Kindern und Jugendlichen mit bösartigen Erkrankungen seit 1940 (es wird nur eine 2 Jahres Überlebensrate angegeben, da es vor 1970 keine längeren Verlaufsdaten gab)

Die Prävalenz Langzeitüberlebender junger Erwachsener zwischen 15 und 45 Lebensjahren ist von 1 in 900 Personen im Jahr 2000 auf schätzungsweise 1 in 250 Personen im Jahr 2010 angestiegen (Kaatsch et al., 2009).

Vor diesem Hintergrund gewinnt die Frage zunehmend an Bedeutung, wie sich die Erkrankung und ihre Behandlung auf die somatische und psychosoziale Entwicklung der Kinder und Jugendlichen auswirken und inwieweit die Folgen sowohl von der Krankheit selbst wie auch der jeweiligen Therapie die Lebensqualität der Patienten in all ihren Facetten nachhaltig beeinflussen. Dazu gehören auch die soziale Reintegration und Rehabilitation in Schule und Beruf, wie auch die Auswirkungen auf ihre langfristige Lebensplanung. Es wird geschätzt, dass ca. 50% der Überlebenden Spätfolgen entwickeln werden, die deren Lebensqualität einschränken können (Beck et al., 1995). Dies unterstreicht die Notwendigkeit, eine strukturierte Nachsorge für die Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter durchzuführen, um Patienten mit (Spät-)Toxizitäten frühzeitig zu identifizieren und ggf. zu behandeln. Die Bedeutung von Spätfolgen für die Langzeitmortalität wird durch Studien unterstrichen; Kinder und Jugendliche, die ihre Krebserkrankung mindestens 5 Jahre nach Diagnosestellung überlebten, wiesen im Vergleich zur Normalbevölkerung ein 3%-ige Inzidenz auf in den nächsten 10 Jahren zu versterben (Moller et al., 2001). Das Spektrum der möglichen unerwünschten Spätfolgen ist vielfältig und umfasst neben zytostatikainduzierten

Organschädigungen, wie z.B. die anthrazyklininduzierte Kardiomyopathie (Lippschultz et al., 1991), Einschränkungen der Nierenfunktion nach Gabe von Ifosfamid oder Cisplatin (Stöhr et al., 2007) (Stevens et al., 1993), Entwicklung einer Pneumonitis oder Lungenfibrose nach Bleomycin (Show et al., 1989)) auch Funktionsstörungen des endokrinen Systems (Störungen der Fertilität, Schilddrüse, Wachstum (Koch et al., 1994) (Paulides et al., 2007), sowie morphologische und funktionelle ZNS-Veränderungen durch die kombinierte ZNS-Prophylaxe mittels Chemotherapie und Bestrahlung (Bölling et al., 2007). Zusätzlich zählen das Auftreten von therapieassoziierten Zweitmalignomen und chronischen Infektionen zum Spektrum der möglichen Spätfolgen nach antineoplastischer Therapie im Kindesalter.

Im Besonderen möchte ich hier auf die neurokognitiven Spätfolgen der ZNS-Prophylaxe in Form von funktionellen Veränderungen eingehen. Die ZNS-Prophylaxe besteht entweder in einer Bestrahlung des Schädels, in der intrathekalen oder systemischen Gabe von Zytostatika (z.B. Methotrexat) oder in einer Kombination dieser Therapieansätze. Durch den Einsatz einer ZNS-Prophylaxe i.R. der jeweiligen Therapieoptimierungsstudie (TOS) konnte die Häufigkeit eines ZNS-Rezidivs drastisch gesenkt werden. Diese aggressiven multimodalen Therapieansätze beinhalten ein breites Spektrum an akuten Toxizitäten und Spätschäden, denen vor den insgesamt sehr guten Therapiemöglichkeiten mit einem Event free survival (EFS) von ca. 70% eine immer größer werdende Bedeutung zukommt. Bei den Überlebenden werden morphologischen Veränderungen des Gehirns in Form von mineralisierenden Mikroangiopathien (morphologisch sichtbar als Verkalkungen), Leukenzephalopathien (Nekrosen der weißen Substanz im Gehirn) und Demyelinisierungen bzw. zerebralen Atrophien in 30-50% nachgewiesen. Berichtet wird auch über neurologisch-funktionelle Teilleistungsstörungen (Feinmotorik und Koordination) und neuropsychologische Auffälligkeiten (Merkfähigkeits- und Konzentrationsstörungen, IQ-Abfälle sowie Verhaltensauffälligkeiten und Schulprobleme) (Langer et al., 2002), die durch die Chemotherapie sowie die prophylaktische ZNS-Bestrahlung verursacht werden können. (Peylan-Ramu et al., 1978; Brouwers et al., 1984, 1985; Bleyer und

Griffin, 1980; Price et al., 1978; Williams und Davies, 1986; Ochs et al., 1983; Hertzberg et al., 1997).

Dabei wird der ZNS-Bestrahlung die primär schädigende Wirkung zugeschrieben, die Kombination mit systemischer und intrathekaler Chemotherapie scheint diesen Effekt noch zu verstärken (Price und Birdwell, 1978; McIntosh et al., 1976). Auch eine alleinige Chemotherapie ohne zusätzliche Bestrahlung kann das Gehirn schädigen (Esseltine et al., 1983; Ochs et al., 1991).

Wegen der erhöhten ZNS-Toxizität wurde in den letzten Jahren die prophylaktische ZNS-Bestrahlung durch alleinige Chemotherapie in der Standard- und Mittel-Risikogruppe der TOS ersetzt. In mehreren kleinen retrospektiven Studien von ALL-Patienten, die ausschließlich Chemotherapie erhielten variieren die Daten bezüglich der Ursache und des Auftretens neurokognitiver Spätfolgen (Whitt et al., 1984; Cousens et al., 1988). Auch der zeitliche Verlauf dieser Veränderungen und Beeinträchtigungen ist noch nicht hinreichend geklärt. Einige Untersuchungen berichten von progressiven Verschlechterungen im Zeitraum nach Ende der Therapie (Jankovic et al, 1994). Aber auch Besserungen wurden beschrieben.

Die deutsche LESS-Studiengruppe (Late effects surveillance system) der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) zeigte in einer retrospektiven, multizentrischen Studie dass die ZNS-Bestrahlung der Hauptfaktor für das Auftreten neurokognitiver Spätfolgen nach Behandlung einer ALL im Kindesalter ist. 1997 begann eine prospektive, multizentrische Studie der LESS-Studiengruppe die den Effekt der systemischen und intrathekalen Chemotherapie ohne Bestrahlung bei Patienten mit ALL und Medulloblastom hinsichtlich der Inzidenz, dem Ausmaß und der Art der ZNS-Spätfolgen untersucht.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die prospektive multizentrische Erfassung der neurokognitiven Spätfolgen nach einer ALL- oder Hirntumorthherapie und der damit verbundenen ZNS-Prophylaxe mit Hilfe neurologischer und neuropsychologischer Tests um den Auftretenszeitpunkt und Verlauf der Spätfolgen systematisch zu erfassen.

II. Studiendesign, Patienten und Methoden

1. Projekt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Spätfolgen bei krebskranken Kindern und Jugendlichen mit ALL und Medulloblastom“

Die Studie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Spätfolgen bei krebskranken Kinder und Jugendlichen mit ALL oder Medulloblastom“ ist eine prospektive multizentrische Studie der Arbeitsgemeinschaft „Spätfolgen“ der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) im Rahmen des „Late Effect Surveillance System“-Projektes (LESS) der GPOH. Zielsetzung der Studie ist die Erfassung der somatischen und neurokognitiven Spätfolgen und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit ALL oder Medulloblastom, sowie deren Inzidenz, Art und Ausmaß im weiteren Verlauf. Die Studie ist ein Folgeprojekt der prospektiven ZNS-Studie „ZNS-Toxizität nach ALL-Behandlung im Kindesalter“ der GPOH, 1997. Eingeschlossen in die Studien wurden neu erkrankte Kinder mit einer akuten lymphatischen Leukämie (ALL), die nicht für eine Schädelbestrahlung vorgesehen sind und nach dem ALL-BFM 95/-99-Pilot/-2000-Protokoll: Risikozweige SR und MR, sowie dem COALL-BFM 97-Protokoll, Risikozweige LR- und HR behandelt werden. Zusätzlich neu erkrankte Kinder mit der Diagnose Medulloblastom und einer Behandlung nach dem HIT2000-Protokoll.

Ausschlusskriterien sind für die Patienten mit ALL ein Zweitmalignom, ein initialer ZNS-Befall, Patienten die kranial bestrahlt werden sollen, Kinder mit Meningitis oder Enzephalitis vor und während der Therapie, manifeste neurologische oder psychische Vorerkrankungen, Kinder jünger als 6 Jahre, Patienten, die älter als 17 Jahre und 11 Monate sind und Kinder, die die deutsche Sprache nicht fließend beherrschen. Ausschlusskriterien für die Patienten mit Medulloblastom sind ein Zweitmalignom, die inkomplette studienspezifische Diagnostik (MRT/CT prä-/postoperativ) keine oder nicht studienkonforme Strahlentherapie, Kinder mit Meningitis oder Enzephalitis vor oder während der Therapie, manifeste neurologische oder psychische Vorerkrankungen, die von der Tumorerkrankung unabhängig sind, Kinder jünger als 6 Jahre, Patienten die älter als 17 Jahre und 11 Monate sind und Kinder, die die deutsche Sprache nicht fließend beherrschen.

Zur Erfassung der neurokognitiven Spätfolgen wurden die Patienten zu folgenden Zeitpunkten mittels einer umfassenden Diagnostik untersucht. ALL: bei Diagnosestellung, bzw. innerhalb der ersten 2 Wochen nach Diagnosestellung (E1), zum Beginn der Dauertherapie (E2), zum Ende der Behandlung/Beginn der Nachsorge (E3) und zwei Jahre nach Ende der Behandlung (E4). Bei Patienten mit Medulloblastom waren folgende Untersuchungszeitpunkte vorgesehen; bei Diagnosestellung, bzw. innerhalb der ersten 2 Wochen nach Diagnosestellung (E1), vor dem Beginn der Bestrahlung (E2), zum Ende der Erhaltungstherapie (E3) und 2 Jahre nach Ende der Behandlung (E4). Die Diagnostik beinhaltete neben einer motorisch-neurologischen Funktionsuntersuchung auch neuropsychologische Tests zur Erfassung der intellektuellen Leistungsfähigkeit (K-ABC, K-TIM), der Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistung (Td2, DL-KE, DL-KG) und der sozialen Kompetenz, bzw. Verhaltensauffälligkeiten der Kinder und Jugendlichen (CBCL).

1.1 Beschreibung der ausgewählten Patientengruppe

Zwischen Oktober 1997 und März 2003 wurden 361 Patienten mit ALL oder einem Medulloblastom an den 31 teilnehmenden Kliniken in Deutschland und Österreich innerhalb der o.g. Therapieoptimierungsstudien behandelt. Die Studie wurde gemäß der Deklaration von Helsinki durchgeführt (1975) und durch die lokalen medizinischen Ethikkommissionen genehmigt. Die schriftliche Einverständniserklärung wurde vor Studienbeginn von den Patienten, bzw. ihren Eltern eingeholt. Bei 16 Patienten lagen keine Daten zu E1 vor.

Die verbleibenden 345 Patienten wurden in die Studie aufgenommen. Davon litten 225 Patienten an einer ALL und 77 Patienten an einem Hirntumor. Bei insgesamt 42 Patienten fehlten die Angaben zur Diagnose oder waren nicht eindeutig.

	Häufigkeit	Prozent
Leukämie	225	65.41
Hirntumor	77	22.38
sonstiges	12	3.49
fehlend	30	8.72

Tabelle 1: Verteilung Diagnose (1 Missing)

Erhebungszeitpunkt	Häufigkeit	Prozent
E1	345	43.89
E2	259	32.95
E3	140	17.81
E4	42	5.34

Tabelle 2: Anzahl Patienten zu den Erhebungszeitpunkten

1.2 Geschlechterverteilung

Von diesen 345 Patienten waren 201 männlich und 143 weiblich. Bei einem Patienten fehlte diese Angabe.

	Häufigkeit	Prozent
Männlich	201	58.43
Weiblich	143	41.57

Tabelle 3: Verteilung Geschlecht (1 Missing)

1.3 Altersspektrum

Erhebungszeitpunkt	N	Median	Spannweite	Minimum	Maximum
E1	278	9	17	0	17
E2	176	9	14	3	17
E3	65	9	13	4	17
E4	30	10	13	6	19

Tabelle 4: Altersverteilung

Zur besseren Übersicht wurden Altersgruppen gebildet, die auch für spätere Analysen verwendet werden.

	E1	E2	E3	E4	Summe
0-4 Jahre	45	23	3	0	71
	8.21	4.20	0.55	0.00	12.96
5-9 Jahre	106	70	31	10	217
	19.34	12.77	5.66	1.82	39.60
10-14 Jahre	104	66	22	16	208
	18.98	12.04	4.01	2.92	37.96
15-18 Jahre	23	17	9	3	52
	4.20	3.10	1.64	0.55	9.49
Summe	278	176	65	29	548
	50.73	32.12	11.86	5.29	100.00
Missing = 238					

Tabelle 5: Verteilung Altersgruppen

2. Therapieprotokolle der verschiedenen Tumorarten

An dieser Stelle werden die Behandlungsprotokolle der jeweiligen Therapieoptimierungsstudien vorgestellt. Von besonderem Interesse in den einzelnen Behandlungsprotokollen ist die kumulative Gesamtdosis der Zytostatika MTX intrathekal und systemisch und für die Hirntumorpatienten die Gesamtdosis der Bestrahlung. Aufgrund des Fortschritts in der Therapieverbesserung werden die Protokolle stetig weiterentwickelt, weshalb sie gewisse Dosisabweichungen von MTX aufweisen. Deswegen wird repräsentativ eine Spannbreite angegeben.

2.1 ALL

Die 211 eingeschlossenen Patienten mit einer ALL wurden wie folgt behandelt; 104 (40,63%) nach dem Therapieprotokoll ALL-BFM-95, 53 (20,70%) nach dem Therapieprotokoll COALL-97, 53 (20,70%) nach dem Therapieprotokoll ALL-BFM-2000 und 1 (0,39%) Patient nach dem Therapieprotokoll ALL-BFM-99-Pilot. Neben intrathekalem und systemischem MTX erhielten die Patienten Prednison, Dexamethason, Vincristin, Asparaginase, Daunorubicin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Cytarabin und 6-MP. Die 53 Patienten welche gemäß COALL-97 therapiert wurden erhielten zusätzlich noch VM 26.

2.2.1 Verabreichte Dosis der verwendeten Zytostatika

Alle 211 Patienten mit einer ALL erhielten MTX i.th. als ZNS-Prophylaxe. Die Dosierung des intrathekalen MTX ist altersabhängig und beträgt 12 mg bei Patienten >3 Jahre.

Die 104 Patienten, die gemäß ALL-BFM-95 behandelt wurden erhielten eine kumulative Dosis von 134 mg MTX intrathekal und 19200 mg MTX systemisch. Die 20,7% (53 Pat.), die nach dem COALL-97-Therapieprotokoll behandelt wurden erhielten eine durchschnittliche kumulative Dosis von 135 mg MTX intrathekal und 4250 mg MTX systemisch. Im ALL-BFM-2000-Protokoll erhielten die 53 darin eingeschlossenen Patienten eine kumulative MTX-Dosis von 156 mg intrathekal und 20000 mg MTX systemisch.

2.3 Medulloblastom

Das Therapiekonzept bei Patienten mit einem Hirntumor, z.B. Medulloblastom sieht neben einer initialen möglichst radikalen Operation eine anschließende systemische Chemotherapie gefolgt von der Bestrahlung vor. Anschließend erhalten die Patienten eine konsolidierende systemische Chemotherapie.

2.3.1 Verabreichte Dosis der verwendeten Zytostatika

Die 9 Patienten, die gemäß des HIT-2000-Therapieprotokoll behandelt wurden erhielten eine kumulative intraventrikuläre MTX-Dosis von 71 mg und 30000 mg systemisch.

3. Methotrexat aus pharmakologischer Sicht

Folsäureantagonisten wie Methotrexat (Amethopterin, MTX) finden seit langem Anwendung in der antineoplastischen Therapie von Kindern und Erwachsenen. Schon 1948 berichtete Farber über den ersten erfolgreichen Einsatz des Folsäureantagonisten Aminopterin in der Behandlung der akuten lymphatischen Leukämie bei Kindern (Faber et al., 1948). Kurze Zeit später wurde MTX in die Behandlung eingeführt. MTX verdrängte aufgrund seiner geringeren Toxizität Aminopterin aus der Behandlung. Einen bedeutenden Wandel erlebte die MTX-Therapie, als Djerassi 1967 zeigen konnte, dass MTX in potentiell letalen Dosen appliziert werden kann, wenn danach die Menge reduzierter Folate durch die Gabe von Calciumfolinat (Leukovorin) wieder aufgefüllt und damit die MTX-

Wirkung antagonisiert wird (Leukovorinrescue) (Djerassi et al., 1976). Durch dieses Konzept konnte insbesondere die Behandlung der akuten lymphatischen Leukämie, aber auch von Non-Hodgkin-Lymphomen, Hirntumoren und von Osteosarkompatienten entscheidend verbessert werden.

3.1 Wirkungsweise Methotrexat

Methotrexat ist ein Folsäureanalogon, das als Antimetabolit zur Gruppe der zytotoxischen Substanzen gehört. Es wirkt über die kompetitive Hemmung des Enzyms Dihydrofolat-Reduktase und inhibiert somit die DNS-Synthese.

3.1.1 Pharmakokinetik Methotrexat

Die Wirksamkeit von Methotrexat hängt im Wesentlichen von der Konzentration und der Verweildauer in der Zelle ab (Calvert 1999). Die Aufnahme geschieht durch zwei verschiedene Mechanismen: bei hohen Konzentrationen gelangt MTX durch passive Diffusion in den Intrazellularraum, bei niedrigeren Konzentrationen geschieht die Aufnahme durch Carrier-vermittelte Transportsysteme. Die zwei wichtigsten Transportsysteme sind der „Reduced Folate Carrier“ (RFC) und der Folat-Rezeptor auch „Membrane-Associated Folate Binding Protein“ (mFBP) genannt. Substrate für den RFC sind reduzierte Folate, insbesondere 5-Methyltetrahydrofolat (5-Methyl-THF) und 5-Formyl-THF (Leucovorin) sowie Methotrexat. (Hill et al.,1979; Huennekens et al., 1992; Kremer, 2004; Matherly, 1995; Westerhof et al., 1995) Eine veränderte Expression des RFC kann die Zytotoxizität mindern und so zur Resistenzentwicklung gegen Folsäureantagonisten führen. (Jansen et al., 1998; Trippett et al., 1992). Der Folatrezeptor (FR) besitzt eine deutlich höhere Affinität zu Folsäure als zu reduzierten Folaten und MTX so dass Folsäure vornehmlich über diesen Weg in die Zelle gelangt. Für die Pharmakokinetik von MTX spielt er deshalb nur eine untergeordnete Rolle (Kremer 2004). MTX passiert aufgrund seiner hohen Polarität nur sehr schlecht die Blut-Hirn-Schranke. Unter einer Dauerinfusion erreichen die MTX-Konzentrationen im Liquor nur 1-5 % der Steady-State-Konzentrationen im Serum. Zytotoxische Konzentrationen im Liquor werden daher nur erzielt, wenn MTX in hohen Dosen infundiert oder intrathekal verabreicht wird. (Lippens et al, 1988; Millot et al., 1994).

Nach oraler Applikation wird Methotrexat aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Bei niedrig dosierter Gabe (Dosierungen zwischen 7,5 mg/m² und 80mg/m² Körperoberfläche) beträgt die mittlere Bioverfügbarkeit ca. 70 %, jedoch sind inter- und intraindividuell erhebliche Schwankungen möglich (25 –100%). Maximale Serumkonzentrationen werden nach 1 – 2 Stunden erreicht. Die Bioverfügbarkeit der intravenösen und der intramuskulären Applikation ist gleich. Die Plasmaproteinbindung von Methotrexat beträgt ca. 50 %. Bei der Verteilung erfolgt eine Anreicherung vor allem in Leber, Niere und Milz in Form von Polyglutamaten, die zum Teil wochen-bis monatelang retiniert werden können. Methotrexat tritt in niedriger Dosierung nur in minimalen Mengen in den Liquor über, bei hoher Dosierung (300 mg/kg) wurden im Liquor Konzentrationen zwischen 4 und 7mg/ml gemessen. Methotrexat passiert bei Ratten und Affen die Plazentaschranke. Die terminale Halbwertszeit beträgt im Mittel 6 – 7 Stunden, sie weist eine erhebliche Schwankungsbreite (3 – 17 Stunden) auf. Bei Patienten mit einem dritten Verteilungsraum (Pleuraerguß, Aszites) kann die Halbwertszeit bis um das Vierfache verlängert sein. Ca. 10% der verabreichten Methotrexat-Dosis werden intrahepatisch metabolisiert. Der Hauptmetabolit ist 7-Hydroxymethotrexat. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend unverändert renal durch Filtration und aktive Sekretion im proximalen Tubulus. Ca. 5–20% Methotrexat und 1–5% 7-Hydroxymethotrexat werden biliär eliminiert. Es besteht ein ausgeprägter enterohepatischer Kreislauf. Die Elimination bei eingeschränkter Nierenfunktion verläuft deutlich verzögert. Einschränkungen der Ausscheidung bei eingeschränkter Leberfunktion sind derzeit nicht bekannt. Neurotoxizität wird besonders nach intrathekalen Anwendung und nach systemischer Anwendung von hochdosiertem Methotrexat beobachtet. Es können Kopfschmerzen, Benommenheit, Aphasie, Schwindel, Emesis, Krampfanfälle, Verhaltensauffälligkeiten, Psychosen, Schmerzen und Lähmungen auftreten.

3.1.2 Nebenwirkungen Methotrexat

Myelosuppression und Mukositis stellen im Allgemeinen die dosisbegrenzenden toxischen Wirkungen dar. Ihre Schwere ist abhängig von der Dosierung, der Art und Dauer der Anwendung von Methotrexat. Mukositis tritt ca. 3 – 7 Tage nach Methotrexat-Anwendung auf, Leuko- und Thrombopenie 4 – 14 Tage nach Methotrexat-Anwendung. Myelosuppression und Mukositis sind bei Patienten mit ungestörten Eliminationsmechanismen im Allgemeinen innerhalb von 14 Tagen reversibel. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen einer MTX-Therapie sind Thrombozytopenie, Leukopenie, Stomatitis, Bauchschmerzen, Anorexie, Übelkeit und Erbrechen (vor allem innerhalb der ersten 24–48 Stunden nach Gabe von Methotrexat), eine erniedrigte Kreatinin-Clearance sowie ein Anstieg der Leberenzyme. Häufig kommt es zu Infektionen und parasitären Erkrankungen wie z.B. Herpes zoster-Reaktivierungen. Die Neurotoxizität von Methotrexat kann zu Krampfanfällen und Leukenzephalopathie führen.

4. Darstellung geeigneter Untersuchungsmethoden der neurokognitiven Spätfolgen

4.1 Neurologische Untersuchung

Zur Erfassung der funktionalen Veränderungen eignet sich die motorisch-neurologische Untersuchung nach dem Touwens-Schema (Touwen, 1979), sie wurde standardisiert durchgeführt und beinhaltet folgende Bereiche: Reflexstatus (BSR, TSR, Bauchhautreflex, >3 Jahre), Grobe Kraft (obere und untere Extremität, >3 Jahre), Grobmotorik (Fersengang und Zehengang, >3 Jahre; Einbeinstand und Hüpfen auf einem Bein, >6 Jahre), Feinmotorik (Finger-Daumen-Versuch, Finger-Folge-Versuch, >5 Jahre), Extremitätenkoordination (Finger-Nase-Versuch, >3 Jahre; Knie-Hacken-Versuch, > 6 Jahre), Sensibilität (Oberflächen- und Tiefensensibilität), Hirnnerven [Geruchssinn (I); Sehen (II); Okulomotorik (III, IV,VI); Gesichtssensibilität/Kaumuskulatur (V); Mimische Muskulatur, Geschmacksempfindung, Speicheldrüsensekretion, Gehör, Tränensekretion (VII); Gehör, Gleichgewicht (VIII); Schlundmuskulatur, Geschmacksempfindung, Würgereflex (IX); Gaumen-, Schlund- und Kehlkopfmuskeln (X); Schulterheben (XI), Zungenmuskulatur (XII)], sowie Pupillomotorik/Konvergenz.

4.2 Neuropsychologische Untersuchungen

4.2.1 Kognition: Kaufman-Assesment Battery for children (K-ABC)

Zur Erfassung der neuropsychologischen/neurokognitiven Veränderungen eignen sich die deutsche Version des „Kaufman-Assessment Battery for Children“ nach Kaufman und Kaufman (K-ABC) (Kaufmann et al., 1991). Die K-ABC ist ein Individualtest zur Messung von Intelligenz und erworbenen Fertigkeiten bei Kindern im Alter von 2;6 bis 12;5 Jahren, die Intelligenz und Fertigkeiten auf der Basis eines neuartigen Konzepts misst und durch einen verbesserten Aufbau eine erleichterte und angenehmere Testdurchführung für Kind und Versuchsleiter ermöglicht. Die Grundlage der K-ABC ist die Definition der Intelligenz als Fähigkeit, Probleme durch geistiges Verarbeiten zu lösen, so dass bei der Diagnose der Prozess der Lösungsfindung und nicht der Inhalt der Aufgabe im Vordergrund steht. Die Messung intellektueller Fähigkeiten wird von der Messung des Standes erworbener Fertigkeiten getrennt, um diese unterschiedlichen Bereiche mentaler Leistung einzeln und im Vergleich miteinander erfassen zu können. Deshalb ist die K-ABC in vier Skalen gegliedert: "Skala einzelheitlichen Denkens", "Skala ganzheitlichen Denkens" (als Skalen intellektueller Fähigkeiten), "Fertigkeitenskala" und "Sprachfreie Skala". Die Bearbeitungsdauer wird durch altersspezifische Aufgabenreihen bestimmt und liegt zwischen 30 Min. (2;6 bis 2;11 Jahre) und etwa 90 Min. (ab 7 Jahren). Aufgrund der Alterseinschränkung des K-ABC wird die Erfassung des Jugend- und Erwachsenenalters durch die Verwendung des K-TIM abgedeckt.

4.2.2 Kognition: Kaufman-Assesment Battery for children (K-TIM)

Der K-TIM ist die deutschsprachige Bearbeitung des Kaufman – Adolescent and Adult Intelligence Test (KAIT) (Kaufmann et al., 1997). Der K-TIM ist ein umfassender und differenzierender Intelligenztest, der bei einer Vielzahl von Fragestellungen angewendet werden kann. Besonderer Stellenwert wird ihm im Rahmen klinischer und neuropsychologischer Diagnostik sowie in Bildungsberatung und Eignungsdiagnostik zukommen. Der K-TIM basiert auf Theorien und empirischen Belegen aus der Neuropsychologie und der Kognitiven Psychologie, primär auf der bekannten Theorie fluider und kristalliner Intelligenzanteile von Cattell (Cattell, 1978). Bei der Gestaltung der Untertests

wurde besonders auf eine gute Praktikabilität, aber auch auf einen hohen Aufforderungscharakter der Aufgaben und viel Abwechslung geachtet. Jeder Untertest fängt mit einer oder mehreren Einführungsaufgaben an, die sicherstellen sollen, dass das Ergebnis in einem größtmöglichen Ausmaß die wirkliche Fähigkeit misst und möglichst wenig von sprachabhängigem Instruktionsverständnis beeinflusst wird. Es wurden bewusst sprachfrei gestaltete Untertests einbezogen wie z.B. Figurales Gedächtnis. Die Durchführungsdauer des K-TIM beträgt 70 bis 90 Minuten.

4.2.3 Konzentration: Aufmerksamkeits- und Belastungstest (Td2)

Zur Erfassung der Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistung verwendeten wir den Aufmerksamkeits- und Belastungstest (Test d2) (Brickenkamp, 1994). Der Test d2 stellt eine standardisierte Weiterentwicklung der sog. Durchstreichtests dar. Er misst Tempo und Sorgfalt des Arbeitsverhaltens bei der Unterscheidung ähnlicher visueller Reize und ermöglicht damit die Beurteilung individueller Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistungen. Die vielfältige Absicherung der Testgütekriterien (Objektivität, Zuverlässigkeit und Gültigkeit), die einfache Anwendung, der geringe Aufwand an Zeit und Material sind Ursache dafür, dass der Test d2 zu den am häufigsten verwendeten psychodiagnostischen Verfahren in Deutschland gehört und auch im Ausland weite Verbreitung gefunden hat. Die Bearbeitungsdauer beträgt ca. 8 Minuten, der Test wird im Alter von 9 bis 59 Jahren eingesetzt.

4.2.4 Konzentration: Differentieller Leistungstest-KG (DL-KG)

Zur Evaluation der Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistungen bei Patienten im Alter von 7 bis 10 Jahren kommt der Differentielle Leistungstest DL-KG zur Anwendung (Kleber et al., 1975). Der differentielle Leistungstest DL-KG schließt an die Tradition der Durchstreichserie von Bourdon und anderen an. Er bietet ein Bearbeitungsmaterial, das für über 95% der Zielgruppen ein angemessenes, nicht zu schwieriges Bearbeitungsniveau darstellt. Er ist die Ergänzung des DL-KE für die Altersgruppen der Grundschule. Der DL-KG ist kein Konzentrationstest im herkömmlichen Sinne. Er liefert keinen Testwert als Maß für Konzentrationsfähigkeit, sondern drei Messwerte für verschiedene Leistungsvariablen. Darüber hinaus ist er als standardisierte

Beobachtungssituation der Arbeitshaltung bei konzentrierter Tätigkeit und fremd gesetzter Aufgabenstellung geeignet.

4.2.5 Konzentration: Differentieller Leistungstest-KE (DL-KE)

Zur Erfassung der Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistung jüngerer Pateinten, Alter 5 bis 7 Jahre, wird der Differentielle Leistungstest DL-KE angewendet (Kleber et al., 1974). Der Differentielle Leistungstest DL-KE ist ein Figurendurchstreichtest, der für die Eingangsstufe der Grundschule Bearbeitungsmaterial auf einem angemessenen Konzentrationsniveau zur Verfügung stellt. In zehn Intervallen von 1,5 Minuten soll ein bestimmter, auf der Reizvorlage mehrfach abgebildeter Gegenstand markiert werden.

Ausgewertet wird der Test nach Gesamtzahl der bearbeiteten Zeichen sowie nach relevanten und irrelevanten Bearbeitungsfehlern. Der DL-KE ermöglicht so eine Analyse des Leistungsverlaufs und Aussagen über die Belastbarkeit von Schulanfängern in Aufmerksamkeit erfordernden Situationen. Er soll Überbelastungen und die damit verbundenen Störungen der Leistungsmotivation zu vermeiden helfen, lässt problematische Leistungsstörungen frühzeitig erkennen und gibt Hinweise für differenzielle Förderung bei verschiedenen allgemeinen Leistungsstörungen.

4.2.6 Sozialverhalten: Child Behaviour Checklist (CBCL)

Zur Einschätzung der psychosozialen Funktion benutzen wir die deutsche Version der „Achenbach Child Behaviour Checklist“ (CBCL) (Achenbach et al., 1983). Dieser Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen ist mittlerweile in mehr als 50 Sprachen übersetzt. International liegen mehr als 2000 Studien mit diesem Fragebogenverfahren vor. Der Fragebogen erfasst im ersten Teil das Urteil von Eltern über psychosoziale Kompetenzen und im zweiten Teil das Urteil über Verhaltensauffälligkeiten, emotionale Auffälligkeiten und somatische Beschwerden von Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 18 Jahren. Die Items des ersten Teils werden zu drei Kompetenzskalen (Aktivitäten, soziale Kompetenz und Schule) zusammengefasst. Aus den Items des zweiten Teils des Fragebogens werden acht Problemskalen gebildet. Die Skalen Sozialer Rückzug; Körperliche Beschwerden; Ängstlich/Depressiv werden zu der

übergeordneten Skala Internalisierende Auffälligkeiten zusammengefasst. Die Skalen Dissoziales Verhalten und Aggressives Verhalten bilden die übergeordnete Skala Externalisierende Auffälligkeiten. Die restlichen drei Skalen mit den Bezeichnungen Soziale Probleme; Schizoid/Zwanghaft und Aufmerksamkeitsprobleme sind keiner übergeordneten Skala zugeordnet. Der Gesamtauffälligkeitswert umfasst 118 Items. Die Fragebögen des Fragebogensystems von Achenbach können zur allgemeinen Erfassung von Verhaltensauffälligkeiten und Verhaltenskompetenzen eingesetzt werden. Durch den gleichartigen Aufbau der Fragebögen für Lehrer/Erzieher, Eltern und Patienten für verschiedene Altersstufen können die Einschätzung der verschiedenen Perspektiven verglichen werden. Die faktorielle Validität und die Reliabilität der Problemskalen konnte auch für deutsche Stichproben weitgehend bestätigt werden. Die Normierung erfolgte anhand einer umfangreichen bundesweit repräsentativen Stichprobe von annähernd 2900 Kindern und Jugendlichen. Es liegen getrennte Normen (Prozentränge und T-Werte) für Jungen und Mädchen im Alter von 4 bis 11 und von 12 bis 18 Jahren vor.

III. Ergebnisse

Basierend auf Daten von 361 Patienten im Kindesalter werden neurokognitive Spätfolgen nach einer ALL- bzw. Hirntumor-Therapie untersucht. Dazu liegen Daten an 4 Untersuchungszeitpunkten vor: E1 (Diagnosestellung / Baseline), E2 (nach der Reinduktionstherapie; je nach Protokoll 21 - 31 Wochen nach E1), E3 (nach Ende der Dauertherapie; je nach Protokoll 2 - 3 Jahre nach E1), E4 (2 Jahre nach Ende der Dauertherapie; je nach Protokoll 4 - 5 Jahr nach Behandlungsbeginn). Es werden als Zielgrößen vorrangig die Ergebnisse der IQ-Testung (K-TIM bzw. K-ABC in Abhängigkeit vom Alter) verwendet. Dabei ist die Veränderung dieser Größen über die Zeit, u.a. auch in den Gruppen definiert durch die Konzentration der Chemotherapie, von Interesse. Zur Adjustierung bezüglich der Effekte von Confoundervariablen werden die Variablen „Alter“ und „Geschlecht“ in der Analyse berücksichtigt.

Zunächst erfolgt eine deskriptive Beschreibung der untersuchten Population. Dabei wird die Verteilung der Variablen „Geschlecht“, „Art der Erkrankung“, „Therapiegruppe definiert durch Konzentration der Chemotherapie“, „Klinik“ und „Alter“ (zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten) beschrieben.

Um die Veränderung der Ergebnisse des IQ-Tests im Verlauf der Zeit zu untersuchen (u.a. auch in definierten Gruppen, wie z.B. Geschlecht und Therapie), wurden Differenzen gebildet, in dem der Baseline-Wert (Zeitpunkt E1) vom Wert des IQ zum Zeitpunkt t abgezogen wurde. Eine Verschlechterung spiegelt sich also in negativen Werten dieser Differenz wieder.

Zur Beschreibung des Effektes der Therapiegruppe auf die Veränderung der IQ-Test-Ergebnisse, wird ein gemischtes Modell zur Berücksichtigung der Messwiederholung aufgestellt:

Veränderung IQ-Test (K-TIM/K-ABC) ~ Therapiegruppe + (Alter + Geschlecht)
mit und einmal ohne diese Variablen gebildet.

Pro Patient wurde entweder K-TIM oder K-ABC angewendet. Für die Analyse wurde also entsprechend der vorhandene Wert genutzt.

Im Weiteren wurden relevante Variablen (Ergebnisse IQ-Test, TD2, DL-KE, DL-KG, Grob- und Feinmotorik, CBCL-4-18) an den einzelnen Erhebungszeitpunkten separat untersucht. Es wird ein Signifikanzniveau von 0.05 vorgegeben.

Datenmanagement und Analyse wurden mit SASTM (Version 9.2, SAS Institute, Cary, NC, USA) realisiert.

1 Deskriptive Beschreibung der Population

Erhebungszeitpunkt	Häufigkeit	Prozent
E1	345	43.89
E2	259	32.95
E3	140	17.81
E4	42	5.34

Tabelle 5: Anzahl Patienten zu den Erhebungszeitpunkten

Im Folgenden wird von den Patienten ausgegangen, für die mindestens Informationen zum ersten Untersuchungszeitpunkt E1 vorliegen (n=345). Zunächst ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen, dass zum Zeitpunkt E4 nur eine Stichprobengröße $n = 42$ vorliegt. Bei weiterer gruppierter Analyse kann nicht mehr von validierten Ergebnissen ausgegangen werden.

	Häufigkeit	Prozent
Männlich	201	58.43
Weiblich	143	41.57

Tabelle 6: Verteilung Geschlecht (1 Missing)

	Häufigkeit	Prozent
Leukämie	225	65.41
Hirntumor	77	22.38
sonstiges	12	3.49
fehlend	30	8.72

Tabelle 7: Verteilung Diagnose (1 Missing)

	Häufigkeit	Prozent
ALL-BFM-95	104	40.63
COALL-97	53	20.70
ALL-BFM-99-Pilot	1	0.39
ALL-BFM-2000	53	20.70
HIT-2000	9	3.52
ausstehend	6	2.34
andere	30	11.72

Tabelle 8: Verteilung Therapie (89 Missings)

Anhand von Tabelle 8 ist zu erkennen, dass nur die Therapieformen ALL-BFM 95, COALL-97 und ALL-BFM-200 miteinander vergleichbar sind. Alle anderen Gruppen weisen eine zu niedrige Fallzahl auf.

	Häufigkeit	Prozent
Berlin-Charité	32	9.30
Bonn	10	2.91
Cottbus	2	0.58
Düsseldorf	80	23.26
Erfurt	3	0.87
Erlangen	22	6.40
Frankfurt	19	5.52
Graz	13	3.78
Herdecke	1	0.29
Homburg/Saar	1	0.29
Jena	9	2.62
Leipzig	15	4.36
Minden	5	1.45
München, Kinderpoliklinik	12	3.49
München, von Hauner	11	3.20
Münster	38	11.05
Nürnberg, Cnopf	3	0.87
Wiesbaden	4	1.16
Würzburg	7	2.03
Innsbruck	9	2.62
Hamburg	12	3.49
Datteln	2	0.58
Augsburg	3	0.87
Lübeck	5	1.45
Berlin - Buch	4	1.16
Linz	6	1.74
Hannover	2	0.58
Dresden	4	1.16
Göttingen	2	0.58
Köln	4	1.16
Essen	2	0.58

Tabelle 9: Verteilung Klinik (1 Missing)

2. Altersverteilung

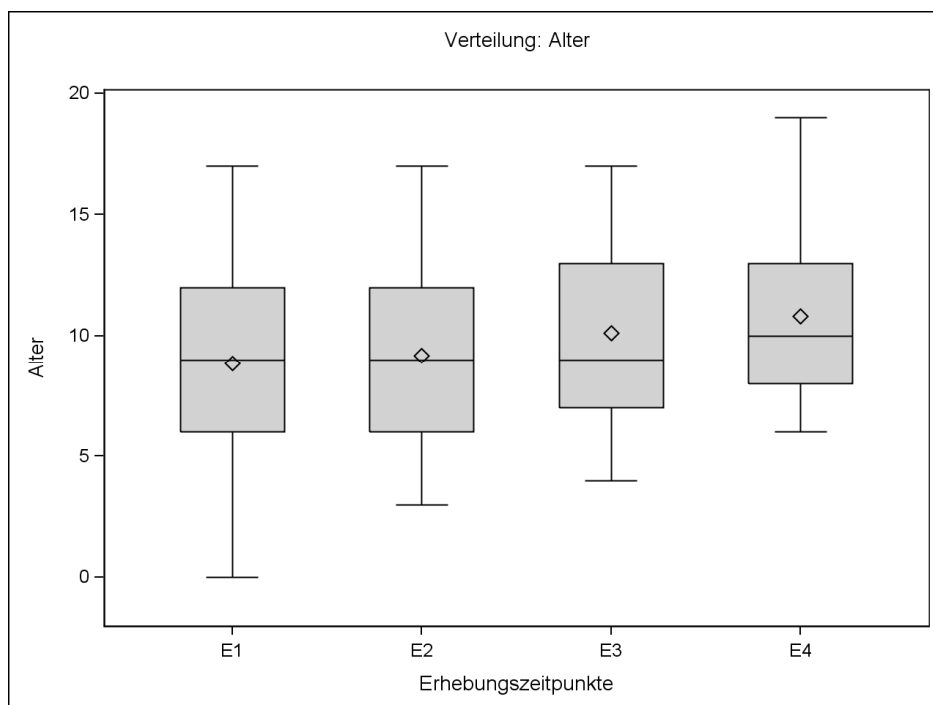


Abb. 3: Boxplot zur Verteilung des Alters

Erhebungszeitpunkt	N				
		Median	Spannweite	Minimum	Maximum
E1	278	9	17	0	17
E2	176	9	14	3	17
E3	65	9	13	4	17
E4	30	10	13	6	19

Tabelle 10: Altersverteilung

Zur besseren Übersicht wurden auch Altersgruppen gebildet, die auch für spätere Analysen verwendet werden.

	E1	E2	E3	E4	Summe
0-4 Jahre	45	23	3	0	71
	8.21	4.20	0.55	0.00	12.96
5-9 Jahre	106	70	31	10	217
	19.34	12.77	5.66	1.82	39.60
10-14 Jahre	104	66	22	16	208
	18.98	12.04	4.01	2.92	37.96
15-18 Jahre	23	17	9	3	52
	4.20	3.10	1.64	0.55	9.49
Summe	278	176	65	29	548
	50.73	32.12	11.86	5.29	100.00

Missing = 238

Tabelle 11: Verteilung Altersgruppe

3. Variablen zu Aufmerksamkeit /Konzentration /Neurologie/ Befindlichkeit

Erhebung szeitpunkt	Variable	N	Median	Spannweite	Minimum	Maximum
E1	GZ Rohwert (d2gzfrw)	139	320	414	84	498
	DL-KE (dlkecl1)	30	4	4	1	5
	DL-KG (dlkgcl1)	26	4	4	1	5
E2	GZ Rohwert (d2gzfrw)	114	329.5	473	143	616
	DL-KE (dlkecl1)	28	3	4	1	5
	DL-KG (dlkgcl1)	27	4	4	1	5
E3	GZ Rohwert (d2gzfrw)	62	323	463	103	566
	DL-KE (dlkecl1)	8	3	3	1	4
	DL-KG (dlkgcl1)	16	3	4	1	5
E4	GZ Rohwert (d2gzfrw)	19	359	374	227	601
	DL-KE (dlkecl1)	1	4	0	4	4
	DL-KG (dlkgcl1)	4	4	0	4	4

Tabelle 12: Verteilung von Variablen zur Aufmerksamkeit/Konzentration/Neurologie

	E1	E2	E3	E4	Summe
normal	219	131	78	21	449
	35.96	21.51	12.81	3.45	73.73
pathologisch	29	26	14	3	72
	4.76	4.27	2.30	0.49	11.82
nicht untersucht	29	35	11	3	78
	4.76	5.75	1.81	0.49	12.81
fehlend	3	3	3	1	10
	0.49	0.49	0.49	0.16	1.64
Summe	280	195	106	28	609
	45.98	32.02	17.41	4.60	100.00

Missing = 177

Tabelle 13: Verteilung 'Grobmotorik'

	E1	E2	E3	E4	Summe
normal	223	140	80	20	463
	36.68	23.03	13.16	3.29	76.15
pathologisch	8	9	4	0	21
	1.32	1.48	0.66	0.00	3.45
nicht untersucht	46	44	20	5	115
	7.57	7.24	3.29	0.82	18.91
fehlend	3	3	2	1	9
	0.49	0.49	0.33	0.16	1.48
Summe	280	196	106	26	608
	46.05	32.24	17.43	4.28	100.00

Missing = 178

Tabelle14: Verteilung 'Feinmotorik'

	E1	E2	E3	E4	Summe
auffällig	2	1	3	1	7
	0.34	0.17	0.51	0.17	1.18
nicht auffällig	251	196	109	30	586
	42.33	33.05	18.38	5.06	98.82
Summe	253	197	112	31	593
	42.66	33.22	18.89	5.23	100.00

Missing = 193

Tabelle 15: Verteilung der Summe von CBCL-4-18 (dichotomisiert)

4. Gemischtes Modell IQ-Test-Ergebnisse als Differenz zur Baseline

Die Werte aus E1 (Baseline) gehen hier nicht direkt in das Modell ein.

Modell ohne Confounder:

Veränderung IQ-Test (K-TIM/K-ABC) ~ Therapiegruppe

Effekt	F-Statistik	Pr > F
Therapie	1.13	0.3488

Number of Observations Used = 220

Modell mit Confounder:

Veränderung IQ-Test (K-TIM/K-ABC) ~ Therapiegruppe+Alter+Geschlecht

Effekt	F-Statistik	Pr > F
Therapie	0.66	0.6833
Geschlecht	0.00	0.9876
Alter	39.77	<.0001

Number of Observations Used = 165

Verteilung der IQ-Test Ergebnisse

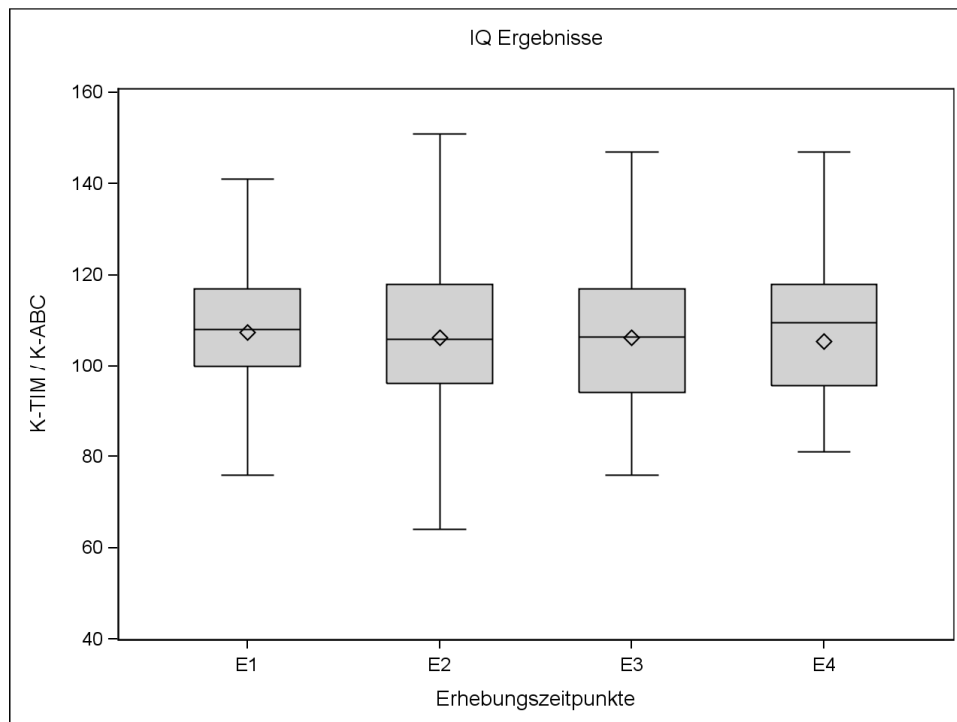


Abb. 4: Boxplot zur Verteilung der IQ-Test-Ergebnisse

In Abbildung 4 zeigen die Boxplots die Veränderung der IQ-Test-Ergebnisse zu den Baseline-Werten. Der Median liegt bei allen Zeitpunkten E2 – E4 um den Wert 0 (helle Linie). In allen 3 Zeitpunkten gibt es im Mittel keine Veränderung der IQ-Test-Ergebnisse zum Baseline-Wert.

Erhebungszeitpunkt	N	Median	Spannweite	Minimum	Maximum
E1	238	108	105	55	160
E2	175	106	95	62	157
E3	98	106.5	91	56	147
E4	28	109.5	117	30	147

Tabelle 16: Verteilung der IQ-Test-Ergebnisse

Ausgehend von dem gemischten Modell hat die Therapie keinen signifikanten Effekt auf die Veränderung des Ergebnisses des IQ-Tests ($p=0.3488$).

Es führt zu keiner Veränderung des Effekts der Therapie, wenn die Confounder in das Modell aufgenommen werden. Alter und Geschlecht beeinflussen diesen Effekt also nicht. Das Alter hat aber an sich einen signifikanten Effekt auf die Veränderung der IQ-Test-Ergebnisse ($p < 0.0001$).

Veränderung IQ-Test-Ergebnisse über die Zeit

Für folgende Analysen wurde der Baseline-Wert (Zeitpunkt E1) vom Wert des IQ zum Zeitpunkt t abgezogen.

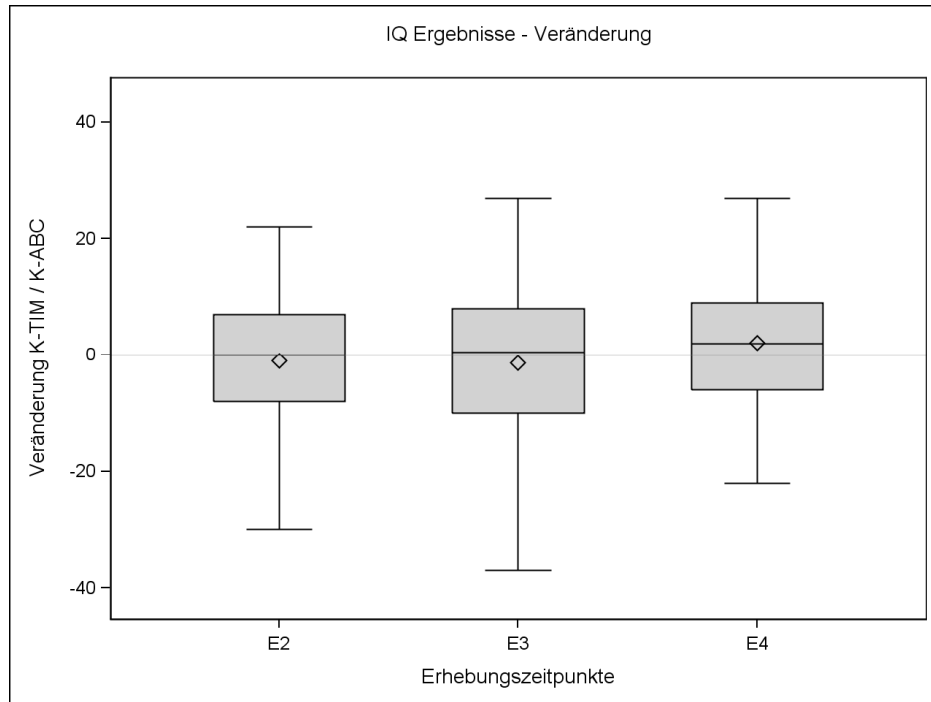


Abbildung 5: Boxplot Veränderung IQ-Test-Ergebnisse über die Zeit

Abbildung 5 zeigt die Verteilung der IQ-Test-Ergebnisse über die Zeit. Es ist zu erkennen, dass sich die Verteilung zwischen den verschiedenen Zeitpunkten ähnelt.

Erhebungszeitpunkt	N	Median	Spannweite	Minimum	Maximum
E2	151	0	68	-34	34
E3	78	0.5	78	-37	41
E4	21	2	82	-37	47

Tabelle 17: Verteilung der Veränderung der IQ-Test-Ergebnisse

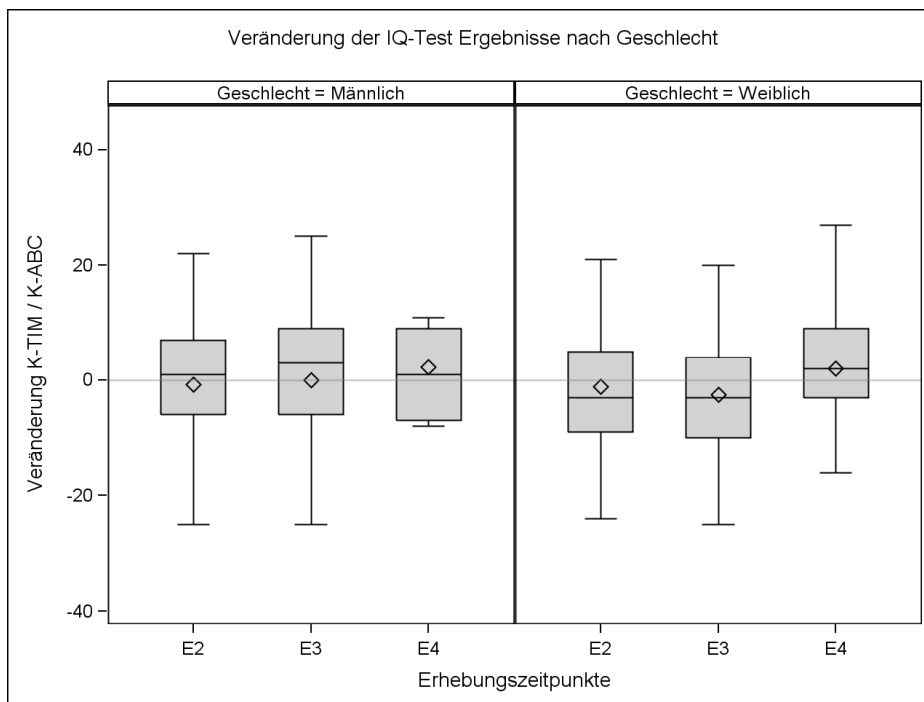


Abbildung 6: Veränderung der IQ-Test-Ergebnisse getrennt nach Geschlecht

Diese Veränderung wurde auch in den Geschlechts-, Therapie- und Altersgruppen untersucht. Nach dem Modell lässt sich vermuten, dass keine relevanten Unterschiede in den Geschlechts- und Therapiegruppen zu erkennen sind. In der männlichen Gruppe liegt der Median für E2 und E3 leicht über 0, bei den Frauen leicht unter 0. Zum Zeitpunkt E4 liegt der Median in beiden Fällen bei 0. Diese Effekte sind dem Modell nach zu urteilen nicht signifikant. In den Therapiegruppen ALL-BFM-95 und COALL-97 liegt der Median in allen Zeitpunkten um 0. Für ALL-BFM-2000 ist E3 und E4 nicht auswertbar, da dafür entweder zu wenige oder keine Daten vorliegen. ALL-BFM-2000 zum Zeitpunkt E2 ist vergleichbar mit den Resultaten von ALL-BFM-95 und COALL-97. In den Altersgruppen lassen sich Unterschiede feststellen, so haben die älteren eher einen Median über 0 und die jüngeren einen Median unter 0, wobei nur die beiden mittleren Altersgruppen valide miteinander zu vergleichen sind.

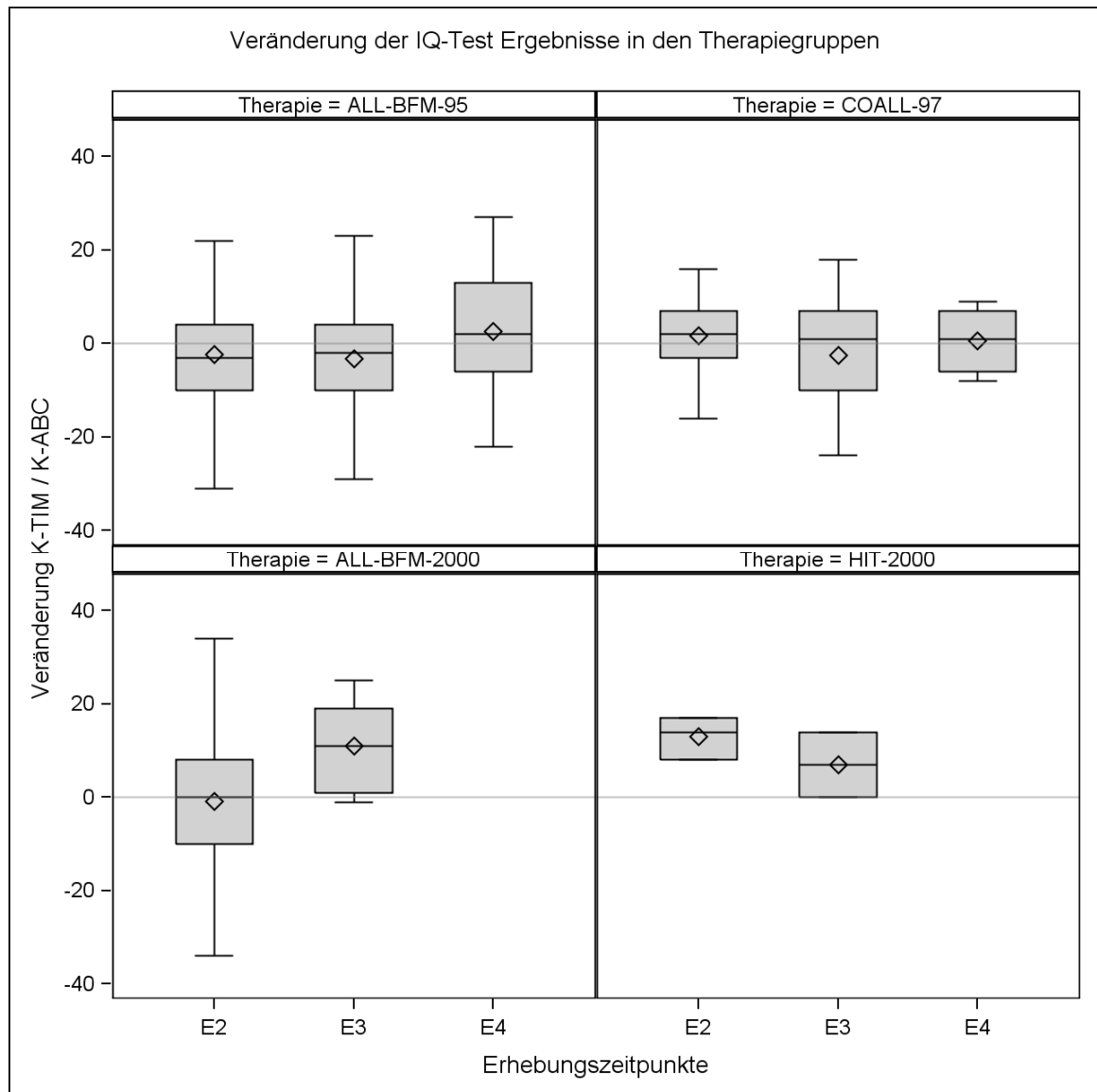


Abbildung 7: Veränderung der IQ-Test-Ergebnisse in den Therapiegruppen

In Abbildung 7 wurden die Therapiegruppe ALL-BFM-99-Pilot nicht berücksichtigt, da deren Besetzung sehr gering ($n=1$) ist (siehe Tabelle 4).

Bei der Auswertung der Boxplots sollte die Anzahl der zugrundeliegenden Patienten berücksichtigt werden (siehe Tabelle 14).

Erhebungszeitpunkt	ALL-BFM-95	COALL-97	ALL-BFM-2000	HIT-2000
E2	77	25	27	3
E3	46	17	5	2
E4	15	6	0	0

Tabelle 181: Anteil an Patienten mit verfügbarer IQ-Differenz in den einzelnen Therapiegruppen

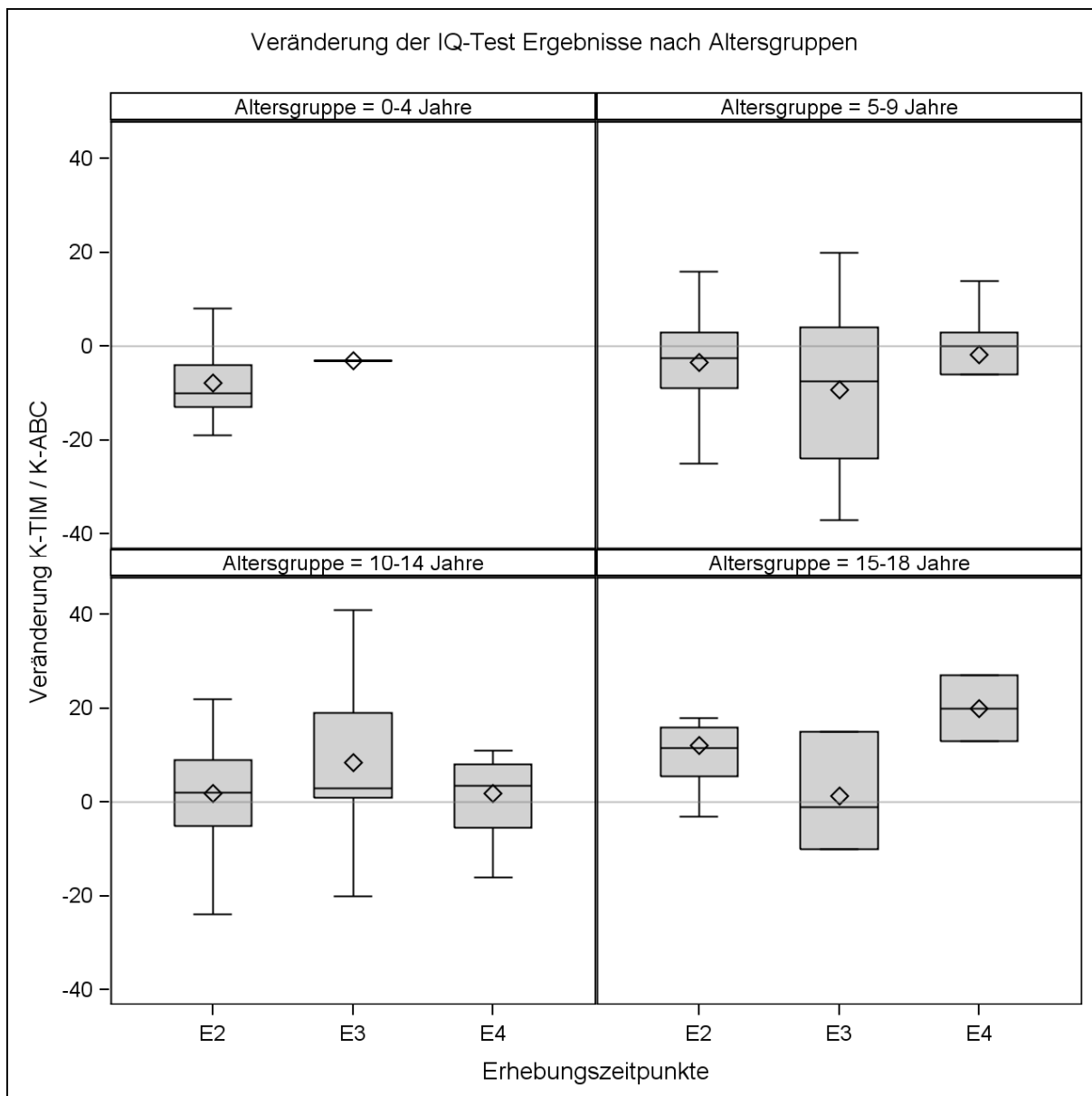


Abbildung 8: Veränderung der IQ-Test-Ergebnisse nach Altersgruppen

Bei der Auswertung der Boxplots sollte die Anzahl der zugrunde liegenden Patienten berücksichtigt werden (siehe Tabelle 19).

Erhebungszeitpunkt	Altersgruppen			
	0-4 Jahre	5-9 Jahre	10-14 Jahre	15-18 Jahre
E2	18	54	47	8
E3	1	18	14	3
E4	0	6	12	2

Tabelle 19: Anteil an Patienten mit verfügbarer IQ-Differenz in den einzelnen Altersgruppen

IV. Diskussion:

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die systematische prospektive Erfassung von chemotherapie-assoziierten neurokognitiven Spätfolgen nach Therapie einer ALL gemäß den Behandlungsprotokollen ALL-BFM-95, COALL-97, ALL-BFM-99-Pilot und ALL-BFM-2000, verglichen mit der Therapie eines Hirntumors nach Behandlung gemäß HIT-2000-Protokoll. Der Untersuchungszeitraum erstreckt sich von Diagnosedatum (E1) über die Reinduktion (E2) und Erhaltungstherapie (E3) bis 2 Jahre nach Abschluss der Erhaltungstherapie (E4). Hiermit wird im deutschsprachigen Raum zum ersten Mal eine größere Gruppe von ALL- und Hirntumorpatienten bis zu 2 Jahren nach Abschluss der Erhaltungstherapie prospektiv untersucht.

Die Inzidenz von Langzeitremissionen bei Kindern nach einer ALL-Behandlung hat sich durch die verbesserten Therapiemöglichkeiten, insbesondere die ZNS-Prophylaxe dramatisch erhöht. Aktuell beträgt die EFS ca. 80% für die ALL und ca. 60% für die Patienten mit Hirntumor. Die ZNS-Prophylaxe bestand bei der ALL initial aus einer prophylaktischen ZNS-Bestrahlung, nachdem sich besonders diese Form als hauptsächlicher Risikofaktor für die Entwicklung von neuromorphologischen und neuropsychologischen Spätschäden herausstellte (Roman et al., 1995) besteht die ZNS-Prophylaxe bei den aktuellen Behandlungsprotokollen (s.o.) aus alleiniger Chemotherapie. So konnten Smibert et al. in einer retrospektiven Untersuchung zeigen, dass die kranial bestrahlten Patienten im Vergleich zu den mit alleiniger Chemotherapie behandelten Patienten schlechtere neuropsychologische Testergebnisse erzielten, insbesondere bei einer höheren Bestrahlungsdosis und einem Patientenalter < 5 Jahre ist von lang andauernden Einschränkungen auszugehen (Smibert et al., 1996). Die Bestrahlung wird daher nur noch bei bestimmten Risikogruppen der ALL als ZNS-Prophylaxe verwendet.

In eigenen retrospektiven Vorarbeiten konnte die LESS-Gruppe in einer Untersuchung der ZNS-Toxizität nach Prophylaxe mit Bestrahlung und kombinierter intrathekaler und systemischer MTX-Gabe den primär schädigenden Einfluss der Bestrahlung bestätigen (Hertzberg et al. 1997); 118 ehemalige ALL-Patienten in 1. Remission wurden mittels Bildgebung (CT/MRT) hinsichtlich morphologischer und funktioneller ZNS-Veränderungen untersucht. Gefunden

wurden Atrophien, Leukenzaphalopathien, Verkalkungen und Veränderungen der weißen und grauen Substanz. Innerhalb der verschiedenen ZNS-Prophylaxen waren die Veränderungen am stärksten ausgeprägt bei den Patienten, die eine Bestrahlung und zusätzlich MTX intrathekal und systemisch verabreicht bekamen (56,1% der auffälligen MRT-/CT-Befunde).

Nach der Umstellung der ZNS-Prophylaxe auf allein Chemotherapie-basierte Behandlungsprotokolle rücken die durch Chemotherapie verursachten Veränderungen, bzw. Spätfolgen der Therapie in den Vordergrund. Längere Zeit existierten zu dieser Frage Untersuchungen mit verschiedenen Ergebnissen, meist retrospektive Studien mit kleinen Patientenzahlen und unterschiedlichem Studienaufbau. So fanden Butler et al. bei 120 Patienten nach einer antineoplastischen Therapie keinen signifikanten Einfluss von MTX i.th./i.v. auf die kognitiven Leistungen (Butler et al., 1994). Andere Untersuchungen ergaben nur leichte funktionelle Einbußen, z.B. im Bereich der psychomotorischen Geschwindigkeit (Brown et al., 1998); es wurde aber auch über eingeschränkte kognitive Leistungsfähigkeit und verminderten akademischen Möglichkeiten im Langzeitverlauf nach ZNS-Prophylaxe beobachtet (Brown et al., 1998; Raymond-Speden et al., 2000).

In unserer Untersuchung zeigte sich kein signifikanter Einfluss der ZNS-Prophylaxe auf die Konzentrations- und Gedächtnisleistungen (K-ABC/K-TIM) im Beobachtungsverlauf, es konnte lediglich ein nicht signifikanter Abfall der IQ-Werte ($p=0.3488$) nach der Reinduktionstherapie (E2) beobachtet werden (E1:108 vs. E2: 106), der sich im weiteren Verlauf wieder zurückbildete (E3: 106,5, E4: 109,5). Signifikanten Einfluss auf das IQ-Ergebnis zeigte sich für das Alter ($p<0.0001$). Das Alter der Patienten konnte auch schon in früheren retrospektiven Untersuchungen als primärer unabhängiger Risikofaktor bezüglich des IQ-Ergebnisses bei Patienten beobachtet werden, die als ZNS-Prophylaxe eine Bestrahlung erhalten hatten (Smibert et al., 1996). Im Gegensatz zu unserer Studie konnte Brown et al. in einer ebenfalls prospektiven Untersuchung über 4 Jahren nach Diagnosestellung erhebliche Schwierigkeiten im Bereich „Lesen“ feststellen, die möglicherweise auch Einfluss auf die später berufliche Ausbildung haben (Brown et al., 1999).

In der motorisch-neurologischen Untersuchung nach dem Touwens-Schema zeigten sich keine signifikanten Veränderungen im gesamten

Beobachtungszeitraum. Die Patientenzahlen mit initial pathologischen Befunden im Bereich der Grobmotorik (E1:29) und der Feinmotorik (E1:8) waren im weiteren Verlauf bis 2 Jahre nach Therapieende rückläufig, Grobmotorik (E4:3) und Feinmotorik (E4:0). Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen von Walther et al., der bei 56 Patienten im Alter von 3-19 Jahren und im Mittel 3 Jahre nach Therapie einer ALL oder eines malignen Lymphoms Auffälligkeiten im Bereich koordinativer Funktionen (z.B. Diadochokinese) sowie grobmotorischer Bewegungsabläufe (Weitsprung, Seilhüpfen) v.a. unter Therapie gefunden hatte, im weiteren zeitlichen Abstand hatten diese sich zurückgebildet (Walther et al., 1981). In einer großen retrospektiven Untersuchung an 4000 ehemaligen ALL-Patienten konnte Goldsby neurologische Spätfolgen in Form von Koordinations- und Gleichgewichtsstörungen, sowie Kopfschmerzen und Krampfanfällen feststellen (Goldsby et al., 2010). Weitere Publikationen zu neurologischen Nachuntersuchungen bei Kindern mit ALL belegen, dass schwere neurologische Dauerschäden wie Paraplegie die Ausnahme darstellen (Luddy et al., 1973).

Die Ergebnisse der Konzentrations- und Aufmerksamkeits-Test für Kinder im Alter von 5-6 Jahren (DL-KE), 7-8 Jahren (DL-KG) und >9 Jahren (Td2) zeigten keine signifikanten Veränderungen nach ZNS-Prophylaxe mit alleiniger Chemotherapie. Diese Ergebnisse korrelieren mit vorher publizierten Daten von Rodgers et al., der bei Patienten nach Therapie einer ALL ohne Bestrahlung als ZNS-Prophylaxe keine Änderung der Aufmerksamkeitsfunktion feststellen konnte (Rodgers et al., 2003). Ein Bericht von Buizer dagegen zeigte einen dosisabhängigen Einfluss der Chemotherapie auf die Aufmerksamkeitsfunktion bei ALL-Patienten 1 Jahr nach Therapie, die eine alleinige chemotherapiebasierte ZNS-Prophylaxe ohne Bestrahlung erhalten hatten (Buizer et al., 2005).

Die Ergebnisse des Sozialverhaltens mittels CBCL-Fragebogen zeigen keine signifikanten Veränderungen im Therapieverlauf E1-E4. Im Gegensatz dazu fanden sich in früheren Untersuchungen bei Kindern die an einer lang dauernden bzw. chronischen Erkrankung leiden psychische Auffälligkeiten in ca. 33% der Patienten (Hürter, 1990). Auch in einer follow-up-Studie von 42 ehemaligen Leukämiepatienten konnte Sawyer 5,5 Jahre nach Diagnosestellung signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe finden, in der Nachtestung ca. 9,7 Jahre nach

Diagnosestellung fanden sich in der Patientengruppe lediglich signifikant schlechtere Schulleistungen (Sawyer et al., 1989).

Zusammenfassend konnte in dieser Studie kein signifikanter Trend über das Auftreten, Ausmaß und zeitlichen Verlauf von neurokognitiven Spätfolgen nach ALL- und Hirntumorthherapie im Kindesalter gefunden werden. Für zukünftige prospektive Studien ist ein längerer Beobachtungszeitraum, 5-10 Jahre nach Therapieende, notwendig.

V. Zusammenfassung

1. Hintergrund/Ziele

Eine zunehmende Zahl von Kindern und Jugendlichen überlebt dank der heutigen hochentwickelten Kombinationstherapien ihre kindliche Krebserkrankung. So liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei der akuten lymphatischen Leukämie bei > 80% und die der Hirntumorpatienten bei ca. 60%. Diese Therapieerfolge sind nicht zuletzt auf die ZNS-spezifische Therapie zurückzuführen. Vor dem Hintergrund der steigenden Prävalenz langzeitüberlebender einer malignen Erkrankung im Kindesalter gewinnt die Frage der Auswirkungen einer antineoplastischen Therapie im Kindesalter auf die somatische und psychosoziale Entwicklung der Patienten und deren Lebensqualität eine immer größer werdende Bedeutung. In den TOS der ALL wurde in den letzten Jahren die kraniale Bestrahlung als Rezidivprophylaxe durch alleinige Chemotherapie für die Standard- und Mittelerisikogruppen ersetzt. In verschiedenen retro- und eigenen prospektiven Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die ZNS-Bestrahlung einen Hauptrisikofaktor für die Entwicklung neurokognitiver Spätfolgen darstellt. Zu diesen gehören neben Störungen der motorischen Funktionen auch neuropsychologische Einschränkungen im Bereich der Aufmerksamkeits- und Konzentrationsfähigkeit, sowie Verhaltensauffälligkeiten.

1997 begannen wir eine prospektive multizentrische Studie um die durch alleinige Chemotherapie als ZNS-Prophylaxe hervorgerufenen neurokognitiven Spätfolgen in ihrem Auftreten, Ausmaß und Verlauf zu untersuchen.

2. Patienten und Methoden

Zwischen Oktober 1997 und März 2003 wurden 225 Patienten mit einer ALL und 77 Patienten mit einem Hirntumor gemäß den Behandlungsprotokollen ALL-BFM-95, COALL-97, ALL-BFM-99-Pilot und ALL-BFM-2000 und HIT-2000 an den 31 teilnehmenden Kliniken behandelt. Der Untersuchungszeitraum erstreckt sich von Diagnosedatum (E1) über die Reinduktion (E2) und Erhaltungstherapie (E3) bis 2 Jahre nach Abschluss der Erhaltungstherapie (E4). Zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten wurden die Patienten neurologisch (Touwens-Schema) und neuropsychologisch hinsichtlich ihrer intellektuellen Fähigkeiten (K-ABC/K-

TIM), Konzentrationsfähigkeit (Test d2/DL-KE/DL-KG) und Verhaltensauffälligkeiten (CBCL) untersucht.

3. Ergebnisse

Während der langen Beobachtungszeit von Diagnose bis 2 Jahre nach Ende der Erhaltungstherapie zeigten sich im einzelnen Patientenverlauf und im Vergleich der einzelnen Therapieprotokolle keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der neurologischen Untersuchung. Bezüglich der intellektuellen Fähigkeiten zeigte sich eine nicht signifikante Verschlechterung nach der Induktionstherapie (E1:108 vs. E2: 106), die sich aber im weiteren Verlauf zurückbildete und zu den weiteren Erhebungszeitpunkten (E3: 106,5, E4: 109,5) nicht mehr nachweisbar war. Das Alter der Patienten zeigte einen signifikanten Einfluss auf die Veränderung der IQ-Testergebnisse ($p < 0.0001$). Die neuropsychologischen Test zur Konzentration und zum Verhalten zeigte ebenfalls keine signifikanten Veränderungen.

4. Praktische Schlussfolgerung

Diese Studie konnte zeigen, dass jüngere Patienten (<6 Jahre) ein höheres Risiko haben eine Einschränkung der intellektuellen Fähigkeiten zu erleiden als ältere. Dies kann auf die Sensibilität des sich in der Entwicklung und Reifung befindlichen Gehirns zurückgeführt werden. Für die neurologischen und neuropsychologischen Teilbereiche sind bei zukünftigen prospektiven Studien längere Untersuchungszeiträume notwendig um neurokognitive Spätfolgen nach antineoplastischer Therapie im Kindesalter zu erfassen.

VI. Abstract

1. Background

An increasing number of children suffering from childhood cancer has been treated successfully during the last 30 years and survival rates are now up to > 80 % for the acute lymphoblastic leukemia and about 60% for the children with a brain tumor, e.g. medulloblastoma. Within the last years cranial irradiation for prophylaxis of the central nervous system (CNS-prophylaxis) has been replaced by chemotherapy only in the standard and medium risk groups because of the CNS-toxicity of cranial irradiation. In a multicenter, cross-sectional study of CNS-toxicities in former pediatric ALL-patients we detected that cranial irradiation was a main risk-factor for developing intellectual impairments, attention deficits, behaviour problems and signs of leukoencephalopathy.

In 1997 we started a multicenter, longitudinal study investigating pediatric All- and brain tumor-patients - receiving only chemotherapy for CNS-prophylaxis according to the ALL-BFM and CoALL protocols – with regard to CNS-toxicity.

2. Methods

Between October 1997 and March 2003 225 patients with ALL and 77 patients with brain tumor were treated according to the ALL-BFM-95, -COALL-97, -ALL-BFM-99-Pilot, -ALL-BFM-2000 and HIT-2000-protocol in one of the 31 participating hospitals. Assessment of neurological and neuropsychological status of the patients and 4 times: within the first 8 days after diagnosis (E1), after reinduction therapy (E2), after maintenance therapy (E3) and 2 years after therapy. We have obtained data of 345 patients on E1, 259 patients on E2, 140 patients on E3 and data of 42 at E4. The patients were average 9 years of age (3-17 y.: 143 female, 201 male) at diagnosis. 40,63 % (n=104) of them were treated according to ALL-BFM-95 and had received a cumulative dose of 134 mg MTX intrathecal (i.th.) and 19200 mg MTX systemic (prednisone, dexamethasone, vincristine, asparaginase, daunorubicine, doxorubicine, cyclophosphamide, cytarabine, 6-MP, thymoglobuline). 20,70 % (n=53) were treated according to the COALL-97 protocol and had received a cumulative dose of 135 mg MTX i.th. and 4250 mg MTX systemic (in addition VM26). 20,70 % (n=53) were treated according to the ALL-BFM-2000 protocol and had received a cumulative dose of

156 mg MTX i.th. and 20000 mg MTX systemic. The 9 Patients (3,52 %) treated according to the HIT-2000 protocol for brain tumor therapy received a cumulative dose of 71 mg MTX intraventricular and 30000 mg MTX systemic. Following neurological and psychological tests are used: Touwens for neurologic-motoric evaluation, K-ABC/K-TIM for intellectual performance, Td2/DL-KE/DL-KG for concentration and the Child Behaviour Checklist for the evaluation of behavioural problems.

3. Results

Intellectual performance significantly decreased in the age group <6 years ($p < 0.0001$). The changes in the individual course regarding neurological and neuropsychological late sequelae showed no significant values.

4. Summary & Conclusion

These results suggest that younger patients (<6y.) have a higher risk of a decrease in their intellectual performance possibly caused by the sensitivity of the developing brain. Possible association of intellectual deficits and CNS-prophylactic chemotherapy (MTX i.th. and systemic) were not found. Further follow-up investigations at 5 and 10 years after diagnosis in longitudinal studies will be needed to give information about the individual outcome of these childhood cancer patients with regard to CNS-toxicity.

VI. Literaturverzeichnis

1. Achenbach TM, Edelbrock CS, (1983), Manual for the Child Behaviour Checklist and Revised Child Behaviour Profile, Queen City Printers Inc. Burlington.
2. Beck JD, K Winkler, D Niethammer, Brandis M, Hertzberg H, von der Hardt K, Greil J, Überall MA, Rossi R, Lamprecht-Dinnessen A, Brämswig J, Kaatsch P, Michaelis J, Meier W, Hausdorf M, Bielack S, Dörr HG, (1995), Die Nachsorge der von einer Krebserkrankung geheilten Kinder und jungen Erwachsenen. Erste Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Spätfolgen. *Klin Pädiatr* 207:186-192.
3. Bleyer A, Griffin ThW, White matter necrosis, mineralizing microangiopathy, and intellectual abilities in survivors of childhood leukemia: associations with central nervous system irradiation and methotrexate therapy. In: *Radiation Damage to the Nervous System*, ed. by H.A. Gilbert and A.R. Kagan. New York: Raven Press, 1980; 155-174.
4. Bölling T, Schuck A, Pape H, Rube C, Meyer FM, Martini C, Timmermann B, Asadpour B, Kortmann RD, Beck JD, Langer <t, <<paulides M, Willich N, (2007), German register for detection of late sequelae after radiotherapie for children and adolescents (RiSK): present status and first results, *Strahlenther Onkol.* 2:7-8.
5. Brickenkam R, (1994), Test d2 Aufmerksamkeits-Belastungs-Test, ed. 8. Göttingen: Hogrefe Verlag für Psychologie.
6. Brouwers P, Riccardi R, Fedio P, Poplack DG, (1985), Long-term neuropsychologic sequelae of childhood childhood leukemia: Correlation with CT brain scan abnormalities, *J Pediatrics* 106: 723-728.
7. Brown RT, Madan-Swain A, Pais R, Lambert RG, Baldwin K, Casey R, Frank N, Sexson SB, Ragab A, Kamphaus RW, (1992), Cognitive status of children treated with central nervous system prophylactic chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia, *Arch Clin Neuropsychol* 7:481-97.
8. Brown RT, Madan-Swain A, Walco GA, Cherrick I, Ievers CE, Conte PM, Vega R, Bell B, Lauer SJ, (1998), Cognitive and academic late effects among children previously treated for acute lymphocytic leukaemia receiving chemotherapy as CNS prophylaxis, *J Pediatr Psychol* 23:330-40.

9. Brown RT, Sawyer MG, Antoniou G, Toogood I, Rice M, (1999), Longitudinal follow-up of the intellectual and academic functioning of children receiving central nervous system-prophylactic chemotherapy for leukemia: a four-year final report, *J Dev Behav Pediatr.* 20:373-7.
10. Buizer AI, de Sonnevile LM, Van den Heuvel-Eibrink MM, Veerman AJ, (2005), Chemotherapy and attentional dysfunction in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: effect of treatment intensity, *Pediatr Blood Cancer* 45:281-290.
11. Calvert H, (1999), An overview of folate metabolism: features relevant to the action and toxicities of antifolate anticancer agents, *Semin Oncol* 26:3-10.
12. Cattell RB, Häcker H [Bearb.], (1978), *Die empirische Erforschung der Persönlichkeit*, Weinheim, Basel: Beltz.
13. Cousens P, Waters B, Said J, Stevens M (1988), Cognitive effects of cranial irradiation in leukaemia: a survey and meta-analysis. *J Child Psychol Psychiat* 29: 839-852.
14. Djerassi I, Farber S, Abir E, Neikirk W (1967), Continuous infusion of methotrexate in children with acute leukaemia, *Cancer* 20:233-42.
15. Esseltine DW, Tarshish E, Schlieper AR (1983), Cognitive function in long survivors of childhood acute lymphocytic leukaemia, *Proc Am Soc Clin Oncol* 2:74, Abstract C-289.
16. Farber S, Diamond LK, (1948), Temporary remissions in acute leukaemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteryl-glutamic acid, *N Engl J Med.* 23:787-93.
17. Göbel U, Fischer R, Henze G, (1997), Von der Therapiestudie zur Qualitätssicherung in der Pädiatrischen Onkologie, *Klein Pädiatr* 209: 145-146.
18. Goldsby RE, Liu Q, Nathan PC, Browers DC, Yeaton-Massey A, Raber SH, Hill D, Armstrong GT, Yasui Y, Zeltzer L, Robison LL, Packer RJ, (2010), Late-occurring neurologic sequelae in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study, *J Clin Oncol.* 28:324-31.
19. Hertzberg H, Huk WJ, Überall MA, Langer T, Meier W, Dopfer R, Skalej M, Lackner H, Bode U, Janßen G, Zintl F, Beck JD (1997), 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* 28:387-400.
20. Hill BT, Bailey BD, White JC, Goldman ID, 1979, Characteristics of transport of 4-amino antifolates and folate compounds by two lines of L5178Y lymphoblasts, one with impaired transport of methotrexate, *Cancer Res.* 39:2440-6.
 21. Huennekens FM, Vitols KS, Pope LE, Fan J, 1992, Membrane transport of folate compounds, *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* No:52-7.
 22. Hürter A, (1990), *Psychische und soziale Belastungen und der Wunsch nach professioneller Hilfe bei verschiedenen chronischen Erkrankungen, Seifge-Krenkel. Krankheitsverarbeitung bei Kindern und Jugendlichen*, Springer Verlag, 127-149.
 23. Jancovic M, Brouwers P, Valsecchi MG, Veidhuizen AV, Huisman J, Kamphius R, Kingma A, Moor W, van Dongen-Melma J, Ferronato L, Mancini MA, Spinetta JJ, Masera G (1994), Association of 1800 cGy cranial irradiation with intellectual function in children with acute lymphoblastic leukaemia, *Lancet* 344: 224-227.
 24. Jansen G, Mauritz R, Drori S, Sprecher H, Kathmann I, Bunni M, Priest DG, Noordhuis P, Schornagel JH, Pinedo HM, Peers GJ, Assaraf YG, 1998, A structurally altered human reduce folate carrier with increased folic acid transport mediates a novel mechanism of antifolate resistance, *J Biol Chem.* 273:30189-98.
 25. Kaatsch P, Spix C, Michaelis J, (2002), *Annual Report 2000 (Jahresbericht 2000 des Deutschen Kinderkrebsregisters)*, Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik., Mainz.
 26. Kaatsch P, Spix C, Michaelis J, (2009), *Annual Report 2009 (Jahresbericht 2009 des Deutschen Kinderkrebsregisters)*, Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik., Mainz.
 27. Kaufmann A, Kaufmann NL, Melchers P, Preuss U, (1991), *K-ABC Kaufmann-Assesment Battery for Children. Individualtest zur Messung von Intelligenz und Fertigkeiten im Alter von 2-12 Jahren*. Amsterdam: Lisse: Frankfurt am Main: Sweets & Zeitlinger.

28. Kaufmann A, Kaufmann NL, Melchers P, Schürmann S, (1997), K-TIM Kaufmann-Test zur Intelligenzmessung für Jugendliche und Erwachsene, experimental ed.2. Amsterdam: Lisse: Frankfurt am Main: Sweets & Zeitlinger.
29. Kleber E, Kleber G, (1974), Differentieller Leistungstest-KE (DL-KE). Göttingen: Hogrefe Verlag für Psychologie, Georg Westermann Verlag.
30. Kleber E, Kleber G, Hans O, (1975), Differentieller Leistungstest-KG (DL-KG). Göttingen: Hogrefe Verlag für Psychologie, Georg Westermann Verlag.
31. Koch A, Dörr HG, Beyer R, Erhardt J, Fahlbusch R, Dunst J, Beck JD, (1994), Wachstum und Wachstumsstörungen von Kindern nach Therapie eines Medulloblastoms, *Monatsschr Kinderheilkunde* 142:884-889.
32. Kremer JM, 2004, Toward a better understanding of methotrexate, *Arthritis Rheum* 50:1370-82.
33. Langer T, Martus P, Ottensmeier H, Hertzberg H, Beck JD, Meier W, 2002, 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* 38:320-328.
34. Lippens RJ, Winograd B, 1988, Methotrexate concentration levels in the cerebrospinal fluid during high-dose methotrexate infusions: an unreliable prediction, *Pediatr Hematol Oncol* 5:115-24.
35. Lipschultz SE, Colan S, Gelber R, Perez-Atayde A, Salan S, Sanders S, (1991), Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood, *N Engl J Med* 324:808-815.
36. Luddy RE, Gilman PA, (1973), Paraplegia following intrathecal methotrexate, *J Pediatr.* 83:998-92.
37. Matherly LH, Taub JW, Ravindranath Y, Proefke SA, Wong SC, Gimotty P, Buck S, Wright JE, Rosowsky A, 1995, Elevated dihydrofolate reductase and impaired methotrexate Transport as elements in methotrexate resistance in childhood acute lymphoblastic leukaemia, *Blood* 85:500-9.
38. McIntosh S, Klatskin EH, O'Brien RT, Aspnes GT, Kammerer BL, Snead C, Kalavsky SM, Pearson HA, (1976), Chronic neurologic disturbance in childhood leukaemia, *Cancer* 37:853-857.

39. Millot F, Rubie H, Mazingue F, Mechinaud F, Thyss A, 1994, Cerebrospinal fluid drug levels of leukemic children receiving intravenous 5g/m² methotrexate, *Leuk Lymphoma* 14:141-4.
40. Moller TR, Garwicz S, Barlow L, Falck Winther J, Glattre E, Olafsdottir G, Olsen JH, Perfekt R, Ritvanen A, Sankila R, Tulinius H, (2001), Decreasing late mortality among five-year survivors of cancer in childhood and adolescence: a population-based study in the Nordic countries, *J Clin Oncol* Jul 1;19(13):3173-81.
41. Ochs JJ, Mulhern RK, Fairclough D, Parvey L, Whitacker J, Ch'ien L, Mauer A, Simone J, (1991), Comparison of neuropsychological functioning and clinical indicators of neurotoxicity in long-term survivors of childhood leukaemia given cranial radiation or parenteral methotrexate: a prospective study, *J Clin Oncol* 9:145-151.
42. Ochs JJ, Parvey LS, Whitaker JN, Bowman WP, Ch'ien L, Campell M, Coburn T, (1983), Serial cranial computed-tomography scans in children with leukaemia given two different forms of central nervous system therapy, *J Clin Oncol* 1(12): 793-798.
43. Peylan-Ramu N, Poplack DG, Pizzo PA, Adornato BT, Di Chiro G, (1987), Abnormal CT-scans of the brain in asymptomatic children with acute lymphocytic leukemia after prophylactic treatment of the central nervous system with radiation and intrathecal chemotherapy, *N Engl J Med*; 298: 815-818.
44. Price RA, Birdwell DA, (1978), The central nervous system in childhood leukaemia. III. Mineralizing microangiopathy and dystrophic calcification, *Cancer* 42: 717-728.
45. Raymond-Speden E, Tripp G, Lawrence B, Holdaway D, (2000), Intellectual, neuropsychological and academic functioning in long-term survivors of leukaemia, *J Pediatr Psychol.* 25:59-68.
46. Rodgers J, Marckus R, Kearns P, Windebank K, (2003), Attentional ability among survivors of leukaemia treated without cranial irradiation, *Arch Dis Child* 88:147-150.
47. Roman DD, Sperduto PW, (1995), Neuropsychological effects of cranial radiation: current knowledge and future directions, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31: 983-998.

48. Sawyer MG, Toogood I, Rice M, Haskell BA, Baghurst P, (1989), School performance and psychological adjustment of children treated for leukaemia. A long-term follow-up, *Am J Pediatr Hematol Oncol* 11:146-152.
49. Show NJ, Piveddale PM, Eden DB, (1989), Pulmonary function in childhood leukaemia survivors, *Med Pediatr Oncol* 17:149-154.
50. Smibert E, Anderson V, Godber T, Eckert H, (1996), Risk factors for intellectual and educational sequelae of cranial irradiation in childhood acute lymphoblastic leukemia, *Br J Cancer* 73:825-30.
51. Smibert E, Anderson V, Godber T, Ekert H, 1996, Risk factors for intellectual and educational sequelae of cranial irradiation in childhood acute lymphoblastic leukaemia, *Br J Cancer* 73:825-830.
52. Stevens CG, Brandis M, (1993), Incidence and etiology of ifosfamide nephrotoxicity, *Med Ped Oncol* 21: 640-644.
53. Touwen BLC, (1979), Examination of the child with minor neurological dysfunction. 2nd edition. Clinics in developmental medicine. No 71: William Heinemann Medical Books.
54. Trippett T, Gorlick R, Goker E, Steunherz P, Elisseyeff Y, Mazumdar M, Flintoff WF, Bertino JR, 1997, Defective transport is a common mechanism of acquired methotrexate resistance in acute lymphocytic leukaemia and is associated with decreased folate carrier expression, *Blood* 98:1013-8.
55. Walther B, Gutjahr P, Beron G, (1981), Therapiebegleitende und – überdauernde neurologische und neuropsychologische Diagnostik bei acuter lymphoblastischer Leukämie im Kindesalter, *Klin. Pädiat.* 193:177-183.
56. Westerhof GR, Schornagel JH, Kathmann I, Jackman AL, Rosowsky A, Forsch RA, Hynes JB, Boyle FT, Peters GJ, Pinedo HM, 1995, Carrier- and receptor-mediated transport of folate antagonists targeting folate-dependent enzymes: correlates of molecular-structure and biological activity.
57. Whitt KJ, Wells RJ, Laruia MM, Wilhelm CL, McMillan CW (1984), Cranial radiation in childhood acute lymphocytic leukaemia. Neuropsychologic sequelae, *Am J Dis Child* 138: 730-736.
58. Williams JM, Davis KS, (1986), Central nervous system prophylactic treatment fo childhood leukeia. Neuropsychologic sequelae, *Am J Dis Child* 138: 730-736.

VII. Danksagung

Bedanken möchte ich mich zunächst bei Herrn Prof. Dr. med. W. Holter, der meine Arbeit ermöglicht hat.

Mein besonderer Dank aber geht an Herrn PD Dr. med. T. Langer. Nicht nur die freundliche Überlassung meines Themas sowie die Begleitung meiner Arbeit bis zum Ende war mehr als vorbildlich. Er hat meine Arbeit mit großem persönlichem Interesse verfolgt. Für die Geduld, die er aufbrachte, sei ihm nochmals herzlich gedankt.

Für die Erstellung seines Zweitgutachtens bedanke ich mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. A. Mackensen.

Für ihre fortdauernde Unterstützung und ihre Geduld, die sie mir während der gesamten Zeit gegeben hat, bedanke ich mich zum Schluss ganz herzlich bei meiner Frau Dani.

VIII. Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name: Christoph Requadt
 Familienstand: verheiratet
 Staatsangehörigkeit: deutsch
 Geburtsdatum: 08.09.1969
 Geburtsort: Goslar
 Eltern: Ingrid Requadt, geb. Pogatsch, Buchhändlerin
 Dr. Hermann Requadt, Geologe

Schulbildung

1976-1980 Grundschole in der Layenhofstrasse, Mainz-Finthen
 1981-1990 Freie Waldorfschule Mannheim,
 Abiturprüfung Mai 1990

Hochschulbildung

1992-1996 Ludwig-Maximilians-Universität, München
 September 1996 Ärztliche Vorprüfung
 1996-2001 Friedrich-Alexander-Universität, Erlangen-Nürnberg
 März 2000 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
 August 2002 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
 November 2003 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Beruflicher Werdegang

Dez. 2002-Okt. 2004 Arzt im Praktikum an der Klinik für Rheumatologie
 und Immunologie, Med. Klinik 3,
 Universitätsklinikum Erlangen
 Seit Dez. 2004 Übernahme in das Assistenzarztverhältnis, Med.
 Klinik 5, Hämatologie und internistische Onkologie