

Aus dem Arbeitsbereich Pädiatrische Neurochirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**DTI-Traktographie der cerebro-cerebellären Bahnen und klinische
Evaluation der Ataxie bei Patienten nach Behandlung von Tumoren
der hinteren Schädelgrube im Kindes- und Jugendalter**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Myung Eun Bobzin (geb. Oh)

aus Daegu, Südkorea

Datum der Promotion: 04.06.2021

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Myung Eun Oh, Pablo Hernáiz Driever, Rajiv K. Khajuria, Stefan Mark Rueckriegel, Elisabeth Koustenis, Harald Bruhn, Ulrich-Wilhelm Thomale. DTI fiber tractography of cerebro-cerebellar pathways and clinical evaluation of ataxia in childhood posterior fossa tumor survivors. *J Neurooncol.* 2017. 131:267-276.

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	1
Abbildungsverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis	3
Zusammenfassung	4
Abstract	6
1. Einleitung	8
1.1. Hintergrund und Überblick	8
1.2. Tumoren der hinteren Schädelgrube im Kindes- und Jugendalter	11
1.2.1. Epidemiologie	11
1.2.2. Klassifikation	11
1.2.3. Tumortypen	14
1.2.4. Leitsymptome	18
1.2.5. Therapie und Prognose	19
1.2.6. Spätfolgen	24
1.3. Neuroanatomische Grundlage	27
1.3.1. Kleinhirn	27
1.3.2. Cerebro-cerebelläre Verbindungen	30
1.4. Ziel der Arbeit und Fragestellung	34
2. Patienten und Methodik	35
2.1. Theoretische Grundlagen	35
2.1.1. Diffusion und diffusionsgewichtete Bildgebung	35
2.1.2. Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI)	38
2.1.3. Traktographie (fiber tracking)	43
2.2. Probandenkollektiv	45
2.3. Klinische Evaluation mit ICARS	46
2.4. MRT-Datenakquisition und DTI-Bildgebung	47
2.5. DTI-Traktographie der CPC- und CTC-Bahnen	48
2.5.1. Verarbeitung der MRT-Datensätze	48
2.5.2. Wahl der ROI	48
2.5.3. Tracking-Parameter	52
2.6. Analyse der DTI-Traktographie	52

2.7. Statistik.....	53
3. Ergebnisse	54
3.1. Probandenkollektiv	54
3.2. Klinische Evaluation mit ICARS.....	58
3.3. Darstellung der CPC- und CTC-Bahn	59
3.4. FA-Analyse der DTI-Traktographie.....	63
3.4.1. FA-Analyse der ROIs	63
3.4.2. FA-Analyse der CPC-Bahn	64
3.4.3. FA-Analyse der CTC-Bahn	65
3.5. Volumenanalyse der DTI-Traktographie.....	67
3.5.1. Volumenanalyse der CPC-Bahn	67
3.5.2. Volumenanalyse der CTC-Bahn.....	68
3.6. Regressionsanalyse zwischen der DTI-Traktographie und dem ICARS-Score...70	
3.6.1. FA der ROIs und ICARS	70
3.6.2. FA der CPC- und CTC-Bahn und ICARS.....	72
3.6.3. Volumen der CPC- und CTC-Bahn und ICARS	72
4. Diskussion	75
4.1. Anmerkung zu den Methoden	76
4.1.1. Klinische Evaluation mit ICARS	76
4.1.2. Darstellung der CPC- und CTC-Bahn mittels DTI Traktographie	76
4.2. Klinische Evaluation der Ataxie	78
4.3. Analyse der DTI-Traktographie	80
4.3.1. FA-Analyse	80
4.3.2. Volumenanalyse.....	84
4.4. Zusammenhang zwischen der DTI-Traktographie und klinischer Evaluation	86
4.5. Limitationen und Ausblick.....	89
5. Literaturverzeichnis	91
Eidesstattliche Versicherung	108
Lebenslauf.....	110
Publikationsliste.....	112
Danksagung	113

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Die häufigsten Tumorentitäten der hinteren Schädelgrube im Kindes- und Jugendalter: der Malignitätsgrad, die Häufigkeitsverteilung und typische Lokalisation.....	13
Tabelle 2:	Leitsymptome bei Kindern und Jugendlichen mit Tumoren der hinteren Schädelgrube.....	19
Tabelle 3:	Funktionelle Gliederung des Kleinhirns und die Ausfallsymptome.....	30
Tabelle 4:	Kleinhirnstiele und ihre afferenten und efferenten Bahnen.....	32
Tabelle 5:	Charakteristika und ICARS-Score der Patientengruppe.....	56
Tabelle 6:	Charakteristika der Kontrollgruppe.....	57
Tabelle 7:	FA-Analyse der ROIs.....	63
Tabelle 8:	Regressionsanalyse zwischen der FA der ROIs und ICARS.....	71
Tabelle 9:	Regressionsanalyse zwischen der FA der CPC-Bahn und ICARS.....	72
Tabelle 10:	Regressionsanalyse zwischen der FA der CTC-Bahn und ICARS.....	72
Tabelle 11:	Regressionsanalyse zwischen dem Volumen der CPC-Bahn und ICARS.....	73
Tabelle 12:	Regressionsanalyse zwischen dem Volumen der CTC-Bahn und ICARS.....	73

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Kleinhirn, Ansicht von dorsal.....	28
Abbildung 2:	Kleinhirn, Ansicht von ventral.....	28
Abbildung 3:	Afferente und efferente Verbindungen des Kleinhirns.....	31
Abbildung 4:	Cerebro-cerebellärer Regelkreis.....	33
Abbildung 5:	Diffusionsgewichtete Spinechosequenz.....	36
Abbildung 6:	Diffusionsellipsoid.....	39
Abbildung 7:	Diffusionsellipsoid und der Diffusionstensor bei der isotropen Diffusion.....	40
Abbildung 8:	Bildliche Darstellung des Diffusionstensors.....	42
Abbildung 9:	Deterministische Traktographie: FACT-Algorithmus.....	44
Abbildung 10:	ROIs für die CPC-Bahn im FA-Bild.....	51
Abbildung 11:	ROIs für die CTC-Bahn im FA-Bild.....	51
Abbildung 12:	Gruppenvergleich der ICARS.....	58
Abbildung 13:	Vergleich der ICARS zwischen Patienten mit CMS und MB-Patienten ohne CMS.....	59
Abbildung 14:	Cerebro-ponto-cerebelläre (CPC) Bahn in sagittaler Schicht.....	60
Abbildung 15:	Cerebello-thalamo-cerebrale (CTC) Bahn in sagittaler Schicht.....	61
Abbildung 16:	Cerebro-ponto-cerebelläre (CPC) Bahn in axialer Schicht.....	62
Abbildung 17:	Cerebello-thalamo-cerebrale (CTC) Bahn in axialer Schicht.....	62
Abbildung 18:	FA der bilateralen PCS.....	64
Abbildung 19:	FA der linken und rechten CPC-Bahn.....	65
Abbildung 20:	FA der bilateralen CPC-Bahn.....	65
Abbildung 21:	FA der linken und rechten CTC-Bahn.....	66
Abbildung 22:	FA der bilateralen CTC-Bahn.....	66
Abbildung 23:	Volumen der linken und rechten CPC-Bahn.....	67
Abbildung 24:	Volumen der bilateralen CPC-Bahn.....	68
Abbildung 25:	Volumen der linken und rechten CTC-Bahn.....	69
Abbildung 26:	Volumen der bilateralen CTC-Bahn.....	69
Abbildung 27:	Volumen der bilateralen CTC-Bahn bei Patienten mit und ohne CMS.....	70
Abbildung 28:	Lineare Regressionsanalyse zwischen der FA des bilateralen PCS und ICARS.....	71
Abbildung 29:	Lineare Regressionsanalyse zwischen dem Volumen der bilateralen CPC-Bahn und ICARS.....	74
Abbildung 30:	Lineare Regressionsanalyse zwischen dem Volumen der bilateralen CTC-Bahn und ICARS.....	74

Abkürzungsverzeichnis

AD	axiale Diffusivität
ADC	Apparent Diffusion Coefficient
CMS	Cerebelläres-Mutismus-Syndrom
CPC	cerebro-ponto-cerebellär
CTC	cebello-thalamo-cerebral
DSI	Diffusion Spectrum Imaging
DTI	Diffusion Tensor Imaging
DWI	Diffusion Weighted Imaging
EPI	Echo-Planar-Imaging
FA	fraktionelle Anisotropie
FACT	Fiber Assignment by Continuous Tracking
fMRT	funktionelle MRT
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
HARDI	High Angular Resolution Diffusion Imaging
HIT	Hirntumor-Studie
ICARS	International Cooperative Ataxia Rating Scale
IDH	Isocitrat-Dehydrogenase
MD	mittlere Diffusivität
MB	Medulloblastom
MRT	Magnetresonanztomographie
PA	pilozytisches Astrozytom
PCI	Pedunculus cerebellaris inferior
PCM	Pedunculus cerebellaris medius
PCS	Pedunculus cerebellaris superior
PFS	Posterior-Fossa-Syndrom
RD	radiale Diffusivität
ROI	Region of Interest
SHH	Sonic Hedgehog
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentralnervensystem

Zusammenfassung

Einleitung: Tumoren des Zentralnervensystems im Kindes- und Jugendalter entstehen häufig in der hinteren Schädelgrube. Die Überlebensrate für diese Tumoren konnte in den letzten Jahrzehnten verbessert werden. Allerdings weisen die Patienten nach zumeist intensiver Therapie Einschränkungen der Lebensqualität auf. Hierzu zählt unter anderem die Ataxie, deren neuroanatomische Substrate, die für das unterschiedliche Ausmaß der Ataxie verantwortlich sind, noch weitgehend unklar sind. Möglicherweise liegen der Entwicklung von ataktischen Langzeitdefiziten cerebro-cerebelläre Verbindungen zugrunde, deren differenzierte Untersuchungen jedoch noch ausstehen. Die vorliegende Arbeit untersucht posttherapeutische Veränderungen in der strukturellen Integrität der afferenten und efferenten Bahnen der reziproken cerebro-cerebellären Verbindungen sowie deren Zusammenhang mit dem Schweregrad der Ataxie bei Patienten mit Hirntumoren der hinteren Schädelgrube im Vergleich zu gesunden Probanden.

Methode: Mittels Diffusion Tensor Imaging (DTI)-Traktographie wurden die cerebro-ponto-cerebellären (CPC) und cerebello-thalamo-cerebralen (CTC) Bahnen bei Patienten nach Behandlung von Tumoren der hinteren Schädelgrube im Kindes- und Jugendalter sowie bei gesunden Probanden dargestellt. Die fraktionelle Anisotropie (FA) und die Volumina der rekonstruierten Bahnen wurden bestimmt. Der statistische Zusammenhang zwischen den gemessenen DTI-Traktographiedaten und dem Schweregrad der Ataxie wurde analysiert. Die Evaluation der Ataxie erfolgte mittels „International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS)“.

Ergebnisse: Es wurden 10 Patienten mit pilozytischem Astrozytom (PA) und 9 mit Medulloblastom (MB) sowie 20 gesunde Probanden eingeschlossen. Der ICARS-Score war bei MB-Patienten gegenüber PA-Patienten signifikant erhöht. Bei der Volumenanalyse wurde eine signifikante Abnahme in der bilateralen CTC-Bahn bei MB-Patienten und in der linken CTC-Bahn bei PA-Patienten beobachtet. Die CPC-Bahn bot ausschließlich bei PA-Patienten ein signifikant reduziertes Volumen. Der ICARS-Score wies einen signifikanten Zusammenhang mit der Volumenreduktion der CTC-Bahn auf, wobei sich dies nicht für die CPC-Bahn bestätigte. Patienten mit Cerebellärem-Mutismus-Syndrom (CMS) boten die stärkste Volumenreduktion der CTC-Bahn und höhere ICARS-Scores im Vergleich mit Patienten ohne CMS. Die FA-Analyse für die

gesamte CPC- und die gesamte CTC-Bahn zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Signifikant reduzierte FA-Werte fanden sich im Pedunculus cerebellaris superior (PCS) beider Patientengruppen, wobei im bilateralen PCS bei MB-Patienten und im linken PCS bei PA-Patienten ein signifikanter Zusammenhang mit dem ICARS-Score vorlag.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass insbesondere die Veränderung der CTC-Bahn zum Ausmaß der ataktischen Langzeitdefizite bei Kindern und Jugendlichen nach Behandlung von Tumoren der hinteren Schädelgrube beizutragen scheint. Die DTI-Traktographie kann dazu beitragen, die CTC-Bahn als relevante Struktur besser zu identifizieren und möglicherweise bei der Operation besser zu schonen, so dass assoziierte Spätfolgen reduziert werden können.

Abstract

Introduction: Tumors in the central nervous system of children and adolescents develop frequently in the posterior fossa. The survival rate of patients presenting with these tumors has improved in recent years. However, survivors usually experience restrictions in quality of life especially following intensive therapy. One in particular, Ataxia, of which the neuroanatomical substrates responsible for variations presented in the degree of ataxia remain largely unknown. Cerebrocerebellar connections are possible causes of long-term ataxia, notwithstanding differentiated studies have yet to be undertaken. This study focuses on post-therapeutic alterations in the structural integrity of the afferent and efferent tracts of the reciprocal cerebrocerebellar pathways and their relationship with the severity of ataxia in posterior fossa tumor survivors compared with healthy peers.

Methods: Diffusion Tensor Imaging (DTI) tractography was used to visualize the cerebro-ponto-cerebellar (CPC) and cerebello-thalamo-cerebral (CTC) tracts of patients having undergone childhood posterior fossa tumor treatments as also healthy peers. The fractional anisotropy (FA) and volume of the reconstructed tracts were determined. The statistical relationship between these DTI-tractography data and the severity of ataxia was assessed. The degree of ataxia was evaluated using the “International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS)”.

Results: The study included ten patients with pilocytic astrocytoma (PA), nine with medulloblastoma (MB), and twenty healthy peers. ICARS scores were significantly higher in MB-patients compared with the PA-patients. The analysis of tract volume showed a significant decrease in the bilateral CTC-pathway in MB-patients and in the left-hand CTC-pathway in PA-patients. The CPC-pathway presented a significant volume reduction in PA-patients only. The ICARS score exhibited a significant relationship with the volume reduction of the CTC-pathway, but not with the CPC-pathway. Patients with cerebellar mutism syndrome (CMS) presented the most significant reductions in CTC-pathway volume and higher ICARS scores in comparison with patients without CMS. FA analysis for the entire CPC- and CTC-pathway showed no significant differences between the groups. Significantly lower FA values were found within the superior cerebellar peduncle (SCP) of both patient groups, and presented a significant relationship with the ICARS scores in bilateral SCP in MB-patients and in the left SCP in PA-patients.

Conclusion: The results of this study suggest that the alteration of the CTC-pathway is of particular significance in contributing to the degree of long-term ataxia after childhood posterior fossa tumor treatments. DTI-tractography could contribute to improving the identification and even intraoperative preserving the important CTC-pathway in order to reduce the associated late effects.

1. Einleitung

1.1. Hintergrund und Überblick

Die Tumoren des Zentralnervensystems (ZNS) sind die zweithäufigsten Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter (Kaatsch und Spix, 2015; Tallen et al., 2015). Sie weisen eine höhere Mortalität und Morbidität auf als alle anderen Krebserkrankungen in dieser Altersgruppe (Pollack, 1994; Oeffinger et al., 2006; Turner et al., 2009; Vargo, 2011; Kaatsch und Spix, 2015; Rutkowski und Schlegel, 2019). Aufgrund großer Fortschritte in der Diagnostik und Therapie konnte die Überlebensrate in den letzten Jahren deutlich verbessert werden (Kaatsch und Spix, 2015; Tallen et al., 2015). Die Überlebenden haben jedoch häufig mit tumor- und therapieassoziierten Spätfolgen zu kämpfen, so dass eine Reduktion der Langzeitdefizite ein wichtiger Gegenstand der aktuellen Forschung ist (Tallen et al., 2015).

Da die Hirntumoren im Kindes- und Jugendalter häufig in der hinteren Schädelgrube, vor allem im Kleinhirn lokalisiert sind, sind Störungen der Bewegungskoordination nicht nur das Hauptsymptom, sondern auch die häufigsten neurologischen Langzeitdefizite (Pollack, 2012; Piscione et al., 2014). Eine feinabgestimmte Motorik ist grundlegend für jede Alltagsaktivität und eng verknüpft mit der kindlichen Entwicklung, insbesondere der kognitiven, affektiv-emotionalen und psycho-sozialen Funktionen (Diamond, 2000; Levisohn et al., 2000; Heim und Stucke, 2003; Grill et al., 2004; von Hoff et al., 2008; Di Rocco et al., 2010).

Es ist gut untersucht, dass das Cerebellum oder dessen afferente und efferente Verbindungen Ataxie verursachen können. Es fehlt jedoch derzeit noch an Studien zur differenzierten Darstellung derjenigen neuroanatomischen Strukturen, die das Ausmaß der Ataxie von kindlichen Patienten nach der Therapie von Tumoren der hinteren Schädelgrube bestimmen. Vorangegangene Arbeiten konnten nachweisen, dass die im Rahmen einer Tumoroperation entfernte Masse an Tumorgewebe nicht mit dem Schweregrad der Ataxie bei diesen Patienten korreliert (Konczak et al., 2005; Küper et al., 2013). Des Weiteren ist bekannt, dass die neuroanatomischen Veränderungen nach der Tumoroperation nicht auf das Cerebellum begrenzt sind, sondern auch supratentorielle Regionen betreffen (Morris et al., 2009; Rueckriegel et al., 2015). Die Ergebnisse einer Vielzahl von Studien weisen darauf hin, dass eine funktionelle Unterbrechung oder Diaschisis von cerebro-cerebellären Verbindungen möglicherweise

der Entwicklung von Langzeitdefiziten von Kindern nach einer Behandlung von Tumoren der hinteren Schädelgrube zugrunde liegen (Marien et al., 2001; Baillieux et al., 2007; Huber et al., 2007; Morris et al., 2009; Miller et al., 2010; Law et al., 2011, 2012, 2015; Rueckriegel et al., 2015). Es ist daher notwendig, die Veränderungen in der strukturellen Integrität der cerebro-cerebellären Verbindungen differenzierter darzustellen, um diejenigen neuroanatomischen Strukturen zu identifizieren, die zum Ausmaß der Ataxie nach der Behandlung eines Tumors der hinteren Schädelgrube im Kindes- und Jugendalter beitragen.

Die Hauptverbindungen zwischen Cerebellum und Kortex umfassen zwei wichtige reziproke Nervenfaserbahnen: Cerebro-ponto-cerebelläre (CPC) und cerebello-thalamo-cerebrale (CTC) Bahnen. Diese spezifischen cerebro-cerebellären Verbindungen können mit Hilfe der DTI (*Diffusion Tensor Imaging*)-Traktographie in vivo visualisiert und auf die strukturelle Konnektivität hin untersucht werden. Die DTI-Traktographie ermöglicht als derzeit einziges nicht-invasive Verfahren die Nervenfaserverbindungen unterschiedlicher Hirnareale in vivo darzustellen. Bei pädiatrischen Patienten mit Tumoren der hinteren Schädelgrube finden sich hierzu überwiegend DTI-Studien zu neurokognitiven Störungen. Weitaus weniger Arbeiten widmen sich Fragen zu motorisch-neurologischen Defiziten. Bislang fehlt es an Studien, die die CPC- und CTC-Bahn im Zusammenhang mit motorischen Langzeitdefiziten zum Gegenstand haben, so dass die Frage nach einem möglicherweise vorhandenen Zusammenhang zwischen der Veränderung der spezifischen Bahn der cerebro-cerebellären Verbindungen und dem klinischen Ausmaß der Ataxie bei diesen Patienten derzeit nicht hinreichend geklärt ist.

In der vorliegenden Arbeit wurden die CPC- und CTC-Bahn bei Patienten nach der Behandlung eines Tumors der hinteren Schädelgrube mittels DTI-Traktographie visualisiert. Eine Auswertung dieser Bahnen mit entsprechenden Parametern und Vergleiche mit klinischen Daten könnten ein besseres Verständnis für das neuroanatomische Substrat der kausalen Pathomechanismen der motorischen Langzeitdefizite in dieser Patientengruppe erbringen. Diese Erkenntnisse könnten dazu beitragen, die relevanten Faserstrukturen darzustellen, um diese bei der Operation besser schonen zu können und damit die assoziierten Spätfolgen zu reduzieren.

Im Folgenden wird zuerst ein Überblick über die Tumoren der hinteren Schädelgrube im Kindes- und Jugendalter gegeben und die neuroanatomische Grundlage dieser Arbeit

beschrieben. Im methodischen Teil werden zunächst der theoretische Hintergrund und nachfolgend die praktische Durchführung der DTI-Traktographie dargestellt. Im Ergebnissteil werden die rekonstruierten Bahnen analysiert einschließlich einer statistischen Auswertung im Zusammenhang mit der klinischen Evaluation der Ataxie. Im Anschluss werden die verwendeten Methoden und die Ergebnisse auf Grundlage der vorliegenden Literatur diskutiert. Abschließend werden die Limitationen der Arbeit angemerkt und ein Ausblick gegeben.

1.2. Tumoren der hinteren Schädelgrube im Kindes- und Jugendalter

1.2.1. Epidemiologie

Tumoren des Zentralnervensystems (ZNS) bilden die größte Diagnosegruppe der soliden Tumoren im Kindes- und Jugendalter (Pollack, 1994; Kaatsch und Spix, 2015; Rutkowski und Schlegel, 2019) und stellen mit einem Anteil von etwa 20 bis 24% die zweithäufigste kindliche Krebserkrankung nach den Leukämien dar (Silverberg und Lubera, 1986; Kaatsch und Spix, 2015). Die jährliche Erkrankungsrate liegt bei 2 bis 4 bezogen auf 100.000 Kinder unter 15 Jahren (Silverberg und Lubera, 1986; Kleene et al., 1999; Metha et al., 2002; Kaatsch und Spix, 2015,). Dabei beträgt das Verhältnis von Jungen zu Mädchen ca. 1,2:1 (Kaatsch und Spix, 2015). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 6,5 Jahren (Rutkowski und Schlegel, 2019). Die Ätiologie ist derzeit unklar. In den meisten Fällen lässt sich kein familiärer oder umgebungsbedingter Zusammenhang nachweisen, so dass von einem meist sporadischen Auftreten auszugehen ist (Rutkowski und Schlegel, 2019).

Nach Pollack und Rutkowski sind bei Kindern und Jugendlichen zwei Drittel der ZNS-Tumoren in der hinteren Schädelgrube lokalisiert (Pollack, 1994; Rutkowski und Schlegel, 2019). Davon befinden sich 77% im Kleinhirn oder im Bereich des vierten Ventrikels, 21% im Hirnstamm und weniger als 2% im Bereich des Kleinhirnbrückenwinkels (Raimondi et al., 1993). Als mögliche Ursache für die Bevorzugung des Kleinhirns als Tumorlokalisation wird das im Vergleich zum übrigen ZNS überproportional beschleunigte Kleinhirnwachstum ab dem späten Fetalstadium bis zum Alter von ein bis zwei Jahren diskutiert (Dobbing und Sands, 1973; Lannering et al., 1990).

1.2.2. Klassifikation

Die Klassifikation der Hirntumoren erfolgt einerseits nach der Lokalisation und andererseits nach der Histomorphologie (Rutkowski et al., 2016). Bezüglich der Lokalisation werden sie in supratentoriell und infratentoriell unterteilt. Diese Einteilung ist für die klinische Symptomatik und die Operabilität von Bedeutung (Rutkowski et al., 2016).

Bei der histomorphologischen Klassifikation werden die Richtlinien der Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*, WHO) zugrunde gelegt (Louis et al., 2016). Nach der WHO-Klassifikation werden die Tumoren nach dem histologischen Typ und nach den molekulargenetischen Merkmalen eingeteilt. Den unterschiedlichen Tumorentitäten wird entsprechend dem Ausmaß der Anaplasie ein Malignitätsgrad (WHO-Grad I-IV) zugeordnet, der häufig mit dem Wachstums- und Metastasierungsverhalten korreliert (Louis et al., 2016; Rutkowski et al., 2016; Rutkowski und Schlegel, 2019). Morphologisch hoch differenzierte und langsam wachsende Tumoren werden als WHO-Grad I eingestuft. Im Gegensatz dazu handelt es sich bei dem WHO-Grad IV um undifferenzierte hochmaligne Tumoren mit raschem Wachstum und sehr ungünstiger Prognose. Sie wachsen invasiv und neigen zur Metastasierung (Rutkowski und Schlegel, 2019).

Die meisten Tumoren der hinteren Schädelgrube im Kindes- und Jugendalter können in zwei histologische Kategorien eingeteilt werden: Tumoren glialen Ursprungs mit ihren Subtypen stellen den ganz überwiegenden Anteil dar. Die zweithäufigste Tumorentität bilden Medulloblastome, die in die Gruppe der embryonalen Tumoren eingeordnet werden. Die Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die häufigsten Tumorentitäten der hinteren Schädelgrube im Kindes- und Jugendalter mit ihren Subtypen, ihrem Malignitätsgrad, ihrer Häufigkeitsverteilung sowie die typische Lokalisation.

Tabelle 1. Die häufigsten Tumorentitäten der hinteren Schädelgrube im Kindes- und Jugendalter: der Malignitätsgrad, die Häufigkeitsverteilung und typische Lokalisation. Modifiziert nach Rutkowski und Schlegel, 2019, aktualisiert an die Revision der WHO-Klassifikation 2016.

Tumorentität	WHO-Grad	Verteilung der Tumorentitäten in Prozent*	Typische Lokalisation
<u><i>Gliale Tumoren:</i></u>			
Astrozytäre Tumoren			
- pilozytisches Astrozytom	I	50%, davon 60%	Kleinhirnhemisphäre
- diffuses Astrozytom, IDH mutiert oder IDH-Wildtyp	II	25%	WHO II-IV: Hirnstamm, Stammganglien, Großhirnhemisphäre
- anaplastisches Astrozytom, IDH mutiert oder IDH-Wildtyp	III	10%	
- Glioblastom, IDH mutiert oder IDH-Wildtyp	IV	5%	
- Diffuses Mittelliniengliom, H3 K27M mutiert	IV		Pons, Thalamus, Rückenmark
Ependymale Tumoren			
- Ependymom	II	10%	vierter Ventrikel, Kleinhirnbrückenwinkel, Großhirnhemisphäre
- anaplastisches Ependymom	III		
<u><i>Embryonale Tumoren:</i></u>			
Medulloblastom			
Medulloblastom, genetisch definiert:	IV	20%	Kleinhirnwurm, Kleinhirnhemisphäre
- mit WNT-Aktivierung			
- mit SHH-Aktivierung, TP53-Wildtyp			
- mit SHH-Aktivierung, TP53-mutiert			
- ohne WNT- oder SHH-Aktivierung			
- Medulloblastom Gruppe 3			
- Medulloblastom Gruppe 4			
Medulloblastom, histologisch definiert:			
- klassisch			
- desmoplastisch/nodulär			
- extensiv nodulär			
- großzellig/anaplastisch			

* Bezogen auf die gesamten ZNS-Tumoren im Kindesalter. WHO: World Health Organization; IDH: Isocitrat-Dehydrogenase; SHH: Sonic-Hedgehog.

1.2.3. Tumortypen

Die häufigsten Tumorentitäten der hinteren Schädelgrube im Kindes- und Jugendalter sind Astrozytome, Medulloblastome und Ependymome (Packer et al., 2002). Andere Tumortypen, die selten in der hinteren Schädelgrube beobachtet werden, sind glioneuronale Tumoren, Plexuspapillome und Keimzelltumoren (Packer et al., 2002; Gnekow et al., 2012). Im Folgenden werden die drei häufigsten Tumortypen erläutert.

Astrozytom

Das Astrozytom ist ein von Astrozyten abstammendes Gliom, das ca. 50% aller ZNS-Tumoren bei Kindern bildet (Rutkowski und Schlegel, 2019). Davon sind ca. 60% in der hinteren Schädelgrube lokalisiert, 40% im Kleinhirn und ungefähr 20% im Hirnstamm (Papanagiotou und Politi, 2016). Astrozytome werden in niedriggradige (WHO-Grad I, II) und hochgradige Tumoren (WHO-Grad III, IV) mit zahlreichen histologischen Subtypen unterteilt (Tabelle 1). Niedriggradige Astrozytome sind die größte Gruppe pädiatrischer Hirntumoren und charakterisiert durch ihr langsames und lokal verdrängendes Wachstum (Gnekow, 2018; Gnekow et al., 2019). Der Übergang eines niedriggradigen Glioms in ein Gliom hoher Malignität ist bei Kindern sehr selten (< 1%) (Gnekow et al., 2012; Sturm et al., 2018; Rutkowski und Schlegel, 2019). Das benigne pilozytische Astrozytom (WHO-Grad I) ist ein gut abgegrenzter und sehr langsam wachsender Tumor und stellt insgesamt die häufigste Tumorentität des ZNS im Kindesalter dar (Gnekow et al., 2019; Rutkowski und Schlegel, 2019). Das pilozytische Astrozytom bildet 30-40% der Tumoren der hinteren Schädelgrube (Packer et al., 2002). Beim deutlich seltener vorkommenden diffusen Astrozytom (WHO-Grad II) handelt sich um einen langsam wachsenden, diffus infiltrierenden aber nicht destruierenden Tumor (Rutkowski und Schlegel, 2019). Bei ca. 10-15% der niedriggradigen Gliome besteht eine Assoziation mit einer Phakomatose (Gnekow et al., 2018). So treten 10,4% der niedriggradigen Gliome im Zusammenhang mit einer Neurofibromatose Typ 1 auf, vor allem bei pilozytischen Astrozytomen in der Sehbahn und im kaudalen Hirnstamm (Driever et al., 2010). Ein tuberöser Sklerosekomplex mit typischem subependymalen Riesenzellastrozytom (WHO-Grad I) wird bei 1,6% der niedriggradigen Gliome gehäuft in der Nähe der Foramina Monroi beobachtet (Gnekow et al., 2012; Schuhmann et al., 2018). Hochgradige Astrozytome, wie das anaplastische Astrozytom (WHO-Grad III) und das Glioblastom (WHO-Grad IV), treten in etwa 20% der ZNS-Tumoren im Kindes-

und Jugendalter auf (Sturm et al., 2018). 8-13% davon werden in der hinteren Schädelgrube beobachtet (Jakacki et al., 2016). Sie entstehen in diesem Patientenalter zumeist de novo, das anaplastische Astrozytom kann jedoch in ein Glioblastom übergehen (Pietsch, 2018; Rutkowski und Schlegel, 2019). Die aus niedrigmaligneren Vorstufen hervorgegangenen sekundären Glioblastome sind zumeist IDH (Isocitrat-Dehydrogenase)-mutiert, so dass es sich bei den meisten Astrozytomen WHO-Grad II-IV um einen IDH-Wildtyp handelt (Pietsch, 2018). Während die benignen Astrozytome der hinteren Schädelgrube am ehesten in den Kleinhirnhemisphären lokalisiert sind, befinden sich die höhergradigen Astrozytome häufiger im Hirnstamm. (Gnekow et al., 2012; Rutkowski und Schlegel, 2019). Die hochgradigen Gliome der Mittellinie, einschließlich der diffus intrinsischen Ponsgliome, die 80% aller Hirnstammtumoren bilden, zeigen häufig Mutationen an Position 27 (K27M) in Histon 3 (H3) (Sturm et al., 2018; Rutkowski und Schlegel, 2019). Sie werden in der Revision der WHO-Klassifikation 2016 als neue Entität geführt und als diffuses Gliom der Mittellinie mit H3-K27M-Mutation bezeichnet (Louis et al., 2016; Pietsch, 2018). Die meisten von diesen Tumoren entsprechen histologisch anaplastischen Astrozytomen oder Glioblastomen, selten auch diffusen Astrozytomen (Pietsch, 2018; Holzapfel et al., 2019). Diffuse Mittelliniengliome mit H3-K27M-Mutation werden aufgrund des aggressiven biologischen Verhaltens unabhängig von der Histologie als WHO-Grad IV klassifiziert (Louis et al., 2016; Sturm et al., 2017).

Medulloblastom

Das Medulloblastom ist der häufigste bösartige ZNS-Tumor im Kindes- und Jugendalter und macht ca. 30-40% der Tumoren der hinteren Schädelgrube aus (Papanagiotou und Politi, 2016; Rutkowski, 2018). Es handelt sich um embryonale Tumoren des Kleinhirns, die wahrscheinlich aus neuronalen Stammzellen oder Progenitorzellen entstehen (Northcott et al., 2019). Medulloblastome sind charakterisiert durch ihr schnelles und infiltrierendes Wachstum und werden als WHO-Grad IV klassifiziert (Louis et al., 2016; Pietsch, 2018). Über 75% der Medulloblastome bei Kindern und Jugendlichen entspringen im Kleinhirnwurm (Stummer und Böker, 2014). Im Falle einer Metastasierung erfolgt diese zumeist entlang der Liquorräume (Rutkowski, 2018). Mit ansteigendem Lebensalter der Patienten finden sich Medulloblastome zunehmend in den Kleinhirnhemisphären (Stummer und Böker, 2014). Gemäß der revidierten WHO-

Klassifikation ist für die exakte Definition eines Medulloblastoms eine integrierte Diagnose mit histo- und molekularpathologischen Parametern erforderlich (Louis et al., 2016; Rutkowski, 2018; Northcott et al., 2019). Dabei wird zusätzlich zur histologischen Einteilung eine genetische Klassifikation mit vier Subtypen verwendet (Tabelle 1) (Louis et al., 2016). Die vier genetischen Subgruppen haben unterschiedliche Tumorgenesen, Prädilektionsstellen, Patientendemographien, und Metastasierungsverhalten (Northcott et al., 2012, 2019; Thompson et al., 2018). Sie sind dadurch mit einer unterschiedlichen Prognose assoziiert (Thompson et al., 2018; Northcott et al., 2019). Zwischen den histologischen und den genetischen Subgruppen bestehen häufig bestimmte Assoziationen (Rutkowski, 2018): WNT-aktivierte Medulloblastome (10% der Medulloblastome) zeigen meistens eine klassische Histologie und treten typischerweise bei älteren Kindern und Jugendlichen auf (Pietsch, 2018; Sturm et al., 2018). Sie metastasieren selten und haben die beste Prognose (Thompson et al., 2018; Northcott et al., 2019). Medulloblastome der Sonic-Hedgehog (SHH-)-Gruppe (25 % der Medulloblastome) werden zweigipflig bei Säuglingen/Kleinkindern und bei Jugendlichen/Erwachsenen diagnostiziert und zeigen eine intermediäre Prognose (Rutkowski, 2018; Sturm et al., 2018; Thompson et al., 2018). Ältere Kinder mit SHH-Medulloblastomen zeigen häufig eine Keimbahnmutation im Gen TP53 und haben eine schlechtere Überlebenschance als Kleinkinder (Sturm et al., 2018). Histologisch lässt sich in der Regel eine schwere und diffuse Anaplasie nachweisen (Pietsch, 2018). Bei jungen Kindern vorkommende Medulloblastome mit SHH-Aktivierung, TP53-Wildtyp sind mit desmoplastisch/nodulärer und extensiv nodulärer Morphologie assoziiert und weisen eine günstige Prognose auf (Pietsch, 2018). Medulloblastome der Gruppe 3 (25% der Medulloblastome), häufig großzellig/anaplastische Medulloblastome, kommen bei Kleinkindern vor und haben die schlechteste Prognose aller Subgruppen; 50% sind bei Diagnosestellung bereits metastasiert (Pietsch, 2018; Thompson et al., 2018; Northcott et al., 2019). Die Gruppe 4 (35% der Medulloblastome) mit typischer klassischer Histologie ist die häufigste, aber am wenigsten verstandene Entität (Northcott et al., 2012; Sturm et al., 2018). Die Patienten dieser Gruppe haben eine intermediäre Prognose (Northcott et al., 2019).

Ependyom

Ependymale Tumoren stellen mit ihrem Anteil von 10% nach den pilozytischen

Astrozytomen und Medulloblastomen den dritthäufigsten Tumor des ZNS im Kindesalter dar (Timmermann, 2018). Bei Kindern finden sich zwei Drittel der Ependymome in der hinteren Schädelgrube und umfassen 10-20% der Tumoren der hinteren Schädelgrube bei Patienten unter 15 Jahren (Packer et al., 2002; Paulino et al., 2002). Sie entstehen aus ependymalen und subependymalen Zellen der Ventrikelwand, meistens vom IV. Ventrikel ausgehend (Papanagiotou und Politi, 2016; Timmermann, 2018).

Nach der WHO-Klassifikation werden Ependymome im Kindes- und Jugendalter in myxopapilläre Ependymome (WHO-Grad I) mit charakteristischer Lokalisation im Bereich des Filum terminale, Ependymome (WHO-Grad II), anaplastische Ependymome (WHO-Grad III) und supratentoriell vorkommende Ependymome RELA-Fusion-positiv (WHO-Grad II oder III) unterteilt (Louis et al., 2016). Die anaplastischen Ependymome der hinteren Schädelgrube, die bei Kindern am häufigsten vorkommenden Ependymome, zeigen ein schnelles Wachstum mit Einwachsen in den Kleinhirnbrückenwinkel und den Hirnstamm (Pietsch, 2018; Timmermann, 2018). Eine vollständige Tumorresektion ist oft erschwert und die Lokalrezidivrate hoch (Papanagiotou und Politi, 2016; Rutkowski und Schlegel, 2019).

Neben der histopathologischen Einteilung lassen sich Ependymome der hinteren Schädelgrube (WHO-Grad II und III) basierend auf molekulargenetischen Analysen in Subtyp A und B unterscheiden (Witt et al., 2011; Sturm et al., 2018). Diese weisen eine unterschiedliche Genetik, Epigenetik, Transkription und Altersverteilung sowie klinische Eigenschaften auf (Witt et al., 2011; Wani et al., 2012; Pajtler et al., 2015). Das Ependymom der hinteren Schädelgrube Subtyp A (PF-EPN-A) kommt häufig bei jungen Kindern vor und hat eine äußerst ungünstige Prognose (Witt et al., 2011; Sturm et al., 2018). Es neigt zum Rezidiv und im Falle eines Rezidivs zur Metastasierung (Witt et al., 2011). Das Ependymom der hinteren Schädelgrube Subtyp B (PF-EPN-B) lässt sich vor allem bei älteren Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen nachweisen und besitzt eine bessere Prognose (Witt et al., 2011; Pajtler et al., 2015). Die molekulare Einteilung scheint der histologischen Gradierung (WHO-Grad II vs. III) hinsichtlich der Risikoabschätzung überlegen zu sein, während die WHO-Klassifikation keine klare Aussage über die Prognose zulässt (Pajtler et al., 2015; Timmermann, 2018).

1.2.4. Leitsymptome

Klinische Symptome der Hirntumoren im Kindes- und Jugendalter beziehen sich auf die Tumorlokalisierung und sind nicht spezifisch für die Tumorentität (Rutkowski et al., 2016; Gnekow et al., 2019). Die hintere Schädelgrube ist ein eng begrenzter Raum mit geringer räumlicher Reserve. Die Tumoren in dieser Region können durch ihre Tumormasse und ein peritumorales Ödem sowie eine tumorbedingte Kompression des vierten Ventrikels eine Liquorzirkulationsstörung und eine intrakranielle Drucksteigerung verursachen (Packer et al., 2002; Rutkowski und Schlegel, 2019). Ein erhöhter intrakranieller Druck wird bei 84% der pädiatrischen Patienten mit cerebellärem Astrozytom beobachtet (Steinbok et al., 2013). Bei 95% der Patienten mit Medulloblastom wird ein Hydrocephalus zum Zeitpunkt der Diagnose gefunden (Papanagiotou und Politi, 2016). Die Symptomtrias Kopfschmerz, Erbrechen und Sehstörung durch den erhöhten intrakraniellen Druck ist typisch für Tumoren in der hinteren Schädelgrube im Kindes- und Jugendalter (Packer et al. 2002; Alston et al., 2003). Bei Säuglingen und Kleinkindern werden unter anderem Lethargie, Reizbarkeit, Wesensveränderung, Gedeihstörung, verzögerte Entwicklung und progressiver Makrozephalus beobachtet (Tomita und McLone, 1985; Packer et al., 2002; Alston et al., 2003).

Die fokale-neurologische Symptomatik richtet sich nach der Tumorlokalisierung und kann sich in Funktionsstörungen des Hirnstamms oder des Kleinhirns manifestieren. Die häufigste fokale-neurologische Symptomatik ist Ataxie, eine Störung der Bewegungskoordination, die bei bis zu 82% dieser Patientengruppe vorkommt (Halperin et al., 2001; Viano et al., 2001; Alston et al., 2003; Sønderkaer et al., 2003; Steinbok et al., 2013). Je nach betroffener Region verursachen Tumoren des Kleinhirns Rumpf-, Stand-, Gang- und Extremitätenataxie, sowie Artikulations- und okulomotorische Störungen (Packer et al., 2002). Weil das Medulloblastom häufig vom Vermis ausgeht, zeigt das betroffene Kind klinisch typischerweise Gleichgewichtsstörungen, Stand- und Gangataxie (Packer et al., 2002; Bähr und Frotscher, 2003). Extremitätenataxie, wie z.B. Dysmetrie und Intentionstremor, wird überwiegend bei den Astrozytomen beobachtet, die sich klassischerweise in der lateralen Kleinhirnhemisphäre finden lassen (Packer et al., 2002; Rutkowski, 2016). Ataktische Symptome werden aber oft auch durch Tumoren des Hirnstamms hervorgerufen, die in die Kleinhirnschenkel infiltrieren (Packer et al., 2002). Tumoren

des Hirnstamms können des Weiteren Hirnnervenparesen und kontralaterale neurologische Ausfälle der langen Bahnen verursachen (Rutkowski, 2016). Hirnnervenparesen können aber auch durch erhöhten intrakraniellen Druck bedingt sein (Rutkowski, 2016). Die Leitsymptome werden in der Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2. Leitsymptome bei Kindern und Jugendlichen mit Tumoren der hinteren Schädelgrube. Modifiziert nach Rutkowski und Schlegel, 2019.

Ursache/Tumorlokalisation	Leitsymptome
Erhöhter Hirndruck (durch Tumor, Ödem, Hydrocephalus)	(Nüchtern-)Erbrechen, Kopfschmerzen, Wesensveränderungen, Abduzensparese, Stauungspapille, Sonnenuntergangsphänomen, pathologisches Kopfwachstum (Makrozephalus)
Kleinhirntumor	Gangunsicherheit, skandierende Sprache, Ataxie, Nystagmus, Intentionstremor, Dysdiadochokinese
Hirnstammtumor/-infiltration	Horizontale Blicklähmung, Hirnnervenparesen, spastische Paresen
Kleinhirnbrückenwinkeltumor/-ausbreitung	Fazialisparese, Hörstörung, Kopfschiefhaltung

1.2.5. Therapie und Prognose

Die Therapie und die Prognose hängen von der Histologie, den biologischen Eigenschaften, der Lokalisation und der Ausbreitung des Tumors sowie vom Alter des Patienten ab (Rutkowski und Schlegel, 2019). Als erster Schritt der Behandlung steht die operative Therapie. Hierbei wird der Hydrocephalus kontrolliert und der Tumor möglichst vollständig operativ entfernt (Thomale, 2018). Das entnommene Material wird nachfolgend zur Klassifizierung histologisch und molekularpathologisch untersucht (Rutkowski und Schlegel, 2019). Bis auf wenige Ausnahmen, wie z.B. das diffuse Hirnstammgliom, gilt für Tumoren im ZNS dass eine vollständige operative

Tumorresektion signifikant mit der Prognose korreliert (Pollack, 2012). Allerdings ist eine Tumorresektion im Gesunden mit großem Sicherheitsabstand, wie bei nichtzerebralen Tumoren praktiziert, bei Hirntumoren nicht umsetzbar, da die Verletzung des umliegenden gesunden Gewebes mit erheblichen postoperativen Defiziten verbunden wäre (Rutkowski und Schlegel, 2019). Daher ist das Ziel des Eingriffs einerseits die Prävention einer neurologischen Verschlechterung und andererseits die operationsmikroskopisch gesteuerte vollständige Resektion des Tumors, so dass nachfolgend mit dem Operationsmikroskop kein resektabler Resttumor mehr nachweisbar ist (Rutkowski und Schlegel, 2019). Bei niedriggradigen Hirntumoren besteht durch die alleinige chirurgische Resektion eine hohe Heilungsrate (Gnekow et al., 2012). Bei malignen Hirntumoren ist in der Regel eine adjuvante Strahlen- und/oder Chemotherapie indiziert (Rutkowski und Schlegel, 2019). Individuelle risiko- und altersadaptierte Therapiekonzepte sollten für jeden einzelnen Patienten in interdisziplinären Fallkonferenzen möglichst nach aktuellen Behandlungsempfehlungen der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) festgelegt werden (Gnekow, 2018; Rutkowski, 2018; Rutkowski und Schlegel, 2019).

In Deutschland werden an Hirntumoren erkrankte Kinder und Jugendliche im Rahmen von Hirntumor-Studien (HIT) und Registern der GPOH behandelt (Creutzig et al., 2003; Tallen et al., 2015; Gnekow et al., 2019). Die HIT sind multizentrische Therapieoptimierungsstudien, die regelmäßig an den aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse und Ergebnisse angepasst werden und Kindern und jungen Erwachsenen risikoangepasste und altersabhängige Therapie bieten (Creutzig et al., 2003). So konnte eine Verbesserung der Prognose und Verminderung therapiebedingter Spätfolgen erzielt werden (Creutzig et al., 2003; Tallen et al., 2015).

Nachfolgend werden die Therapie und Prognose der drei häufigsten Tumortypen der hinteren Schädelgrube im Kindes- und Jugendalter im Einzelnen erläutert.

Astrozytom

Durch die komplette chirurgische Resektion wird bei niedriggradigen Astrozytomen (WHO-Grad I und II) eine 10-Jahres-Überlebensrate von 99% erreicht (Gnekow et al., 2012). Eine vollständige Tumorentfernung durch eine primäre Resektion gelingt bei 65% der niedriggradigen Gliome im Kleinhirn und 11-19% im Hirnstamm (Gnekow et al., 2012; Holzapfel et al., 2020). Durch erneute chirurgische Interventionen wird bei 1/3 der

Fälle eine vollständige Entfernung des Tumors erzielt (Gnekow et al., 2019). Auch nach unvollständiger Resektion wird auf eine adjuvante Therapie verzichtet, da die Tumorprogression meist nur sehr langsam voranschreitet und bei 1/3 der Patienten mit Resttumoren kein weiteres Wachstum beobachtet wird (Gnekow, 2018; Rutkowski und Schlegel, 2019). Eine erneute chirurgische Resektion und eine Chemo- bzw. Strahlentherapie wird von dem Progressionsverhalten des Tumors, der klinischen Symptomatik und der Operabilität abhängig gemacht (Gnekow et al., 2019). Bei jüngeren Patienten mit einer Altersgrenze zwischen fünf und zehn Jahren und bei Patienten mit einer Neurofibromatose Typ 1 wird wegen des erhöhten Risikos für Spätfolgen der Bestrahlung empfohlen, bevorzugt eine Chemotherapie einzusetzen (Gnekow, 2018; Gnekow et al., 2019). Der Patientenanteil, der im Verlauf eine Chemo- oder Strahlentherapie bekommt, beträgt 8% bei einer Tumorlokalisation im Kleinhirn und 38% bei einer Lokalisation im kaudalen Hirnstamm (Gnekow et al., 2012).

Die 10-Jahres-Überlebensrate beträgt im Falle eines pilozytischen Astrozytoms (WHO-Grad I) 94% und im Falle eines diffusen Astrozytoms (WHO-Grad II) 87% (Gnekow et al., 2012). Bei niedriggradigen Gliomen der hinteren Schädelgrube wird eine 10-Jahres-Überlebensrate von 98% beobachtet (Gnekow et al., 2012), wobei die 10-Jahres-Überlebensrate im Hirnstamm 86% beträgt (Holzapfel et al., 2020).

Bei Gliomen mit hoher Malignität ist eine kombinierte postoperative Strahlen- und Chemotherapie indiziert. Die 5-Jahres-Überlebensrate korreliert mit der Vollständigkeit der Tumorresektion und liegt insgesamt unter 20% (Wolff et al., 2010; Jakacki et al., 2016). Bei einer kompletten operativen Tumorentfernung wird eine 5-Jahres-Überlebensrate von 63% erreicht (Wolff et al., 2010). Im Gegensatz dazu ist das diffuse intrinsische Ponsgliom nicht sinnvoll operabel und weist mit einer medianen Überlebenszeit von 1 Jahr eine sehr ungünstige Prognose auf (Wolff et al., 2010).

Medulloblastom

Die Behandlung besteht aus der möglichst vollständigen Tumorresektion, gefolgt von einer Bestrahlung des Neurocraniums und der spinalen Achse (zwischen 24 und 36 Gray) mit Aufsättigung im Bereich der erweiterten Tumorregion (54 bis 60 Gray) sowie der Chemotherapie (Rutkowski, 2018; Northcott et al., 2019). Kinder unter drei bis fünf Jahren werden postoperativ primär mit einer Chemotherapie behandelt (Rutkowski, 2018; Northcott et al., 2019). Die Standardkombination der adjuvanten Chemotherapie

besteht aus Nitrosoharnstoffderivaten (Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea (CCNU), Bis-Chloroethyl-Nitroso-Urea (BCNU)) sowie Platinderivaten (Cisplatin, Carboplatin) und Vincristin (Packer et al., 1999; Rutkowski, 2018). Durch infiltrierendes Wachstumsverhalten und die anatomischen Verhältnisse des Medulloblastoms zu wichtigen Strukturen, z.B. Hirnnerven, Kerngebieten und Leitungsbahnen, ist eine vollständige Resektion oft erschwert (Rutkowski und Schlegel, 2019). Das Ausmaß des postoperativen Resttumors ($\geq 1,5 \text{ cm}^2$) und der Nachweis von Metastasen sowie ein geringes Lebensalter (< 3 Jahre) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung gelten als mit einer schlechteren Prognose korrelierende Faktoren (Pollack, 1994; Albright et al., 1996). Ursächlich für die besonders ungünstige Prognose bei jungen Kindern könnten die Anwendung von niedrigerer Strahlendosis sowie die häufiger nachweisbare Metastasenbildung bei Diagnosestellung sein (Pollack, 1994). Bei diesen Hochrisikopatienten ist zur Verbesserung der Prognose eine Intensivierung der Strahlen- und der Chemotherapie (z.B. Hochdosistherapie) indiziert (Rutkowski und Schlegel, 2019). Die prognostische Wertigkeit des Ausmaßes der Tumorresektion ist jedoch aufgrund einer kontroversen Studienlage derzeit noch nicht eindeutig geklärt (Thompson et al., 2018). Ob ein Residualvolumen von $\geq 1,5 \text{ cm}^2$ weiterhin als Kriterium zur intensivierten adjuvanten Therapie in der Hochrisikogruppe genutzt werden sollte, bedarf, insbesondere im Kontext der molekularpathologischen Subtypisierung, einer weiteren Validierung und ist Gegenstand der aktuellen Forschung (Thompson et al., 2018). Ein anderer derzeitiger Forschungsschwerpunkt liegt auf der prospektiven Untersuchung klinischer und biologischer Risikofaktoren zur verbesserten Therapiestratifizierung. In aktuellen Studien werden Medulloblastome mit WNT-Aktivierung und Medulloblastome der Gruppe 4 mit einem Verlust von Chromosom 11 oder einem Zugewinn von Chromosom 17 der Niedrigrisikogruppe zugeordnet (Ramaswamy et al., 2016). Medulloblastome mit SHH-Aktivierung (TP53-Wildtyp ohne MYCN-Amplifikation) und Medulloblastome der Gruppe 3 ohne MYC-Amplifikation sowie Medulloblastome der Gruppe 4 gehören der Standardrisikogruppe an (Ramaswamy et al., 2016). Metastasierte oder MYCN-amplifizierte SHH-Medulloblastome und Medulloblastome der Gruppe 4 mit Metastasierung werden der Hochrisikogruppe zugerechnet (Ramaswamy et al., 2016). Ein noch höheres Risiko („*very high risk*“) weisen SHH-aktivierte Medulloblastome mit TP53-Mutation sowie Medulloblastome der Gruppe 3 mit MYC-Amplifikation bzw. Metastasen auf

(Ramaswamy et al., 2016). Unter histologischen Subgruppen ist das desmoplastisch/noduläre Medulloblastom mit der besten Prognose assoziiert. Patienten mit dieser Form des Medulloblastoms erreichten selbst bei Metastasierung eine 5-Jahres-Überlebensrate von 89% (von Bueren et al., 2016). Medulloblastome bei Kinder unter 4 Jahren mit SHH-Aktivierung (TP53-Wildtyp) bzw. desmoplastischer Histologie und metastasierte WNT-aktivierte oder desmoplastisch/noduläre Medulloblastome werden ebenfalls der Standardrisikogruppe zugeordnet (Rutkowski et al., 2005; von Bueren et al., 2016).

Der Einsatz von zielgerichteten Substanzen auf der Grundlage von genetischen Analysen ist bisher noch kein Standard in der Therapie (Rutkowski, 2018). Die Identifizierung von subgruppenspezifischen strukturellen Genomvariationen und Signalkaskaden, z.B. der PI3K-Signalweg bei SHH-Medulloblastomen, der TGF β -Signalweg in der Gruppe 3 und der NF- κ B-Signalweg in der Gruppe 4, könnte mögliche neue Therapieziele darstellen (Northcott et al., 2012).

Die Behandlungsergebnisse des Medulloblastoms haben sich in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert. In Deutschland lagen in den 1980er-Jahren die 5-Jahres-Überlebensrate bei 50% und die 10-Jahres-Überlebensrate bei 39% (Creutzig et al., 2003). Durch die beschriebene Kombinationstherapie werden heutzutage 5-Jahres-Überlebensraten von 85-87% bei Patienten im Alter von über 3 bis 5 Jahre ohne Metastasen erreicht (Gajjar et al., 2006; Lannering et al., 2012). Bei Patienten dieser Altersgruppe mit Metastasen, behandelt nach intensivierten Therapiekonzepten, liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 70-74% (Gajjar et al., 2006; von Bueren et al., 2016). Bei jüngeren Kindern, die postoperativ mit einer alleinigen Chemotherapie behandelt werden, beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate nach kompletter Resektion 93%, bei einem Residualtumor 56% und bei Metastasen 38% (Rutkowski et al., 2005).

Ependyom

Die aktuelle Standardtherapie besteht aus der Operation mit postoperativer lokaler Bestrahlung (54 bis 60 Gray) (Merchant und Fouladi M, 2005; Timmermann, 2018). Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt zwischen 67-85%, die 10-Jahres-Überlebensrate zwischen 50-75% (Merchant et al., 2009; Kaatsch und Spix, 2015; Marinoff et al., 2017). Die Prognose des Ependyoms hängt entscheidend von der Vollständigkeit der Resektion ab (Goldwein et al., 1990; Robertson et al., 1998; Timmermann et al., 2000;

Amirian et al., 2012; McLendon et al., 2015; Marinoff et al., 2017). Nach kompletter Resektion liegt die 10-Jahres-Überlebensrate bei 61%, nach inkompletter Resektion bei 32% (Marinoff et al., 2017). Da die meisten Rezidive in der primären Tumorregion gesehen werden, wird der lokalen Tumorkontrolle eine besondere Bedeutung zugeschrieben (Timmermann, 2018). Wegen der ungünstigen Prognose nach einer inkompletten Tumorsektion sollte bei einem in der früh-postoperativen MRT-Kontrolle erkennbaren Resttumor eine Nachresektion (*second-look resection*) vor Beginn der adjuvanten Therapie stets erwogen werden (Massimino et al., 2011; Pajtler et al., 2015; Timmermann, 2018). Der Nutzen einer zusätzlichen Chemotherapie ist beim Ependymom bislang nach wie vor nicht eindeutig belegt (Evans et al., 1996; Timmermann et al., 2000; Frühwald und Rutkowski, 2011; Timmermann, 2018). Allerdings wird die Chemotherapie bei sehr jungen Kindern eingesetzt, um den Zeitpunkt einer Bestrahlung zu verzögern bzw. eine primäre Bestrahlung ganz zu vermeiden (Frühwald und Rutkowski, 2011; Timmermann, 2018).

1.2.6. Spätfolgen

Pädiatrische Patienten mit Tumoren der hinteren Schädelgrube haben häufig unter neurologischen und neurokognitiven Spätfolgen zu leiden, die sowohl durch den Tumor selbst als auch durch die Therapie verursacht werden (Di Rocco et al., 2010; Tallen et al., 2015). Ein Grund hierfür ist der vor Therapiebeginn erhöhte intrakranielle Druck. Viele Patienten mit solchen Tumoren weisen einen obstruktiven Hydrocephalus auf. Ein Hydrocephalus kann zusätzlich auch als Operationsfolge auftreten (Pollack, 2012). Bei bis zu 20% der Kinder wird eine Implantation eines Liquorshunts aufgrund eines persistierenden postoperativen Hydrocephalus notwendig (Viano et al., 2001; Rutkowski und Schlegel, 2019). Bekannt ist zudem, dass ein Hydrocephalus oder aber eine notwendige Shuntanlage mit einer erhöhten Morbidität verbunden sind (Sønderkaer et al., 2003; Grill et al., 2004; von Hoff et al., 2008; Morris et al., 2009; Di Rocco et al., 2010).

Neurologische Defizite können nach Zerstörung entsprechender Hirnstrukturen durch den Tumor und/oder die Operation dauerhaft bestehen (Rutkowski und Schlegel, 2019). Nach alleiniger operativer Therapie zeigen zwei Drittel der Patienten mit pädiatrischem Tumor der hinteren Schädelgrube neurologische Langzeitdefizite (Cochrane et al., 1994;

Sønderkaer et al., 2003; Aarsen et al., 2004, 2006). Diese sind bei Patienten mit Medulloblastom nach abgeschlossener Behandlung einschließlich adjuvanter Therapie gegenüber Patienten mit pilozytischem Astrozytom deutlich ausgeprägter nachweisbar (LeBaron et al., 1988; Huber et al., 2007; Di Rocco et al., 2010).

Die häufigsten neurologischen Defizite sind ataktische Störungen (Aarsen et al., 2004; Pollack 2012; Piscione et al., 2014). Mehr als die Hälfte der Patienten leiden nach der Behandlung der Tumoren der hinteren Schädelgrube unter Koordinations- und Gleichgewichtsstörungen, ataktischen Gangstörungen, ataktischer Dysarthrie und okulomotorischen Störungen (LeBaron et al., 1988; Sønderkaer et al., 2003; Piscione et al., 2014). Des Weiteren findet sich nicht selten eine Hirnnervenparese insbesondere des VI. Hirnnervs (Sønderkaer et al., 2003; Rutkowski und Schlegel, 2019).

Eine gefürchtete Komplikation nach einer Operation im Bereich der hinteren Schädelgrube im Kindes- und Jugendalter ist das Cerebelläre-Mutismus-Syndrom (CMS). In der Vergangenheit verwendeten eine Vielzahl von Autoren das CMS und das Posterior-Fossa-Syndrom (PFS) als Synonyma (Gudrunardottir et al., 2016; Schmahmann, 2019). Andere Autoren beschrieben das CMS als Untergruppe des PFS (Gudrunardottir et al., 2011; Thomale und Driever, 2013). Aufgrund des uneinheitlichen Terminologiegebrauchs wurde im Rahmen einer neueren Konsensusarbeit vorgeschlagen, den Begriff des PFS wegen seiner fehlenden Genauigkeit und Spezifität nicht mehr zu verwenden, sondern durch den Terminus „postoperatives pädiatrische CMS“ zu ersetzen (Gudrunardottir et al., 2016; Schmahmann, 2019). Nach der empfohlenen Definition ist das postoperative pädiatrische CMS eine Symptomkombination von verzögert eintretendem cerebellärem Mutismus bzw. vermindertem Sprachantrieb und emotionaler Labilität (Gudrunardottir et al., 2016). Zusätzliche Merkmale sind Hypotonie und Dysphagie (Gudrunardottir et al., 2016). Es wird häufig begleitet von cerebellärer Ataxie, Verhaltensstörung und Hirnstammdysfunktion wie z.B. Hirnnervenstörung, Harnretention und Hemiparese (Pollack et al., 1995; Robertson et al., 2006; Wells et al., 2010; Gudrunardottir et al., 2016). Die Inzidenz beträgt ca. 24% bei Kindern mit Medulloblastom (Robertson et al., 2006). Die Symptome treten meistens innerhalb von 1 bis 2 Tagen nach der Operation auf und bilden sich in der Regel spontan meist schrittweise über Wochen bis Monate zurück (Huber et al., 2006; Robertson et al., 2006; Rutkowski und Schlegel, 2019). Der Mutismus ist immer transient (Gudrunardottir et al., 2016). Allerdings ist ein Persistieren

einzelner Defizite nicht selten, wobei Ataxie und Dysarthrie häufiger als Langzeitdefizite bestehen bleiben (Pollack et al., 1995; Siffert et al., 2000; Steinbok et al., 2003; Aarsen et al., 2004; Huber et al., 2006; Ozgur et al., 2006; Robertson et al., 2006; Gudrunardottir et al., 2016). Die genaue Pathophysiologie des CMS ist noch unklar und weiterhin Gegenstand der Forschung. Es wird diskutiert, dass eine Dysfunktion der cerebro-cerebellären Verbindung eine mögliche Ursache darstellt (Pollack et al., 1995; Schmahmann und Sherman, 1997; Baillieux et al., 2007; Morris et al., 2009; Miller et al., 2010; Law et al., 2012).

Neurokognitive Störungen sind auch mit einer Bestrahlung des gesamten Gehirns assoziiert, treten aber auch ohne adjuvante Therapie auf (Levisohn et al., 2000; Steinlin et al., 2003; Aarsen et al., 2004; Zuzak et al., 2008; Di Rocco et al., 2010; Rutkowski und Schlegel, 2019). Häufig wird eine Beeinträchtigung der Konzentrationsfähigkeit, des Kurzzeitgedächtnisses, der visuellen Wahrnehmung und ein erniedrigter Intelligenzquotient beobachtet (Aarsen et al., 2004; von Hoff et al., 2008; Di Rocco et al., 2010; Rutkowski und Schlegel, 2019). Ein erhöhtes Risiko für neurokognitive Defizite besteht insbesondere nach einer Bestrahlung bei jüngeren Patienten im Alter von unter 7 Jahren (Ellenberg et al., 1987; Radcliffe et al., 1992). Als Hauptursachen für die Spätfolgen nach einer kraniospinalen Bestrahlung werden vaskuläre Läsionen und Störungen der Myelinisierung diskutiert (Hopewell und van der Kogel, 1999; Rutkowski und Schlegel, 2019). Auch eine Chemotherapie mit Methotrexat oder Cisplatin ist mit Veränderungen der weißen Substanz und neurokognitiven sowie neuropsychologischen Beeinträchtigungen assoziiert (Filley und Kleinschmidt-DeMasters, 2001; Rutkowski und Schlegel, 2019). Im Einzelfall tritt nach einer Bestrahlung und einer Chemotherapie mit Methotrexat oder Cisplatin eine Leukenzephalopathie auf, d.h. ein progredienter Untergang weißer Substanz (Filley und Kleinschmidt-DeMasters, 2001; Rutkowski und Schlegel, 2019). Die klinische Manifestation der Leukenzephalopathie reicht von asymptomatischen Befunden über Aufmerksamkeitsstörung und Vergesslichkeit sowie Persönlichkeitsänderung bis hin zu Demenz, Koma und letalem Ausgang (Filley und Kleinschmidt-DeMasters, 2001; Rutkowski und Schlegel, 2019).

1.3. Neuroanatomische Grundlage

Die hintere Schädelgrube, Fossa cranii posterior, bildet den posterioren Anteil der Schädelbasis, die von einer zeltförmigen Duraduplikatur, Tentorium cerebelli, überdacht ist (Bähr und Frotscher, 2003; Schiebler und Korf, 2007). Sie beinhaltet Kleinhirn, Hirnstamm und den vierten Ventrikel. Nachfolgend soll auf die für diese Arbeit relevante Anatomie des Kleinhirns und der cerebro-cerebellären Verbindungen eingegangen werden.

1.3.1. Kleinhirn

Anatomisch besteht das Kleinhirn, Cerebellum, aus zwei Hemisphären und dem Kleinhirnwurm (Vermis), der die beiden seitlich liegenden Kleinhirnhemisphären miteinander verbindet (Abbildung 1) (Bähr und Frotscher, 2003). Die drei paarigen Kleinhirnstiele verbinden das Kleinhirn mit dem Hirnstamm (Abbildung 2): Pedunculus cerebellaris superior mit dem Mesencephalon, Pedunculus cerebellaris medius mit der Brücke (Pons) und Pedunculus cerebellaris inferior mit der Medulla oblongata (Schiebler und Korf, 2007). Durch diese verlaufen alle ein- und ausgehenden Nervenfaserbahnen (Bähr und Frotscher, 2003). Zwischen den Kleinhirnstielen, ventral des Kleinhirns, liegt der obere Anteil des vierten Ventrikels (Abbildung 2) (Bähr und Frotscher, 2003). Kaudal von den unteren und mittleren Kleinhirnstielen ist ein paariger Ausläufer der Kleinhirnhemisphären lokalisiert, der als Flocculus bezeichnet wird und mit dem kaudalen Anteil des Vermis, dem Nodulus, in Verbindung steht (Abbildung 2) (Bähr und Frotscher, 2003). Beide werden zum Lobus flocculonodularis zusammengefasst (Bähr und Frotscher, 2003). Der innere Aufbau des Kleinhirns lässt sich in die außen gelegene Rinde und das darunter gelegene Mark gliedern (Bähr und Frotscher, 2003). Die Kleinhirnrinde (Cortex cerebelli) besteht aus drei Nervenzellkernschichten. Von außen nach innen unterscheidet man Molekularschicht, Purkinjezellschicht und Körnerzellschicht (Bähr und Frotscher, 2003). Sie ist für die Integration und Verarbeitung afferenter Impulse zuständig und sendet efferente Axone in die Kleinhirnerne (Bähr und Frotscher, 2003). Das Kleinhirnmark (Corpus medullare cerebelli) enthält Nervenfasern sowie in jeder Hemisphäre vier Kleinhirnerne, die die cerebellären Efferenzen entsenden (Bähr und Frotscher, 2003). Die vier Kleinhirnerne umfassen Nucleus fastigii, Nucleus globosus, Nucleus emboliformis und Nucleus

dentatus (Abbildung 3a) (Bähr und Frotscher, 2003): Der Nucleus fastigii liegt ganz medial im Dach des IV. Ventrikels (Bähr und Frotscher, 2003). Etwas lateral davon finden sich zwei kleinere Kerngebiete, der Nucleus globosus sowie der Nucleus emboliformis. Der größte Kleinhirnkern, der Nucleus dentatus, liegt lateral in der Kleinhirnhemisphäre (Zilles und Rehkämper, 1998; Bähr und Frotscher, 2003).

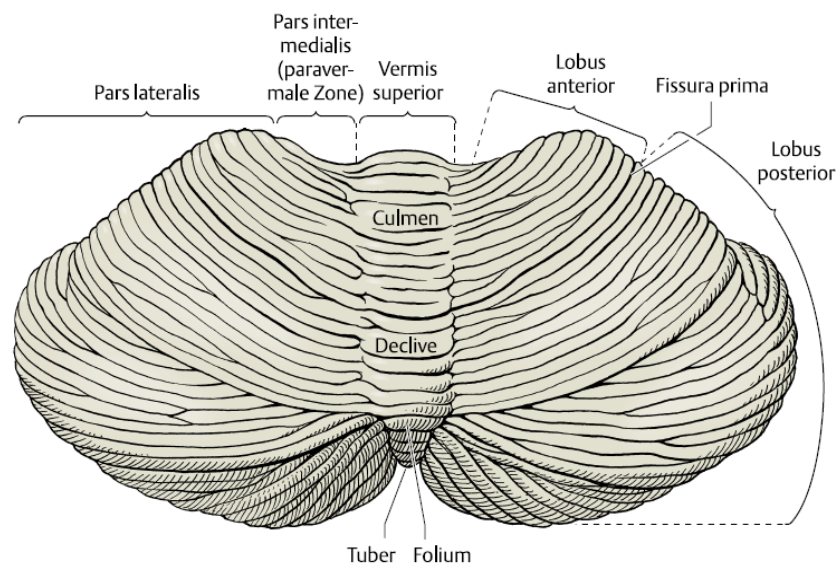


Abbildung 1. Kleinhirn, Ansicht von dorsal. Linke Seite: Gliederung in Vermis, Pars intermedialis und Pars lateralis. Rechte Seite: Gliederung in Lobus anterior und Lobus posterior, die durch die Fissura prima voneinander getrennt werden. Quelle: Bähr und Frotscher, 2003.

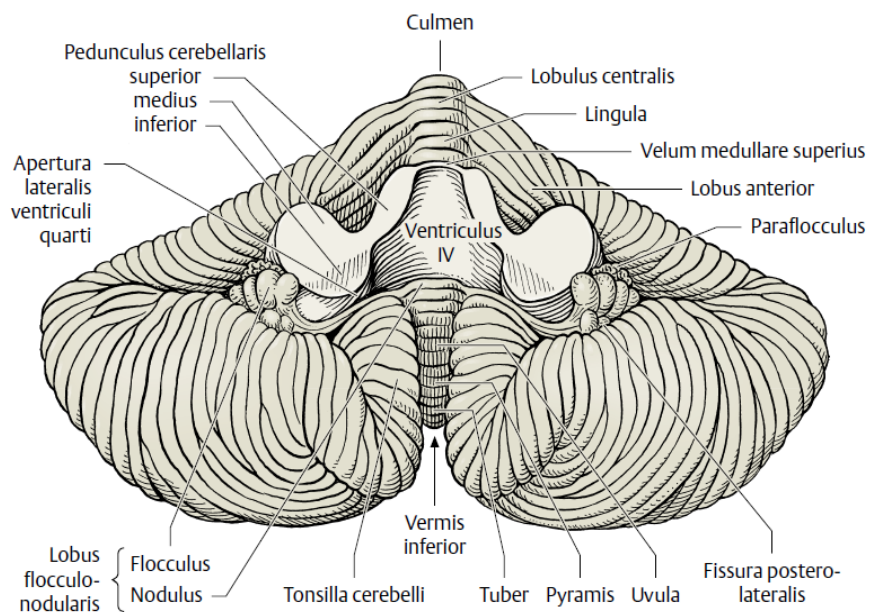


Abbildung 2. Kleinhirn, Ansicht von ventral. Quelle: Bähr und Frotscher, 2003.

Das Cerebellum lässt sich anatomisch durch zwei Furchen, Fissura prima (Abbildung 1) und Fissura posterolateralis (Abbildung 2), in drei Hauptlappen einteilen: Lobus cerebellaris anterior, Lobus cerebellaris posterior (Abbildung 1) und Lobus flocculonodularis (Abbildung 2) (Bähr und Frotscher, 2003).

Entsprechend der Projektion der Kleinhirnrinde auf die Kleinhirnrinde erfolgt eine Einteilung des Kleinhirns in drei Längszonen, eine mediale Zone (Vermis) mit Verbindungen zum Nucleus fastigii, eine paramediane Zone (Pars intermedialis) mit Verbindungen zum Nucleus emboliformis und globosus und eine laterale Zone (Pars lateralis) mit Verbindungen zum Nucleus dentatus (Abbildung 1) (Zilles und Rehkämper, 1998).

Funktionell und klinisch von Bedeutung ist die Gliederung in drei verschiedene Kleinhirnanteile nach der Phylogenese und der Herkunft der Afferenzen des Kleinhirns: Vestibulo-, Spino- und Cerebrocerebellum (Tabelle 3) (Bähr und Frotscher, 2003).

Das Vestibulocerebellum ist der entwicklungsgeschichtlich älteste Kleinhirnabschnitt (Urkleinhirn) und besteht aus Nodus und Flocculus (Lobus flocculonodularis) (Bähr und Frotscher, 2003). Seine Afferenzen stammen vorwiegend aus den Vestibulariskernen. Die Efferenzen ziehen zum Nucleus fastigii; diese projizieren auf die Vestibulariskerne zurück, sowie zum Nucleus oculomotorius, Nucleus trochlearis und Nucleus abducentis (Bähr und Frotscher, 2003). Es dient somit der Gleichgewichtsregulation und der Feinabstimmung der Augenmotorik (Bähr und Frotscher, 2003).

Das Spinocerebellum entspricht dem Altkleinhirn und umfasst den Hauptteil des Vermis und die paramediane Zone (=paravermale Zone) (Bähr und Frotscher, 2003). Es erhält vor allem propriozeptive Impulse vom Rückenmark (Tractus spinocerebellaris) und ist für einen reibungslosen Ablauf von Stand und Gang zuständig (Bähr und Frotscher, 2003). Die paramediane Zone projiziert zum Nucleus emboliformis und globosus, der Vermis zum Nucleus fastigii (Zilles und Rehkämper, 1998). Die Efferenzen dieser Kerne gelangen zum Nucleus ruber sowie zur Formatio reticularis und nehmen über die spinale Projektion Einfluss auf die spinalen Motoneurone (Bähr und Frotscher, 2003). Teile der Efferenzen des Nucleus emboliformis und globosus ziehen über den Thalamus zum motorischen Kortex und nehmen damit auch Einfluss auf die willkürliche Zielmotorik, vor allem der proximalen Extremitäten- und Rumpfmuskulatur (Bähr und Frotscher, 2003).

Das Cerebrocerebellum besteht aus den beiden Kleinhirnhemisphären (Pars lateralis cerebelli) und ist der phylogenetisch jüngste Abschnitt (Bähr und Frotscher, 2003). Es erhält seine Afferenzen vom Großhirn über die pontinen Kerne und projiziert über den Nucleus dentatus auf den Thalamus sowie zum Nucleus ruber der Gegenseite (Bähr und Frotscher, 2003). Damit ist es an der Bewegungsplanung beteiligt und sorgt für die zielsichere Durchführung aller hoch differenzierten Bewegungen (Zilles und Rehkämper, 1998; Bähr und Frotscher, 2003). Die funktionelle Gliederung des Kleinhirns und die Ausfallsymptome sind in der Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3. Funktionelle Gliederung des Kleinhirns und die Ausfallsymptome.

Gliederung nach den Afferenzen (Phylogenese)	Anatomische Zuordnung		Efferenzen	Ausfallsymptome
Vestibulocerebellum (Archicerebellum: Urkleinhirn)	Nodus und Flocculus (Lobus flocculonodularis)	mediale Zone	Nucleus fastigii	Gleichgewichtsstörungen, Rumpfataxie, okulomotorische Störungen (Nystagmus)
Spinocerebellum (Paleocerebellum: Altkleinhirn)	Kleinhirnwurm			
	paramediane Zone		Nucleus emboliformis und globus	Stand- und Gangataxie
Cerebrocerebellum = Pontocerebellum (Neocerebellum: Neukleinhirn)	laterale Zone		Nucleus dentatus	Extremitätenataxie (Dysmetrie, Dysdiadochokinese, Intentionstremor), Dysarthrie

1.3.2. Cerebro-cerebelläre Verbindungen

Das Kleinhirn ist wichtig für die motorischen Kontrollfunktionen. Es ermöglicht eine fein abgestimmte, präzise Ausführung aller zielmotorischen Aktivitäten und sorgt für die Gleichgewichtserhaltung und Kontrolle des Muskeltonus (Zilles und Rehkämper, 1998; Bähr und Frotscher, 2003). Außerdem ist es an zahlreichen kognitiven und affektiven Funktionen beteiligt. Es besitzt vor allem für motorische Lernvorgänge und das motorische Gedächtnis eine herausragende Bedeutung (Schmahmann und Sherman, 1997; Bähr und Frotscher, 2003; Schmahmann und Pandya, 2008). Dies wird durch

Regelkreise und komplizierte Rückkopplungsmechanismen zwischen Cerebellum und praktisch allen Bereichen des Neocortex ermöglicht (Zilles und Rehkämper, 1998; Bähr und Frotscher, 2003; Dum und Strick, 2003; Manto, 2006; Schmahmann und Pandya, 2008). Eine Störung dieser cerebro-cerebellären Verbindungen führt zu ataktischen Störungen und verschiedenen Mustern von neurokognitiven Defiziten (Schmahmann und Sherman, 1997; Zilles und Rehkämper, 1998; Schmahmann und Pandya, 2008).

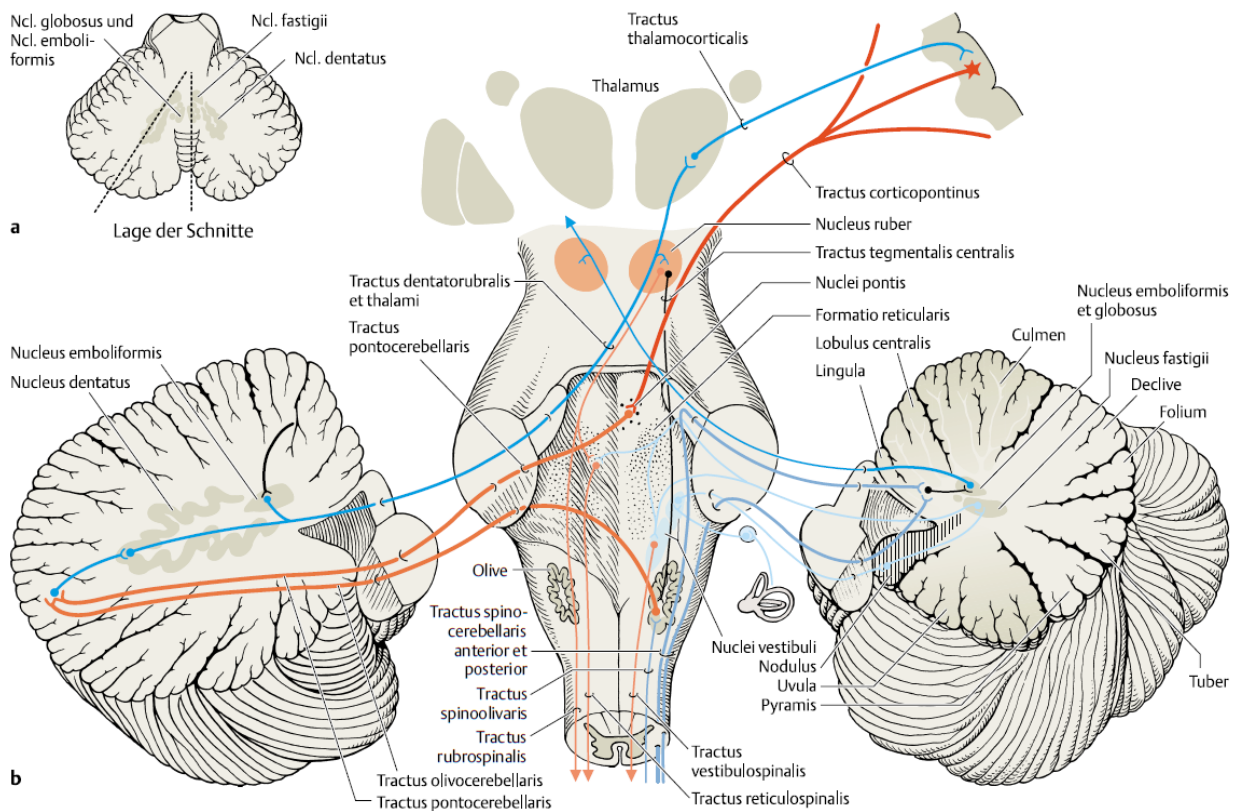


Abbildung 3. Afferente und efferente Verbindungen des Kleinhirns. a. Vier Kleinhirnrkerne und Lage der Schnitte für b; b. Links: Efferente Verbindung zum Cerebrum, zieht durch den oberen Kleinhirnschenkel über den Thalamus (blau). Afferente Verbindung vom Cerebrum, verläuft über den Pons durch den mittleren Kleinhirnschenkel zum Cerebellum (rot). Rechts: Afferente und efferente Verbindungen des Nucleus emboliformis und globosus (blau), des Nucleus fastigii (hellblau) mit Nucleus ruber, Formatio reticularis, Vestibulariskernen und Rückenmark. Quelle: Bähr und Frotscher, 2003.

Die außen gelegene Kleinhirnrinde erhält Afferenzen aus der Großhirnrinde, aus dem Rückenmark, aus den Vestibulariskernen und aus dem inferioren Olivensystem und projiziert zu den Kleinhirnkernen, die sich im Kleinhirnmantel befinden (Abbildung 3.). Die Axone der Kleinhirnrinde bilden efferente Bahnen, die das Cerebellum über den oberen

und unteren Kleinhirnschenkel verlassen (Zilles und Rehkämper, 1998). Der Nucleus fastigii projiziert über den unteren Kleinhirnschenkel, Pedunculus cerebellaris inferior (PCI), den Nucleus vestibularis sowie die Formatio reticularis (Abbildung 3) (Zilles und Rehkämper, 1998). Der PCI beinhaltet die afferenten und efferenten Fasern des vestibulozerebellären Regelkreises (Bähr und Frotscher, 2003). Die Efferenzen des Nucleus emboliformis und globosus ziehen über den oberen Kleinhirnschenkel, Pedunculus cerebellaris superior (PCS), zum Nucleus ruber, zur Formatio reticularis und zum Thalamus (Abbildung 3) (Bähr und Frotscher, 2003). Der Nucleus dentatus sendet seine Efferenzen über den PCS zum Thalamus und Nucleus ruber sowie über den PCI zur Olive (Abbildung 3) (Bähr und Frotscher, 2003). Die afferenten und efferenten Verbindungen des Kleinhirns und deren Verteilung auf die drei Kleinhirnstiele sind in der Tabelle 4 zusammengefasst (Bähr und Frotscher, 2003; Schiebler und Korf, 2007).

Tabelle 4. Kleinhirnstiele und ihre afferenten und efferenten Bahnen. Modifiziert nach Schiebler und Korf, 2007.

Kleinhirnstiele	Afferenzen	Efferenzen
Pedunculus cerebellaris superior	Tractus spinocerebellaris anterior	Tractus cerebellothalamicus Tractus cerebellorubralis
Pedunculus cerebellaris medius	Tractus pontocerebellaris	Keine
Pedunculus cerebellaris inferior	Tractus vestibulocerebellaris Tractus olivocerebellaris Tractus spinocerebellaris posterior Tractus reticulocerebellaris	Tractus fastigiobulbaris Tractus cerebelloreticularis Tractus cerebelloolivaris

Die cerebro-cerebelläre Verbindung repräsentiert eine der größten Nervenbahnen im ZNS (Apps und Watson, 2013). Sie ist ein großer Regelkreis, der von der Großhirnrinde über Pons zum Kleinhirn (cerebro-ponto-cerebelläre Bahn) und von dort aus über den Thalamus zurück zum Kortex (cerebello-thalamo-cerebrale Bahn) verläuft (Abbildung 4) (Bähr und Frotscher, 2003; Ramnani, 2006).

Die cerebrale Projektion zum Cerebellum, die von allen Großhirnlappen, besonders aber vom frontalen Kortex stammt, wird durch die Capsula interna, Crus cerebri im Mittelhirn und den Pons im Hirnstamm geleitet (Bähr und Frotscher, 2003; Ramnani, 2006; Schiebler und Korf, 2007). Nach Verschaltung in den Nuclei pontis ziehen die

Fasern nach kontralateral über den Pedunculus cerebellaris medius (PCM), der ausschließlich diese Afferenzen enthält, in das Cerebellum (Zilles und Rehkämper, 1998; Bähr und Frotscher, 2003). Als die größte efferente Bahn projiziert das Kleinhirn über den Thalamus zum Großhirn (Zilles und Rehkämper, 1998). Sie entspringt überwiegend aus dem Nucleus dentatus sowie dem Nucleus emboliformis und globosus und zieht als Tractus cerebellothalamicus über den Pedunculus cerebellaris superior (PCS) zum Thalamus, vor allem dem Nucleus ventralis lateralis, und dann zum Motorkortex (Zilles und Rehkämper, 1998; Bähr und frotscher, 2003). Große Anteile der Bahn kreuzen dabei im Zwischenhirn zur kontralateralen Seite (Zilles und Rehkämper, 1998; Middleton und Strick, 2001). Aufsteigende Fasern aus der Formatio reticularis ziehen ebenfalls zum Nucleus ventralis lateralis des Thalamus (Zilles und Rehkämper, 1998). Der Nucleus ventralis lateralis ist auch Teil der kortiko-striato-pallido-thalamo-kortikalen Basalgaglienschleife des extrapyramidalen Systems. Dadurch besitzt das Kleinhirn über die Verbindung mit dem Nucleus ventralis lateralis Einfluss auf die extrapyramidale Motorik (Zilles und Rehkämper, 1998).

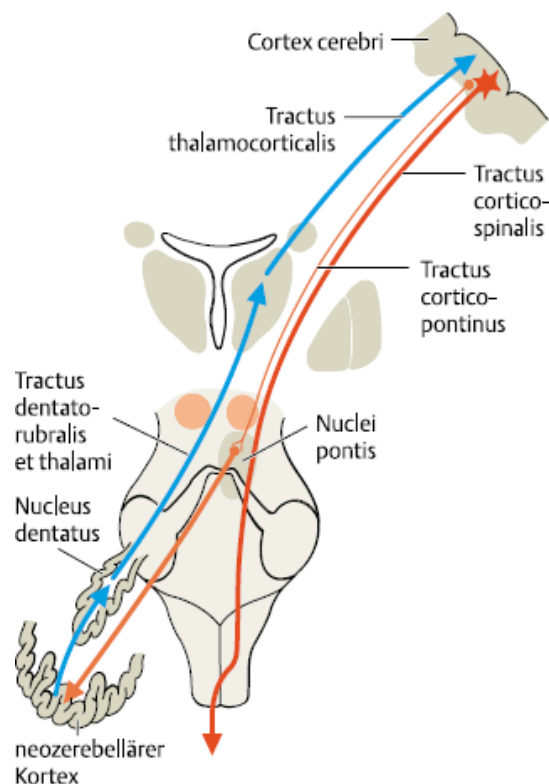


Abbildung 4. Cerebro-cerebellärer Regelkreis. Hellrot: cerebro-ponto-cerebelläre (CPC) Bahn; Blau: cerebello-thalamo-cerebrale (CTC) Bahn. Quelle: Bähr und Frotscher, 2003.

1.4. Ziel der Arbeit und Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit sind die Identifizierung und ein besseres Verständnis für das neuroanatomische Substrat der kausalen Pathomechanismen der neurologisch-motorischen Langzeitdefizite nach der Behandlung eines Tumors der hinteren Schädelgrube im Kindes- und Jugendalter. Dies soll dazu beitragen, die relevanten anatomischen Strukturen besser zu identifizieren und bei der Operation besser schonen zu können und damit die assoziierten Spätfolgen zu reduzieren.

In Kenntnis der Bedeutung der Ataxie und der reziproken cerebro-cerebellären Verbindungen bei dieser Patientenpopulation soll in dieser Arbeit die Hypothese überprüft werden, dass der Schweregrad der Ataxie nach der Behandlung der Tumoren der hinteren Schädelgrube mit strukturellen Veränderungen der CPC- und CTC-Bahn im Zusammenhang steht.

Dabei stellen sich folgende Fragen, die durch die vorliegende Arbeit beantwortet werden sollen:

1. Können durch DTI-Traktographie die CPC- und CTC-Bahnen bei gesunden Kindern und bei pädiatrischen Patienten nach der Therapie von Tumoren im Bereich der hinteren Schädelgrube dargestellt werden?
2. Zeigen sich Unterschiede der dargestellten CPC- und CTC-Bahnen zwischen gesunden Kindern und den Patienten?
3. Besteht eine Korrelation der DTI-Traktographiedaten der CPC- und CTC-Bahnen mit der klinischen Ausprägung der Ataxie bei den untersuchten Patienten?

Dazu wurden die CPC- und CTC-Bahn bei Patienten nach Behandlung von Tumoren der hinteren Schädelgrube im Kindes- und Jugendalter und bei gesunden Probanden mittels DTI-Traktographie dargestellt und die Gruppenunterschiede der DTI-Traktographiedaten untersucht. Nachfolgend wurde eine Analyse von möglichen Zusammenhängen zwischen den DTI-Traktographiedaten und der klinisch evaluierten Ataxie durchgeführt.

2. Patienten und Methodik

2.1. Theoretische Grundlagen

Die DTI (*Diffusion Tensor Imaging*)-Traktographie ist derzeit das einzige nicht-invasive Verfahren zur Visualisierung der Nervenfaserbündel im menschlichen Nervensystem in vivo. Dabei erfolgt die Rekonstruktion des anatomischen Verlaufs der Faserbahnen aus Messdaten der Diffusions-Tensor-Bildgebung (*Diffusion Tensor Imaging*, DTI) mit Hilfe von speziellen Traktographie-Algorithmen. Die Grundlage dafür ist die anisotrope Diffusion im Hirngewebe. Dies entspricht der Orientierung der Nervenfasern und kann mittels diffusionsgewichteter Magnetresonanz-Bildgebung (*Diffusion Weighted Imaging*, DWI) gemessen werden (Mori et al., 1999). In den folgenden Abschnitten werden die Grundlagen der in dieser Arbeit verwendeten DTI-Traktographie vorgestellt.

2.1.1. Diffusion und diffusionsgewichtete Bildgebung

Als Diffusion oder auch Brownsche Bewegung wird die konstante und spontane Bewegung der Atome und Moleküle einer Flüssigkeit oder eines Gases aufgrund ihrer thermischen Energie bezeichnet (Einstein, 1905; Mukherjee et al., 2008; Backens, 2015). Dabei gibt es keine Vorzugsrichtungen; die Diffusion erfolgt zufällig und gleichmäßig in alle Raumrichtungen (Einstein, 1905; Backens, 2015). Dies wird als Isotropie bezeichnet (Beaulieu, 2002). Die Stärke der Diffusion wird durch den Diffusionskoeffizienten D berechnet (Einstein, 1905; Backens, 2015). Der Diffusionskoeffizient D lässt sich aus der Diffusionsstrecke in einer bestimmten Zeit ermitteln und hat die Dimension mm^2/s (Backens, 2015).

Im Hirngewebe ist die Diffusion der Wassermoleküle durch die axonale Struktur der Nervenfasern behindert, so dass sie nicht in alle Richtungen gleich stark stattfindet (Anisotropie der Diffusion) (Beaulieu und Allen, 1994a; Beaulieu, 2002; Mukherjee et al., 2008). Die Diffusion erfolgt hauptsächlich entlang der Nervenfasern und ist quer zur axonalen Richtung stark eingeschränkt (Chenevert et al., 1990; Moseley et al., 1990; Beaulieu, 2002). Dieses strukturabhängige Diffusionsverhalten der Wassermoleküle im biologischen Gewebe, insbesondere im ZNS, kann mittels der Magnetresonanztomographie (MRT) gemessen und bildlich dargestellt werden (Le

Bihan et al., 1986; Le Bihan et al., 1992). Diese Art von Bildgebung wird diffusionsgewichtete Bildgebung (*Diffusion Weighted Imaging*, DWI) genannt. Dabei wird die Intensität des Magnetresonanzsignals von der Diffusionsgeschwindigkeit abhängig gemacht, indem eine spezielle Abfolge von Magnetfeldgradienten angewendet wird (Abbildung 5) (Stejskal und Tanner, 1965; Mukherjee et al., 2008). Die technische Grundlage der DWI ähnelt der T2-gewichteten Sequenz (Mukherjee et al., 2008; Backens, 2015). Zusätzlich werden zwei gleich starke Magnetfeldgradienten vor und nach dem 180°-Hochfrequenzpuls geschaltet (Abbildung 5) (Stejskal und Tanner, 1965; Mukherjee et al., 2008; Backens, 2015). Der erste Gradient führt zur Dephasierung des Protonenspins (Kukuk et al., 2017). Durch den zweiten Gradientenpuls in entgegengesetzter Richtung werden die Protonenspins wieder rephasiert (Backens, 2015; Kukuk et al., 2017). Bei einer vollständigen Rephasierung wird keine Signalveränderung gemessen. Kommt es zwischen den beiden Gradienten durch Diffusion zu einer Ortsänderung der Spins, können sie nicht vollständig rephasiert werden und es kommt zu einem Signalabfall (Mukherjee et al., 2008; Kukuk et al., 2017).

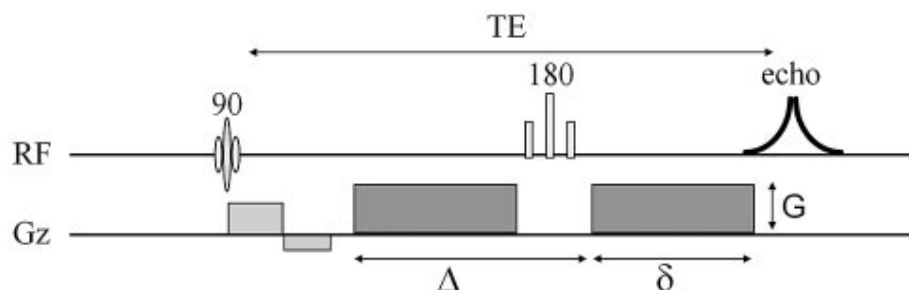


Abbildung 5. Diffusionsgewichtete Spinechosequenz. 2 Gradientenpulse (dunkelgrau) werden vor und nach dem 180°-Hochfrequenzpuls geschaltet. *RF*: Radiofrequenzpuls; *Gz*: Gradientenpuls; *TE*: Echozeit (*Time to Echo*). Amplitude *G*, Dauer δ und Abstand Δ der Diffusionsgradienten werden im Diffusionswichtungsfaktor *b* zusammengefasst. Quelle: Mukherjee et al., 2008.

Die Stärke der Signalabschwächung *A* (*Attenuation*) hängt dabei vom Diffusionskoeffizienten *D* des Gewebes und dem „b-Wert“ ab (Le Bihan et al., 2001):

$$A = \exp(-bD)$$

Der b-Wert repräsentiert die Stärke der Diffusionsgewichtung, die durch Amplitude (*G*), Dauer (δ) und Abstand (Δ) des verwendeten Gradientenpulses bestimmt wird, und hat

die Einheit s/mm^2 (Backens, 2015). Je stärker die Diffusion und je höher die Diffusionsgewichtung ist, umso stärker ist die Signalabschwächung und umso dunkler der Bildpunkt (hypointens). Die Bereiche mit eingeschränkter Diffusion stellen sich dagegen hell (hyperintens) dar. Da die Wassermoleküle entlang der Nervenfasern mit höherer Geschwindigkeit diffundieren als senkrecht zu ihnen, fällt die Intensität des Magnetresonanzsignals entlang von Nervenfaserbündeln stärker ab als in anderen Gewebereichen (Chenevert et al., 1990; Moseley et al., 1990; Beaulieu und Allen, 1994a).

Die Signalintensität der DWI ist technisch der T2-Wichtung überlagert. Dadurch kann es sich bei einer Hyperintensität im DWI-Bild doch nicht um eine eingeschränkte Diffusion, sondern eventuell um eine verlängerte T2-Zeit handeln (Mukherjee et al., 2008; Backens, 2015). Um dies unterscheiden zu können, wird zusätzlich zum DWI-Bild ein ADC (*Apparent Diffusion Coefficient*)-Bild erzeugt und verglichen, in dem nur der Diffusionskoeffizient, hier als ADC bezeichnet, selbst die Signalintensität bestimmt (Backens, 2015). Da im lebenden Gewebe die Diffusion untrennbar von anderen molekularen Bewegungsmechanismen überlagert ist, wie z.B. von aktivem Transport, Fluss entlang der Druckgradienten und Permeabilität der Zellmembran, wird der Diffusionskoeffizient D in der klinischen DWI als „scheinbarer“ Diffusionskoeffizient (*Apparent Diffusion Coefficient*, ADC) bezeichnet (Mukherjee et al., 2008; Backens 2015). Im Gegensatz zum DWI-Bild erscheint eine Diffusionseinschränkung im ADC-Bild hypointens und Bereiche mit schneller Diffusion zeigen sich hyperintens (Backens, 2015). Für die Berechnung eines ADC-Bildes sind mindestens zwei Messungen mit unterschiedlich starken b -Werten bei sonst gleichen Messparametern erforderlich (Backens, 2015). Für die Diffusionsbildgebung des Gehirns werden meist b -Werte von 0 und $1000 \text{ s}/\text{mm}^2$ verwendet (Mukherjee et al., 2008; Backens, 2015; Kukuk et al., 2017). So kann durch Untersuchung der relativen Signalintensität die Stärke der Diffusion isoliert und der Diffusionskoeffizient, d.h. ADC berechnet werden (Mukherjee et al., 2008; Backens, 2015).

Für die DWI wird die Diffusion für jedes Bildelement (Voxel) gemessen und der isotrope Anteil der Diffusion ausgewertet und dargestellt (Mukherjee et al., 2008; Backens, 2015). Da bei der isotropen Diffusion das Diffusionsmaß in alle Raumrichtungen gleich ist, kann der Diffusionsvorgang durch die eindimensionale Skala, den ADC, beschrieben und quantifiziert werden (Mukherjee et al., 2008; Backens, 2015).

Mit der DWI können lokale Veränderungen der Wasserdiffusion durch pathologische Prozesse im Gehirn, z.B. Ischämie, Entzündung oder Neoplasien, kontrastreich nachgewiesen werden (Bammer, 2003; Backens, 2015). Insbesondere in der Schlaganfalldiagnostik ist die DWI von großer Bedeutung und findet ihre Hauptanwendung in der klinischen Routine (Le Bihan et al., 2001; Backens, 2015). Die Einschränkung der DWI-Bildgebung ist, dass sie nicht die Anisotropie der Diffusion, d.h. nicht die Richtungsabhängigkeit der Diffusion erfasst.

2.1.2. Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI)

Bei der Diffusions-Tensor-Bildgebung (*Diffusion Tensor Imaging*, DTI) wird zusätzlich die Anisotropie der Diffusion erfasst. Dadurch kann die räumliche Anordnung der Nervenfaserverbindungen bestimmt werden. Das Prinzip beruht darauf, dass die Diffusion der Wassermoleküle im menschlichen Gehirn hochgradig anisotrop ist und bestimmte Vorzugsrichtungen aufweist, die den axonalen Verlauf der Nervenfasern widerspiegeln (Basser et al., 1994b; Pierpaoli et al., 1996; Beaulieu, 2002).

Der Vorgang der anisotropen Diffusion kann nicht mehr durch eine eindimensionale Skala beschrieben werden, sondern es ist ein mathematisches Modell notwendig, das die Richtungsabhängigkeit des Diffusionskoeffizienten im dreidimensionalen Raum beschreibt (Le Bihan et al., 2001; Backens, 2015). Basser et al. führten den Diffusionstensor ein, eine mathematische Beschreibung für anisotrope Diffusion in einem dreidimensionalen Bildelement, Voxel, und entwickelten damit die DTI (Basser et al., 1994a).

Der Diffusionstensor \underline{D} ist konkret eine symmetrische 3x3-Matrix und wird durch folgende Formel beschrieben (Basser et al., 1994a; LeBihan et al., 2001):

$$\underline{D} = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix}$$

Dabei geben die diagonalen Elemente der Matrix (D_{xx} , D_{yy} , D_{zz}) jeweils den Diffusionskoeffizienten in drei Richtungen (X, Y, Z) an (Le Bihan et al., 2001). Die nicht-diagonalen Elemente der Matrix zeigen die Korrelation der Diffusion zwischen den

zueinander senkrechten Richtungen an (Le Bihan et al., 2001). Da die Tensormatrix symmetrisch ist, sind jeweils zwei nicht-diagonale Elemente oberhalb und unterhalb der Diagonale gleich („konjugierte Symmetrie“), z.B. D_{xy} ist gleich D_{yx} (Mukherjee et al., 2008). Demzufolge sind sechs Diffusionskoeffizienten in einer Tensormatrix zu bestimmen (Le Bihan et al., 2001). Es werden mindestens sechs Diffusionsgradientenrichtungen benötigt, um den Diffusionstensor \underline{D} berechnen zu können (Mukherjee et al., 2008). Je mehr Diffusionsrichtungen gemessen werden, desto zuverlässiger sind die berechneten Diffusions-Tensorparameter, was aber mit einer verlängerten Aufnahmezeit verbunden ist (Le Bihan et al., 2001).

Die Signalabschwächung A ergibt sich dann durch folgende Formel (Le Bihan et al., 2001):

$$A = \exp(-b_{xx}D_{xx}-b_{yy}D_{yy}-b_{zz}D_{zz}-2b_{xy}D_{xy}-2b_{xz}D_{xz}-2b_{yz}D_{yz})$$

Zur Veranschaulichung kann der Diffusionstensor als ein Ellipsoid dargestellt werden (Basser et al., 1994b) (Abbildung 6).

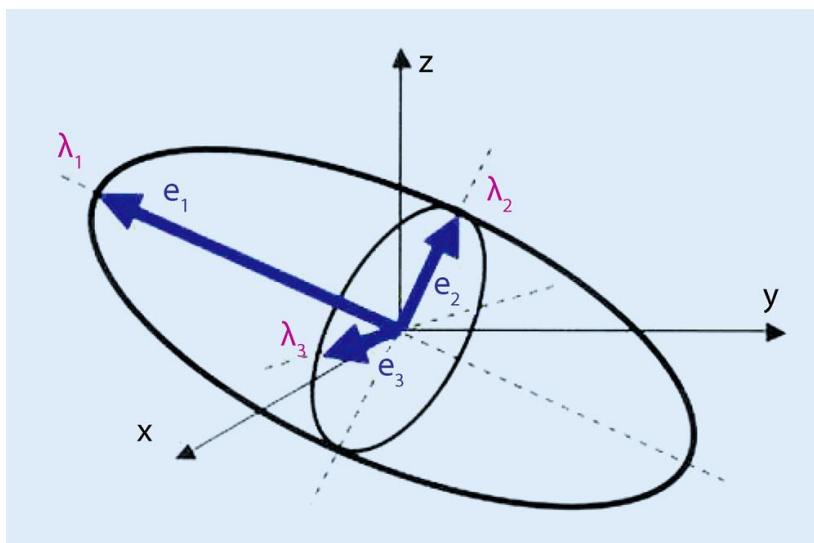
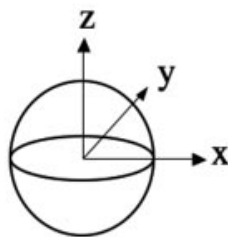


Abbildung 6. Diffusionsellipsoid. x , y , z : drei Raumrichtungen. Die drei Eigenvektoren e_1 , e_2 und e_3 entsprechen der Diffusionsrichtung. Die Eigenwerte λ_1 , λ_2 und λ_3 bestimmen die Länge der jeweiligen Eigenvektoren, entsprechend der Diffusionsstärke. Quelle: Backens, 2015.

Das Diffusionsellipsoid ist durch die drei zueinander senkrecht stehenden Hauptachsen definiert, dessen Ausmaß, Form und Richtung den Diffusionsraum der Wassermoleküle beschreiben (Basser et al., 1994b; Backens, 2015). Dabei bilden die drei Eigenvektoren e_1 , e_2 und e_3 die Richtung der Hauptachsen entsprechend der Diffusionsrichtung. Die

Länge der Hauptachsen wird durch die jeweiligen Eigenwerte λ_1 , λ_2 und λ_3 bestimmt, was die Stärke der Diffusion in Richtung ihrer entsprechenden Eigenvektoren beschreibt (Basser et al., 1994b; Basser und Pierpaoli, 1996). Die längste, mittlere und kürzeste Hauptachse werden als Eigenvektoren e_1 , e_2 und e_3 bezeichnet (Backens, 2015). Die Richtung des längsten Eigenvektors e_1 mit dem größten Eigenwert λ_1 entspricht der Richtung der maximalen Diffusion und wird als die Hauptdiffusionsrichtung angenommen (Basser et al., 1994b). Aus dieser Hauptdiffusionsrichtung lässt sich der Verlauf der Nervenfasern bestimmen (Basser et al., 1994b). Bei der isotropen Diffusion sind die drei Eigenwerte λ_1 , λ_2 , λ_3 alle gleich und das Ellipsoid nimmt die Form einer Kugel an (Abbildung 7). Mit zunehmender Anisotropie werden die Differenzen der Eigenwerte λ_1 , λ_2 , λ_3 größer, so dass das Ellipsoid sich zunehmend länglicher darstellt (Backens, 2015).



$$\begin{bmatrix} D & 0 & 0 \\ 0 & D & 0 \\ 0 & 0 & D \end{bmatrix}$$

Abbildung 7. Diffusionsellipsoid und der Diffusionstensor bei der isotropen Diffusion. Quelle: Mukherjee et al., 2008.

Aus den drei Eigenwerten können verschiedene Parameter für die Diffusion bestimmt werden (Le Bihan et al., 2001). Der am häufigsten verwendete Vergleichsparameter zur Analyse der DTI ist die fraktionelle Anisotropie (FA) (Mukherjee et al., 2008). Die FA beschreibt die anisotrope Fraktion des totalen Maßes des Diffusionstensors, d.h. das Ausmaß der Gerichtetheit der Diffusion (Basser, 1995; Backens, 2015). Sie wird als ein Maß für die Integrität der Nervenfasern betrachtet (Reith, 2015). Die FA lässt sich aus der Standardabweichung der drei Eigenwerte oder aus den Differenzen zwischen den Eigenwerten berechnen und wird durch folgende Formel beschrieben (Mukherjee et al., 2008; Backens, 2015):

$$FA = \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_3 - \lambda_1)^2}}{\sqrt{2(\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2)}}$$

Die FA ist ein skalarisches Maß für die Anisotropie der Diffusion und kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen (Pierpaoli und Basser, 1996; Backens, 2015). Bei einer vollständig isotropen Diffusion ist die FA 0. Der FA-Wert von 1 wird bei vollständiger Anisotropie mit $\lambda_1 \gg \lambda_2 = \lambda_3$ erreicht (Basser, 1995). Im ZNS liegen die maximalen FA-Werte um 0,8-0,9 in stark gerichteter weißer Substanz, beispielsweise in der Pyramidenbahn und dem Corpus callosum (Pierpaoli et al., 1996; Le Bihan et al., 2001). In der grauen Substanz werden niedrige Werte um ca. 0,1 gemessen (Pierpaoli et al., 1996; LeBihan et al., 2001).

Die weiteren Diffusionsparameter, die in der Analyse der DTI verwendet werden, sind mittlere Diffusivität (MD), axiale Diffusivität (AD) und radiale Diffusivität (RD) (Basser, 1995; Song et al., 2002). Die MD ist der Mittelwert der drei Eigenwerten und stellt die durchschnittliche Diffusivität des Wassers in einem Voxel dar (Mukherjee et al., 2008). Die AD entspricht dem größten Eigenwert λ_1 , der die Diffusion parallel zu den axonalen Fasern beschreibt (Song et al., 2002). Die RD entspricht der Diffusion senkrecht zu den axonalen Fasern und wird aus dem Mittelwert der Eigenwerte λ_2 und λ_3 berechnet (Song et al., 2002).

Die DTI-Daten können als zweidimensionale Schichtbilder visualisiert werden (Abbildung 8) (Mukherjee et al., 2008). Die FA-Karte (*FA-map*) erlaubt eine bildliche Darstellung des Grades der Anisotropie, wobei der FA-Wert als Graustufenwert abgebildet wird (je höher, desto heller) (Backens, 2015). Bei dem farbkodierten Bild wird jeder Hauptdiffusionsrichtung im einzelnen Voxel eine Farbe zugeordnet und wird mit der FA gewichtet (Backens, 2015). Dabei ist die Farbzuoordnung von Pajevic und Pierpaoli übernommen und standardisiert worden: Rot steht für einen Faserverlauf entlang der links-rechts-Achse, grün für einen Faserverlauf entlang der anterior-posterioren Achse und blau für einen Faserverlauf entlang der cranial-caudalen Achse (Pajevic und Pierpaoli, 1999). Von den Hauptachsen abweichende Verläufe werden als Mischfarben dargestellt. Da die farbkodierte Darstellung keine Aussage über Ziel und Ursprung der Diffusion auf derselben Achse machen kann, z.B. werden Verbindungen von cranial nach caudal und von caudal nach cranial gleich dargestellt, ist damit keine Differenzierung der afferenten und efferenten Fasertrakte möglich.

Im Wesentlichen lässt sich zusammenfassen, dass die DTI zwei Informationen über die Eigenschaft der Wasserdiffusion vermittelt: das Ausmaß der Anisotropie und die Hauptdiffusionsrichtung (Mori und van Zijl, 2002).

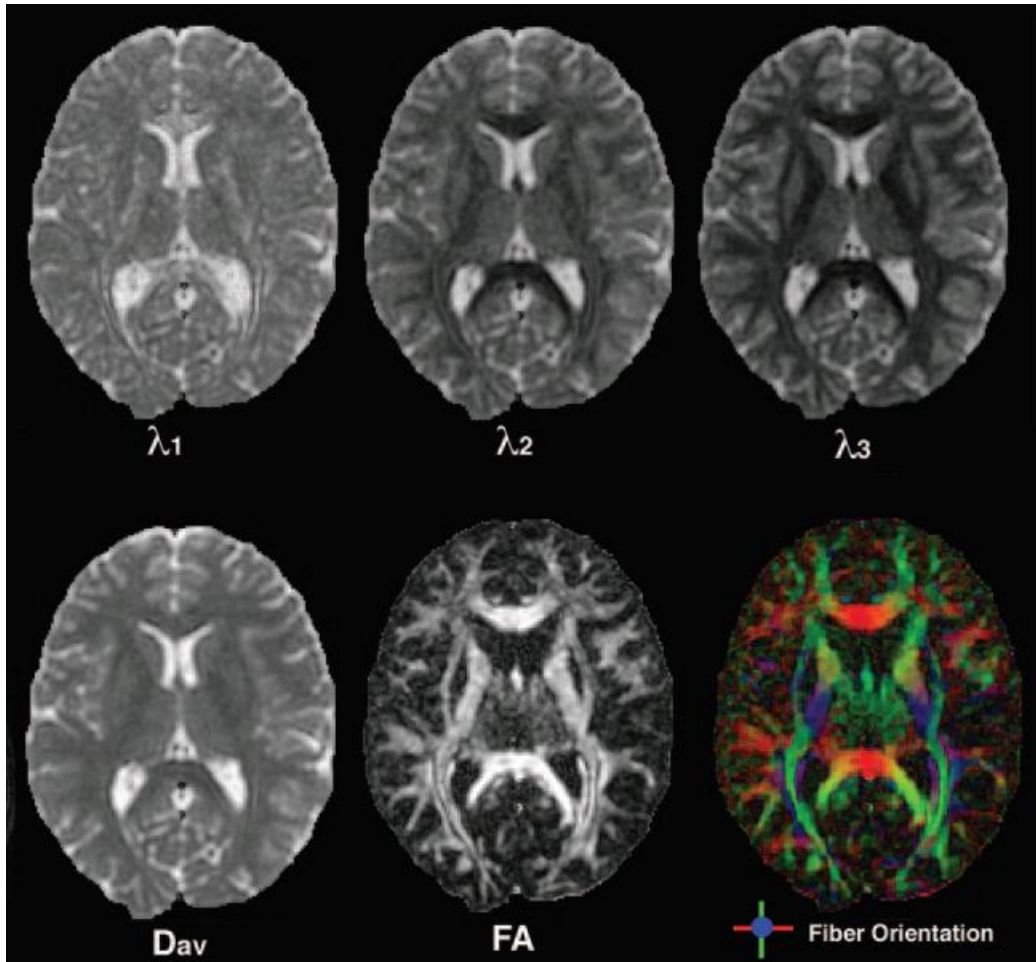


Abbildung 8. Bildliche Darstellung des Diffusionstensors. Obere Reihe: Eigenwerte λ_1 , λ_2 und λ_3 ($\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \lambda_3$) sind visualisiert mit der gleichen Intensitätsskalierung. Unten links (D_{av}): Mittlere Diffusivität. Unten Mitte: FA-Karte. Dieses Graustufenbild kodiert den Grad der Anisotropie ohne Richtungsinformation. Je größer der FA-Wert ist, umso heller wird der Grauwert dargestellt. Unten rechts: Die farbkodierte FA-Karte zeigt sowohl die Stärke der Anisotropie (Farbintensität) als auch die Diffusionsrichtung (Richtung des Hauptvektors). Faserverlauf von links-rechts: rot; anterior-posterior: grün; cranial-caudal: blau. FA: Fraktionale Anisotropie. Quelle: Mukherjee et al., 2008.

2.1.3. Traktographie (fiber tracking)

Die dreidimensionale Rekonstruktion der Nervenfaserbahnen wird als Traktographie bzw. Fiber-Tracking bezeichnet. Das allgemeine Prinzip der DTI-Traktographie ist, dass die Hauptdiffusionsrichtung in jedem Voxel mithilfe der DTI bestimmt wird und der Faserverlauf Voxel für Voxel weiterverfolgt wird (Mukherjee et al., 2008). Auf welche Weise die Faserrichtung festgelegt wird, bestimmt der zugrundeliegende Algorithmus (Backens, 2015).

Es sind mittlerweile mehrere unterschiedliche Algorithmen entwickelt worden, die grundsätzlich in zwei Gruppen eingeteilt werden können: Deterministische und probabilistische Traktographie (Mukherjee et al., 2008).

In der deterministischen Traktographie wird die Hauptdiffusionsrichtung beginnend von einem beliebig definierten Ausgangspunkt von einem Voxel zum nächsten zu einer Linie verbunden, bis die vom Untersucher definierten Abbruchkriterien erreicht sind (Mori et al., 1999; Mukherjee et al., 2008). Als Abbruchkriterien werden unter anderem ein minimaler FA-Wert, eine minimale Faserlänge oder ein maximaler Winkel der folgenden Hauptdiffusionsrichtung festgelegt (Mori und van Zijl, 2002). Der am häufigsten eingesetzte Algorithmus der deterministischen Traktographie ist der FACT (*Fiber Assignment by Continuous Tracking*)-Algorithmus (Abbildung 9) (Mori et al., 1999). Bei dem FACT-Algorithmus wird die Richtung der Faserbahn entsprechend dem Haupteigenvektor des nächsten Voxels geändert, wenn die Faserbahn den Rand des Voxels erreicht (Mori et al., 1999; Mukherjee et al., 2008). Die rekonstruierte Faserbahn wird üblicherweise in Form dreidimensionaler Linien in unterschiedlichen Farbkodierungen für die verschiedenen Richtungen, vergleichbar mit dem farbkodierten FA-Bild, dargestellt.

Anders als bei der deterministischen Traktographie, wird bei der probabilistischen Traktographie für jedes Voxel eine Wahrscheinlichkeit dafür berechnet, dass das Voxel eine bestimmte Faserbahn enthält (Mori et al., 2002). Zur Bestimmung dieser Wahrscheinlichkeitsverteilung der Faserrichtungen werden verschiedene mathematische Algorithmen angewandt. Die Darstellung der Nervenfaserbahnen erfolgt durch eine Farbkodierung, welche die prozentuale Wahrscheinlichkeit in jedem Voxel reflektiert, z.B. dunkelblau für geringe, rot für mittlere, hellgelb für hohe Wahrscheinlichkeit (Mori et al., 2002).

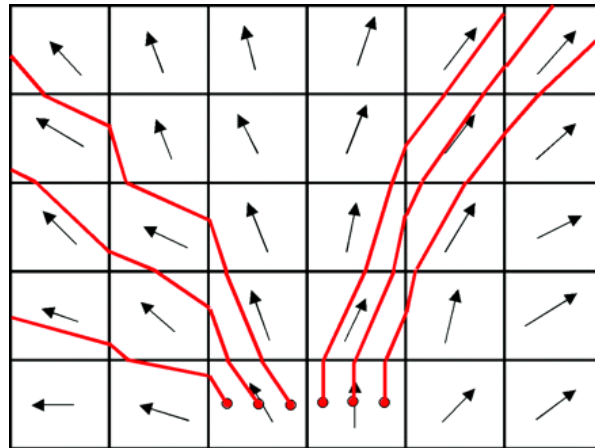


Abbildung 9. Deterministische Traktographie: FACT-Algorithmus.
Die Pfeile repräsentieren die Haupteigenvektoren in jedem Voxel.
Die generierten Faserbahnen werden als rote Linien dargestellt.
FACT: Fiber Assignment by Continuous Tracking. Quelle:
Mukherjee et al., 2008.

Die DTI-Traktographie wurde erstmalig für das Rattengehirn (Mori et al., 1999) und nachfolgend für das Menschengehirn in vivo (Conturo et al., 1999) beschrieben. Sie wird seitdem verbreitet in der neurowissenschaftlichen Forschung für die Untersuchung von neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen angewendet (Mori und van Zijl, 2002; Mukherjee et al., 2008). Klinische Anwendung fand die DTI-Traktographie vor allem in der neurochirurgischen Operationsplanung und intraoperativen Navigation zur Tumorexstirpation (Coenen et al., 2001; Kamada et al., 2003; Reith, 2015). Mit Hilfe dieser Technik können Faserverläufe innerhalb des Marklagers mit relevanter Funktion bei der Planung neurochirurgischer Eingriffe berücksichtigt werden, um diese nicht zu affektieren. Ziel ist dabei, ungewünschte neurologische Funktionsausfälle so gering wie möglich zu halten.

2.2. Probandenkollektiv

In die Studie wurden Kinder und junge Erwachsene eingeschlossen, die im Zeitraum vom Juli 1998 bis Juni 2006 im selbstständigen Arbeitsbereich pädiatrische Neurochirurgie des Virchow Klinikums der Charité Berlin aufgrund des Nachweises eines Tumors im Bereich der hinteren Schädelgrube eine Tumorresektion im Kindes- und Jugendalter erhielten. Die Patienten wurden im Rahmen der Nachsorge konsekutiv rekrutiert. Da im Rahmen der Untersuchung Langzeiteffekte untersucht werden sollten, musste die Therapie der Patienten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses seit mindestens einem Jahr beendet sein. Patienten unter 6 Jahren wurden in die Studie nicht eingeschlossen, um durch die Entwicklung verfälschte Ergebnisse zu vermeiden. Alle Patienten erhielten eine MRT-Bildgebung mit DTI-Sequenzen und eine klinische Untersuchung anhand einer Ataxie-Skala (*International Cooperative Ataxia Rating Scale*, ICARS). Es wurden insgesamt 29 Patienten gesichtet, darunter fanden sich 14 Patienten mit pilozytischem Astrozytom, 13 mit Medulloblastom und 2 mit Ependymom. Die 2 Patienten mit Ependymom wurden wegen der geringen Patientenzahl in diese Studie nicht aufgenommen, um eine möglichst homogene Patientenpopulation zu gewährleisten. Weitere Ausschlusskriterien waren eine nicht ausreichende Qualität der Datensätze oder Artefakte der MRT Untersuchung, die zu fehlerhaften Resultaten der Traktographie führen könnten (Le Bihan et al., 2006).

Aus der Patientendokumentation wurden neben den demografischen Daten der Patienten der postoperative Status und die Therapieformen vom betreuenden Pädiater erhoben. Postoperative Symptome innerhalb einer Woche nach der Operation wurden anhand des modifizierten Einstufungssystems (*modified grading system*) von Robertson et al. (2006) zur Diagnose eines möglichen CMS evaluiert. Symptome von Mutismus, Verhaltensstörung und Ataxie wurden als CMS definiert.

Als Kontrollgruppe wurden 20 alters- und geschlechtsentsprechende Kinder und Jugendliche herangezogen, die aufgrund klinischer Indikationen eine MRT Untersuchung des Kopfes bekamen, aber keine Auffälligkeiten der kranialen Strukturen oder bei neurologischen Untersuchungen zeigten.

Alle Probanden bzw. deren Erziehungsberechtigte gaben ihre schriftliche Einverständniserklärung. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin genehmigt (Ethikkommissionsnummer: EA2/099/06).

2.3. Klinische Evaluation mit ICARS

Zur Erfassung des klinischen Schweregrades einer motorischen Ataxie wurde bei allen Patienten eine klinische Untersuchung anhand des „International Cooperative Ataxia Rating Scale“ (ICARS) von einem erfahrenen Pädiater durchgeführt. Die ICARS war 1997 von der „World Federation of Neurology“ zur Entwicklung einer standardisierten Quantifizierung der cerebellären Ataxie eingeführt worden (Trouillas et al., 1997). Die ICARS erlaubt eine semiquantitative Erfassung der 19 Hauptsymptome cerebellärer Ataxie. Dabei korreliert die Höhe des erreichten Ataxie-Punktwertes (*Total Ataxia Score*, TAS) mit der Schwere der klinischen Symptome, wobei Scorewerte von 0 bis 100 erfasst werden. Die ICARS ist in 4 ungleich gewichtete Unterskalen eingeteilt, die die funktionelle Organisation des Cerebellums reflektieren sollen:

1. Stand- und Gangataxie (7 Untersuchungskriterien, 34/100 Punkte)

Qualitäten Gehfähigkeit (8 Punkte), Gehgeschwindigkeit (4 Punkte), Stehfähigkeit (6 Punkte), Fußabstand im sicheren (selbst gewählten) Stand (4 Punkte), Körperschwankungen bei geschlossenen Füßen und geöffneten Augen (4 Punkte), Körperschwankungen bei geschlossenen Füßen und geschlossenen Augen (4 Punkte) sowie in der Sitzposition (Schenkel zusammen, harter Sitz, Arme gekreuzt, 4 Punkte).

2. Extremitätenataxie (7 Untersuchungskriterien, 52/100 Punkte)

Knie-Tibia-Test (Störung des Bewegungsablaufs, Intentionstremor, 8 Punkte), Knie-Hacke-Test (Aktionstremor, 8 Punkte), Finger-Nase-Test (Störung des Bewegungsablaufs, Dysmetrie, 8 Punkte), Finger-Nase-Test (Intentionstremor, Dysmetrie, 8 Punkte), Finger-Finger-Test (Aktionstremor, Instabilität, 8 Punkte), Diadochokinese (8 Punkte), Zeichnen einer Archimedes- Spirale (4 Punkte).

3. Dysarthrie (2 Untersuchungskriterien, 8/100 Punkte)

Flüssigkeit (4 Punkte) und Klarheit (4 Punkte) der Sprache.

4. Okulomotorische Störungen (3 Untersuchungskriterien, 6/100 Punkte)

Nystagmus (3 Punkte), Blickfolgebewegungen (2 Punkte), Sakkaden (1 Punkt).

2.4. MRT-Datenakquisition und DTI-Bildgebung

Die kraniale MRT-Bildgebung erfolgte bei allen Probanden durch ein 3-Tesla MRT-Gerät (Modell Signa Excite, Hersteller GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin, USA) mit einer 8-Kanal-Kopfspule. Für die DTI-Traktographie werden zwei verschiedene Bilddatensätze benötigt, ein DTI-Datensatz und ein 3D-Bilddatensatz. Für die DTI-Bildgebung wurde eine diffusionsgewichtete Einzelbild-Modus-Spinecho-Echo-Planar-Sequenz (*diffusion-weighted single-shot spin-echo echo-planar imaging*) verwendet.

Die Sequenzparameter wurden wie folgt gewählt: TR/TE (Repetitionszeit/Echozeit, *repetition time/echo time*) = 9.000 ms/100ms, 4 mm Schichtdicke, keine Lücken zwischen den Schichten, Matrixgröße 256 x 256, Voxelgröße 1 x 1 x 4 mm³, 25 Diffusionsrichtungen, b-Wert (2 Diffusionswichtungen): 0 und 1000 s/mm².

Für die 3D-Bilddaten wurde eine T1-gewichtete 3D-Gradienten-Echo-Sequenz (3D-FSPGR, *fast spoiled gradient echo Sequenz*) verwendet mit einer Auflösung von 1 x 1 x 1 mm³, einer TR von 2020 ms, TE von 6,1 ms, Matrixgröße 256 x 256, Sichtfeld (FOV, *field of view*) 240, Schichtdicke 1 mm, Schichtblock (*slab*) 24 cm, Scandauer 8 Minuten und 20 Sekunden. Der 3D-Datensatz wird als anatomisches Korrelat für die Bilddatenfusion des DTI-Traktographie-Softwareprogramms benötigt.

Für die hochaufgelöste Erfassung der Anatomie wurde zusätzlich eine T2-gewichtete axiale Fast-Spinecho-Sequenz (FSE, *fast spin echo*) bei allen Probanden durchgeführt mit einer Auflösung von 0,4 mm x 0,8 mm, einer Schichtdicke von 3 mm und TR/TE = 4,000 ms/100 ms.

2.5. DTI-Traktographie der CPC- und CTC-Bahnen

Die Traktographie der cerebro-ponto-cerebellären (CPC) und cerebello-thalamo-cerebralen (CTC) Bahnen erfolgte bei allen Patienten und gesunden Probanden mittels des Softwareprogramms iPlan Cranial 3.0 (Brainlab AG, München, Deutschland). Die Grundlage des verwendeten Traktographie-Verfahrens ist der FACT (*Fiber Assignment by Continuous Tracking*)-Algorithmus (Mori et al., 1999).

Die praktische Durchführung der DTI-Traktographie erfolgte in folgenden Schritten:

1. Verarbeitung der MRT-Datensätze
2. Manuelles Einzeichnen der ROI (*Region of Interest*)
3. Einstellung der Tracking-Parameter

Die einzelnen Schritte der Traktographie werden in den folgenden Kapiteln erläutert.

2.5.1. Verarbeitung der MRT-Datensätze

Zunächst wurden alle erhobenen MRT-Datensätze (anatomische Daten und DTI-Daten) der einzelnen Probanden im DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*) Format in das Tracking-Programm iPlan Cranial 3.0 importiert. Der Import beinhaltete auch die Konversion der Datensätze und die Berechnung der ADC- und FA-Bilder. Zur Weiterverarbeitung für die Traktographie wurden die anatomischen und DTI-Datensätze miteinander dreidimensional fusioniert. Dabei erfolgte eine Korrektur von Artefakten, um eine möglichst genaue Bildregistrierung zu erzielen. Dies erfolgte automatisiert durch das genannte Softwareprogramm. Die Ergebnisse wurden bei jedem Datensatz überprüft und wenn nötig vom Untersucher manuell korrigiert.

2.5.2. Wahl der ROI

Für die Traktographie wurde die *Region of Interest* (ROI) zur Festlegung des Ausgangspunktes vom Untersucher definiert. Diese fungierte als Startpunkt für die Faserrekonstruktion. Eine Möglichkeit ist die Rekonstruktion einer Bahn ausgehend von einem ROI (*single-ROI-approach*). Eine weitere Möglichkeit ist die Rekonstruktion ausgehend von zwei oder mehreren ROIs, die entlang der vermuteten Bahn definiert werden (*multi-ROI-approach*) (Mori und van Zijl, 2002).

Für die Positionierung geeigneter ROIs zur Darstellung der CPC- und CTC-Bahnen wurden anatomische Strukturen des jeweiligen Faserverlaufs ausgewählt, die auf den Bilddaten gut identifizierbar waren. Dabei handelte es sich bei der CPC-Bahn um die Capsula interna, den Pons, das Crus cerebri und den mittleren cerebellären Pedunkel (PCM). Bei der CTC-Bahn wurde der obere cerebelläre Pedunkel (PCS), das Tegmentum und der Nucleus ventrolateralis des Thalamus verwendet. Das Kleinhirn bzw. bestimmte Strukturen innerhalb des Kleinhirns konnten nicht als ROI definiert werden, da aufgrund der stattgehabten Operation eine veränderte Anatomie dieser Region vorlag. Auch die Großhirnrinde war als ROI weniger geeignet, da die kortikalen Areale, die mit dem Cerebellum in Verbindung stehen, vor allem bei pathologisch veränderten Bahnen große individuelle Unterschiede aufweisen können. Außerdem kann ein sehr großes ROI-Volumen in der grauen Substanz mit geringgradig anisotroper Diffusion zu fehlerhaften Resultaten der deterministischen Traktographie führen.

Die oben genannten Strukturen wurden jeweils als ROI markiert und die daraus rekonstruierten Faserbündel wurden auf ihren anatomischen Verlauf überprüft. Sämtliche anatomisch sinnvolle Kombinationen der gewählten ROIs wurden getestet. Die Ergebnisse der Traktographie mit unterschiedlichen Platzierungen der ROIs wurden bei allen Probanden überprüft und mit neuroanatomischen Atlanten abgeglichen. Dabei erwiesen sich Capsula interna, Pons und Tegmentum nicht als ROI geeignet, da eine scharfe Trennung der CPC- und CTC-Bahnen von den Faserverbindungen der benachbarten Strukturen erschwert war und dadurch abweichende Fasern dargestellt wurden.

In der vorliegenden Arbeit wurden zur Darstellung der Traktographen folgende anatomische Strukturen als ROI definiert (Abbildung 10 und 11):

- Für die CPC-Bahn: Pedunculus cerebellaris medius (PCM) und Crus cerebri
- Für die CTC-Bahn: Pedunculus cerebellaris superior (PCS) und
Nucleus ventrolateralis des Thalamus

Die Anwendung von jeweils zwei ROIs mit oben genannten Positionen erwies sich in dieser Studie zur selektiven Darstellung der gesuchten Faserbahnen effektiv. Dabei werden nur die Nervenfasern rekonstruiert, die durch die beiden definierten ROIs verlaufen.

Die ROI konnte in Form einer Box gesetzt werden oder vom Untersucher beliebig definiert (gezeichnet) werden. In der vorliegenden Arbeit wurden manuell definierte ROI-Formen verwendet. Dabei wurde eine festgelegte anatomische Struktur vom Untersucher mit der Computermaus in beliebiger Größe und Form dreidimensional eingezeichnet. Die Markierung der ROI erfolgte in Axial-, Sagittal- und Koronarebenen für alle Schichtbilder mit der zu untersuchenden Region. Dieser Vorgang wurde für jede ROI bei allen Probanden wiederholt. Zur besseren anatomischen Orientierung wurden die ROIs in das farbkodierte FA-Bild eingezeichnet. Das farbkodierte FA-Bild ermöglichte es, komplizierte anatomische Strukturen innerhalb des Thalamus abzugrenzen und den oberen und den mittleren Kleinhirnschenkel optimal zu identifizieren. Die Identifizierung der anatomischen Strukturen orientierte sich an früheren Untersuchungen bzw. an den dadurch entstandenen DTI-Atlanten (Wiegell et al., 2003; Wakana et al., 2004; Salamon et al., 2007; Jissendi et al., 2008; Unrath et al., 2008; Kamali et al., 2010). Das Crus cerebri ließ sich durch die kontrastreiche Erscheinung der Substantia nigra am besten im axialen Schnittbild der T2-Sequenz abgrenzen. Danach erfolgte ein Abgleich mit den korrespondierenden FA-Bildern, um eine möglichst genaue dreidimensionale Positionierung zu erreichen.

Die dreidimensionalen ROIs wurden jeweils bilateral markiert, wobei eine Symmetrie hinsichtlich Position, Größe und Form nicht gefordert war. Die Größe der ROIs variierte je nach der Anatomie der Probanden individuell. In der Patientengruppe kam zusätzlich die durch die Operation veränderte Anatomie im Bereich des Kleinhirns zum Tragen. Die korrekte Markierung der ROIs wurde evaluiert, indem die Position der ROIs und das Ergebnis der rekonstruierten Faserbahnen in allen Schnittebenen visuell überprüft wurden. In den folgenden Abbildungen 10 und 11 sind die verwendeten ROIs beispielhaft dargestellt.

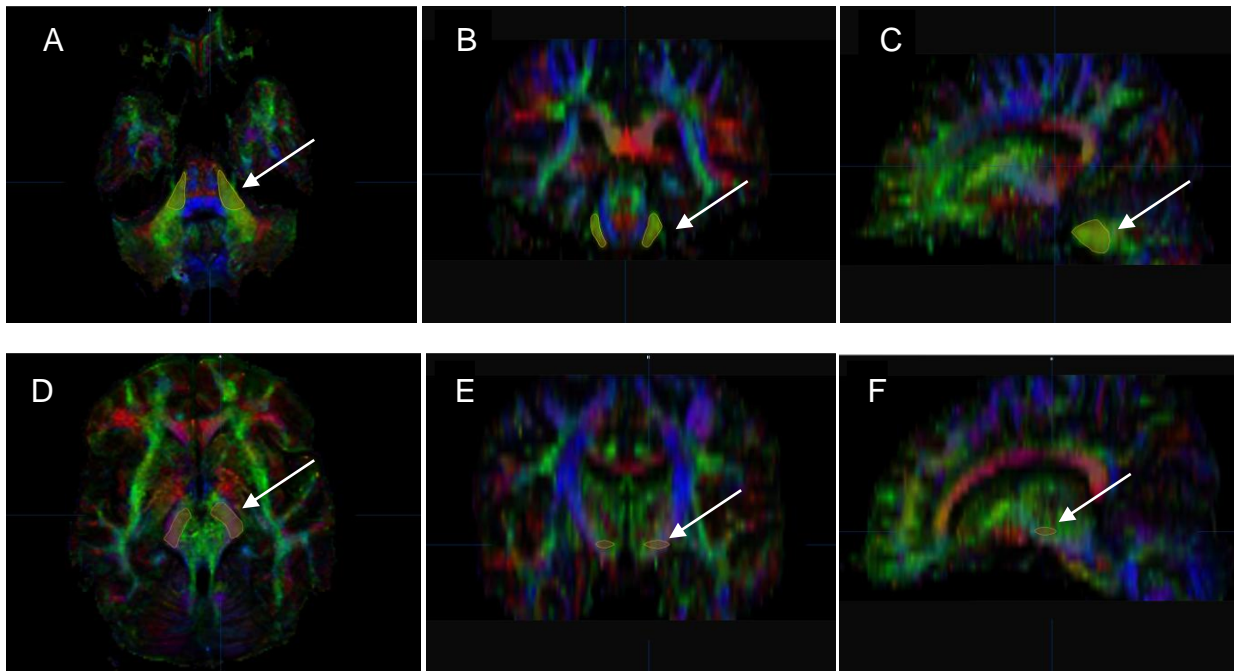


Abbildung 10. ROIs für die CPC-Bahn im FA-Bild in gelb und mit Pfeil markiert. A-C: Pedunculus cerebellaris medius und D-F: Crus cerebri in axialer (A, D), koronarer (B, E) und sagittaler (C, F) Schicht. *ROI*: Region of Interest; *CPC*: cerebro-ponto-cerebellär; *FA*: fraktionelle Anisotropie.

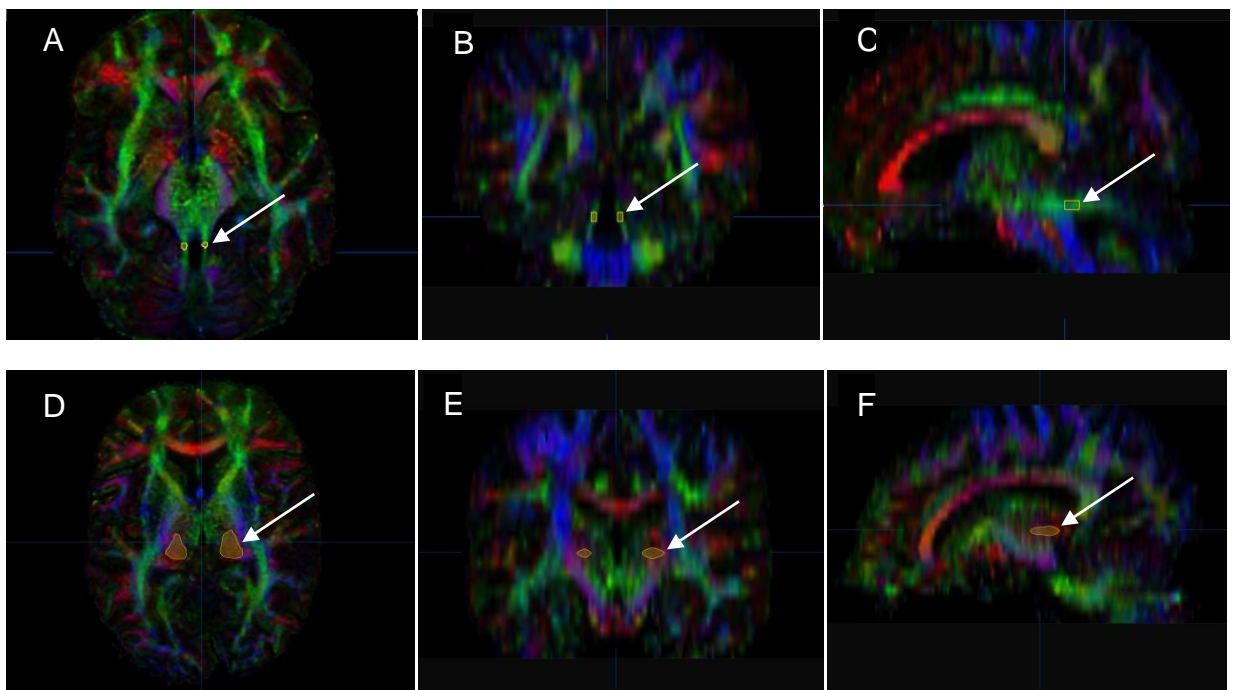


Abbildung 11. ROIs für die CTC-Bahn im FA-Bild in gelb und mit Pfeil markiert. A-C: Pedunculus cerebellaris superior und D-F: Nucleus ventrolateralis des Thalamus in axialer (A, D), koronarer (B, E) und sagittaler (C, F) Schicht. *ROI*: Region of Interest; *CTC*: cerebello-thalamo-cerebral; *FA*: fraktionelle Anisotropie.

2.5.3. Tracking-Parameter

Als alleinige Tracking-Parameter lässt das Tracking-Programm den FA-Schwellenwert (*FA threshold*) und die minimale Faserlänge zu, die als Abbruchkriterien dienen und vom Untersucher bestimmt wurden. Wenn die FA in einem Voxel kleiner oder die Faserlänge kürzer als der vorgegebene Wert ist, wird das Tracking abgebrochen. Wenn der FA-Schwellenwert zu hoch und/oder die minimale Faserlänge zu lang gewählt werden, endet eine deterministische Traktographie öfters frühzeitig, was zu falsch negativen Ergebnissen führt. Bei zu niedrig gesetzten Abbruchkriterien kann es zur Darstellung von falschen Faserverbindungen kommen.

In dieser Arbeit wurden bei allen Probanden ein FA-Schwellenwert von 0,1 und eine minimale Faserlänge von 70 mm festgelegt. Der FA-Wert und die minimale Faserlänge wurden so bestimmt, dass bei allen Probanden die gesuchten CPC- und CTC-Bahnen am besten zur Darstellung kamen. Die Tracking-Parameter wurden in jedem Durchgang der Traktographie konstant verwendet.

Nach Festlegung der Position der ROIs und der Tracking-Parameter, wurde der Verlauf der Faserbahnen berechnet und dreidimensional generiert. Die dadurch resultierenden Fasern wurden vom Untersucher nicht weiter manuell beeinflusst, d.h. nicht selektiert oder gelöscht. Die DTI-Traktographie wurde für jeden Patienten oder Probanden einzeln durchgeführt.

2.6. Analyse der DTI-Traktographie

Nach der Rekonstruktion der CPC- und CTC-Bahn bei allen Patienten und Kontrollen wurden die ermittelten Ergebnisse der Traktographie mit demselben Fiber-Tracking-Programm analysiert. Um die Ergebnisse der DTI-Traktographie quantitativ auszuwerten, wurden die Volumina und FA-Werte der generierten CPC- und CTC-Bahn errechnet. Die FA-Werte innerhalb einzelner ROIs wurden ebenfalls untersucht. Die Software iPlan Cranial 3.0 erlaubt eine untersucherunabhängige automatisierte Messung des Volumens und der FA-Werte aus den DTI-Daten. Zur volumetrischen Berechnung der gesamten Faserbahnen wurden die gewonnenen CPC- und CTC-Bahnen zu Volumenobjekte verwandelt und in Kubikzentimeter gemessen. Die Analyse erfolgte für jede Seite getrennt und dann bilateral zusammengefasst. Der Bezug der linken und rechten Seite wurde am Kleinhirnschenkel orientiert, d.h. die linke und die

rechte Bahn umfasste jeweils die im linken bzw. rechten Kleinhirnschenkel laufenden Fasern. Die gewonnenen Daten wurden mittels eines Statistikprogramms auf eine mögliche Signifikanz der Unterschiede zwischen der Kontroll- und den zwei Patientengruppen untersucht und anschließend mit den klinischen Testergebnissen korreliert.

2.7. Statistik

Die statistische Datenauswertung erfolgte mithilfe des Statistikprogramms GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA). Für die Untersuchung auf signifikante Mittelwertunterschiede zwischen den Kontroll- und Patientengruppen bzw. den zwei Patientengruppen (PA und MB) wurde aufgrund der kleinen Probandengröße der vorliegenden Arbeit der Mann-Whitney-U-Test angewendet. Da bei der klinischen Evaluation von einem diagnoseabhängigen Gruppenunterschied zwischen PA und MB auszugehen war, wurden die Ergebnisse der ICARS basierend auf dem einseitigen Test (*one-tailed test*) analysiert. Die Untersuchung auf eine statistische Signifikanz für einen Gruppenunterschied der DTI-Daten sowie der klinischen Evaluation zwischen Patienten mit und ohne CMS innerhalb der MB-Gruppe wurde mittels des zweiseitigen Testes (*two-tailed test*) durchgeführt.

Der Zusammenhang zwischen klinischer Untersuchung und den Analysedaten der Traktographie wurde mit linearer Regressionsanalyse untersucht. Ab einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5% ($p\text{-Wert} \leq 0,05$) wurde von einer Signifikanz der Ergebnisse ausgegangen.

3. Ergebnisse

3.1. Probandenkollektiv

Es konnten insgesamt 19 Patienten in die Untersuchung eingeschlossen werden. Bei 10 Patienten wurde ein pilozytisches Astrozytom (PA) WHO-Grad I, bei 9 Patienten ein Medulloblastom (MB) WHO-Grad IV diagnostiziert. Davon waren 9 Patienten weiblich (47,4%) und 10 Patienten männlich (52,6%). Das durchschnittliche Alter betrug sowohl bei der klinischen Untersuchung mit ICARS als auch bei der DTI-Bildgebung $12,9 \pm 5,0$ Jahre. Die Patientencharakteristika sind in der Tabelle 5 aufgeführt.

Das durchschnittliche Alter bei Patienten mit PA betrug bei der klinischen Evaluation mit ICARS $12,5 \pm 4,4$ Jahre (von 6,5 bis 18,5; Median: 11,9 Jahre), bei Patienten mit MB $13,3 \pm 5,5$ Jahre (von 7 bis 25,3; Median: 11,9 Jahre). Zum Zeitpunkt der DTI-Bildgebung bei Patienten mit PA betrug das Alter durchschnittlich $12,6 \pm 4,5$ Jahre (von 6,3 bis 18,9; Median: 11,8 Jahre) und bei Patienten mit MB $13,2 \pm 5,5$ Jahre (von 7 bis 25,3; Median: 11,8 Jahre). Die Zeitspanne zwischen klinischer Evaluation und der Bildgebung variierte zwischen unter einem Monat und 4 Monaten mit einem Mittelwert von $1,7 \pm 1,5$ Monaten (Median: 1 Monat).

Das durchschnittliche Alter der Patienten mit PA betrug zum Zeitpunkt der Operation $9,3 \pm 4,3$ Jahre (von 3,7 bis 15,5; Median: 8,3 Jahre) und bei Patienten mit MB $9,4 \pm 4,5$ Jahre (von 5,2 bis 18,8; Median: 7,7 Jahre). Das Zeitintervall zwischen der Operation und der klinischen Untersuchung mit ICARS betrug zwischen 1 und 8,9 Jahre mit einem Mittelwert von $3,6 \pm 2,1$ Jahre (Median: 3 Jahre).

Alle Patienten mit MB und 8 von 10 Patienten mit PA hatten präoperativ einen Hydrocephalus. Ein Patient mit MB und drei Patienten mit PA bekamen postoperativ eine endoskopische Ventrikulostomie. Bei einem Patienten mit MB wurde postoperativ ein ventrikuloperitonealer Shunt implantiert.

Der Tumor befand sich in der MB-Gruppe bei 8 Patienten im vierten Ventrikel und bei 1 Patienten paramedian links. In der PA-Gruppe lokalisierte der Tumor bei 5 Patienten paramedian links, bei 2 Patienten paramedian rechts, bei 2 Patienten lateral links und bei 1 Patienten im vierten Ventrikel.

Bei 4 Patienten mit MB wurde ein postoperatives Cerebelläres-Mutismus-Syndrom (CMS) diagnostiziert während keiner der Patienten mit PA CMS zeigte. Alle MB-Patienten bekamen im Anschluss an die chirurgische Tumorresektion in der hinteren

Schädelgrube eine kraniospinale Bestrahlung mit lokalem Tumorboost und Chemotherapie. Die adjuvante Chemotherapie erfolgte gemäß dem Hirntumorprotokoll der GPOH (Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie).

Tabelle 5. Charakteristika und ICARS-Score der Patientengruppe.

PA (n=10)							MB (n=9)						
Patienten- Nr.	Gesch- lecht	Alter bei		Zeit- intervall	ICARS (TAS)	Tumor- lokal.	Patienten- Nr.	Gesch- lecht	Alter bei		Zeit- intervall	ICARS (TAS)	Tumor- lokal.
		OP	ICARS						OP	ICARS			
		(Jahre)							(Jahre)				
1	w	13,8	16,5	2,7	1	p.l	1	m	9,5	14,8	5,3	5	IV.
2	w	3,7	8,8	5,1	3	p.r	2	m	18,8	25,3	6,5	9	IV.
3	w	7,1	10,2	3,1	2	IV.	3	w	8,8	11,9	3,1	11	IV.
4	w	5,2	6,5	1,3	3	p.l	4	m	7,7	10,8	3,1	17	IV.
5	m	15,5	18,5	3,0	7	p.l	5*	m	6,1	8,0	1,9	16	IV.
6	w	8,8	13,5	4,7	10	p.l	6	m	5,3	7,0	1,7	32	p.l
7	m	4,0	7,7	3,7	10	la.l	7*	w	5,8	8,3	2,5	47	IV.
8	m	15,2	16,4	1,2	18	p.l	8*	w	6,4	15,3	8,9	50	IV.
9	m	11,4	18,5	7,1	13	p.r	9*	m	15,8	18,0	2,2	63	IV.
10	w	7,8	8,8	1,0	12	la.l							
Durch- schnitt	w:m 6:4	9,3	12,5	3,3	7,9			w:m 3:6	9,4	13,3	3,9	27,8	

PA: Pilozytisches Astrozytom; MB: Medulloblastom; n: Zahl; Nr.: Nummer; OP: Operation; Zeitintervall: Zwischen Operation und klinischer Evaluation mit ICARS; ICARS: International Cooperative Ataxia Rating Scale; TAS: Total Ataxia Score; Tumorlokal.: Tumorlokalisation; w: weiblich; m: männlich; p: paramedian; la: lateral; l: links; r: rechts; IV.: IV. Ventrikel. *Patienten mit postoperativem Cerebellären-Mutismus-Syndrom.

Als Kontrollgruppe wurden 20 Kinder und Jugendliche herangezogen, davon 9 Mädchen (45%) und 11 Jungen (55%). Das Alter der Kontrollgruppe lag zwischen 8 und 17,2 Jahren mit einem Durchschnittsalter von $12,1 \pm 2,8$ Jahren (Median: 11,9 Jahre). Die Tabelle 6 zeigt die demografischen Daten der Kontrollgruppe.

Tabelle 6. Charakteristika der Kontrollgruppe.

Kontrollgruppe (n=20)					
Patienten-Nr.	Geschlecht	Alter (Jahre)	Patienten-Nr.	Geschlecht	Alter (Jahre)
1	w	10,3	11	w	14,3
2	w	14,7	12	m	9,1
3	m	13,3	13	m	9,8
4	w	15,9	14	m	17,2
5	w	15,8	15	m	12,2
6	m	16,3	16	m	8,0
7	m	12,6	17	m	11,6
8	m	12,0	18	w	11,8
9	w	11,7	19	w	8,9
10	w	8,3	20	m	8,2
				w:m	
Durchschnitt				9:11	12,1

n: Zahl; *Nr.*: Nummer; *w*: weiblich; *m*: männlich

3.2. Klinische Evaluation mit ICARS

Die Ergebnisse der klinischen Untersuchung mittels ICARS für die einzelnen Patienten sind in der Tabelle 5 aufgeführt. Die Werte der Patienten lagen zwischen 1 und 63, im Durchschnitt bei $17,3 \pm 17,3$ (Median: 11) von 100 möglichen Punkten. Dabei zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit PA und Patienten mit MB ($p=0,008$, Abbildung 12). Während die PA-Patienten einen durchschnittlichen Score von $7,9 \pm 5,3$ zeigten (1 - 18, Median: 8,5), wiesen die MB-Patienten einen signifikant erhöhten Score mit durchschnittlichen Werten von $27,8 \pm 19,8$ (5 - 63, Median: 17) auf. In der MB-Gruppe boten die Patienten mit CMS im Vergleich mit den Patienten ohne CMS einen Trend zu höheren Scorewerten ($p=0,064$, Abbildung 13). Im Vergleich zu MB-Patienten ohne CMS, die einen durchschnittlichen Score von $14,8 \pm 9,4$ (5 - 32, Median: 11) hatten, zeigten Patienten mit CMS höhere Werte von im Durchschnitt $44 \pm 17,2$ (16 - 63, Median: 48,5).

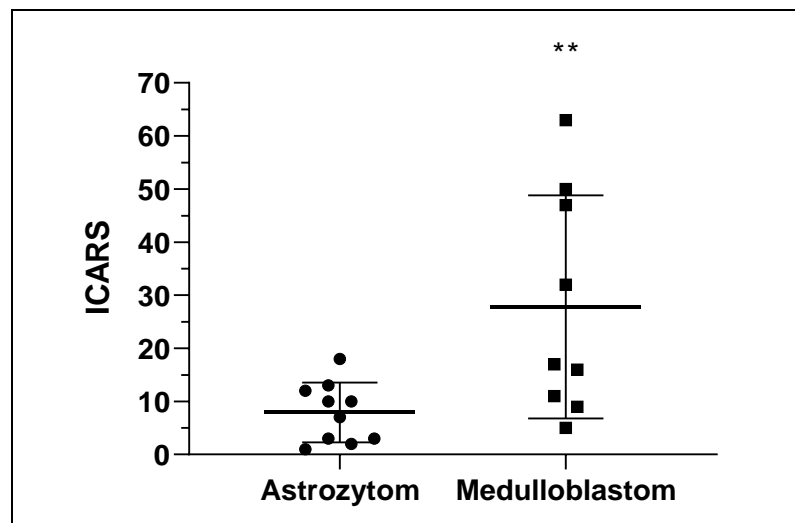


Abbildung 12. Gruppenvergleich der ICARS. Mittelwert \pm Standardabweichung. $p=0,008$ (**). ICARS: International Cooperative Ataxia Rating Scale.

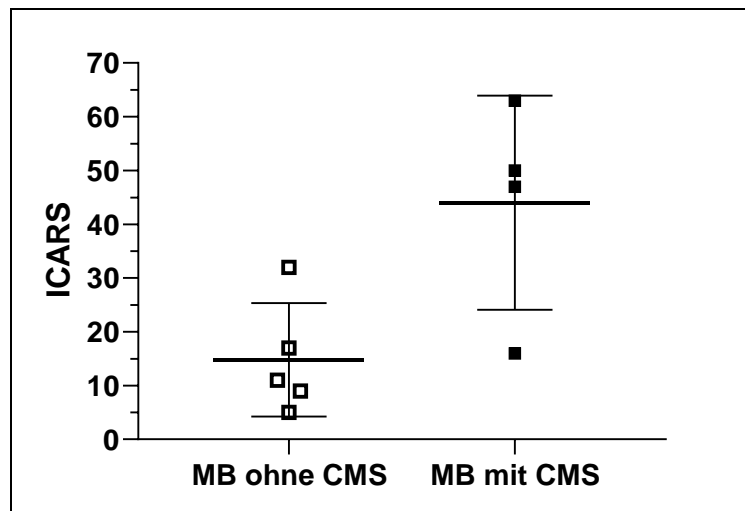


Abbildung 13. Vergleich der ICARS zwischen Patienten mit CMS und MB-Patienten ohne CMS. Mittelwert \pm Standardabweichung. $p=0,064$. *ICARS*: International Cooperative Ataxia Rating Scale; *MB*: Medulloblastom; *CMS*: Cerebelläres-Mutismus-Syndrom.

3.3. Darstellung der CPC- und CTC-Bahn

Die CPC- und CTC-Bahn konnten bei allen Patienten und Kontrollen erfolgreich rekonstruiert werden. Alle Ergebnisse der Traktographie zeigten sowohl für die CPC- als auch für die CTC-Bahn einen mit der Anatomie übereinstimmenden Faserverlauf. Die CPC-Bahn verlief vom Kortex durch die Capsula interna über den Pons und erreichte das Cerebellum durch die mittleren Kleinhirnschenkel (Abbildung 14 und 16). Die CTC-Bahn zog über die oberen Kleinhirnschenkel und den Thalamus zum Kortex (Abbildung 15 und 17). Die cerebralen Kortexareale, die über die beiden Bahnen mit dem Cerebellum in Verbindung stehen, wiesen individuelle Unterschiede auf. Bei allen Probanden wurde eine intraindividuelle Asymmetrie der linken und rechten CPC- und CTC-Bahn in unterschiedlichen Ausprägungen beobachtet. Im Gegensatz zur CPC-Bahn zeigte der Faserverlauf der CTC-Bahn nicht bei allen Probanden eine Kreuzung im Hirnstamm. Die rekonstruierten CPC- und CTC-Bahnen werden in den folgenden Abbildungen beispielhaft dargestellt.

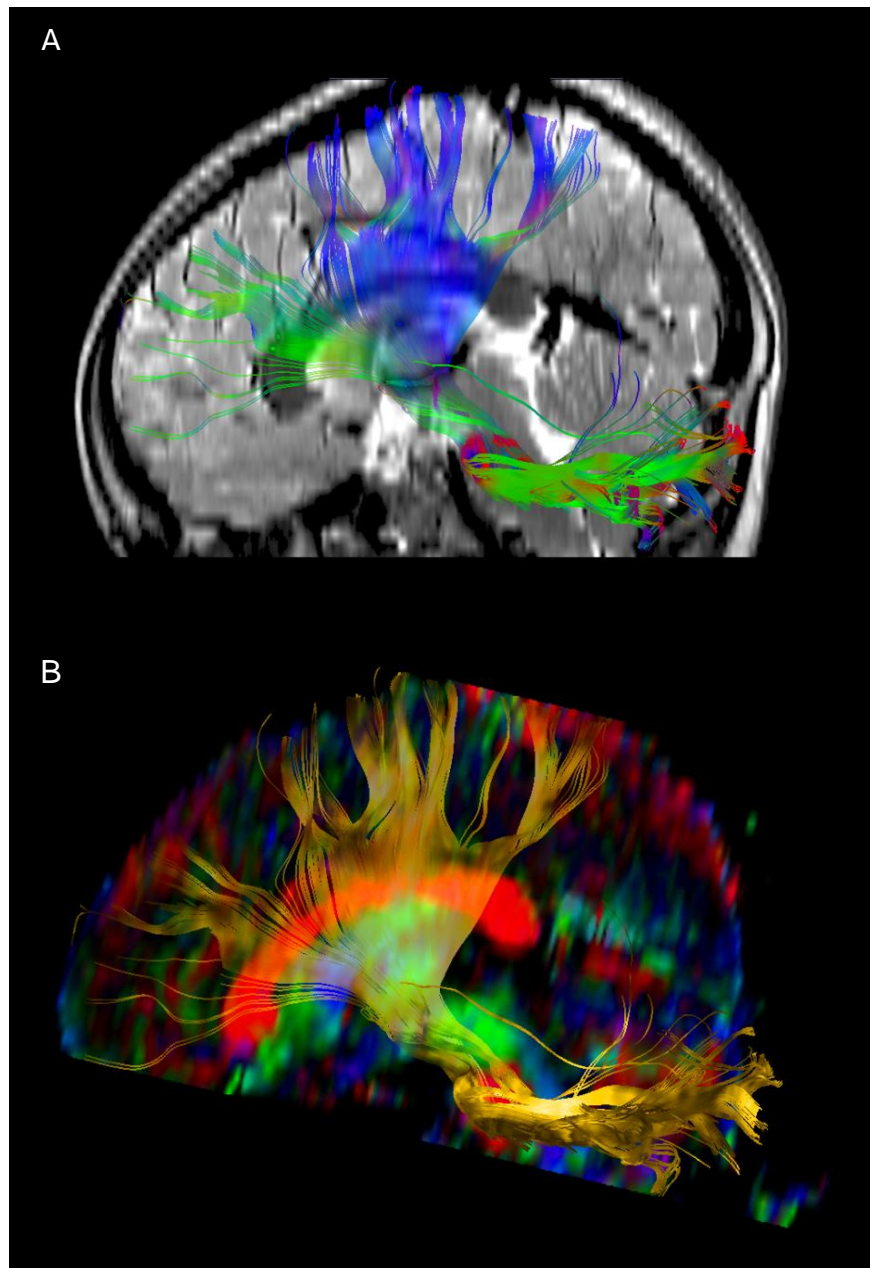


Abbildung 14. Cerebro-ponto-cerebelläre (CPC) Bahn in sagittaler Schicht. (Kontrollproband 12). *A.* Faserverlauf von links-rechts: rot; anterior-posterior: grün; cranial-caudal: blau. *B.* Darstellung als Volumenobjekt (gelb) auf dem FA-Bild.

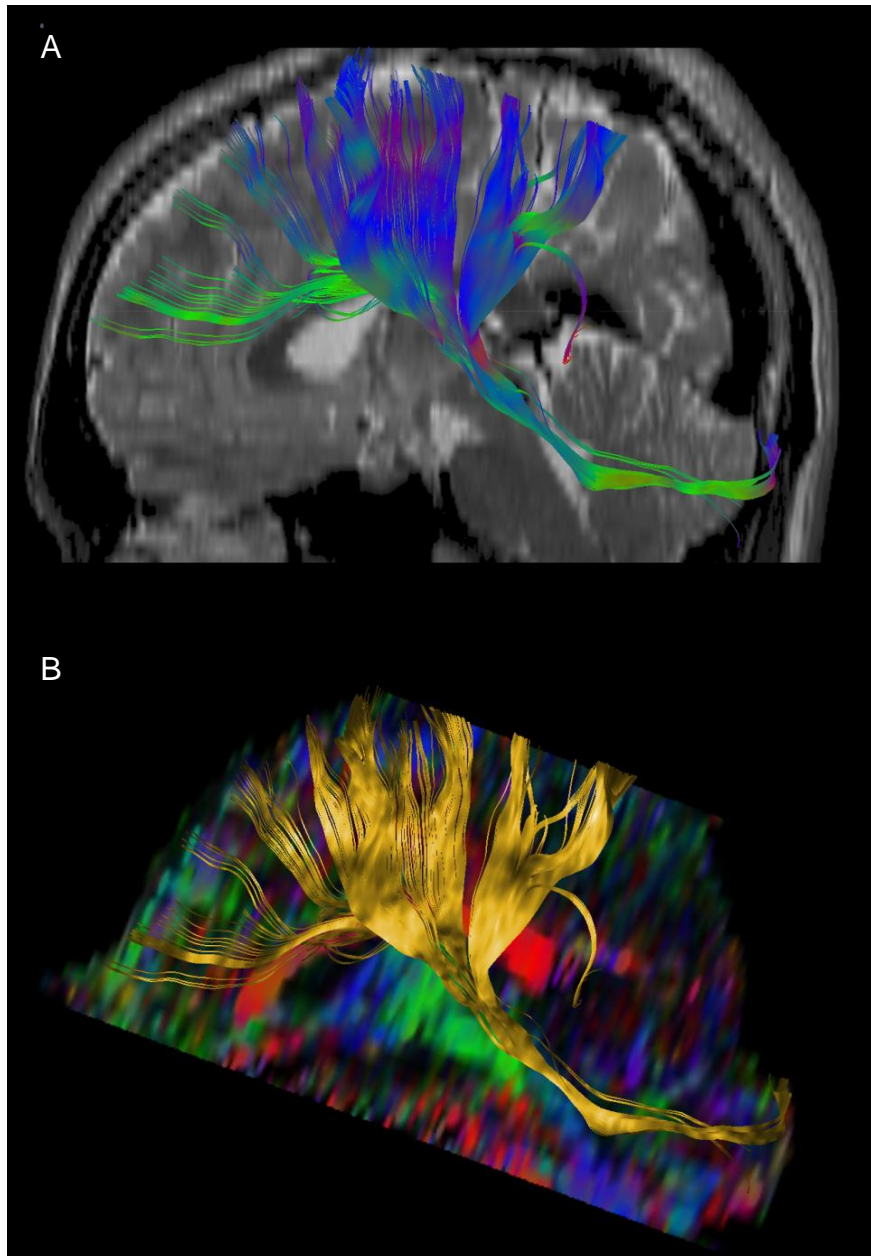


Abbildung 15. Cebello-thalamo-cerebrale (CTC) Bahn in sagittaler Schicht. (Kontrollproband 14). A. Faserverlauf von links-rechts: rot; anterior-posterior: grün; cranial-caudal: blau. B. Darstellung als Volumenobjekt (gelb) auf dem FA-Bild.

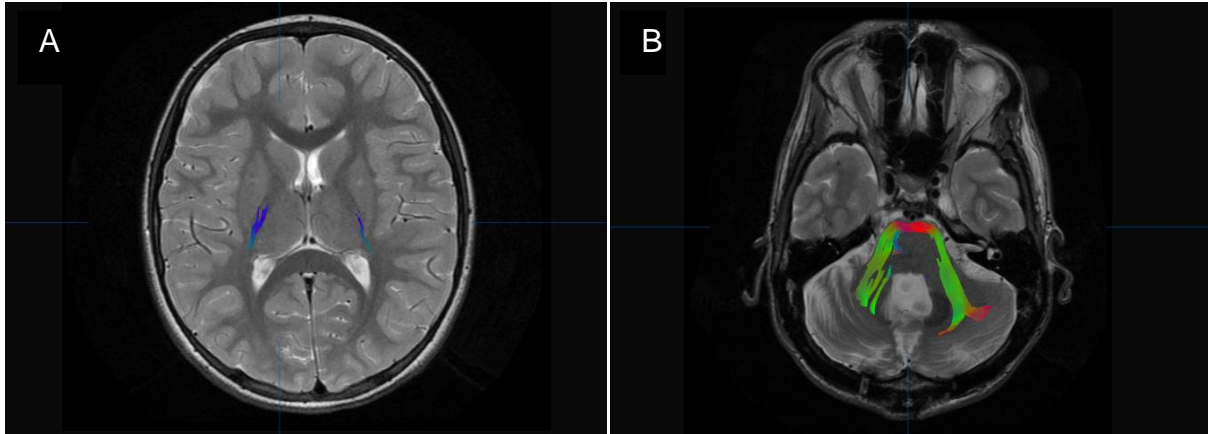


Abbildung 16. Cerebro-ponto-cerebelläre (CPC) Bahn in axialer Schicht. A. Faserbahnverlauf in der Capsula interna (PA-Patient 4). B. Faserbahnverlauf im Pedunculus cerebellaris medius (MB-Patient 2). Faserverlauf von links-rechts: rot; anterior-posterior: grün; cranial-caudal: blau.

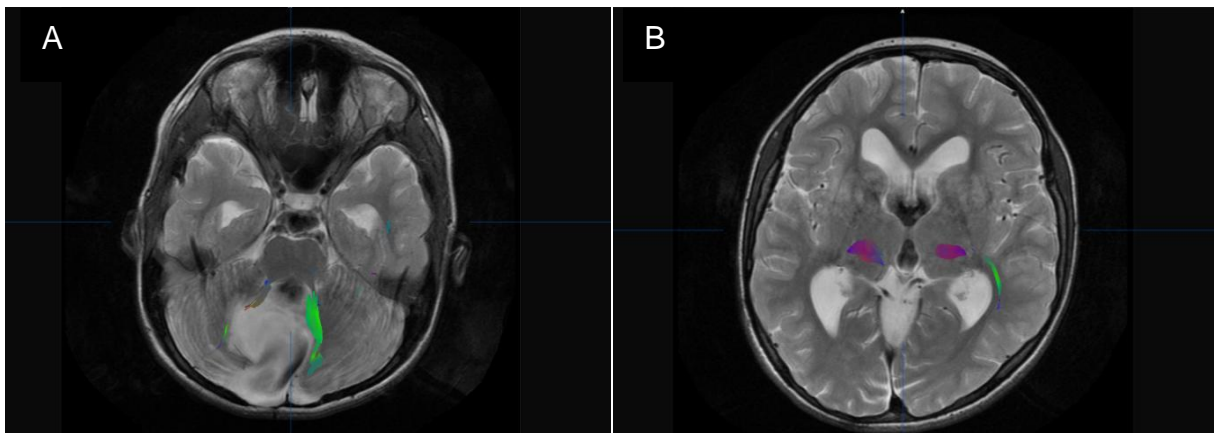


Abbildung 17. Cerebello-thalamo-cerebrale (CTC) Bahn in axialer Schicht (PA-Patient 6). A. Faserbahnverlauf im Pedunculus cerebellaris superior. B. Faserbahnverlauf im Nucleus ventralis lateralis des Thalamus. Faserverlauf von links-rechts: rot; anterior-posterior: grün; cranial-caudal: blau.

3.4. FA-Analyse der DTI-Traktographie

3.4.1. FA-Analyse der ROIs

Es wurde eine Analyse aller FA-Werte innerhalb der jeweiligen ROIs durchgeführt. Dabei fand sich sowohl bei den PA- (links: $p=0,007$, rechts: $p=0,003$, bilateral: $p=0,001$) als auch bei den MB-Patienten (links: $p=0,013$, rechts: $p=0,018$, bilateral: $p=0,009$) eine statistisch signifikante FA-Reduktion im linken und rechten PCS im Vergleich zur Kontrollgruppe (Abbildung 18). Es gab keine signifikanten Differenzen der FA-Werte im Crus cerebri, Thalamus und PCM. Bei allen drei Gruppen wurde der höchste FA-Mittelwert im Crus cerebri und der niedrigste in oberen Kleinhirnschenkel beobachtet. Der tiefste FA-Wert fand sich bei Patienten mit MB in oberen Kleinhirnschenkel. Die Tabelle 7 zeigt die durchschnittlichen FA-Werte der ROIs bei der Kontroll- und der Patientengruppe.

Tabelle 7. FA-Analyse der ROIs.

		Kontrollgruppe	Astrozytom	Medulloblastom
Crus cerebri		0,503 ± 0,034	0,494 ± 0,063	0,511 ± 0,067
Thalamus		0,347 ± 0,046	0,353 ± 0,630	0,367 ± 0,049
PCM	links	0,420 ± 0,048	0,352 ± 0,097	0,401 ± 0,067
	rechts	0,427 ± 0,046	0,406 ± 0,043	0,429 ± 0,066
	bilateral	0,423 ± 0,043	0,379 ± 0,054	0,415 ± 0,064
PCS	links	0,349 ± 0,059	0,258 ± 0,080**	0,257 ± 0,091*
	rechts	0,334 ± 0,070	0,254 ± 0,056**	0,238 ± 0,090*
	bilateral	0,342 ± 0,058	0,256 ± 0,460***	0,247 ± 0,083**

Mittelwert ± Standardabweichung. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$. Signifikanz bezieht sich auf die Kontrollgruppe. Alle anderen Werte unterscheiden sich statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$). FA: Fraktionelle Anisotropie; ROI: Region of interest; PCM: Pedunculus cerebellaris medius; PCS: Pedunculus cerebellaris superior.

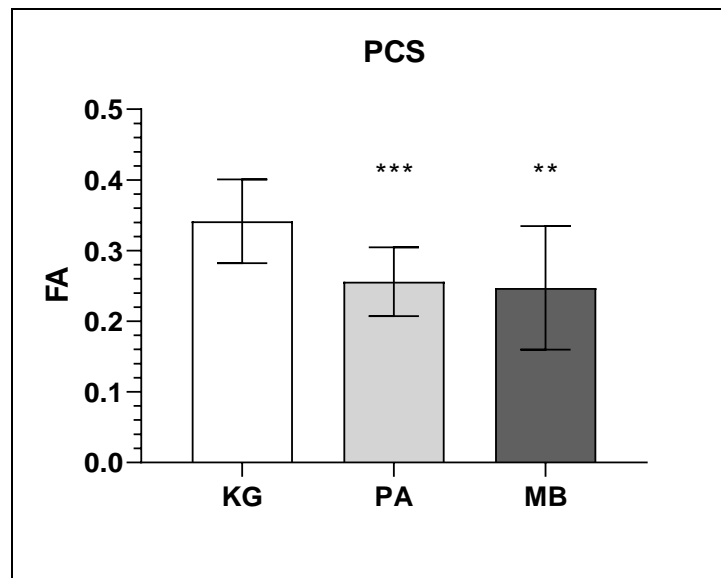


Abbildung 18. FA der bilateralen PCS. Mittelwert \pm Standardabweichung. KG vs. PA: $p=0,001$; KG vs. MB: $p=0,009$. FA: Fraktionelle Anisotropie; PCS: Pedunculus cerebellaris medius; KG: Kontrollgruppe; PA: Pilozytisches Astrozytom; MB: Medulloblastom.

3.4.2. FA-Analyse der CPC-Bahn

Die Analyse der FA-Werte der gesamten CPC-Bahn zeigte vergleichbare mittlere FA-Werte zwischen den Kontrollen und den Patienten. Für die linke und rechte CPC-Bahn bot die Kontrollgruppe FA-Mittelwerte von $0,460 \pm 0,028$ bzw. $0,453 \pm 0,029$ und die PA-Patientengruppe von $0,466 \pm 0,031$ und $0,446 \pm 0,032$. Die MB-Patienten wiesen FA-Werte von $0,456 \pm 0,074$ und $0,461 \pm 0,060$ auf (Abbildung 19). Die bilateralen Mittelwerte der FA betragen bei der Kontrollgruppe $0,456 \pm 0,025$, für die PA-Patienten $0,456 \pm 0,023$ und für die MB-Patienten $0,458 \pm 0,065$, so dass keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen beobachtet wurden (Abbildung 20).

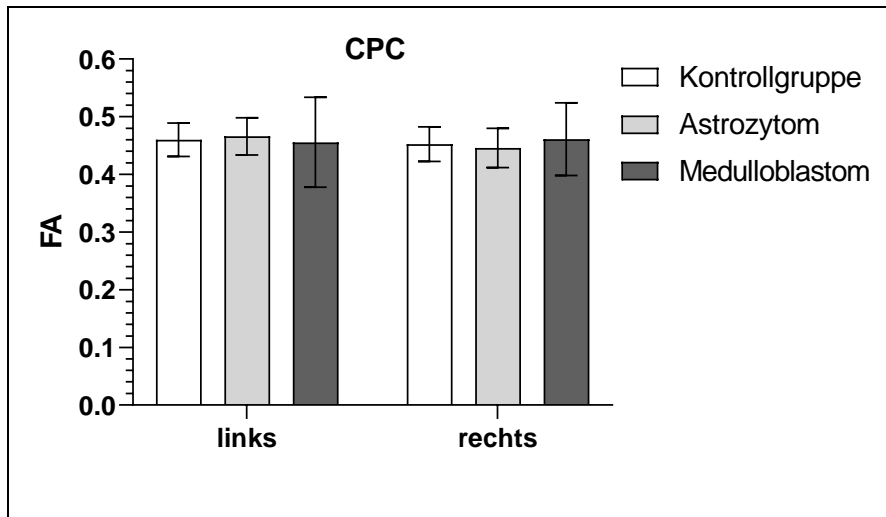


Abbildung 19. FA der linken und rechten CPC-Bahn. Mittelwert \pm Standardabweichung. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($p > 0,05$). FA: Fraktionelle Anisotropie; CPC: cerebro-ponto-cerebellär.

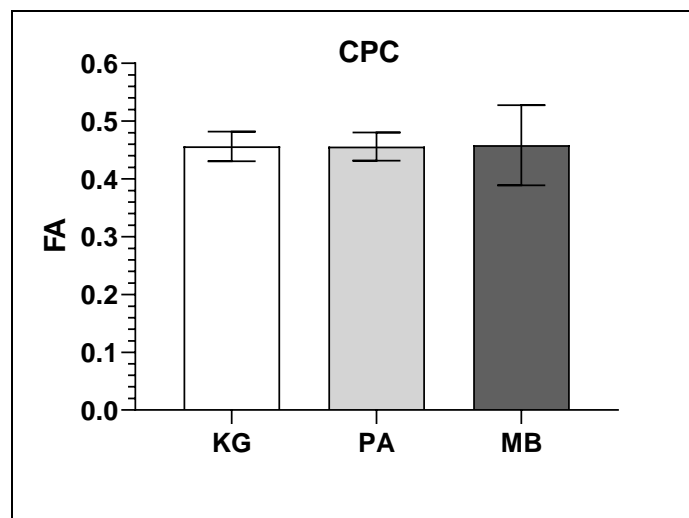


Abbildung 20. FA der bilateralen CPC-Bahn. Mittelwert \pm Standardabweichung. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($p > 0,05$). FA: fraktionelle Anisotropie; CPC: cerebro-ponto-cerebellär; KG: Kontrollgruppe; PA: Pilozytisches Astrozytom; MB: Medulloblastom.

3.4.3. FA-Analyse der CTC-Bahn

Die FA-Mittelwerte der gesamten CTC-Bahn waren bei den MB-Patienten tendenziell leicht erhöht ohne eine statistische Signifikanz zu erreichen. Die Werte lagen linksseitig bei $0,402 \pm 0,044$ und rechtsseitig bei $0,409 \pm 0,053$, während die Werte der Kontrollgruppe linksseitig mit $0,384 \pm 0,039$ und rechtsseitig mit $0,370 \pm 0,088$ bestimmt

wurden. Für die PA-Gruppe zeigte sich in der linken CTC-Bahn eine nicht signifikante FA-Reduktion ($0,342 \pm 0,120$, $p=0,438$) gegenüber der Kontrollgruppe. Die rechte CTC-Bahn der PA-Gruppe ($0,403 \pm 0,042$) war gegenüber der Kontrollgruppe nicht signifikant leicht erhöht (Abbildung 21).

Der bilaterale FA-Mittelwert betrug $0,386 \pm 0,024$ bei der Kontroll-, $0,393 \pm 0,036$ bei der PA- und $0,406 \pm 0,046$ bei der MB-Gruppe (Abbildung 22).

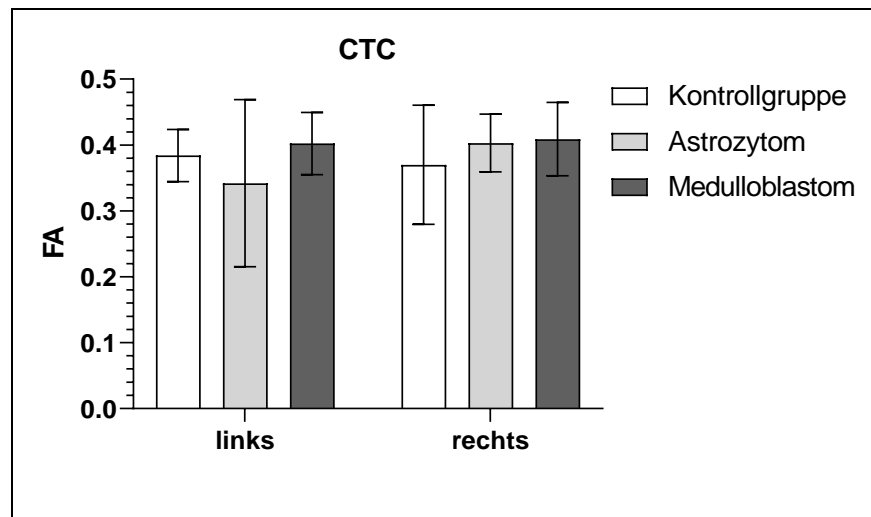


Abbildung 21. FA der linken und rechten CTC-Bahn. Mittelwert \pm Standardabweichung. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($p>0,05$). FA: Fraktionelle Anisotropie; CTC: cerebello-thalamo-cerebral.

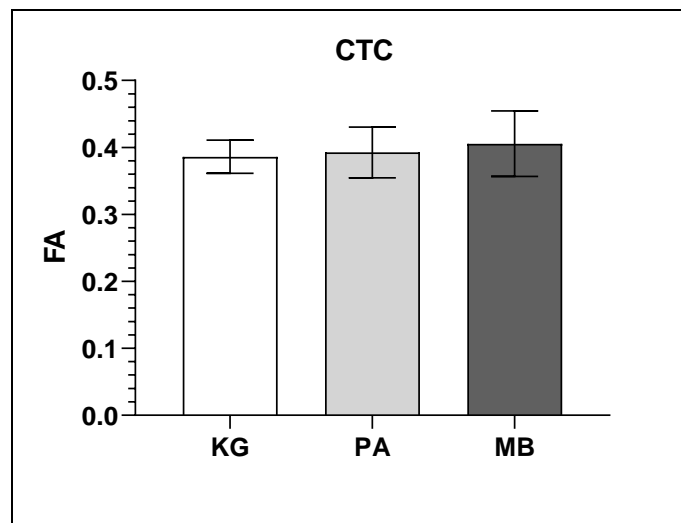


Abbildung 22. FA der bilateralen CTC-Bahn. Mittelwert \pm Standardabweichung. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($p>0,05$). FA: Fraktionelle Anisotropie; CTC: cerebello-thalamo-cerebral; KG: Kontrollgruppe; PA: Pilozytisches Astrozytom; MB: Medulloblastom.

3.5. Volumenanalyse der DTI-Traktographie

3.5.1. Volumenanalyse der CPC-Bahn

Die dreidimensionale Ausdehnung der jeweiligen CPC- und CTC-Bahn wurde in Kubikzentimetern berechnet. Bei der Volumenanalyse der CPC-Bahn ergab sich eine signifikante Abnahme des Volumens in der PA-Gruppe (links: $56,239 \pm 15,511 \text{ cm}^3$, $p=0,035$, rechts: $38,247 \pm 20,626 \text{ cm}^3$, $p=0,031$, bilateral: $94,486 \pm 22,627 \text{ cm}^3$, $p=0,0004$) im Vergleich zu der Kontrollgruppe (links $71,813 \pm 18,658 \text{ cm}^3$, rechts $56,206 \pm 21,255 \text{ cm}^3$, bilateral $128,019 \pm 18,657 \text{ cm}^3$). Die MB-Patienten zeigten ein nicht signifikant reduziertes Volumen in der CPC-Bahn (links $61,375 \pm 23,524 \text{ cm}^3$, rechts $52,643 \pm 18,729 \text{ cm}^3$, bilateral $114,019 \pm 34,057 \text{ cm}^3$) (Abbildung 23 und 24). Prozentual hatten die PA-Patienten ein um 26% und die MB-Patienten ein um 11% reduziertes Volumen der bilateralen CPC-Bahn im Vergleich zur Kontrollgruppe.

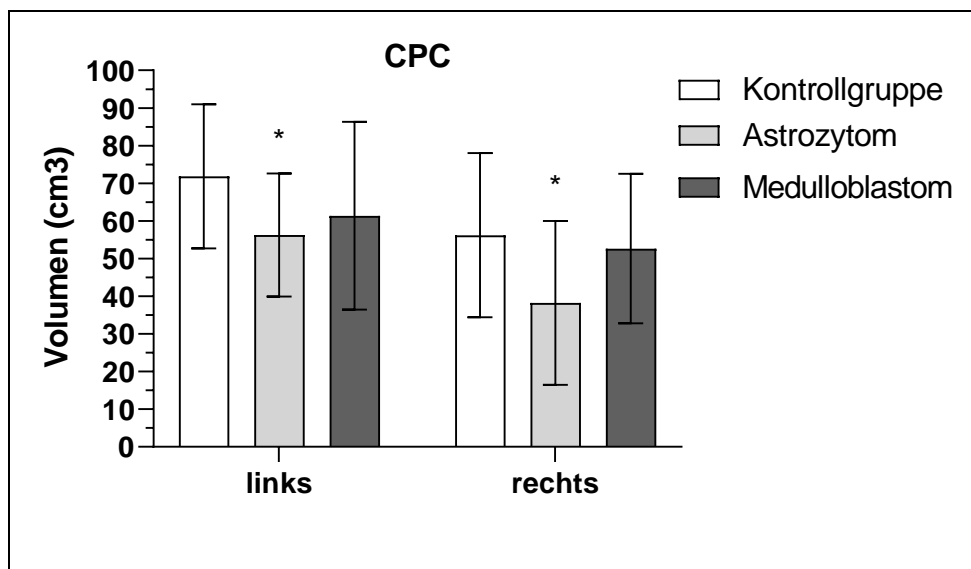


Abbildung 23. Volumen der linken und rechten CPC-Bahn. Mittelwert \pm Standardabweichung. Kontrollgruppe vs. Astrozytom-Gruppe: links $p=0,035$; rechts $p=0,031$. CPC: cerebro-ponto-cerebellär.

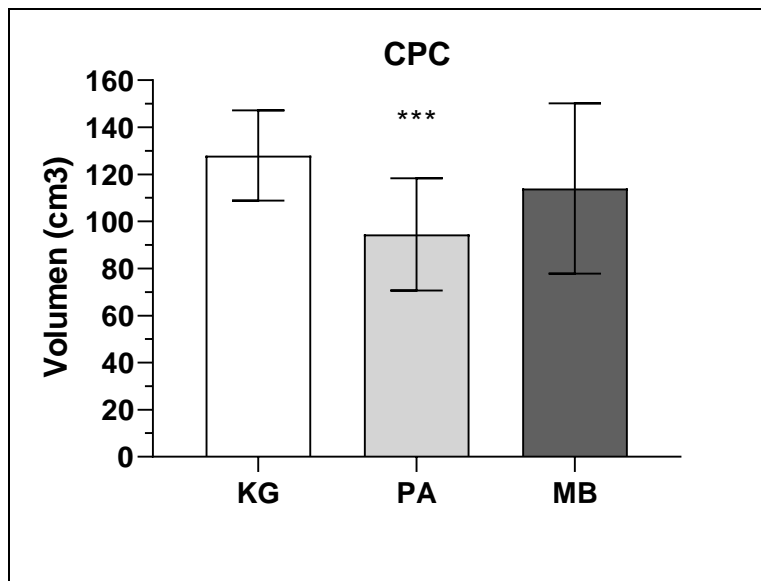


Abbildung 24. Volumen der bilateralen CPC-Bahn. Mittelwert \pm Standardabweichung. KG vs. PA: $p=0,0004$. CPC: cerebro-ponto-cerebellär; KG: Kontrollgruppe; PA: Pilozytisches Astrozytom; MB: Medulloblastom.

3.5.2. Volumenanalyse der CTC-Bahn

Bei der Auswertung der Volumenausdehnung der CTC-Bahn fand sich bei den Patienten im Vergleich zu den Kontrollen eine Volumenminderung. Die PA- und MB-Patienten zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikante Abnahme des Volumens der linken CTC-Bahn (PA: $14,374 \pm 8,357 \text{ cm}^3$, MB: $11,500 \pm 5,861 \text{ cm}^3$ vs. Kontrollgruppe: $25,467 \pm 13,567 \text{ cm}^3$, PA vs. KG: $p=0,017$, MB vs. KG: $p=0,005$, Abbildung. 25). Das Volumen der rechten CTC-Bahn bei der PA- und MB-Gruppe war statistisch nicht signifikant erniedrigt (PA: $15,758 \pm 4,967 \text{ cm}^3$, MB: $14,107 \pm 5,844 \text{ cm}^3$, KG: $22,187 \pm 13,971 \text{ cm}^3$). Das bilaterale Volumen betrug $47,654 \pm 25,849 \text{ cm}^3$ bei der Kontrollgruppe, $30,106 \pm 10,565 \text{ cm}^3$ bei der PA-Patientengruppe und $25,607 \pm 11,165 \text{ cm}^3$ bei der MB-Patientengruppe. Bei der bilateralen Auswertung des Volumens zeigte sich die Volumenminderung der MB-Patienten statistisch signifikant ($p=0,030$), während die der PA-Patienten nicht signifikant war ($p=0,082$) (Abbildung 26). Prozentual berechnet zeigten die PA-Patienten eine Abnahme von 37% und die MB-Patienten eine Abnahme von 46% des bilateralen CTC-Volumens der Kontrollgruppe. Die größte Volumenminderung der CTC-Bahn wurde bei den Patienten mit CMS beobachtet: Die Patienten mit CMS hatten ein mittleres bilaterales Volumen von $16,163 \pm 7,324 \text{ cm}^3$ und

damit eine signifikante Abnahme des CTC-Volumens gegenüber den Patienten ohne CMS ($p=0,014$) und der Kontrollgruppe ($p=0,029$) (Abbildung 27).

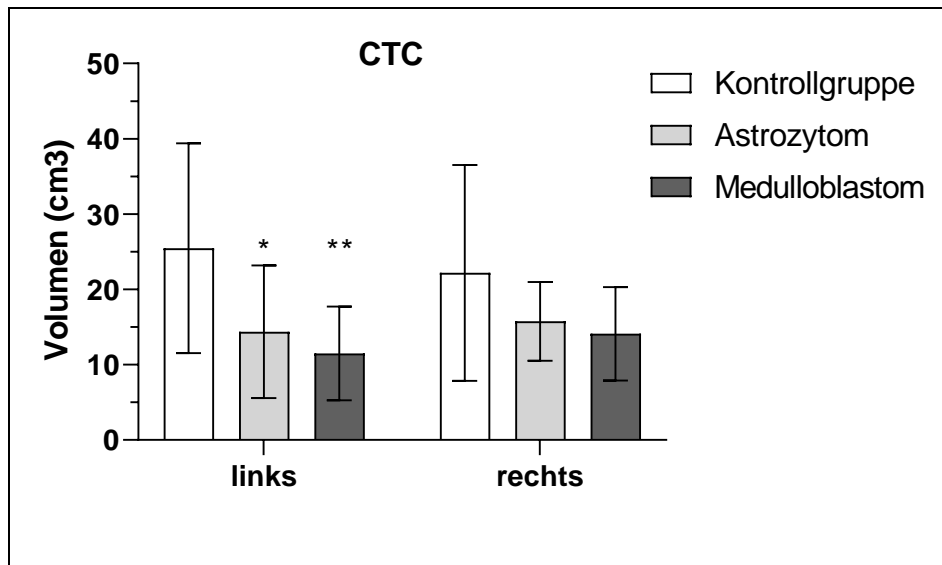


Abbildung 25. Volumen der linken und rechten CTC-Bahn. Mittelwert \pm Standardabweichung. Kontroll- vs. Astrozytom-Gruppe: $p=0,017$; Kontroll- vs. Medulloblastom-Gruppe: $p=0,005$. CTC: cerebello-thalamo-cerebral.

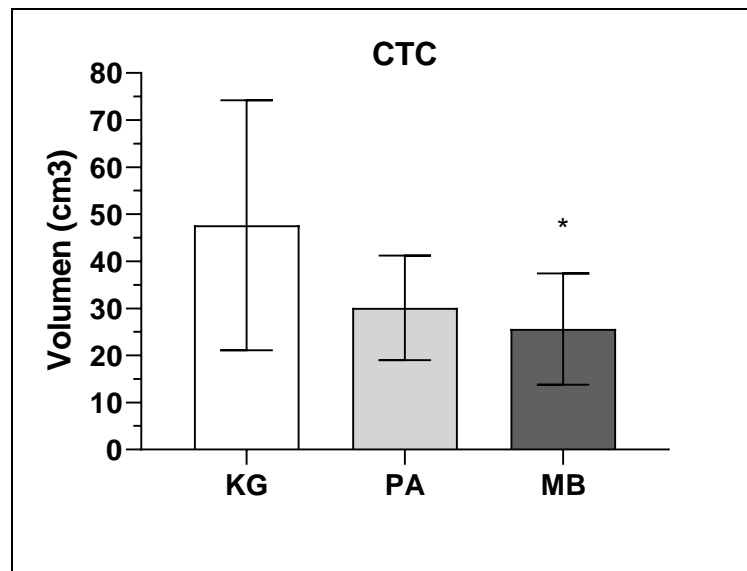


Abbildung 26. Volumen der bilateralen CTC-Bahn. Mittelwert \pm Standardabweichung. KG vs. MB: $p=0,030$. CTC: cerebello-thalamo-cerebral; KG: Kontrollgruppe; PA: Pilozytisches Astrozytom; MB: Medulloblastom.

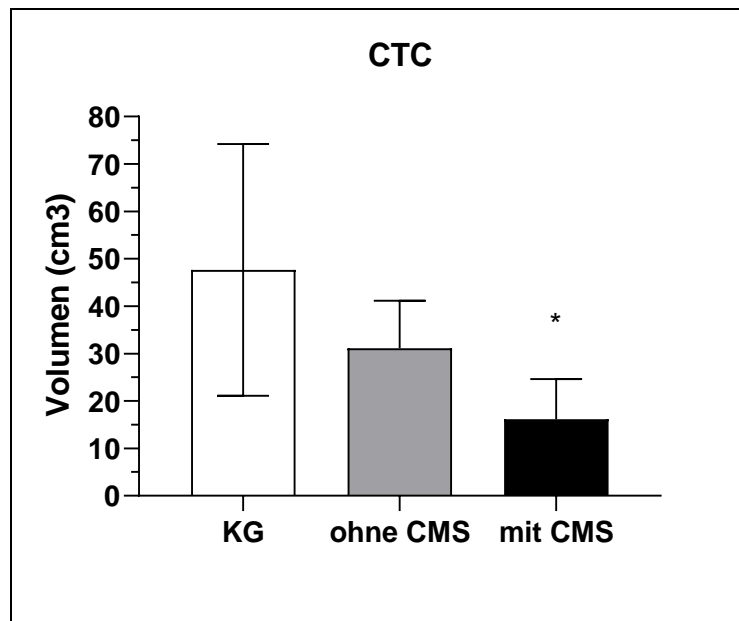


Abbildung 27. Volumen der bilateralen CTC-Bahn bei Patienten mit und ohne CMS. Mittelwert \pm Standardabweichung. KG vs. Patienten mit CMS: $p=0,029$; Patienten ohne CMS vs. Patienten mit CMS: $p=0,014$. CTC: cerebello-thalamo-cerebral; KG: Kontrollgruppe; *ohne CMS*: Astrozytom- und Medulloblastom-Patienten ohne CMS; *mit CMS*: Patienten mit CMS.

3.6. Regressionsanalyse zwischen der DTI-Traktographie und dem ICARS-Score

Anhand der erhobenen DTI-Daten erfolgte eine lineare Regressionsanalyse mit dem ICARS-Score.

3.6.1. FA der ROIs und ICARS

Bei den Patienten mit MB zeigte sich bis auf die Analyse mit dem Thalamus jeweils ein statistischer Zusammenhang zwischen den FA-Werten und dem ICARS-Score. Der mit Abstand stärkste Zusammenhang ließ sich bei den FA-Werten im bilateralen PCS der MB-Patienten nachweisen (Abbildung 28). Bei den PA-Patienten zeigte die Analyse lediglich im linken PCS einen statistischen Zusammenhang mit ICARS. Die statistischen Ergebnisse werden in der Tabelle 8 im Einzelnen aufgeführt.

Tabelle 8. Regressionsanalyse zwischen der FA der ROIs und ICARS.

		Astrozytom		Medulloblastom	
		R ²	p-Wert	R ²	p-Wert
Crus cerebri		0,260	0,132	0,532	0,026*
Thalamus		0,010	0,788	0,011	0,794
PCM	links	0,003	0,892	0,614	0,013*
	rechts	0,308	0,096	0,657	0,008**
	bilateral	0,031	0,628	0,678	0,006**
PCS	links	0,572	0,011*	0,795	0,001**
	rechts	0,020	0,696	0,621	0,012*
	bilateral	0,325	0,085	0,848	0,0004***

Statistische Auswertung mittels linearer Regressionsanalyse. *FA*: Fraktionelle Anisotropie; *ROI*: Region of Interest; *ICARS*: International Cooperative Ataxia Rating Scale; *PCM*: Pedunculus cerebellaris medius; *PCS*: Pedunculus cerebellaris superior.

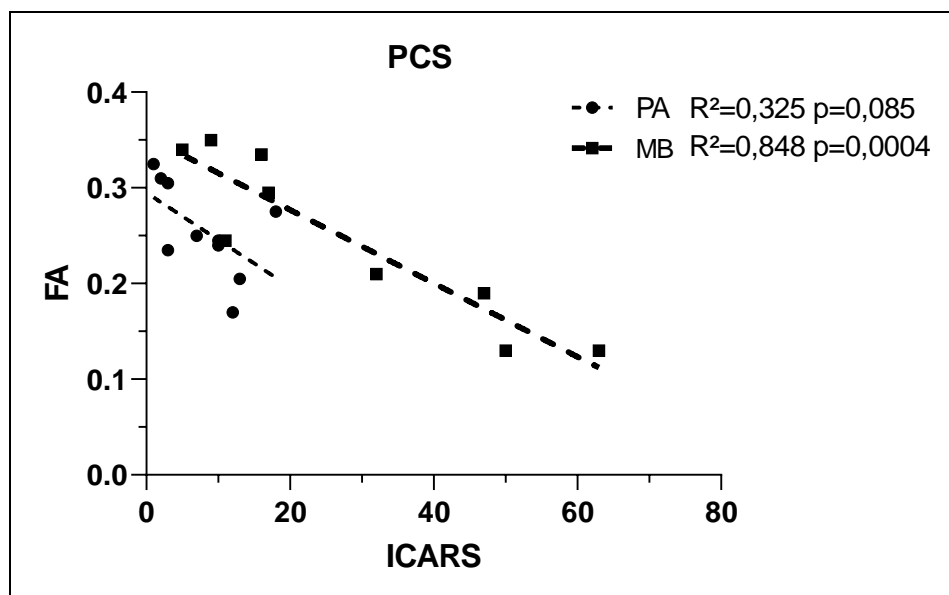


Abbildung 28. Lineare Regressionsanalyse zwischen der FA des bilateralen PCS und ICARS. *FA*: Fraktionelle Anisotropie; *PCS*: Pedunculus cerebellaris superior; *ICARS*: International Cooperative Ataxia Rating Scale; *PA*: Pilozytisches Astrozytom; *MB*: Medulloblastom.

3.6.2. FA der CPC- und CTC-Bahn und ICARS

Die Regressionsanalyse von FA der CPC-Bahn und ICARS-Score wies keinen statistischen Zusammenhang auf. Ein tendenzieller Zusammenhang wurde bei der MB-Gruppe beobachtet (jeweils einseitig und bilateral $p < 0,1$). Die Tabelle 9 fasst die Ergebnisse zusammen.

Tabelle 9. Regressionsanalyse zwischen der FA der CPC-Bahn und ICARS.

		Astrozytom		Medulloblastom	
		R ²	p-Wert	R ²	p-Wert
CPC	links	0,218	0,174	0,381	0,076
	rechts	0,002	0,906	0,396	0,069
	bilateral	0,078	0,435	0,402	0,067

Statistische Auswertung mittels linearer Regressionsanalyse. FA: Fraktionelle Anisotropie; CPC: cerebroponto-cerebellär; ICARS: International Cooperative Ataxia Rating Scale.

Bei der FA der CTC-Bahn konnte lediglich für die PA-Patienten linksseitig ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem ICARS-Score nachgewiesen werden. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10. Regressionsanalyse zwischen der FA der CTC-Bahn und ICARS.

		Astrozytom		Medulloblastom	
		R ²	p-Wert	R ²	p-Wert
CTC	links	0,456	0,032*	0,003	0,886
	rechts	0,026	0,656	0,132	0,337
	bilateral	0,029	0,637	0,055	0,543

Statistische Auswertung mittels linearer Regressionsanalyse. FA: Fraktionelle Anisotropie; CTC: cerebello-thalamo-cerebral; ICARS: International Cooperative Ataxia Rating Scale.

3.6.3. Volumen der CPC- und CTC-Bahn und ICARS

Die Ergebnisse der Zusammenhangsanalyse zwischen den Volumina der beiden Trakte und des ICARS-Scores werden in der Tabelle 11 und 12 zusammengeführt. Zwischen dem ICARS-Score und dem Volumen der CPC-Bahn fand sich bei beiden Patientengruppen kein signifikanter Zusammenhang (Tabelle 11). Bei der MB-Gruppe

wurde ein tendenzieller Zusammenhang im bilateralen Volumen der CPC-Bahn beobachtet ($p=0,085$, Abbildung 29).

Tabelle 11. Regressionsanalyse zwischen dem Volumen der CPC-Bahn und ICARS.

		Astrozytom		Medulloblastom	
		R ²	p-Wert	R ²	p-Wert
CPC	links	0,069	0,564	0,307	0,122
	rechts	0,001	0,923	0,161	0,284

Statistische Auswertung mittels linearer Regressionsanalyse. *CPC*: cerebro-ponto-cerebellär; *ICARS*: International Cooperative Ataxia Rating Scale.

Tabelle 12. Regressionsanalyse zwischen dem Volumen der CTC-Bahn und ICARS.

		Astrozytom		Medulloblastom	
		R ²	p-Wert	R ²	p-Wert
CTC	links	0,478	0,027*	0,540	0,024*
	rechts	0,004	0,863	0,567	0,019*

Statistische Auswertung mittels linearer Regressionsanalyse. *CTC*: cerebello-thalamo-cerebral; *ICARS*: International Cooperative Ataxia Rating Scale.

Im Gegensatz zur CPC-Bahn zeigte sich bei der CTC-Bahn ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Traktvolumen und dem ICARS-Score für die MB-Patienten beidseitig und bei der linken CTC-Bahn für die PA-Patienten (Tabelle 12, Abbildung 30).

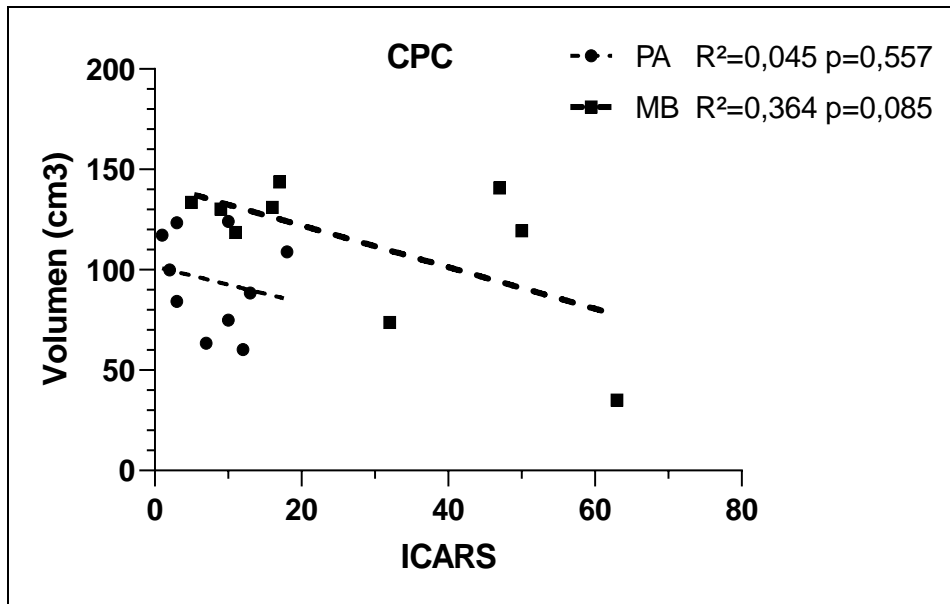


Abbildung 29. Lineare Regressionsanalyse zwischen dem Volumen der bilateralen CPC-Bahn und ICARS. *CPC*: cerebro-ponto-cerebellär; *ICARS*: International Cooperative Ataxia Rating Scale; *PA*: Pilozytisches Astrozytom; *MB*: Medulloblastom.

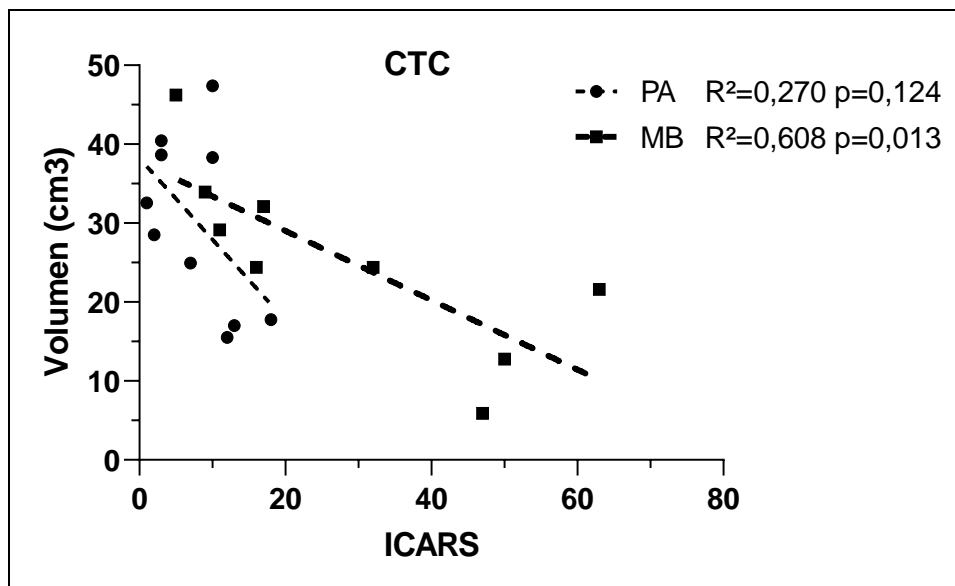


Abbildung 30. Lineare Regressionsanalyse zwischen dem Volumen der bilateralen CTC-Bahn und ICARS. *CTC*: cerebello-thalamo-cerebral; *ICARS*: International Cooperative Ataxia Rating Scale; *PA*: Pilozytisches Astrozytom; *MB*: Medulloblastom.

4. Diskussion

Die Hauptergebnisse der vorliegenden Arbeit können wie folgt zusammengefasst werden:

1. Klinische Evaluation der Ataxie: Patienten mit MB zeigten bei der klinischen Untersuchung einen signifikant höheren ICARS-Score als Patienten mit PA. Unter den MB-Patienten boten die Patienten mit CMS die höchsten ICARS-Werte und damit die deutlichste ataktische Störung.
2. Analyse der DTI-Traktographie:
 - 2.1. Die Analyse der FA für die CPC- und die CTC-Bahn zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe. Eine Verminderung der FA wurde lediglich in der linken CTC-Bahn bei Patienten mit PA beobachtet. Diese Veränderung war jedoch statistisch nicht signifikant. Bei der Analyse der ROIs fanden sich signifikant reduzierte FA-Werte im PCS bei beiden Patientengruppen.
 - 2.2. Die Volumenanalyse zeigte eine Volumenminderung der beiden Trakte bei Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden. Die Volumenabnahme war bei folgenden Konstellationen statistisch signifikant: Bilaterale CPC-Bahn bei Patienten mit PA, bilaterale CTC-Bahn bei Patienten mit MB, linke CTC-Bahn bei Patienten mit PA.
3. Zusammenhang zwischen klinischer Evaluation und der DTI-Traktographie: Eine Regressionsanalyse lieferte einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Volumenminderung der CTC-Bahn und einem erhöhten ICARS-Score. Im Gegensatz dazu zeigte das Volumen der CPC-Bahn keinen Zusammenhang mit der klinischen Evaluation mittels ICARS. Bei der Analyse der FA der beiden Trakte mit dem ICARS-Score wurde lediglich bei den PA-Patienten in der linken CTC-Bahn ein statistisch signifikanter Zusammenhang beobachtet. Zwischen den FA-Werten der ROIs und der klinischen Evaluation konnte bei MB-Patienten im Crus cerebri, PCM und PCS sowie bei PA-Patienten im linken PCS anhand der linearen Regressionsanalyse ein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden. Den statistisch stärksten Zusammenhang zwischen der FA-Abnahme und dem ICARS-Score wurde im bilateralen PCS bei Patienten mit MB beobachtet.

Nachfolgend sollen die angewandte Methode und anschließend die Hauptergebnisse im Einzelnen diskutiert werden. Abschließend werden die Limitationen dieser Arbeit besprochen und ein Ausblick gegeben.

4.1. Anmerkung zu den Methoden

4.1.1. Klinische Evaluation mit ICARS

In der vorliegenden Arbeit wurde der Schweregrad der neurologisch-motorischen Störung bei Patienten nach der Behandlung von Tumoren in der hinteren Schädelgrube mit ICARS erfasst. Die ICARS weist eine hohe Reliabilität auf (Storey et al., 2004). Die Anwendung für die klinische Evaluation bei Patienten mit fokalen cerebellären Läsionen, inklusive chirurgischer Läsionen, ist gut validiert (Schoch et al., 2007).

Es wurde eine Altersabhängigkeit der klinischen Evaluation mit ICARS bis zum 12. Lebensjahr gezeigt. Dabei gab es keine Unterschiede zwischen Mädchen und Jungen (Brandsma et al., 2014). Da das Durchschnittsalter beider Patientengruppen dieser Studie über 12 Jahren lag und die beiden Patientengruppen eine gleiche Anzahl von Patienten unter 12 Jahren besaßen, wurde davon ausgegangen, dass der Vergleich der ICARS Untersuchungsergebnisse durch die Altersabhängigkeit des Scores nicht beeinflusst wurde. Bekannt ist, dass die Interobserver-Variabilität nach dem 6. Lebensjahre abnimmt (Brandsma et al., 2014). Da alle Patienten dieser Untersuchung über 6 Jahre alt waren, ist nicht von einer relevanten Interobserver-Variabilität auszugehen.

4.1.2. Darstellung der CPC- und CTC-Bahn mittels DTI-Traktographie

In der vorliegenden Arbeit konnten die CPC- und CTC-Bahn mittels der deterministischen DTI-Traktographie durch die Anwendung eines Multi-ROI-Vorgehens erfolgreich dargestellt werden. Das Protokoll mit Definition von 2 repräsentativen ROIs ist eine effektive Methode zur selektiven Darstellung spezifischer Faserbahnen (Mori und van Zijl, 2002). Bei der Anwendung und Analyse der DTI-Traktographie muss immer berücksichtigt werden, dass diese Methode die tatsächlichen anatomischen Faserverbindungen nur indirekt durch die Messung der Diffusion abbildet und die

Rekonstruktion durch die Auflösung begrenzt ist. Der manuelle Arbeitsschritt der Festlegung der ROI ist untersucherabhängig. Die Ergebnisse der DTI-Traktographie können daher methodenbedingt Artefakte beinhalten. Die anatomische Genauigkeit der Rekonstruktion mittels DTI-Traktographie ist schwierig zu validieren, da dies nur postmortal durch anatomische bzw. histologische Aufarbeitungen möglich ist. Mehrere Untersuchungen konnten eine gute anatomische Übereinstimmung der DTI-Traktographie mit dem Ergebnis einer mikroanatomisch-histologischen Aufbereitung von tierischem (Dauguet et al., 2007; Gyengesi et al., 2013) und menschlichem Gehirn (Seehaus et al., 2013; Figini et al., 2015) nachweisen.

In der vorliegenden Studie konnte eine Kreuzung der CTC-Bahn nicht in allen Fällen gezeigt werden. In einer vorangehenden Arbeit konnte bereits mit demselben Verfahren keine Kreuzung der CTC-Bahn nachgewiesen werden (Jissendi et al., 2008). Es handelt sich dabei am ehesten um eine Limitation der Darstellung von kreuzenden Fasern durch eine deterministische Traktographie. Die wichtigsten Limitationen dieses Verfahrens liegen unter anderem darin, dass die Bestimmung der Vorzugsrichtung bei sich kreuzenden, sich aufteilenden oder im steilen Winkel verlaufenden Faserbahnen oft nur eingeschränkt möglich ist (Le Bihan et al., 2001). Bei der DTI kann nur eine Hauptdiffusionsrichtung pro Voxel bestimmt werden (Basser et al., 1994a; Backens, 2015). Bei einer derzeitigen Auflösung von 1-5 mm sind die Voxel viel größer als eine einzelne Faser mit einem Durchmesser im Mikrometer-Bereich (Mori und van Zijl, 2002). Befinden sich innerhalb eines Voxels mehrere Fasern mit unterschiedlichen Richtungen, kann das DTI-Modell aufgrund des Verlustes der Anisotropie nur eine ungenaue Hauptrichtung des Faserverlaufs bestimmen und es kann zur Unterbrechung oder Fehldarstellung der Faserverläufe kommen (Anderson et al., 2001; Le Bihan et al., 2001).

Das Vorhandensein tatsächlich nicht kreuzender Fasern dieser Bahn kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Im Tierexperiment mit Affen wurde der ipsilaterale Verlauf von Anteilen der CTC-Bahn gezeigt, wobei mehr kontralaterale als ipsilaterale Verbindung vorhanden waren (Middleton und Strick, 2001). Bislang konnte dies für den Menschen nicht vollständig dargestellt werden, so dass ein zum Teil ungekreuzter Faserverlauf möglich erscheint. Mit einem veränderten Traktographieverfahren, „*high definition fiber tracking*“ (HDFT), welches das Problem mit kreuzenden Fasern effektiv lösen soll, zeigte sich, dass einige Fasern der CTC-Bahn ohne zu kreuzen direkt zum Thalamus

ziehen (Fernandez-Miranda et al., 2012). Prinzipiell könnte auch ein durch die postoperative Reorganisation veränderter Faserverlauf für diese Daten mitverantwortlich sein.

Die Ergebnisse der DTI-Traktographie werden von der Bildqualität der MRT-Datensätze beeinflusst. Artefakte und eine niedrige Auflösung können zur fehlerhaften Faserbahndarstellung führen (Anderson, 2001; Lazar und Alexander, 2003; Le Bihan et al., 2006). Da die Diffusionsbildgebung eine große Störanfälligkeit für Bewegungsartefakte besitzt, kommt die schnelle Single-Shot-Spin-Echo-EPI-Sequenz am häufigsten zum Einsatz (Backens, 2015). Durch ihre extrem kurze Datenaufnahmezeit können mögliche Bewegungsartefakte unterdrückt werden (Bammer, 2003; Backens, 2015). Allerdings hat diese Sequenz eine vergleichsweise niedrige räumliche Auflösung zum Nachteil. Die derzeitige MRT-Auflösung kann daher feinste mikroanatomische Strukturen nicht erfassen. Die Traktogramme geben den Faserverlauf von größeren Nervenbündeln wieder; der Faserverlauf von kleinsten Nervenfasern kann nicht rekonstruiert werden.

4.2. Klinische Evaluation der Ataxie

Die klinische Untersuchung der vorliegenden Arbeit zeigt, dass die Bewegungskoordination bei Patienten mit Tumoren der hinteren Schädelgrube im Kindes- und Jugendalter noch Jahre nach der abgeschlossenen Behandlung permanent beeinträchtigt ist und somit ataktische Störungen wichtige motorische Langzeitdefizite in dieser Patientengruppe darstellen. Dies bestätigt Ergebnisse einer Vielzahl bereits erschienener Studien (LeBaron et al., 1988; Sønderkaer et al., 2003; Aarsen et al., 2004; Konczak et al., 2005; Schock et al., 2006a; Pollack, 2012; Piscione et al., 2014). Symptome der Ataxie werden bei mehr als der Hälfte der Patienten beobachtet (LeBaron et al., 1988; Sønderkaer et al., 2003; Piscione et al., 2014) und korrelieren signifikant mit kognitiven Defiziten (Levisohn et al., 2000; Aarsen et al., 2004; Grill et al., 2004; von Hoff et al., 2008; Di Rocco et al., 2010).

Die vorliegende Arbeit zeigt auf, dass bei Patienten mit MB Symptome der Ataxie signifikant stärker ausgeprägt sind als bei Patienten mit PA. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen früherer Studien (LeBaron et al., 1988; Huber et al., 2007; Di Rocco et al., 2010). Diese Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen könnten

einerseits auf die notwendige zusätzliche Strahlen- und Chemotherapie bei Patienten mit MB, andererseits auf unterschiedliche biologische Eigenschaften des PA und MB, wie z.B. Wachstumsverhalten und die Lokalisation, und des dadurch stärker ausgeprägten cerebellären Schadens bei Patienten mit MB zurückgeführt werden. Frühere Untersuchungen berichteten, dass die Lokalisation der cerebellären Schädigung größere Auswirkung auf chronische ataktische Störungen als die adjuvante Therapie besitzt (Konczak et al., 2005; Schock et al., 2006a). Es wurde beobachtet, dass die Patienten mit MB schon vor der Operation und vor der adjuvanten Therapie größere neurologische Defizite zeigten als die Patienten mit PA und die Lokalisation und die Entität des Tumors einen größeren Einfluss auf die Langzeitdefizite haben als die operative oder die adjuvante Therapie (Di Rocco et al., 2010). In früheren Arbeiten konnte außerdem gezeigt werden, dass Patienten mit MB eine schlechte Rückbildungsrate der postoperativen Defizite zeigten. In einer Studie von Cochrane et al. trat bei MB eine komplette Rückbildung der postoperativ neu aufgetretenen Defizite in 14% der Fälle auf, während dies bei Ependymomen in 50% und bei Astrozytomen in 47% der Fälle zu beobachten war (Cochrane et al., 1994). Die Rückbildung der postoperativen Defizite erfolgte meistens innerhalb von 6 Monaten nach der Operation (Cochrane et al., 1994). Das Alter bei der Behandlung und die Länge der postoperativen Nachbeobachtungszeit hatten keinen Einfluss auf Rückbildung der Langzeitdefizite (Konczak et al., 2005; Huber et al., 2007; Piscione et al., 2014). Außer der Tumorlokalisation und -entität sowie den unterschiedlichen Therapieformen zählt noch der Hydrocephalus zu den wichtigen Faktoren für die Langzeitdefizite in dieser Patientenpopulation (Di Rocco et al., 2010). Es konnte gezeigt werden, dass der Hydrocephalus bei der Diagnosestellung mit langzeitiger Ataxie signifikant korreliert (Sønderkaer et al., 2003). Da alle Patienten mit MB einen Hydrocephalus aufwiesen, während dies bei 8 von 10 Patienten mit PA der Fall war, kann vermutet werden, dass dieser Faktor auch für das klinische Ergebnis dieser Arbeit mitverantwortlich ist.

Die Patienten mit PA, die keine adjuvante Therapie bekommen hatten, zeigten zwar durchschnittlich bessere Werte als die MB-Patienten, aber die Symptome der Ataxie waren auch bei ihnen in unterschiedlicher Ausprägung vorhanden. Es ist bekannt, dass pädiatrische Patienten mit Tumoren der hinteren Schädelgrube, die ohne adjuvante Therapie nur operativ behandelt wurden, auch unter neurologischen, kognitiven und affektiven Defiziten leiden (Cochrane et al., 1994; Levisohn et al., 2000; Sønderkaer et

al., 2003; Aarsen et al., 2004, 2006; Zuzak et al., 2008). 59% der Patienten mit Tumoren der hinteren Schädelgrube, die nur operativ behandelt wurden, hatten eine permanente Ataxie (Sønderkaer et al., 2003). Es wurde gezeigt, dass es nach der Operation nur bei 25% der Patienten mit präoperativen ataktischen Symptomen zur vollständigen Rückbildung kam (Sønderkaer et al., 2003). Bei 9% der Patienten kam es zu einer postoperativ neu aufgetretenen Ataxie (Sønderkaer et al., 2003). Postoperativ neu aufgetretene neurologischen Defizite wurden in 38% der Patienten mit PA nach alleiniger operativen Behandlung beobachtet (Steinbok et al., 2013). Cochrane et al. berichteten über eine postoperative Verschlechterung von schon präoperativ bestehenden Symptome wie z.B. Ataxie, Hirnnervenparese sowie Sprechstörung. Dies trat in 41% beim MB, in 53% beim Ependymom und in 30% beim Astrozytom auf (Cochrane et al., 1994). Di Rocco et al. berichteten dagegen, dass die Operation nicht zur Verschlechterung der präoperativen Defizite führt, sondern im Großteil zur Verbesserung (Di Rocco et al., 2010). Da das Ziel der vorliegenden Arbeit nicht die Untersuchung der Effekte der Operation und der adjuvanten Therapie auf motorische Langzeitdefizite war, kann im Rahmen dieser Arbeit keine Aussage diesbezüglich getroffen werden.

Das schlechteste klinische Outcome wurde bei MB-Patienten mit CMS beobachtet. Diese Ergebnisse sind in Übereinstimmung mit Ergebnissen von einer früheren Untersuchung, dass signifikante Gruppenunterschiede der Koordinationsstörungen zwischen Patienten mit und ohne CMS beobachtet wurden (Piscione et al., 2014). Eine Vielzahl von Studien konnte nachweisen, dass CMS signifikant mit neurologischen Langzeitdefiziten assoziiert ist, vor allem mit Ataxie und Dysarthrie (Pollack et al., 1995; Steinbok et al., 2003; Huber et al., 2006; Robertson et al., 2006; Wells et al., 2008, 2010). Obwohl sich Mutismus zurückbildet, leiden die Patienten mit CMS häufig unter persistierender Dysarthrie, oft begleitet von Ataxie.

4.3. Analyse der DTI-Traktographie

4.3.1. FA-Analyse

In der vorliegenden Arbeit wurden die CPC- und CTC-Bahn mittels DTI-Traktographie rekonstruiert und die FA dieser Verbindungen wurde für die Quantifizierung der

mikrostrukturellen Veränderungen untersucht. Der FA-Wert wurde dabei jeweils für den gesamten Trakt berechnet. Eine Abnahme der FA wird als eine Störung der mikrostrukturellen Integrität interpretiert. Die Ergebnisse der FA-Untersuchung der vorliegenden Arbeit zeigten keine signifikanten Unterschiede in den FA-Werten der CPC- und CTC-Bahn zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe. Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu einer früheren Studie von Law et al. (2015), welche eine signifikante FA-Reduktion der CPC- und CTC-Bahn bei den MB-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden zeigte. Als mögliche Ursache der widersprechenden Ergebnisse erscheinen Unterschiede der methodischen Durchführung und der Studienpopulation wahrscheinlich. Im Gegensatz zu der Studie von Law et al. (2015) wurden die CPC- und CTC-Bahnen in dieser Arbeit nicht segmentiert untersucht. Law et al. und andere Arbeitsgruppe berichteten, dass die CPC- und CTC-Bahnen bei dieser Patientenpopulation unterschiedliche FA-Werte innerhalb des Traktes aufweisen (Law et al., 2011, 2015; Perreault et al., 2014). Der Verlauf der CPC- und der CTC-Bahn sind durch die vielschichtige Verschaltungsarchitektur komplex. Außer den pathologischen Veränderungen nimmt die heterogene Faserstruktur der cerebro-cerebellären Verbindung eventuell einen Einfluss auf die unterschiedlich gemessene FA in verschiedenen Abschnitten der Bahn (Pierpaoli et al., 1996). In dieser Arbeit wurden verminderte FA-Werte in den mittleren und oberen Kleinhirnschenkeln (ROI im PCM und PCS) nachgewiesen, wobei nur die FA-Abnahme im PCS statistisch signifikant war. Obwohl die Ergebnisse der FA-Analyse der gesamten CPC- und CTC-Trakte unterschiedlich waren, stimmt dieser Ergebnisteil mit der Arbeit von Law et al. (2015) überein, bei der signifikant reduzierte FA-Werte vor allem im Tractus pontocerebellaris und cerebellorubralis, die durch den mittleren und oberen Kleinhirnschenkel verlaufen, beobachtet wurden. Frühere DTI-Untersuchungen der CTC-Bahn bei Patienten nach der Behandlung eines pädiatrischen Tumors in der hinteren Schädelgrube zeigten, dass die chronische FA-Reduktion nicht in der gesamten Bahn sondern im Cerebellum beobachtet wurden (Law et al., 2011; Perreault et al., 2014). Aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit und anderen DTI-Studien kann daher geschlossen werden, dass nach der Therapie von pädiatrischen Tumoren der hinteren Schädelgrube mikrostrukturelle Veränderungen am ehesten im Cerebellum und in den nahe des Cerebellums gelegenen Regionen der cerebro-cerebellären Bahn

vorzufinden sind. Diese Areale sind am meisten vom Tumor selbst, dem chirurgischen Eingriff und der Bestrahlung betroffen.

Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass trotz einer nicht nachweisbaren Veränderung der FA der gesamten CPC- und CTC-Bahn eine mikrostrukturelle Alteration der gesamten Nervenbahn nicht auszuschließen ist. Denn bei der FA handelt es sich nicht um direkte Messwerte der Mikrostruktur, sondern um eine aus dem relativen Verhältnis der Eigenwerte des Diffusionstensors berechnete Größe. Ein FA-Wert kann unverändert bleiben, während die axiale Diffusivität (AD) und/oder radiale Diffusivität (RD) reduziert bzw. erhöht sind. Um die mikrostrukturellen Veränderungen der CPC- und CTC-Bahn detaillierter zu untersuchen, könnte eine zusätzliche Messung von axiale Diffusivität (AD), radiale Diffusivität (RD) und mittlere Diffusivität (MD) sinnvoll sein. Eine erniedrigte AD wird auf eine axonale Degeneration und eine Erhöhung der RD wird auf eine gestörte Myelinisierung zurückgeführt (Song et al., 2005; Budde et al., 2009).

Bei der Interpretation der Ergebnisse sind außerdem die Entwicklungsprozesse und der postoperative Umbau der Faserbahnen im Kindes- und Jugendalter zu berücksichtigen. In einer longitudinalen DTI-Studie konnte beobachtet werden, dass sich die DTI-Parameter in den Strukturen der CTC-Bahn im postoperativen Zeitverlauf ändern (Perreault et al., 2014). So konnte in der akuten Phase direkt nach der Operation eine Verminderung der FA in diesen Strukturen, gefolgt von einem progressiven signifikanten Anstieg der FA in späteren Phasen nach der Behandlung eines pädiatrischen Tumors der hinteren Schädelgrube nachgewiesen werden (Perreault et al., 2014). Allerdings zeigten die Tensor-Parameter im Nucleus dentatus im Kontrast zu den anderen Regionen keine Verbesserung der FA-Werte (Perreault et al., 2014). Eine Untersuchung mittels DTI-Traktographie bei Kindern mit Hemiplegie berichtete ebenfalls über einen Anstieg der FA des corticospinalen Traktes in der chronischen Periode, welcher auf die Plastizität des kindlichen Gehirns zurückgeführt wurde (Baek et al., 2013). Da in der vorliegenden Arbeit die Patienten mit einem postoperativen Durchschnittsintervall von 3,6 Jahren untersucht wurden, könnten die mit den Kontrollen vergleichbaren FA-Werte der gesamten Trakte durch die postoperative Modulation im Rahmen des Entwicklungsprozesses mitbedingt sein.

Es wird beobachtet, dass die FA bei der Hirnreifung altersabhängig zunimmt (Partridge et al., 2004; Ashtari et al., 2007; Westlye et al., 2010; Lebel et al., 2012; Yap et al., 2013). Bei der Reifung neuronaler und glialer Zellen kommt es zu verstärkter

Myelinisierung, Verdichtung und paralleler Organisation der Axone durch axonales Wachstum. Diese Entwicklung setzt sich bis zum 20. Lebensjahr fort (Westlye et al., 2010). Es konnte nachgewiesen werden, dass selbst kleine Veränderungen der Myelinisierung und der Dichte der Nervenfasern eine größere Änderung des FA-Wertes der cerebro-cerebellären Bahn zur Folge haben (Barnea-Goraly et al., 2005).

Der FA-Wert wird von mehreren Faktoren beeinflusst: Dichte und Durchmesser der Axone, Integrität der axonalen Zellmembran, Grad der Myelinisierung sowie Orientierung der Fasern besitzen eine große Bedeutung (Beaulieu, 2002; Le Bihan, 2003). Vorliegende Untersuchungen haben gezeigt, dass die axonale Membran die entscheidende Ursache für die Anisotropie ist, während das axonale Zytoskelett der Neurofilamente und Mikrotubuli keinen grundlegenden Einfluss hat (Beaulieu und Allen, 1994a, 1994b; Beaulieu, 2002). Der Grad der Myelinisierung wirkt dabei auf die FA modulierend, spielt aber eine untergeordnete Rolle (Gulani et al., 2001; Beaulieu, 2002), so dass die FA nicht als ein spezifischer Marker für die Myelinisierung verstanden werden kann (Beaulieu und Allen, 1994a).

Da ausschließlich postoperative DTI-Daten untersucht wurden, war ein Vergleich der FA der cerebro-cerebellären Bahn in der prä- mit der postoperativen Phasen nicht möglich. Es wird vermutet, dass durch die Kompression der Nervenfaserbündel durch einen Tumor oder einen Hydrocephalus eine Zunahme der axonalen Dichte und damit eine Erhöhung der AD und Reduktion der RD verursacht wird, und dass dies ein Anstieg der FA bewirkt (Assaf et al., 2006; Schonberg et al., 2006). Gleichwohl muss eine Destruktion von Nervenbahnen oder deren Abweichung vom ursprünglichen Verlauf durch den Tumor oder durch die Therapie nicht in jedem Fall eine Verminderung der FA der gesamten Bahn bedeuten.

Es kann dabei die Hypothese aufgestellt werden, dass die in der CPC- und CTC-Bahn gemessenen FA-Werte durch das Zusammenspiel verschiedener Faktoren bedingt sind, von denen die einen die gerichtete Diffusion vermindern, die anderen dagegen eine Zunahme der Anisotropie bewirken. Inwiefern die FA der cerebro-cerebellären Verbindungen sich bei den Kindern nach der chirurgischen Resektion in der hinteren Schädelgrube im weiteren physiologischen Entwicklungsprozess verändern, bleibt unklar. Über die Reorganisationsprozesse der cerebro-cerebellären Verbindungen nach einer Tumorsektion im Kindes- und Jugendalter ist noch sehr wenig bekannt. Eine

eindeutige Interpretation dieser Ergebnisse ist schwierig und erfordert eine genauere Charakterisierung in weiteren Untersuchungen.

4.3.2. Volumenanalyse

Die Ergebnisse der Volumenanalyse zeigten, dass die PA- und MB-Patienten ein reduziertes Volumen der CPC- und CTC-Bahn im Vergleich zu gesunden Probanden aufweisen. Statistisch signifikante Volumenminderungen wurden bei den Patienten mit PA in der beidseitigen CPC-Bahn und bei beiden Patientengruppen in der linken CTC-Bahn beobachtet. In der bilateralen Analyse bei Patienten mit MB war das Volumen der CTC-Bahn signifikant reduziert.

Bei der kindlichen Hirnentwicklung nimmt der Anteil an weißer Substanz bis ins junge Erwachsenenalter an Volumen zu (Paus et al., 2001; Perrin et al., 2008; Westlye et al., 2010). Diese volumetrische Zunahme der Faserverbindungen wird primär auf die zunehmende Myelinisierung und die größeren axonalen Durchmesser durch die Reifung der Oligodendrozyten und neuronalen Zellen zurückgeführt (Paus et al., 2001; Perrin et al., 2008). Im Gegensatz zu altersentsprechenden gesunden Kontrollen, die mit der Entwicklung eine Volumenzunahme weißer Substanz zeigten, wurde bei pädiatrischen Patienten mit MB keine Zunahme, sondern eine Abnahme des Volumens der weißen Substanz beobachtet (Glass et al., 2017). Frühere bildgebende Studien berichteten ebenfalls über eine Volumenverminderung der weißen Substanz bei Patienten mit MB (Reddick et al., 1998; Mulhern et al., 1999, 2001; Brinkman et al., 2012). Es konnte eine signifikante Korrelation zwischen der Verminderung weißer Substanz und kognitiven Defiziten bei dieser Patientengruppe nachgewiesen werden (Mulhern et al., 1999, 2001; Reddick et al., 2003; Brinkman et al., 2012; Glass et al., 2017).

Nach der Behandlung eines Tumors der hinteren Schädelgrube sind die lokalen Strukturen in dieser Region durch die direkten Wirkungen des Tumors selbst und vor allem durch die operative Entfernung des Tumorgewebes verändert. Diese Veränderungen können mit einer Störung der cerebellären Verbindungen einhergehen. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass der lokale Schaden in dieser Region eine Volumenminderung der cerebro-cerebellären Bahn verursacht, so dass die Patienten nach der Behandlung eines Tumors in dieser Region im Vergleich mit gesunden Probanden eine quantitativ verminderte Konnektivität zwischen Cerebellum und Kortex

aufweisen. Diese strukturelle Änderung der CPC- und CTC-Bahn zeigte sich bei beiden Patientengruppen unterschiedlich. Die Patienten mit MB boten eine signifikante Volumenminderung der bilateralen CTC-Bahn, während die Patienten mit PA eine signifikante Reduktion des Volumens der bilateralen CPC-Bahn aufwiesen. Dieser Unterschied kann einerseits auf die unterschiedliche Tumorlokalisation zwischen PA und MB und andererseits auf ein unterschiedlich invasives Wachstum bzw. eine unterschiedliche metabolische Interaktion des Tumors mit gesundem Gewebe zurückgeführt werden. Das MB war bei 8 von 9 MB-Patienten dieser Studie im IV. Ventrikel lokalisiert. Durch die infiltrierende Eigenschaft des Tumors und den chirurgischen Eingriff in dieser Region können die Kleinhirnerkerne affiziert werden, von denen die CTC-Bahn ausgeht. Die daraus resultierende axonale Degeneration führt zur Volumenminderung der CTC-Bahn, die bei der vorliegenden Arbeit mittels DTI-Traktographie dargestellt werden konnte. Zusätzlich kann die Bestrahlung in der hinteren Schädelgrube bei Patienten mit MB auch zu den volumetrischen Veränderungen der CTC-Bahn beitragen. Es wurde berichtet, dass die Volumenreduktion weißer Substanz bei Patienten mit MB signifikant mit der Bestrahlung korreliert (Reddick et al., 1998). Der zugrunde liegende Mechanismus für die bestrahlungsbedingte Volumenreduktion der weißen Substanz ist am ehesten in einem therapieinduzierten Untergang der Gliazellen und in einer progressiven Demyelinisation und/oder in einem vaskulären Schaden zu suchen (Reddick et al., 1998; Hopewell und van der Kogel, 1999). Im Rahmen dieser Arbeit konnte nicht bestimmt werden, welchen Anteil der Tumor selbst und welchen Anteil die operative bzw. adjuvante Therapie an der Reduktion des Faservolumens der cerebro-cerebellären Verbindung besitzt. Reddick et al. berichteten, dass die Chemotherapie im Gegensatz zur Bestrahlung keine signifikante Volumenminderung der weißen Substanz bei pädiatrischen Patienten mit MB verursacht (Reddick et al., 1998). Da die größte Volumenabnahme der CTC-Bahn bei Patienten mit CMS beobachtet wurde und das CMS als eine postoperative Komplikation zu verstehen ist, liegt die Schlussfolgerung nahe, dass die Operation der wichtigste Faktor für das verminderte Volumen der CTC-Bahn nach der Behandlung eines Tumors der hinteren Schädelgrube bei Kindern darstellt. Die Bestrahlung könnte dazu beitragen dass das Rehabilitationspotential bei postoperativem CMS eingeschränkt wird.

Ein signifikant reduziertes Volumen der CTC-Bahn wurde bei Patienten mit PA ausschließlich auf der linken Seite beobachtet, wo das PA überwiegend lokalisiert war. Das Volumen der CPC-Bahn bei Patienten mit MB war im Vergleich zu Patienten mit PA nicht signifikant reduziert. Außer dem unterschiedlichen Ausmaß der Affektion der CPC-Bahn zwischen beiden Tumortypen erscheint ein Reorganisationsmechanismus im cerebro-cerebellären Regelkreis ebenfalls möglich.

4.4. Zusammenhang zwischen der DTI-Traktographie und klinischer Evaluation

Die statistische Analyse des Zusammenhangs zwischen der strukturellen Konnektivität der cerebro-cerebellären Verbindung und dem ICARS-Score zeigte, dass der Schweregrad der Ataxie mit einer quantitativen Minderung der CTC-Bahn assoziiert ist. Dieses Ergebnis der vorliegenden Arbeit bestätigt und erweitert frühere Erkenntnisse, dass die CTC-Bahn für die Langzeitdefizite bei den Patienten mit Tumoren der hinteren Schädelgrube eine wichtige Rolle spielt und ebenso wie bei den kognitiven Defiziten eine wichtige Bedeutung als Ursache für die motorischen Störungen im Langzeitverlauf besitzt. Frühere Studien mittels DTI-Traktographie zeigten, dass die gestörte Integrität der CTC-Bahn eine wichtige Rolle für das Arbeitsgedächtnis und das Auftreten eines CMS nach der Behandlung eines Tumors der hinteren Schädelgrube im Kindes- und Jugendalter spielt (Law et al., 2011, 2012).

Da die kognitiven Defizite mit motorischen Störungen korrelieren und im Rahmen des CMS häufig ataktische Störungen beobachtet werden, kann zusammengefasst werden, dass die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit früheren Ergebnissen der DTI-Traktographie in Einklang stehen. In Übereinstimmung zu früheren Studien, bei denen die Störung der CTC-Bahn als mögliche Ursache des CMS beobachtet wurde (Pollack et al., 1995; Baillieux et al., 2007; Morris et al., 2009; Miller et al., 2010; Law et al., 2012), boten in der vorliegenden Studie die Patienten mit CMS die stärkste Volumenreduktion der CTC-Bahn.

Eine vorhergegangene Arbeit von Rueckriegel et al. zeigte zwar, dass die Volumenminderung der fronto-cerebellären Verbindung mit der Ataxie und dem IQ bei PA- und MB-Patienten hochsignifikant korrelierte, jedoch wurden in dieser Untersuchung die afferenten und efferenten Trakte nicht getrennt untersucht (Rueckriegel et al., 2015). Daher war eine differenzierte Darstellung von Veränderungen

der afferenten und efferenten Fasern nicht möglich. Die vorliegende Arbeit ist die erste DTI-traktographische Untersuchung, die reziproke cerebro-cerebelläre Verbindungen im Zusammenhang mit langfristigen motorischen Defiziten untersuchte und Assoziationen der CTC-Bahn mit der Ataxie nachwies.

Frühere konventionelle MRT Studien stellten dar, dass Schädigungen der Kleinhirnerne und des Vermis sowie des Hirnstamms eine entscheidende Wirkung auf neurologische Defizite im Langzeitverlauf haben (Konczak et al., 2005; Schoch et al., 2006a, 2006b; Puget et al., 2009; Di Rocco et al., 2010; Küper et al., 2013). Der ICARS-Score korrelierte nach einer Tumorresektion in der hinteren Schädelgrube im Kindes- und Jugendalter mit Schäden der Kleinhirnerne (Schoch et al., 2006b). Wenn durch den postoperativ resultierenden Schaden die Kleinhirnerne betroffen sind, kann diese Affektion nicht durch die kindliche Entwicklung kompensiert werden (Eckmiller und Westheimer, 1983; Konczack et al., 2005; Perreault et al., 2014).

Die CTC-Bahn ist die Hauptprojektion der cerebellären Efferenzen, deren neuronaler Ursprung in den Kleinhirnernen liegt. Eine irreversible Schädigung der Kleinhirnerne und eine damit verbundene axonale und transsynaptische Degeneration können zu einer permanenten Volumenreduktion in cerebellären Projektionen, besonders der CTC-Bahn führen. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit deuten darauf hin, dass die verminderte Konnektivität der CTC-Bahn im kausalen Zusammenhang zum Ausmaß der motorischen Beeinträchtigung bei Patienten mit PA und MB steht.

Im Gegensatz zu der CTC-Bahn wurde kein Zusammenhang zwischen dem Volumen der CPC-Bahn und dem ICARS-Score beobachtet. Dieses Ergebnis zeigt, dass die quantitative Minderung insbesondere der afferenten Faserverbindungen des Kleinhirns nach der Behandlung von pädiatrischen Tumoren in der hinteren Schädelgrube nicht mit der Schwere der posttherapeutischen Ataxie einhergeht. Dies wird durch die Beobachtung unterstützt, dass die chronisch ataktische Störung, gemessen mit ICARS, nicht mit der Schädigung des cerebellären Kortex assoziiert ist (Schoch et al., 2006b). Der cerebelläre Kortex ist die Zielstruktur der CPC-Bahn und ist für die Integration und Verarbeitung afferenter Impulse zuständig. Die Betrachtung des Cerebellums in der vorliegenden Studie beschränkte sich jedoch auf die Kleinhirnschenkel, so dass keine Aussage über die weiteren cerebellären Strukturen getroffen werden konnte. Ein anatomisches Korrelat auf Kleinhirnebene konnte also nicht dargestellt werden.

Bei der Betrachtung des Zusammenhangs zwischen den FA-Werten der gesamten CPC- und CTC-Bahnen und dem klinischen Score zeigte sich bis auf die linke CTC-Bahn bei Patienten mit PA kein statistisch signifikanter Zusammenhang. Abgesehen von der linken CTC-Bahn bei den PA-Patienten wurde auch keine Verminderung der FA beobachtet. Obwohl diese FA-Reduktion der Patienten mit PA nicht statistisch signifikant war, kann anhand dieser Ergebnisse davon ausgegangen werden, dass eine Störung der mikrostrukturellen Integrität Einfluss auf die motorischen Langzeitdefizite hat. Weitere signifikante Zusammenhänge mit der FA waren bei der Analyse der ROIs im linken PCS bei PA-Patienten sowie in ROIs bei MB-Patienten vereinzelt festzustellen. Dabei wurde der stärkste Zusammenhang im bilateralen PCS bei Patienten mit MB beobachtet.

Die Patienten wiesen nach der chirurgischen Resektion im Cerebellum nach wenigen Tagen einen erhöhten ICARS-Score auf. Im chronischen Stadium (nach mehreren Jahren) konnte demgegenüber eine Verbesserung der ICARS dokumentiert werden (Schoch et al., 2006b). Da die postoperativ verminderten FA-Werte im chronischen Stadium ebenfalls verbessert waren (Perreault et al., 2014), liegt die Vermutung nahe, dass mit der kindlichen Entwicklung eine Reorganisation der Mikrostruktur einhergeht, die eine Rückbildung der Ataxie bewirken kann. Da im Gegensatz dazu die FA-Werte der Kleinhirnschenkel in dieser Arbeit nach wie vor erniedrigt waren, ist davon auszugehen, dass der Hirnreifungsprozess oder andere Reorganisationsmechanismen die mikrostrukturelle Integrität in diesem Bereich nicht kompensieren konnte. Die permanent gestörte mikrostrukturelle Integrität der Kleinhirnschenkel könnte daher im kausalen Zusammenhang mit der ebenfalls weiter bestehenden ataktischen Störung stehen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die CTC-Bahn, insbesondere die nahe der ursprünglichen Tumor-Lokalisation im Cerebellum gelegenen Abschnitte, bei Patienten mit pädiatrischen Tumoren der hinteren Schädelgrube das überwiegende neuroanatomische Substrat der kausalen Pathomechanismen der motorischen Langzeitdefizite zu bilden scheinen.

4.5. Limitationen und Ausblick

Eine wichtige Einschränkung der vorliegenden Arbeit ist die geringe Probandengröße. Dies stellt insbesondere für die statistische Auswertung der Ergebnisse eine wesentliche Limitation der Studie dar, die bei der Interpretation der Untersuchungsergebnisse berücksichtigt werden muss. Allerdings ist in der Literatur bis dato keine größere Gruppe an pädiatrischen Patienten mit vergleichbarer Pathologie untersucht worden, da es sich bei dieser klinischen Konstellation um eine seltene Erkrankung handelt. Die DTI-Untersuchung dieser Studie erfolgte ausschließlich postoperativ. Ein Vergleich der prä- und postoperativen Traktographie war nicht Gegenstand der vorliegenden Untersuchung. Dadurch war eine differenzierte Untersuchung von therapieassoziierten Veränderungen der cerebro-cerebellären Verbindung nicht möglich. Inwiefern die Veränderung der CPC- und CTC-Bahn durch den Tumor selber oder durch den chirurgischen Eingriff sowie durch die adjuvante Therapie bedingt waren, konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht bestimmt werden. Eine longitudinale Untersuchung mittels DTI-Traktographie einer größeren Studienpopulation könnte wertvolle Informationen über tumor- und therapiebedingte Änderungen der cerebro-cerebellären Verbindung nach der Behandlung von Tumoren der hinteren Schädelgrube liefern. Eine statistisch aussagekräftigere Probandengröße könnte z.B. durch eine multizentrische Studie erreicht werden. Dabei sind allerdings unterschiedliche MRT-Gerätetypen und DTI-Datensätze verschiedener Zentren eine Herausforderung. Eine standardisierte Durchführung könnte eine große multizentrische Studie mittels DTI bei Patienten mit Tumoren der hinteren Schädelgrube im Kindes- und Jugendalter ermöglichen.

Weitere Limitationen dieser Studie sind die methodischen Einschränkungen der DTI-Traktographie. Um die genannten Limitationen der DTI zu lösen, sind neue Modelle entwickelt worden. Dazu gehören unter anderem das „*High Angular Resolution Diffusion Imaging*“ (HARDI) (Frank, 2001) und das „*Diffusion Spectrum Imaging*“ (DSI) (Wedeen et al., 2005). Beim HARDI kommen MR-Sequenzen mit hoher Winkelauflösung zum Einsatz, die mehr als hundert verschiedene Diffusionsrichtungen innerhalb eines Voxels messen (Frank, 2001; Backens, 2015). Das DSI misst die Diffusionsspektren, die extrem viele verschiedene Diffusionsrichtungen unter Anwendung verschiedener Stärken des Diffusionsgradienten für jede Richtung berechnet (Wedeen et al., 2005; Backens, 2015). Sowohl bei HARDI als auch bei DSI

wird zur besseren Auflösung die Diffusion aus extrem vielen Gradientenrichtungen mit größerer Gradientenstärke gemessen. Dies hat wesentlich längere Akquisitionszeiten zur Folge, so dass dieses Verfahren für den klinischen Einsatz nicht geeignet ist. In der nahen Zukunft ist jedoch mit einer technischen Weiterentwicklung der MRT zu rechnen, so dass es voraussichtlich die ausgeführten Begrenzungen verbessert werden können. Die Traktographie kann in Kombination mit funktioneller MRT (fMRT) für die Erforschung der Faserkonnektivität eingesetzt werden (Le Bihan, 2003). Identifiziert man mittels fMRT in welchem Areal des Patienten bestimmte Funktionen lokalisiert sind, kann der Verlauf der Faserverbindungen dieser Areale individuell exakt dargestellt werden. Das kann dazu beitragen, die Sicherheit bei neurochirurgischen Eingriffen zu erhöhen, da relevante Strukturen geschont werden können. Dies ist für die heranwachsenden Patienten mit Tumor im ZNS von besonders großer Bedeutung, da das Ausmaß der Tumorresektion einerseits große prognostische Bedeutung besitzt und andererseits mit mehr neurologischen Spätfolgen assoziiert ist (Pollack, 2012; Steinbok et al., 2013).

Zusammenfassend kann die DTI-Traktographie, und damit auch die Erkenntnisse der vorliegenden Arbeit, dazu beitragen, wichtige Hirnstrukturen, insbesondere die CTC-Bahn, präoperativ besser zu identifizieren und möglicherweise intraoperativ besser zu schonen, so dass assoziierte Spätfolgen bei Patienten mit Tumoren der hinteren Schädelgrube im Kindes- und Jugendalter reduziert werden können.

5. Literaturverzeichnis

Aarsen FK, Van Dongen HR, Paquier PF, Van Mourik M, Catsman-Berrevoets CE. (2004). Long-term sequelae in children after cerebellar astrocytoma surgery. *Neurology*. 62:1311-1316.

Aarsen FK, Paquier PF, Reddingius RE, Streng IC, Arts WF, Evera-Preesman M, Catsman-Berrevoets CE. (2006). Functional outcome after low-grade astrocytoma treatment in childhood. *Cancer*. 106:396-402.

Albright AL, Wisoff JH, Zeltzer PM, Boyett JM, Rorke LB, Stanley P. (1996). Effects of medulloblastoma resections on outcome in children: a report from the Children's Cancer Group. *Neurosurgery*. 38:265-271.

Alston RD, Newton R, Kelsey A, Newbould MJ, Birch JM, Lawson B, McNally RJ. (2003). Childhood medulloblastoma in northwest England 1954 to 1997: incidence and survival. *Dev Med Child Neurol*. 45:308-314.

Amirian ES, Armstrong TS, Aldape KD, Gilbert MR, Scheurer ME. (2012). Predictors of survival among pediatric and adult ependymoma cases: a study using surveillance, epidemiology, and end results data from 1973 to 2007. *Neuroepidemiology*. 39:116-124.

Anderson AW. (2001). Theoretical analysis of the effects of noise on diffusion tensor imaging. *Magn Reson Med*. 46:1174-1188.

Apps R, Watson TC. (2013). Cerebro-Cerebellar Connections. In: Manto M, Gruol DL, Schmahmann JD, Koibuchi N, Rossi F. *Handbook of the Cerebellum and Cerebellar Disorders*. Springer Netherlands.1131-1153.

Ashtari M, C.K., Hasan KM, Wu J, McIlree C, Kester H, Ardekani BA, Roofeh D, Szeszko PR, Kumra S. (2007). White matter development during late adolescence in healthy males: a cross-sectional diffusion tensor imaging study. *Neuroimage*. 35:501-510.

Assaf Y, Ben-Sira L, Constantini S, Chang LC, Beni-Adani L. (2006). Diffusion tensor imaging in hydrocephalus: initial experience. *AJNR Am J Neuroradiol*. 27:1717-1724.

Backens M. (2015). Grundlagen und Technik der diffusionsgewichteten MR-Bildgebung und der Diffusions-Tensor-Bildgebung. *Radiologe*. 55:762-770.

Baek SO, Jang SH, Lee E, Kim S, Hah JO, Park YH, Lee JM, Son SM. (2013). CST recovery in pediatric hemiplegic patients: Diffusion tensor tractography study. *Neurosci Lett*. 557 Pt B:79-83.

Baillieux H, Weyns F, Paquier P, De Deyn PP, Mariën P. (2007). Posterior fossa syndrome after a vermian stroke: a new case and review of the literature. *Pediatr Neurosurg*. 43:386-395.

- Bammer R. (2003). Basic principles of diffusion-weighted imaging. *Eur J Radiol.* 45:169-184.
- Barnea-Goraly N, Menon V, Eckert M, Tamm L, Bammer R, Karchemskiy A, Dant CC, Reiss AL. (2005). White matter development during childhood and adolescence: a cross-sectional diffusion tensor imaging study. *Cereb Cortex.* 15:1848-1854.
- Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. (1994a). Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. *J Magn Reson B.* 103: 247-254.
- Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. (1994b). MR Diffusion Tensor Spectroscopy and Imaging. *Biophys J.* 66:259-267.
- Basser PJ. (1995). Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion-weighted images. *NMR Biomed.* 8:333-344.
- Basser PJ, Pierpaoli C. (1996). Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *J Magn Reson B.* 11:209-219.
- Bähr M, Frotscher M. (2003). *Duus' Neurologisch-topische Diagnostik.* 8. Auflage. Georg Thieme Verlag. 239-258.
- Beaulieu C, Allen PS. (1994a). Determinants of anisotropic water diffusion in nerves. *Mag Reson Med.* 31:394-400.
- Beaulieu C, Allen PS. (1994b). Water diffusion in the giant axon of the squid: implications for diffusion-weighted MRI of the nervous system. *Magn Reson Med.* 32: 579-583.
- Beaulieu C. (2002). The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR Biomed.* 15:435-455.
- Brandsma R, Spits AH, Kuiper MJ, Lunsing RJ, Burger H, Kremer HP, Sival DA. (2014). Ataxia rating scales are age-dependent in healthy children. *Dev Med Child Neurol.* 56:556-563.
- Brinkman TM, Reddick WE, Luxton J, Glass JO, Sabin ND, Srivastava DK, Robison LL, Hudson MM, Krull KR. (2012). Cerebral white matter integrity and executive function in adult survivors of childhood medulloblastoma. *Neuro Oncol.* 14 Suppl 4(Suppl 4):iv25-iv36.
- Budde MD, Xie M, Cross AH, Song S-K. (2009). Axial diffusivity is the primary correlate of axonal injury in the experimental autoimmune encephalomyelitis spinal cord: a quantitative pixelwise analysis. *J Neurosci.* 29:2805-2813.
- Chenevert TL, Brunberg JA, Pipe JG. (1990). Anisotropic diffusion in human white matter: demonstration with MR techniques in vivo. *Radiology.* 177:401-405.

Cochrane DD, Gustavsson B, Poskitt KP, Steinbok P, Kestle JR. (1994). The surgical and natural morbidity of aggressive resection for posterior fossa tumors in childhood. *Pediatr Neurosurg.* 20:19-29.

Coenen VA, Krings T, Mayfrank L, Polin RS, Reinges MH, Thron A, Gilsbach JM. (2001). Three-dimensional visualization of the pyramidal tract in a neuronavigation system during brain tumor surgery: first experiences and technical note. *Neurosurgery.* 49:86-93.

Conturo TE, Lori NF, Cull TS, Akbudak E, Snyder AZ, Shimony JS, McKinstry RC, Burton H, Raichle ME. (1999). Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain. *Proc Natl Acad Sci USA.* 96:10422-10427.

Creutzig U, Henze G, Bielack S, Herold R, Kaatsch P, Klussmann J, Graf N, Reinhardt D, Schrappe M, Zimmermann M, Jürgens H. (2003). Krebserkrankungen bei Kindern. Erfolg durch einheitliche Therapiekonzepte seit 25 Jahren. *Dtsch Arztebl.* 100: A 842-852.

Dauguet J, Peled S, Berezovskii V, Delzescaux T, Warfield SK, Born R, Westin CF. (2007). Comparison of fiber tracts derived from in-vivo DTI tractography with 3D histological neural tract tracer reconstruction on a macaque brain. *Neuroimage.* 37:530-538.

Diamond A. (2000). Close interrelation of motor development and cognitive development and of the cerebellum and prefrontal cortex. *Child Dev.* 71:44-56.

Di Rocco C, Chieffo D, Pettorini BL, Massimi L, Caldarelli M, Tamburrini G. (2010). Preoperative and postoperative neurological, neuropsychological and behavioral impairment in children with posterior cranial fossa astrocytomas and medulloblastomas: the role of the tumor and the impact of the surgical treatment. *Childs Nerv Syst.* 26:1173-1188.

Dobbing J, Sands J. (1973). Quantitative growth and development of human brain. *Arch Dis Child.* 48:757-767.

Driever PH, von Hornstein S, Pietsch T, Kortmann R, Warmuth-Metz M, Emser A, Gnekow AK. (2010). Natural history and management of low-grade glioma in NF-1 children. *J Neurooncol.* 100:199-207.

Dum RP, Strick PL. (2003). An unfolded map of the cerebellar dentate nucleus and its projections to the cerebral cortex. *J Neurophysiol.* 89:634-639.

Eckmiller R, Westheimer G. (1983). Compensation of oculomotor deficits in monkeys with neonatal cerebellar ablations. *Exp Brain Res.* 49: 315-326.

Einstein A. (1905). Über die von der molekularkinetischen Theorie der Wärme geforderte Bewegung von in ruhenden Flüssigkeiten suspendierten Teilchen. *Annalen der Physik.* 322:549–560.
(myweb.rz.uni-augsburg.de/~eckern/adp/history/einstein-papers/1905_17_549-560.pdf)

Ellenberg L, McComb JG, Siegel SE, Stowe S. (1987). Factors affecting intellectual outcome in pediatric brain tumor patients. *Neurosurgery*. 21:638-644.

Evans AE, Anderson JR, Lefkowitz-Boudreaux IB, Finlay JL. (1996). Adjuvant chemotherapy of childhood posterior fossa ependymoma: cranio-spinal irradiation with or without adjuvant CCNU, vincristine, and prednisone: a Childrens Cancer Group study. *Med Pediatr Oncol*. 27:8-14.

Fernandez-Miranda JC, Pathak S, Engh J, Jarbo K, Verstynen T, Yeh FC, Wang Y, Mintz A, Boada F, Schneider W, Friedlander R. (2012). High-definition fiber tractography of the human brain: neuroanatomical validation and neurosurgical applications. *Neurosurgery*. 71:430-453.

Figini M, Zucca I, Aquino D, Pennacchio P, Nava S, Di Marzio A, Preti MG, Baselli G, Spreafico R, Frassoni C. (2015). In vivo DTI tractography of the rat brain: an atlas of the main tracts in Paxinos space with histological comparison. *Magn Reson Imaging*. 33:296-303.

Filley CM, Kleinschmidt-DeMasters BK. (2001). Toxic leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 345:425-432.

Frank LR. (2001). Anisotropy in high angular resolution diffusion-weighted MRI. *Magn Reson Med*. 45:935-939.

Frühwald MC, Rutkowski S. (2011). ZNS-Tumoren bei Kindern und Jugendlichen. *Dtsch Arztebl*. 108:390-397.

Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, Kellie S, Kun LE, Merchant TE, Woo S, Wheeler G, Ahern V, Krasin MJ, Fouladi M, Broniscer A, Krance R, Hale GA, Stewart CF, Dauser R, Sanford RA, Fuller C, Lau C, Boyett JM, Wallace D, Gilbertson RJ. (2006). Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 7:813-820.

Glass JO, Ogg RJ, Hyun JW, Harreld JH, Schreiber JE, Palmer SL, Li Y, Gajjar AJ, Reddick WE. (2017). Disrupted development and integrity of frontal white matter in patients treated for pediatric medulloblastoma. *Neuro Oncol*. 19:1408-1418.

Gnekow AK, Falkenstein F, von Hornstein S, Zwiener I, Berkefeld S, Bison B, Warmuth-Metz M, Driever PH, Soerensen N, Kortmann RD, Pietsch T, Faldum A. (2012). Long-term follow-up of the multicenter, multidisciplinary treatment study HIT-LGG-1996 for low-grade glioma in children and adolescents of the German Speaking Society of Pediatric Oncology and Hematology. *Neuro Oncol*. 14:1265-1284.

Gnekow AK. (2018). Gliome niedrigen Malignitätsgrades im Kindes- und Jugendalter. Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie.

(https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-024I_S1_Gliome_niedrigen_Malignitätsgrades_Kindesalter_Jugendalter_2018-11.pdf)

Gnekow AK, Kandels D, van Tilburg C, Azizi AA, Opocher E, Stokland T, Driever PH, Meeteren AYNSV, Thomale UW, Schuhmann MU, Czech T, Goodden JR, Warmuth-Metz M, Bison B, Avula S, Kortmann RD, Timmermann B, Pietsch T, Witt O. (2019). SIOP-E-BTG and GPOH Guidelines for Diagnosis and Treatment of Children and Adolescents with Low Grade Glioma. *Klin Padiatr.* 231:107-135.

Goldwein JW, Leahy JM, Packer RJ, Sutton LN, Curran WJ, Rorke LB, Schut L, Littman PS, D'Angio GJ. (1990). Intracranial ependymomas in children. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 19:1497-1502.

Grill J, Viguier D, Kieffer V, Bulteau C, Sainte-Rose C, Hartmann O, Kalifa C, Dellatolas G. (2004). Critical risk factors for intellectual impairment in children with posterior fossa tumors: the role of cerebellar damage. *J Neurosurg.* 101:152-158.

Gudrunardottir T, Sehested A, Juhler M, Grill J, Schmiegelow K. (2011). Cerebellar mutism: definitions, classification and grading of symptoms. *Childs Nerv Syst.* 27:1361-1363.

Gudrunardottir T, Morgan AT, Lux AL, Walker DA, Walsh KS, Wells EM, Wisoff JH, Juhler M, Schmähmann JD, Keating RF, Catsman-Berrevoets C; Iceland Delphi Group. (2016). Consensus paper on post-operative pediatric cerebellar mutism syndrome: the Iceland Delphi results. *Childs Nerv Syst.* 32:1195-1203.

Gulani V, Webb AG, Duncan ID, Lauterbur PC. (2001). Apparent diffusion tensor measurements in myelin-deficient rat spinal cords. *Magn Reson Med.* 45:191-195.

Gyengesi E, Andrews ZB, Paxinos G, Zaborszky L. (2013). Semi-automated 3D segmentation of major tracts in the rat brain: comparing DTI with standard histological methods. *Brain Res Bull.* 94:1-8.

Halperin EC, Watson DM, George SL. (2001). Duration of symptoms prior to diagnosis is related inversely to presenting disease stage in children with medulloblastoma. *Cancer.* 91:1444-1450.

Heim R, Stucke C. (2003). Körperliche Aktivitäten und kindliche Entwicklung - Zusammenhänge und Effekte. In: Schmidt W, Hartmann-Tews I, Brettschneider WD. *Erster Deutscher Kinder- und Jugendsportbericht.* Schorndorf, Hofmann Verlag. 127-144.

Holzapfel J, Kandels D, Schmidt R, Pietsch T, Warmuth-Metz M, Bison B, Krauss J, Kortmann RD, Timmermann B, Thomale UW, Albert MH, Hernáiz Driever P, Witt O, Gnekow AK. (2020). Favorable prognosis in pediatric brainstem low-grade glioma: Report from the German SIOP-LGG 2004 cohort. *Int J Cancer.* 146:3385-3396.

Hopewell JW, van der Kogel AJ. (1999). Pathophysiological mechanisms leading to the development of late radiation-induced damage to the central nervous system. *Front Radiat Ther Oncol.* 33:265-275.

Huber JF, Bradley K, Spiegler BJ, Dennis M. (2006). Long-term effects of transient cerebellar mutism after cerebellar astrocytoma or medulloblastoma tumor resection in childhood. *Childs Nerv Syst.* 22:132-138.

Huber JF, Bradley K, Spiegler B, Dennis M. (2007). Long-term neuromotor speech deficits in survivors of childhood posterior fossa tumors: effects of tumor type, radiation, age at diagnosis, and survival years. *J Child Neurol.* 22:848-854.

Jakacki RI, Cohen KJ, Buxton A, Krailo MD, Burger PC, Rosenblum MK, Brat DJ, Hamilton RL, Eckel SP, Zhou T, Lavey RS, Pollack IF. (2016). Phase 2 study of concurrent radiotherapy and temozolomide followed by temozolomide and lomustine in the treatment of children with high-grade glioma: a report of the Children's Oncology Group ACNS0423 study. *Neuro Oncol.* 18:1442-1450.

Jissendi P, Baudry S, Balériaux D. (2008). Diffusion tensor imaging (DTI) and tractography of the cerebellar projections to prefrontal and posterior parietal cortices: a study at 3T. *J Neuroradiol.* 35:42-50.

Kaatsch P, Spix C. (2015). German Childhood Cancer Registry – Annual Report 2015 (1980-2014). Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz. (https://www.kinderkrebsregister.de/typo3temp/secure_downloads/22605/0/f474d594c6b5a8805c4e629db249872e05d69ddb/jb2015_s.pdf)

Kamada K, Houkin K, Takeuchi F, Ishii N, Ikeda J, Sawamura Y, Kuriki S, Kawaguchi H, Iwasaki Y. (2003). Visualization of the eloquent motor system by integration of MEG, functional, and anisotropic diffusion-weighted MRI in functional neuronavigation. *Surg Neurol.* 59:352-362.

Kamali A, Kramer LA, Frye RE, Butler IJ, Hasan KM. (2010). Diffusion tensor tractography of the human brain cortico-ponto-cerebellar pathways: a quantitative preliminary study. *J Magn Reson Imaging.* 32:809-817.

Keene DL, Hsu E, Ventureyra E. (1999). Brain tumors in childhood and adolescence. *Pediatr Neurol.* 20:198-203.

Konczak J, Schoch B, Dimitrova A, Gizewski E, Timmann D. (2005). Functional recovery of children and adolescents after cerebellar tumour resection. *Brain.* 128:1428-1441.

Kukuk GM, Greschus S, Goldstein J, Pieper CC. (2017). Diffusionsbildgebung: Technik und klinische Anwendung. *Radiologie up2date.* 17:83-103.

Küper M, Döring K, Spangenberg C, Konczak J, Gizewski ER, Schoch B, Timmann D. (2013). Location and restoration of function after cerebellar tumor removal—a longitudinal study of children and adolescents. *Cerebellum.* 12:48-58.

Lannering B, Marky I, Nordborg C. (1990). Brain tumors in childhood and adolescence in west Sweden 1970-1984. Epidemiology and survival. *Cancer.* 66:604-609.

Lannering B, Rutkowski S, Doz F, Pizer B, Gustafsson G, Navajas A, Massimino M, Reddingius R, Benesch M, Carrie C, Taylor R, Gandola L, Björk-Eriksson T, Giralt J, Oldenburger F, Pietsch T, Figarella-Branger D, Robson K, Forni M, Clifford SC, Warmuth-Metz M, von Hoff K, Faldum A, Mosseri V, Kortmann R. (2012). Hyperfractionated versus conventional radiotherapy followed by chemotherapy in standard-risk medulloblastoma: results from the randomized multicenter HIT-SIOP PNET 4 trial. *J Clin Oncol.* 30:3187-3193.

Law N, Bouffet E, Laughlin S, Laperriere N, Brière ME, Strother D, McConnell D, Hukin J, Fryer C, Rockel C, Dickson J, Mabbott D. (2011). Cerebello-thalamo-cerebral connections in pediatric brain tumor patients: impact on working memory. *Neuroimage.* 56:2238-2248.

Law N, Greenberg M, Bouffet E, Taylor MD, Laughlin S, Strother D, Fryer C, McConnell D, Hukin J, Kaise C, Wang F, Mabbott DJ. (2012). Clinical and neuroanatomical predictors of cerebellar mutism syndrome. *Neuro Oncol.* 14:1294-1303.

Law N, Greenberg M, Bouffet E, Laughlin S, Taylor MD, Malkin D, Liu F, Moxon-Emre I, Scantlebury N, Skocic J, Mabbott D. (2015). Visualization and segmentation of reciprocal cerebrocerebellar pathways in the healthy and injured brain. *Hum Brain Mapp.* 36:2615-2628.

Lazar M, Alexander AL. (2003). An error analysis of white matter tractography methods: synthetic diffusion tensor field simulations. *Neuroimage.* 20:1140-1153.

LeBaron S, Zeltzer PM, Zeltzer LK, Scott SE, Marlin AE. (1988). Assessment of quality of survival in children with medulloblastoma and cerebellar astrocytoma. *Cancer.* 62:1215-1222.

Lebel C, Gee M, Camicioli R, Wieler M, Martin W, Beaulieu C. (2012). Diffusion tensor imaging of white matter tract evolution over the lifespan. *NeuroImage.* 60:340-352.

Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. (1986). MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology.* 161:401-407.

Le Bihan D, Turner R, Douek P, Patronas N. (1992). Diffusion MR imaging: clinical applications. *AJR Am J Roentgenol.* 159:591-599.

Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, Chabriat H. (2001). Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging.* 13:534-546.

Le Bihan D, Poupon C, Amadon A, Lethimonnier F. (2006). Artifacts and pitfalls in diffusion MRI. *J Magn Reson Imaging.* 24:478-488.

Levisohn L, Cronin-Golomb A, Schmahmann JD. (2000). Neuropsychological consequences of cerebellar tumour resection in children: cerebellar cognitive affective syndrome in a paediatric population. *Brain.* 123:1041-1050.

Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. (2016). The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 131:803-820.

Manto MU. (2006). On the cerebello-cerebral interactions. *Cerebellum.* 5:286-288.

Marien P, Engelborghs S, Fabbro F, De Deyn PP. (2001). The lateralized linguistic cerebellum: a review and a new hypothesis. *Brain Lang.* 79:580-600.

Marinoff AE, Ma C, Guo D, Snuderl M, Wright KD, Manley PE, Al-Sayegh H, Sinai CE, Ullrich NJ, Marcus K, Haas-Kogan D, Goumnerova L, London WB, Kieran MW, Chi SN, Fangusaro J, Bandopadhyay P. (2017). Rethinking childhood ependymoma: a retrospective, multi-center analysis reveals poor long-term overall survival. *J Neurooncol.* 135:201-211.

Massimino M, Solero CL, Garrè ML, Biassoni V, Cama A, Genitori L, Di Rocco C, Sardi I, Viscardi E, Modena P, Potepan P, Barra S, Scarzello G, Galassi E, Giangaspero F, Antonelli M, Gandola L. (2011). Second-look surgery for ependymoma: the Italian experience. *J Neurosurg Pediatr.* 8:246-250.

McLendon RE, Lipp E, Satterfield D, Ehinger M, Austin A, Fleming D, Perkinson K, Lefavre M, Zagzag D, Wiener B, Gururangan S, Fuchs H, Friedman HS, Herndon JE, Healy P. (2015). Prognostic marker analysis in pediatric intracranial ependymomas. *J Neurooncol.* 122:255-261.

Mehta V, Chapman A, McNeely PD, Walling S, Howes WJ. (2002). Latency between symptom onset and diagnosis of pediatric brain tumors: an Eastern Canadian geographic study. *Neurosurgery.* 51: 365-373.

Merchant TE, Fouladi M. (2005). Ependymoma: new therapeutic approaches including radiation and chemotherapy. *J Neurooncol.* 75:287-299.

Merchant TE, Li C, Xiong X, Kun LE, Boop FA, Sanford RA. (2009). Conformal radiotherapy after surgery for paediatric ependymoma: a prospective study. *Lancet Oncol.* 10:258-266.

Middleton FA, Strick PL. (2001). Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate. *J Neurosci.* 21:700-712.

Miller NG, Reddick WE, Kocak M, Glass JO, Löbel U, Morris B, Gajjar A, Patay Z. (2010). Cerebellocerebral diaschisis is the likely mechanism of postsurgical posterior fossa syndrome in pediatric patients with midline cerebellar tumors. *AJNR Am J Neuroradiol.* 31:288-294.

Mori S, Crain BJ, Chacko VP, van Zijl PC. (1999). Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol.* 45:265-269.

Mori S, van Zijl PC (2002). Fiber tracking: principles and strategies - a technical review. *NMR Biomed.* 15:468-480.

Mori S, Kaufmann WE, Davatzikos C, Stieltjes B, Amodei L, Fredericksen K, Pearlson GD, Melhem ER, Solaiyappan M, Raymond GV, Moser HW, van Zijl PC. (2002). Imaging cortical association tracts in the human brain using diffusion-tensor-based axonal tracking. *Magn Reson Med.* 47:215-223.

Morris EB, Phillips NS, Laningham FH, Patay Z, Gajjar A, Wallace D, Boop F, Sanford R, Ness KK, Ogg RJ. (2009). Proximal dentatohalamocortical tract involvement in posterior fossa syndrome. *Brain.* 132:3087-3095.

Moseley ME, Cohen Y, Kucharczyk J, Mintorovitch J, Asgari HS, Wendland MF, Tsuruda J, Norman D. (1990). Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system. *Radiology.* 176:439-445.

Mukherjee P, Berman JI, Chung SW, Hess CP, Henry RG. (2008). Diffusion tensor MR imaging and fiber tractography: theoretic underpinnings. *AJNR Am J Neuroradiol.* 29:632-641.

Mulhern RK, Reddick WE, Palmer SL, Glass JO, Elkin TD, Kun LE, Taylor J, Langston J, Gajjar A. (1999). Neurocognitive deficits in medulloblastoma survivors and white matter loss. *Ann Neurol.* 46:834-841.

Mulhern RK, Palmer SL, Reddick WE, Glass JO, Kun LE, Taylor J, Langston J, Gajjar A. (2001). Risks of young age for selected neurocognitive deficits in medulloblastoma are associated with white matter loss. *J Clin Oncol.* 19:472-479.

Northcott PA, Shih DJH, Peacock J, Garzia L, Morrissy S, Zichner T, Stütz AM, Korshunov A, Reimand J, Schumacher SE, Beroukhim R, Ellison DW, Marshall CR, Lionel AC, Mack S, Dubuc A, Yao A, Ramaswamy V, Luu B, Rolider A, Cavalli F, Wang X, Remke M, Wu X, Chiu RYB, Chu A, Chuah E, Corbett RD, Hoad GR, Jackman SD, Li Y, Lo A, Mungall KL, Nip KM, Qian JQ, Raymond AGJ, Thiessen N, Varhol RJ, Birol I, Moore RA, Mungall AJ, Holt R, Kawauchi D, Roussel MF, Kool M, Jones DTW, Witt H, Fernandez-L A, Kenney AM, Wechsler-Reya RJ, Dirks P, Aviv T, Grajkowska WA, Perek-Polnik M, Haberler CC, Delattre O, Reynaud SS, Doz FF, Pernet-Fattet SS, Cho B-K, Kim S-K, Wang K-C, Scheurlen W, Eberhart CG, FèvreMontange M, Jouvét A, Pollack IF, Fan X, Muraszko KM, Gillespie GY, Di Rocco C, Massimi L, Michiels EMC, Kloosterhof NK, French PJ, Johan M Kros KM, Olson JM, Ellenbogen RG, Zitterbart K, Kren L, Thompson RC, Cooper MK, Lach B, McLendon RE, Bigner DD, Fontebasso A, Albrecht S, Jabado N, Lindsey JC, Bailey S, Gupta N, Weiss WA, Bognár L, Klekner A, Van Meter TE, Kumabe T, Tominaga T, Elbabaa SK, Leonard JR, Rubin JB, Liao LM, Van Meir EG, Fouladi M, Nakamura H, Cinalli G, Garami M, Hauser P, Saad AG, Iolascon A, Jung S, Carlotti CG, Vibhakkar R, Ra YS, Robinson S, Zollo M, Faria CC, Chan JA, Levy ML, Sorensen PHB, Meyerson M, Pomeroy SL, Cho Y-J, Bader GD, Tabori U, Hawkins CE, Bouffet E, Scherer SW, Rutka JT, Malkin D, Clifford SC, Jones SJM, Korbel JO, Pfister SM, Marra MA, Taylor MD. (2012). Subgroup specific structural variation across 1,000 medulloblastoma genomes. *Nature.* 488:49-56.

Northcott PA, Robinson GW, Kratz CP, Mabbott DJ, Pomeroy SL, Clifford SC, Rutkowski S, Ellison DW, Malkin D, Taylor MD, Gajjar A, Pfister SM. (2019). Medulloblastoma. *Nat Rev Dis Primers*. 5:11.

Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, Friedman DL, Marina N, Hobbie W, Kadan-Lottick NS, Schwartz CL, Leisenring W, Robison LL; Childhood Cancer Survivor Study. (2006). Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med*. 355:1572-1582.

Ozgun BM, Berberian J, Aryan HE, Meltzer HS, Levy ML. (2006). The pathophysiologic mechanism of cerebellar mutism. *Surg Neurol*. 66:18-25.

Packer RJ, Goldwein J, Nicholson HS, Vezina LG, Allen JC, Ris MD, Muraszko K, Rorke LB, Wara WM, Cohen BH, Boyett JM. (1999). Treatment of children with medulloblastomas with reduced-dose craniospinal radiation therapy and adjuvant chemotherapy: A Children's Cancer Group Study. *J Clin Oncol*. 17:2127-2136.

Packer RJ, Friedman HS, Kun LE, Fuller GN. (2002). Tumors of the Brain Stem, Cerebellum, and Fourth Ventricle. In: Levin VA. *Cancer in the Nervous System*. 2nd Edition. Oxford University Press, New York. 171-192.

Pajevic S, Pierpaoli C. (1999). Color schemes to represent the orientation of anisotropic tissues from diffusion tensor data: application to white matter fiber tract mapping in the human brain. *Magn Reson Med*. 42:526-540.

Pajtler KW, Witt H, Sill M, Jones DT, Hovestadt V, Kratochwil F, Wani K, Tatevossian R, Punchihewa C, Johann P, Reimand J, Warnatz HJ, Ryzhova M, Mack S, Ramaswamy V, Capper D, Schweizer L, Sieber L, Wittmann A, Huang Z, van Sluis P, Volckmann R, Koster J, Versteeg R, Fults D, Toledano H, Avigad S, Hoffman LM, Donson AM, Foreman N, Hewer E, Zitterbart K, Gilbert M, Armstrong TS, Gupta N, Allen JC, Karajannis MA, Zagzag D, Hasselblatt M, Kulozik AE, Witt O, Collins VP, von Hoff K, Rutkowski S, Pietsch T, Bader G, Yaspo ML, von Deimling A, Lichter P, Taylor MD, Gilbertson R, Ellison DW, Aldape K, Korshunov A, Kool M, Pfister SM. (2015). Molecular Classification of Ependymal Tumors across All CNS Compartments, Histopathological Grades, and Age Groups. *Cancer Cell*. 27:728-743.

Papanagiotou P, Politi M. (2016). Tumoren der hinteren Schädelgrube. *Radiologe*. 56:967-975.

Partridge SC, Mukherjee P, Henry RG, Miller SP, Berman JI, Jin H, Lu Y, Glenn OA, Ferriero DM, Barkovich AJ, Vigneron DB. (2004). Diffusion tensor imaging: serial quantitation of white matter tract maturity in premature newborns. *Neuroimage*. 22:1302-1314.

Paulino AC, Wen BC, Buatti JM, Hussey DH, Zhen WK, Mayr NA, Menezes AH. (2002). Intracranial ependymomas: an analysis of prognostic factors and patterns of failure. *Am J Clin Oncol*. 25:117-122.

Paus T, Collins DL, Evans AC, Leonard G, Pike B, Zijdenbos A. (2001). Maturation of white matter in the human brain: a review of magnetic resonance studies. *Brain Res Bull.* 54:255-266.

Perreault S, Lober RM, Cheshier S, Partap S, Edwards MS, Yeom KW. (2014). Time-dependent structural changes of the dentatothalamic pathway in children treated for posterior fossa tumor. *AJNR Am J Neuroradiol.* 35:803-807.

Perrin JS, Hervé PY, Leonard G, Perron M, Pike GB, Pitiot A, Richer L, Veillette S, Pausova Z, Paus T. (2008). Growth of white matter in the adolescent brain: role of testosterone and androgen receptor. *J Neurosci.* 28:9519-9524.

Pierpaoli C, Basser PJ. (1996). Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. *Magn Reson Med.* 36: 893-906.

Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, Barnett A, Di Chiro G. (1996). Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology.* 201:637-648.

Pietsch T. (2018). Neuropathologie kindlicher ZNS-Tumoren. In: Bächli H, Lütschg J, Messing-Jünger M. *Pädiatrische Neurochirurgie.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 357-378.

Piscione PJ, Bouffet E, Mabbott DJ, Shams I, Kulkarni AV. (2014). Physical functioning in pediatric survivors of childhood posterior fossa brain tumors. *Neuro Oncol.* 16:147-155.

Pollack IF. (1994). Brain tumors in children. *N Engl J Med.* 331:1500-1507.

Pollack IF, Polinko P, Albright AL, Towbin R, Fitz C. (1995). Mutism and pseudobulbar symptoms after resection of posterior fossa tumors in children: incidence and pathophysiology. *Neurosurgery.* 37:885-893.

Pollack IF. (2012). Ataxia resulting from posterior fossa tumors of childhood and other mass lesions. *Handb Clin Neurol.* 103:161-173.

Puget S, Boddaert N, Viguier D, Kieffer V, Bulteau C, Garnett M, Callu D, Sainte-Rose C, Kalifa C, Dellatolas G, Grill J. (2009). Injuries to inferior vermis and dentate nuclei predict poor neurological and neuropsychological outcome in children with malignant posterior fossa tumors. *Cancer.* 115:1338-1347.

Radcliffe J, Packer RJ, Atkins TE, Bunin GR, Schut L, Goldwein JW, Sutton LN. (1992). Three- and four-year cognitive outcome in children with noncortical brain tumors treated with whole-brain radiotherapy. *Ann Neurol.* 32:551-554.

Raimondi AJ, Choux M, Di Rocco C. (1993). Posterior fossa tumors. In: Gjerris F. *Epidemiology and classification of posterior fossa tumors in children.* Springer-Verlag New York Inc. 1-11.

Ramaswamy V, Remke M, Bouffet E, Bailey S, Clifford SC, Doz F, Kool M, Dufour C, Vassal G, Milde T, Witt O, von Hoff K, Pietsch T, Northcott PA, Gajjar A, Robinson GW,

Padovani L, André N, Massimino M, Pizer B, Packer R, Rutkowski S, Pfister SM, Taylor MD, Pomeroy SL. (2016). Risk stratification of childhood medulloblastoma in the molecular era: the current consensus. *Acta Neuropathol.* 131:821-831.

Ramnani N. (2006). The primate cortico-cerebellar system: anatomy and function. *Nat Rev Neurosci.* 7:511-522.

Reddick WE, Mulhern RK, Elkin TD, Glass JO, Merchant TE, Langston JW. (1998). A hybrid neural network analysis of subtle brain volume differences in children surviving brain tumors. *Magn Reson Imaging.* 16:413-421.

Reddick WE, White HA, Glass JO, Wheeler GC, Thompson SJ, Gajjar A, Leigh L, Mulhern RK. (2003). Developmental model relating white matter volume to neurocognitive deficits in pediatric brain tumor survivors. *Cancer.* 97:2512-2519.

Reith W. (2015). Diffusionsgewichtete Bildgebung und „diffusion tensor imaging“ in der präoperativen Diagnostik. *Radiologe.* 55:775-781.

Robertson PL, Zeltzer PM, Boyett JM, Rorke LB, Allen JC, Geyer JR, Stanley P, Li H, Albright AL, McGuire-Cullen P, Finlay JL, Stevens KR Jr, Milstein JM, Packer RJ, Wisoff J. (1998). Survival and prognostic factors following radiation therapy and chemotherapy for ependymomas in children: a report of the Children's Cancer Group. *J Neurosurg.* 88: 695-703.

Robertson PL, Muraszko KM, Holmes EJ, Sposto R, Packer RJ, Gajjar A, Dias MS, Allen JC. (2006). Incidence and severity of postoperative cerebellar mutism syndrome in children with medulloblastoma: a prospective study by the Children's Oncology Group. *J Neurosurg.* 105:444-451.

Rueckriegel SM, Bruhn H, Thomale UW, Hernáiz Driever P. (2015). Cerebral white matter fractional anisotropy and tract volume as measured by MR imaging are associated with impaired cognitive and motor function in pediatric posterior fossa tumor survivors. *Pediatr Blood Cancer.* 62:1252-1258.

Rutkowski S, Bode U, Deinlein F, Ottensmeier H, Warmuth-Metz M, Soerensen N, Graf N, Emser A, Pietsch T, Wolff JE, Kortmann RD, Kuehl J. (2005). Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. *N Engl J Med* 352:978-986.

Rutkowski S, Trollmann R, Korinthenberg R, Warmuth-Metz M, Weckesser M, Krauss J, Pietsch T. (2016). Leitsymptome und Diagnostik der ZNS-Tumoren im Kindes- und Jugendalter. Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. (https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-022I_S1_ZNS-Tumoren_Kinder_Jugendliche_2016-09.pdf)

Rutkowski S. (2018). Medulloblastom im Kindes- und Jugendalter. Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie.

(https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-009I_S1_Medulloblastom-Kinder-Jugendliche_2018-04.pdf)

Rutkowski S, Schlegel PG. (2019). Hirntumoren. In: Speer CP, Gahr M, Dötsch J. Pädiatrie. 5. Auflage. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg. 591-598.

Salamon N, Sicotte N, Drain A, Frew A, Alger JR, Jen J, Perlman S, Salamon G. (2007). White matter fiber tractography and color mapping of the normal human cerebellum with diffusion tensor imaging. *J Neuroradiol.* 34:115-128.

Schiebler TH, Korf HW. (2007). Anatomie: Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie, Topographie. 10. Auflage. Steinkopff Verlag. 581-679, 719-856.

Schmahmann JD, Sherman JC. (1997). Cerebellar cognitive affective syndrome. *Int Rev Neurobiol.* 41:433-440.

Schmahmann JD, Pandya DN. (2008). Disconnection syndromes of basal ganglia, thalamus, and cerebrocerebellar systems. *Cortex.* 44:1037-1066.

Schmahmann JD. (2020). Pediatric post-operative cerebellar mutism syndrome, cerebellar cognitive affective syndrome, and posterior fossa syndrome: historical review and proposed resolution to guide future study. *Childs Nerv Syst.* 36:1205-1214.

Schoch B, Konczak J, Dimitrova A, Gizewski ER, Wieland R, Timmann D. (2006a). Impact of surgery and adjuvant therapy on balance function in children and adolescents with cerebellar tumors. *Neuropediatrics.* 37:350-358.

Schoch B, Dimitrova A, Gizewski ER, Timmann D. (2006b). Functional localization in the human cerebellum based on voxelwise statistical analysis: a study of 90 patients. *Neuroimage.* 30:36-51.

Schoch B, Regel JP, Frings M, Gerwig M, Maschke M, Neuhäuser M, Timmann D. (2007). Reliability and validity of ICARS in focal cerebellar lesion. *Mov Disord.* 22:2162-2169.

Schonberg T, Pianka P, Hendler T, Pasternak O, Assaf Y. (2006). Characterization of displaced white matter by brain tumors using combined DTI and fMRI. *Neuroimage.* 30:1100-1111.

Schuhmann MU, Haas-Lude K, Mautner V-F. (2018). Phakomatosen. In: Bächli H, Lütschg J, Messing-Jünger M. Pädiatrische Neurochirurgie. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 483-501.

Seehaus AK, Roebroek A, Chiry O, Kim DS, Ronen I, Bratzke H, Goebel R, Galuske RA. (2013). Histological validation of DW-MRI tractography in human postmortem tissue. *Cereb Cortex.* 23:442-450.

Siffert J, Poussaint TY, Goumnerova LC, Scott RM, LaValley B, Tarbell NJ, Pomeroy SL. (2000). Neurological dysfunction associated with postoperative cerebellar mutism. *J Neurooncol.* 48:75-81.

Silverberg E, Lubera J. (1986). Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 36:9-25.

Song SK, Sun SW, Ramsbottom MJ, Chang C, Russell J, Cross AH. (2002). Demyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *Neuroimage.* 17:1429-1436.

Song SK, Yoshino J, Le TQ, Lin S-J, Sun S-W, Cross AH, Armstrong RC. (2005). Demyelination increases radial diffusivity in corpus callosum of mouse brain. *NeuroImage.* 26:132-140.

Sønderkaer S, Schmiegelow M, Carstensen H, Nielsen LB, Müller J, Schmiegelow K. (2003). Long-term neurological outcome of childhood brain tumors treated by surgery only. *J Clin Oncol.* 21:1347-1351.

Steinbok P, Cochrane DD, Perrin R, Price A. (2003). Mutism after posterior fossa tumour resection in children: incomplete recovery on long-term follow-up. *Pediatr Neurosurg.* 39:179-183.

Steinbok P, Mangat JS, Kerr JM, Sargent M, Suryaningtyas W, Singhal A, Cochrane D. (2013). Neurological morbidity of surgical resection of pediatric cerebellar astrocytomas. *Childs Nerv Syst.* 29:1269-1275.

Steinlin M, Imfeld S, Zulauf P, Boltshauser E, Lövblad KO, Ridolfi Lüthy A, Perrig W, Kaufmann F. (2003). Neuropsychological long-term sequelae after posterior fossa tumour resection during childhood. *Brain.* 126:1998-2008.

Stejskal EO, Tanner JE. (1965). Spin diffusion measurements: Spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *J Chem Phys.* 42:288-292.

Storey E, Tuck K, Hester R, Hughes A, Churchyard A. (2004). Inter-rater reliability of the International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS). *Mov Disord.* 19:190-192.

Stummer W, Böker D-K. (2014). Intrazerebrale Tumoren. In: Moskopp D, Wassmann H. *Neurochirurgie: Handbuch für die Weiterbildung und interdisziplinäres Nachschlagewerk.* 2. Auflage. Schattauer Verlag Stuttgart. 522-544.

Sturm D, Pfister SM, Jones DTW. (2017). Pediatric Gliomas: Current Concepts on Diagnosis, Biology, and Clinical Management. *J Clin Oncol.* 35:2370-2377.

Sturm D, Pfister SM, Witt H. (2018). Onkologische Grundlagen und Molekulargenetik von ZNS-Tumoren im Kindes- und Jugendalter. In: Bächli H, Lüschtg J, Messing-Jünger M. *Pädiatrische Neurochirurgie.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 347-356.

Tallen G, Resch A, Calaminus G, Wiener A, Leiss U, Pletschko T, Friedrich C, Langer T, Grabow D, Driever PH, Kortmann RD, Timmermann B, Pietsch T, Warmuth-Metz M, Bison B, Thomale UW, Krauss J, Mynarek M, von Hoff K, Ottensmeier H, Frühwald M,

Kramm CM, Temming P, Müller HL, Witt O, Kordes U, Fleischhack G, Gnekow A, Rutkowski S; German Paediatric Brain Tumour Consortium (HIT-Network). (2015). Strategies to improve the quality of survival for childhood brain tumour survivors. *Eur J Paediatr Neurol.* 19:619-639.

Thomale UW, Driever PH. (2013). Inconsistent terminology for cerebellar mutism. *Childs Nerv Syst.* 29:717-718.

Thomale UW. (2018). Neurochirurgische Grundlagen kindlicher ZNS-Tumoren. In: Bächli H, Lütschg J, Messing-Jünger M. *Pädiatrische Neurochirurgie.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 379-384.

Thompson EM, Bramall A, Herndon JE, Taylor MD, Ramaswamy V. (2018). The clinical importance of medulloblastoma extent of resection: a systematic review. *J Neurooncol.* 139:523-539.

Timmermann B, Kortmann RD, Kühl J, Meisner C, Slavc I, Pietsch T, Bamberg M. (2000). Combined postoperative irradiation and chemotherapy for anaplastic ependymomas in childhood: results of the German prospective trials HIT 88/89 and HIT 91. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 46:287-295.

Timmermann B. (2018). Ependymome im Kindes- und Jugendalter. Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. (https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-025l_S1_Ependymome-Kinder-Jugendliche_2018-04.pdf).

Tomita T, McLone DG. (1985). Brain tumors during the first twenty-four months of life. *Neurosurgery.* 17:913-919.

Trouillas P, Takayanagi T, Hallett M, Currier RD, Subramony SH, Wessel K, Bryer A, Diener HC, Massaquoi S, Gomez CM, Coutinho P, Ben Hamida M, Campanella G, Filla A, Schut L, Timann D, Honnorat J, Nighoghossian N, Manyam B. (1997). International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. The Ataxia Neuropharmacology Committee of the World Federation of Neurology. *J Neurol Sci.* 145:205-211.

Turner CD, Rey-Casserly C, Liptak CC, Chordas C. (2009). Late effects of therapy for pediatric brain tumor survivors. *J Child Neurol.* 24:1455-1463.

Unrath A, Klose U, Grodd W, Ludolph AC, Kassubek J. (2008). Directional colour encoding of the human thalamus by diffusion tensor imaging. *Neurosci Lett.* 434:322-327.

Vargo M. (2011). Brain tumor rehabilitation. *Am J Phys Med Rehabil.* 90:50-62.

Viano JC, Herrera EJ, Suárez JC. (2001). Cerebellar astrocytomas: a 24-year experience. *Childs Nerv Syst.* 17:607-610.

von Bueren AO, Kortmann RD, von Hoff K, Friedrich C, Mynarek M, Müller K, Goschzik T, Zur Mühlen A, Gerber N, Warmuth-Metz M, Soerensen N, Deinlein F, Benesch M, Zwiener I, Kwiecień R, Faldum A, Bode U, Fleischhack G, Hovestadt V, Kool M, Jones D, Northcott P, Kuehl J, Pfister S, Pietsch T, Rutkowski S. (2016). Treatment of Children and Adolescents With Metastatic Medulloblastoma and Prognostic Relevance of Clinical and Biologic Parameters. *J Clin Oncol.* 34:4151-4160.

von Hoff K, Kieffer V, Habrand JL, Kalifa C, Dellatolas G, Grill J. (2008). Impairment of intellectual functions after surgery and posterior fossa irradiation in children with ependymoma is related to age and neurologic complications. *BMC Cancer.* 8:15.

Wakana S, Jiang H, Nagae-Poetscher LM, van Zijl PC, Mori S. (2004). Fiber tract-based atlas of human white matter anatomy. *Radiology.* 230:77-87.

Wani K, Armstrong TS, Vera-Bolanos E, Raghunathan A, Ellison D, Gilbertson R, Vaillant B, Goldman S, Packer RJ, Fouladi M, Pollack I, Mikkelsen T, Prados M, Omuro A, Soffietti R, Ledoux A, Wilson C, Long L, Gilbert MR, Aldape K. Collaborative Ependymoma Research Network. (2012). A prognostic gene expression signature in infratentorial ependymoma. *Acta Neuropathol.* 123:727-738.

Wedeen VJ, Hagmann P, Tseng WY, Reese TG, Weisskoff RM. (2005). Mapping complex tissue architecture with diffusion spectrum magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med.* 54:1377-1386.

Wells EM, Walsh KS, Khademian ZP, Keating RF, Packer RJ. (2008). The cerebellar mutism syndrome and its relation to cerebellar cognitive function and the cerebellar cognitive affective disorder. *Dev Disabil Res Rev.* 14:221-228.

Wells EM, Khademian ZP, Walsh KS, Vezina G, Sposto R, Keating RF, Packer RJ. (2010). Postoperative cerebellar mutism syndrome following treatment of medulloblastoma: neuroradiographic features and origin. *J Neurosurg Pediatr.* 5:329-334.

Westlye LT, Walhovd KB, Dale AM, Bjørnerud A, Due-Tønnessen P, Engvig A, Grydeland H, Tamnes CK, Østby Y, Fjell AM. (2010). Life-Span Changes of the Human Brain White Matter: Diffusion Tensor Imaging (DTI) and Volumetry. *Cereb Cortex.* 20:2055-2068.

Wiegell MR, Tuch DS, Larsson HB, Wedeen VJ. (2003). Automatic segmentation of thalamic nuclei from diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuroimage.* 19:391-401.

Witt H, Mack SC, Ryzhova M, Bender S, Sill M, Isserlin R, Benner A, Hielscher T, Milde T, Remke M, Jones DT, Northcott PA, Garzia L, Bertrand KC, Wittmann A, Yao Y, Roberts SS, Massimi L, Van Meter T, Weiss WA, Gupta N, Grajkowska W, Lach B, Cho YJ, von Deimling A, Kulozik AE, Witt O, Bader GD, Hawkins CE, Tabori U, Guha A, Rutka JT, Lichter P, Korshunov A, Taylor MD, Pfister SM. (2011). Delineation of two clinically and molecularly distinct subgroups of posterior fossa ependymoma. *Cancer Cell.* 20:143-157.

Wolff JE, Driever PH, Erdlenbruch B, Kortmann RD, Rutkowski S, Pietsch T, Parker C, Metz MW, Gnekow A, Kramm CM. (2010). Intensive chemotherapy improves survival in pediatric high-grade glioma after gross total resection: results of the HIT-GBM-C protocol. *Cancer*. 116:705-712.

Yap Q, Teh I, Fusar-Poli P, Sum M, Kuswanto C, Sim K. (2013). Tracking cerebral white matter changes across the lifespan: insights from diffusion tensor imaging studies. *J Neural Transm (Vienna)*. 120:1369-1395.

Zilles K, Rehkämper G. (1998). Funktionelle Neuroanatomie. 3. Auflage. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 261-301.

Zuzak TJ, Poretti A, Drexel B, Zehnder D, Boltshauser E, Grotzer MA. (2008). Outcome of children with low-grade cerebellar astrocytoma: long-term complications and quality of life. *Childs Nerv Syst*. 24:1447-1455.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Myung Eun Bobzin, geb. Oh, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „DTI-Traktographie der cerebro-cerebellären Bahnen und klinische Evaluation der Ataxie bei Patienten nach Behandlung von Tumoren der hinteren Schädelgrube im Kindes- und Jugendalter“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Myung Eun Bobzin, geb. Oh, hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Myung Eun Oh, Pablo Hernáiz Driever, Rajiv K. Khajuria, Stefan Mark Rueckriegel, Elisabeth Koustenis, Harald Bruhn, Ulrich-Wilhelm Thomale. DTI fiber tractography of cerebro-cerebellar pathways and clinical evaluation of ataxia in childhood posterior fossa tumor survivors. J Neurooncol. 2017. 131:267-276.

Beitrag im Einzelnen:

- Studienidee und Studien design durch Prof. U.-W. Thomale und PD Dr. P. Hernaiz
- Ausarbeitung zur Umsetzung der Studienidee inklusive Ein- und Ausschlusskriterien in Zusammenarbeit mit Prof. U.-W. Thomale
- Planung der Durchführung der DTI-Traktographie in Zusammenarbeit mit Prof. U.-W. Thomale
- selbstständige Durchführung und Erfassung der DTI-Traktographie unter der Supervision von Prof. U.-W. Thomale
- Auswertung der DTI-Traktographie-Daten unter der Supervision von Prof. U.-W. Thomale
- Erfassung der ICARS-Daten von Frau Dr. Koustenis zusammen mit PD Dr. Rückriegel und PD Dr. Hernaiz
- statistische Auswertung der DTI Daten, Korrelation mit den ICARS Daten und Erstellung der Ergebnis-Tabellen und -Abbildungen zusammen mit Prof. U.-W. Thomale

- Verfassung des Manuskripts inkl. Literaturrecherche in Zusammenarbeit mit Prof. U.-W. Thomale und PD Dr. Pablo Hernaiz.

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Myung Eun Oh, Pablo Hernáiz Driever, Rajiv K. Khajuria, Stefan Mark Rueckriegel, Elisabeth Koustenis, Harald Bruhn, Ulrich-Wilhelm Thomale. DTI fiber tractography of cerebro-cerebellar pathways and clinical evaluation of ataxia in childhood posterior fossa tumor survivors. J Neurooncol. 2017. 131:267-276.

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Ulrich-Wilhelm Thomale für die freundliche Überlassung des Themas und für die kompetente und geduldige Betreuung bedanken. Mein Dank gilt auch dem Arbeitsteam Kinderneurochirurgie und allen beteiligten Personen in der Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie.

Herrn Andrew Smith möchte ich für seine Unterstützung als Korrekturleser danken.

Einen besonders großen Dank möchte ich an meine Freunde für Ihren liebevollen Beistand und ihre Ermunterung richten.

Vor allem möchte ich meiner Familie danken. Ohne ihre Unterstützung wäre das Medizinstudium in Deutschland als zweites Studium nicht möglich gewesen. Von ganzem Herzen danke ich meinen Eltern für ihre hingebungsvolle Liebe.

Meinen wunderbaren Kindern danke ich für ihre Geduld und ihr Verständnis während der Fertigstellung der vorliegenden Arbeit.

Mein größter Dank gilt meinem liebsten Mann für die Textkorrektur und für seine liebevolle Unterstützung.

„Lobe den HERRN, meine Seele, und vergiss nicht, was er dir Gutes getan hat.“

Psalm 103,2