

Radiologische Universitätsklinik Tübingen
Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

Retrospektiver Vergleich der diffusionsgewichteten MRT
mit der ^{123}I MIBG-Szintigraphie bei Kindern mit Neuroblastom

Inaugural-Dissertation zur Erlangung
des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Barreuther, Marcel

2022

Dekan: Prof. Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Prof. Dr. J. Schäfer

2. Berichterstatter: Prof. Dr. U. Klose

Tag der Disputation: 29.08.2022

Gewidmet

meiner Ehefrau Carla mit meiner Tochter Charlotte,
meinen geliebten Eltern Susanne und Rolf,
und meiner gesamten Familie

für ihre uneingeschränkte Liebe und Unterstützung

Inhaltsverzeichnis

ABBILDUNGSVERZEICHNIS	4
TABELLENVERZEICHNIS	7
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	8
1. EINLEITUNG.....	10
1.1. DAS NEUROBLASTOM.....	10
1.1.1 <i>Definition</i>	10
1.1.2 <i>Epidemiologie</i>	10
1.1.3 <i>Ätiologie</i>	11
1.1.4 <i>Pathologie</i>	11
1.1.5 <i>Symptomatik</i>	12
1.1.6 <i>Diagnostik des Neuroblastoms</i>	13
1.1.7 <i>Bildgebende Verfahren zur Diagnostik und Differentialdiagnostik</i>	13
1.1.7.1. <i>Sonographie</i>	14
1.1.7.2. <i>MRT</i>	14
1.1.7.3. <i>MIBG</i>	14
1.1.8. <i>Curie- und SIOPEN-Score</i>	15
1.1.9. <i>Differentialdiagnosen</i>	16
1.1.10. <i>Stadieneinteilung</i>	16
1.1.11. <i>Therapie</i>	19
1.1.12. <i>Prognose</i>	21
1.2. TECHNISCHE GRUNDLAGEN DER BILDGEBENDEN VERFAHREN DER STUDIE.....	21
1.2.1. <i>MRT</i>	21
1.2.1.1. <i>Bildkontrast</i>	22
1.2.1.2. <i>Diffusionsgewichtete Bildgebung</i>	22
1.2.1.3. <i>DWI in der Diagnostik des Neuroblastoms</i>	23
1.2.2. <i>MIBG-Szintigraphie</i>	24
1.3. ZIELSETZUNG.....	26
2. MATERIAL UND METHODEN.....	26
2.1. PATIENTENSELEKTION UND AUSWAHL DER UNTERSUCHUNGEN.....	27
2.1.1. <i>Querschnittsstudie</i>	28
2.1.2. <i>Überlebenszeiten</i>	29
2.1.3. <i>Längsschnitt-Beobachtung</i>	29
2.2. STANDARD GANZKÖRPER-MRT-PROTOKOLL FÜR DAS NEUROBLASTOM.....	29
2.3. MRT-AUSWERTUNG.....	30
2.4. STANDARD MIBG-SZINTIGRAPHIE-PROTOKOLL FÜR DAS NEUROBLASTOM.....	38
2.5. SZINTIGRAPHIE-AUSWERTUNG.....	39
2.6. VORGEHEN BEI UNTERSCHIEDEN IN DER AUSWERTUNG VON MRT UND SZINTIGRAPHIE.....	40
2.7. STATISTIK.....	41
3. ERGEBNISSE.....	42
3.1. PATIENTEN.....	42
3.2. CURIE- UND SIOPEN-SCORE.....	43
3.2.1. <i>Mediane, Differenzen und Korrelationen</i>	43
3.2.2. <i>Curie-Score: Verteilung der Punkte nach Segmenten</i>	46

3.2.3. SIOOPEN-Score: Verteilung der Punkte nach Segmenten	48
3.3. SCORE-ERGEBNISSE NACH KLINISCHEM ZEITPUNKT (STATUSGRUPPEN)	49
3.3.1. Curie-Score	49
3.3.2. SIOOPEN-Score	50
3.4. APPARENT DIFFUSION COEFFICIENT (ADC)	51
3.4.1. ADC-Werte in Relation zum klinischen Zeitpunkt der Untersuchung (Status 1,2 oder 3).....	51
3.5. ÜBERLEBENSZEITEN.....	53
3.5.1. Überlebenszeiten der Patienten im Stadium 4 ab Beginn der ersten MRT	53
3.5.2. Überlebenszeiten nach Therapie	54
3.5.3. Überlebenszeiten nach Therapie gruppiert nach Ergebnissen der Scores	55
3.6. LÄNGSSCHNITTBEOBACHTUNGEN	57
4. DISKUSSION	64
4.1. CURIE- UND SIOOPEN-SCORE	65
4.1.1 Gründe für unterschiedliche Score-Ergebnisse	67
4.2. ADC-WERTE.....	69
4.3. AUSSAGEN ZU ÜBERLEBENSZEITEN NACH KAPLAN-MEIER.....	71
4.4. STUDIENSTRUKTUR	72
5. ZUSAMMENFASSUNG	74
6. LITERATURVERZEICHNIS	77
7. ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL.....	82
8. VERÖFFENTLICHUNGEN	83
9. DANKSAGUNG	83

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: “(A)123I-mIBG scoring method 1: method 1 divides the skeleton into nine segments to view osteomedullary involvement, and adds a tenth sector that counts any soft tissue involvement to the score. The extension score for method 1 is graded as: 0, no site per segment; 1, one site per segment; 2, more than one site per segment; and 3, diffuse involvement (450% of the segment). (B) 123I-mIBG scoring Frappaz-method 2: method 2 divides the skeleton into seven segments. The intensity score for method 2 is graded as: 0, no uptake; 1, doubtful uptake; 2, obvious but mild uptake; 3, strong uptake, with a maximum score of 21. Soft tissue involvement is noted separately from the score. (C) 123I-mIBG scoring SIOOPEN-method 3: method 3 divides the skeleton into 12 anatomic segments. The extension score for method 3 is graded as: 0, no sites per segment, 1, one discrete site per segment; 2, two discrete lesions; 3, three discrete lesions; 4, 43 discrete foci or a single diffuse lesions involving o50% of a bone; 5, diffuse involvement of 450–95% whole bone; 6, diffuse involvement of the entire bone. “ (47). Verwendete Scoring-Methoden nach Curie (A) und SIOOPEN (C). Abb. und Text aus (47).....	15
Abbildung 2: Beschreibung der Tumorstadien nach INSS (International Staging System). Abb. aus (9, 10).	17

Abbildung 3: Beschreibung der Tumorstadien nach INRG, hier erfolgt die Stadieneinteilung durch Bildgebung. Abb. aus (9, 50).	17
Abbildung 4: Bildbasierte Risikofaktoren, auch „Image Defined Risk Factors“ (IDRF) genannt. Abb. aus (50).	18
Abbildung 5: Darstellung der Patientenselektion. Abkürzung NB steht für Neuroblastom.	27
Abbildung 6: Erstellter Auswertungsbogen der Organ- und Weichteilläsionen, basierend auf einem Auswertungsbogen, der Kinderradiologie des Universitätsklinikums Tübingen (Schäfer J.F. (2014) PET/MR-Beobachtungsstudie in der pädiatrischen Onkologie).	32
Abbildung 7: Erstellter Auswertungsbogen der ossären Läsionen, basierend auf einem Auswertungsbogen, der Kinderradiologie des Universitätsklinikums Tübingen (Schäfer J.F. (2014) PET/MR-Beobachtungsstudie in der pädiatrischen Onkologie).	33
Abbildung 8: Erstellter Auswertungsbogen der Lymphknoten-Läsionen, basierend auf einem Auswertungsbogen, der Kinderradiologie des Universitätsklinikums Tübingen (Schäfer J.F. (2014) PET/MR-Beobachtungsstudie in der pädiatrischen Onkologie). ..	34
Abbildung 9: Beispiel einer Auswertung eines Weichteilherdes, anhand der MRT eines 6-jährigen Studienpatienten: T2 TIRM, coronal (links oben); T2_tse_tra_fs_Navi_Abd (rechts oben); Ep2d diff, b-Wert: 1000 s/mm ² , axial (links unten); Ep2d diff, ADC-Map, axial (rechts unten). Beim gemessenen Herd im rechten unteren Bild sind die Werte des Minimums, des Maximums, des Average, der Standardabweichung und des Flächeninhaltes dargestellt. Der Average ist mit 846 ×10 ⁻⁶ mm ² /s nach unseren Kriterien als positiver und somit als zu wertender Herd anzusehen.	35
Abbildung 10: Beispiel der Auswertung eines ossären Herdes einer 6-jährigen Studienpatientin: T2 TIRM coronal (links oben); T2_tse_tra_fs_Navi_Abd (rechts oben); epi-DWI, b-Wert: 1000 s/mm ² , axial (links unten); epi-DWI, ADC-Map, axial (rechts unten). Beim gemessenen Herd im rechten unteren Bild sind die Werte des Minimums, des Maximums, des Average, der Standardabweichung und des Flächeninhaltes dargestellt. Der Average ist mit 662 ×10 ⁻⁶ mm ² /s nach unseren Kriterien als positiver und somit als zu wertender Herd anzusehen.	36
Abbildung 11: Messung der ADC-Werte im gesunden rechten M. gluteus maximus zum Vergleich mit den ADC-Werten im Tumorgewebe.	37
Abbildung 12: Messung der ADC-Werte im Knochenmark des rechten proximalen Femur zum Vergleich mit den ADC-Werten im Tumorgewebe.	38
Abbildung 13: Standardprotokoll einer 123I-MIBG-Szintigraphie in der Nuklearmedizin der Uniklinik Tübingen (5)	39
Abbildung 14: ¹²³ I-MIBG-Szintigraphie eines/einer Studienteilnehmers/in mit Neuroblastomerkrankung im Stadium 4 mit diffusem Knochenmarkbefall der Wirbelsäule und des Beckenskeletts.	40
Abbildung 15: Anatomische Verteilung der Summen für den Curie-Score. 1 bis 10 bezeichnet die entsprechenden Segmente. Grafik basierend auf (42).	47
Abbildung 16: Curie-Score: Darstellung der Prozentanteile nach Segmenten an der Gesamtsumme für MIBG (rot) und für die diffusionsgewichtete MRT (DWI) (blau).	47
Abbildung 17: Anatomische Verteilung der Summen für den SIOPEN-Score. 1 bis 12 bezeichnet die entsprechenden Segmente. Grafik basierend auf (42).	48

Abbildung 18: SIOPEN-Score: Darstellung der Prozentanteile nach Segmenten an der Gesamtsumme für MIBG (rot) und für die diffusionsgewichtete MRT (DWI) (blau).....	49
Abbildung 19: Mittelwerte (blau) und Minimum (orange) des ADC Werte gruppiert nach klinischem Zeitpunkt 1 bis 3. 1 (baseline) bei Erst/ Rezidivdiagnose, 2 unter Therapie, 3 nach Therapie. Darstellung der Mittelwerte mit Standardabweichung. ADC Werte in Wert $\times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$	52
Abbildung 20: Mittelwerte der ADC Werte von Knochenmark (gelb) und Muskel (rot) gruppiert nach klinischem Zeitpunkt 1 bis 3. 1 (baseline) bei Erst/ Rezidivdiagnose, 2 unter Therapie, 3 nach Therapie. Darstellung der Mittelwerte mit Standardabweichung. ADC Werte in Wert $\times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$	53
Abbildung 21: Kaplan-Meier Analyse von 18 eingeschlossenen Hochrisikopatienten. Dargestellt ist das Überleben nach erster Bildgebung im Sinne der vorliegenden Studie.	54
Abbildung 22: Kaplan-Meier Analyse von 17 eingeschlossenen Hochrisikopatienten. Dargestellt ist das Überleben nach Therapie (vergl. Text).	55
Abbildung 23: Kaplan-Meier Analyse von 17 eingeschlossenen Hochrisikopatienten. Dargestellt ist das Überleben nach Therapie gruppiert nach Ergebnissen des Curie-Scores. Rot zeigt die Kurve für Patienten mit höheren Score Punkten in der diffusionsgewichteten MRT (DWI) im Vergleich zur MIBG (Szintigraphie). Blau zeigt die Kurve für Patienten mit gleichen oder niedrigeren Score Punkten in der diffusionsgewichteten MRT (DWI) im Vergleich zur MIBG Szintigraphie.	56
Abbildung 24: Kaplan-Meier Analyse von 17 eingeschlossenen Hochrisikopatienten. Dargestellt ist das Überleben nach Therapie gruppiert nach Ergebnissen des Curie-Scores. Rot zeigt die Kurve für Patienten mit höheren Score Punkten in der diffusionsgewichteten MRT (DWI) im Vergleich zur MIBG (Szintigraphie). Blau zeigt die Kurve für Patienten mit gleichen oder niedrigeren Score Punkten in der diffusionsgewichteten MRT (DWI) im Vergleich zur MIBG Szintigraphie.	57
Abbildung 25: Verlauf von Patient 4: Curie- und SIOPEN-Score nach MRT- und MIBG-Bewertung und Darstellung vom Mittelwert und Minimum des ADC-Wertes, inklusive der Art der Therapie zum entsprechenden Zeitpunkt (blau – SIOPEN-Score DWI; rot – SIOPEN-Score MIBG; grün – Curie-Score DWI; orange – Curie-Score MIBG; violett – mittlerer Mittelwert gewichteter ADC-Wert; türkis – mittlerer Minimalwert gewichteter ADC-Wert).	58
Abbildung 26: Verlauf von Patient 6: Curie- und SIOPEN-Score nach MRT- und MIBG-Bewertung und Darstellung vom Mittelwert und Minimum des ADC-Wertes, inklusive der Art der Therapie zum entsprechenden Zeitpunkt (blau – SIOPEN-Score DWI; rot – SIOPEN-Score MIBG; grün – Curie-Score DWI; orange – Curie-Score MIBG).	59
Abbildung 27: Verlauf von Patient 12: Curie- und SIOPEN-Score nach MRT- und MIBG-Bewertung und Darstellung vom Mittelwert und Minimum des ADC-Wertes, inklusive der Art der Therapie zum entsprechenden Zeitpunkt (blau – SIOPEN-Score DWI; rot – SIOPEN-Score MIBG; grün – Curie-Score DWI; orange – Curie-Score MIBG; violett – mittlerer Mittelwert gewichteter ADC-Wert; türkis – mittlerer Minimalwert gewichteter ADC-Wert).	60
Abbildung 28: Verlauf von Patient 14: Curie- und SIOPEN-Score nach MRT- und MIBG-Bewertung und Darstellung vom Mittelwert und Minimum des ADC-Wertes, inklusive der Art der Therapie zum entsprechenden Zeitpunkt (blau – SIOPEN-Score	

DWI; rot – SIOPEN-Score MIBG; grün – Curie-Score DWI; orange – Curie-Score MIBG; violett – mittlerer Mittelwert gewichteter ADC-Wert; türkis – mittlerer Minimalwert gewichteter ADC-Wert).....	61
Abbildung 29: Verlauf von Patient 22: Curie- und SIOPEN-Score nach MRT- und MIBG-Bewertung und Darstellung vom Mittelwert und Minimum des ADC-Wertes, inklusive der Art der Therapie zum entsprechenden Zeitpunkt (blau – SIOPEN-Score DWI; rot – SIOPEN-Score MIBG; grün – Curie-Score DWI; orange – Curie-Score MIBG; violett – mittlerer Mittelwert gewichteter ADC-Wert; türkis – mittlerer Minimalwert gewichteter ADC-Wert).....	62
Abbildung 30: Verlauf von Patient 24: Curie- und SIOPEN-Score nach MRT- und MIBG-Bewertung und Darstellung vom Mittelwert und Minimum des ADC-Wertes, inklusive der Art der Therapie zum entsprechenden Zeitpunkt (blau – SIOPEN-Score DWI; rot – SIOPEN-Score MIBG; grün – Curie-Score DWI; orange – Curie-Score MIBG; violett – mittlerer Mittelwert gewichteter ADC-Wert; türkis – mittlerer Minimalwert gewichteter ADC-Wert).....	63
Abbildung 31: Verlauf von Patient 26: Curie- und SIOPEN-Score nach MRT- und MIBG-Bewertung und Darstellung vom Mittelwert und Minimum des ADC-Wertes, inklusive der Art der Therapie zum entsprechenden Zeitpunkt (blau – SIOPEN-Score DWI; rot – SIOPEN-Score MIBG; grün – Curie-Score DWI; orange – Curie-Score MIBG; violett – mittlerer Mittelwert gewichteter ADC-Wert; türkis – mittlerer Minimalwert gewichteter ADC-Wert).....	64

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verwendetes Standard-GK-MRT-Protokoll am Universitätsklinikum Tübingen aus (66). Die GK-MRT des Neuroblastoms enthält obligat neben dem Grundmodul die GK-DWI. Die Kontrastmittelgabe ist fakultativ, wird in der Primärdiagnostik und der präoperativen Diagnostik benötigt.	30
Tabelle 2: Curie-Score für diffusionsgewichtete MRT (DWI) und MIBG-Szintigraphie (MIBG). Angabe von Medianen, Interquartilabständen (kurz IQR, entspricht den mittleren 50% bei Ordnung vom kleinsten zum größten Wert der Scoreergebnisse), Spanne (Range), p-Werten des Rangsummentests, Mittelwerten, mittleren Differenzen und Rang-Korrelationskoeffizient mit p-Werten (in Bezug auf die Scores) sowie Verteilung der unterschiedlichen Bewertungen mit M+, N und S+. Angaben für alle Untersuchungen (N=63), nur für die maximale Differenz (lediglich das Untersuchungspaar des Patienten, mit der größten Differenz der vergebenen Punkte, wurde in die Auswertung eingeschlossen (N=21)) und für die maximale Differenz mit einem Untersuchungspaar pro Patienten im Stadium 4 (N=18). In der Kategorie Verteilung der unterschiedl. Bewertungen ist dargestellt, in wie vielen Untersuchungen das MRT (M+) oder die Szintigrafie (S+) höhere Scores erzielt, bzw. wie oft keine unterschiedlichen Scoreergebnisse erzielt wurden (N).	44
Tabelle 3: Siopen-Score für diffusionsgewichtete MRT (DWI) und MIBG-Szintigraphie (MIBG). Angabe von Medianen, Interquartilabständen (kurz IQR, entspricht den mittleren 50% bei Ordnung vom kleinsten zum größten Wert der Scoreergebnisse), Spanne (Range), p-Werten des Rangsummentests, Mittelwerten, mittleren Differenzen und Rang-Korrelationskoeffizient mit p-Werten (in Bezug auf die Scores) sowie	

Verteilung der unterschiedlichen Bewertungen mit M+, N und S+. Angaben für alle Untersuchungen (N=63), nur für die maximale Differenz (lediglich das Untersuchungspaar des Patienten, mit der größten Differenz der vergebenen Punkte, wurde in die Auswertung eingeschlossen (N=21)) und für die maximale Differenz mit einem Untersuchungspaar pro Patienten im Stadium 4 (N=18). In der Kategorie Verteilung der unterschiedl. Bewertungen ist dargestellt, in wie vielen Untersuchungen das MRT (M+) oder die Szintigrafie (S+) höhere Scores erzielt, bzw. wie oft keine unterschiedlichen Scoreergebnisse erzielt wurden (N). 45

Tabelle 4: Übersicht für den Curie-Score bei der Erst- bzw. Rezidiv- Diagnose (Status 1) bei 10 Untersuchungen von 10 Patienten, unter Therapie (Status 2) bei 16 Untersuchungen von 8 Patienten und nach Therapie (Status 3) bei 37 Untersuchungen von 18 Patienten..... 50

Tabelle 5: Übersicht für den SIOPEN -Score bei der Erst- bzw. Rezidiv- Diagnose (Status 1) bei 10 Untersuchungen von 10 Patienten, unter Therapie (Status 2) bei 16 Untersuchungen von 8 Patienten und nach Therapie (Status 3) bei 37 Untersuchungen von 18 Patienten..... 51

Tabelle 6: Ergebnisse der ADC-Analyse von 40 MRT–Untersuchungen gruppiert nach klinischem Status. ADC Werte in 10^{-6} mm²/s. Relative Dispersion: Quotient aus Standardabweichung und Mittelwerte als Maß für Homogenität. 52

Abkürzungsverzeichnis

- **ADC:** Apparenter Diffusionskoeffizient
- **AK:** Antikörper
- **Average:** Durchschnitt, Mittelwert
- **b-Wert:** in s/mm²; bestimmt die Sensitivität der DWI-MRT-Bilder
- **BWK:** Brustwirbelkörper
- **C1-10:** Segment 1 bis 10 des Curiescores
- **CT:** Computertomographie; spezielles Röntgenverfahren zum Erstellen von Schnittbilderfolgen
- **DS:** Durchschnitt (hier vom gemessenen ADC-Wert)
- **DWI:** Diffusion weighted imaging; spezielle MRT-Untersuchung, kommt z.B. bei der Hirninfarktdiagnostik zum Einsatz
- **EANM:** European Association of Nuclear Medicine
- **ED:** Erstdiagnose
- **GK:** Ganzkörper
- **Gr.:** Größe
- **Gy:** Maßeinheit der Energiedosis; 1 Gy = 1 J/kg = 100 rd

- **HF:** Hochfrequenz
- **HWK:** Halswirbelkörper
- **IDRF:** Bildbasierte Risikofaktoren, auch „Image Defined Risk Factors“ genannt
- **INRG:** International Neuroblastoma Risk Group Staging System
- **INSS:** International Neuroblastoma Staging System
- **IVIM:** Intravoxel Incoherent Motion
- **KS:** Körperseite
- **LS:** Längsschnittstudie
- **M+:** MRT hat einen höheren Score
- **Max.:** Maximum
- **MBq:** Megabecquerel, ein Becquerel entspricht einem Zerfallsereignis pro Sekunde
- **MIBG-Szintigraphie:** Metaiodbenzylguanidin-Szintigraphie
- **Min.:** Minimum
- **MRI:** Magnetic resonance imaging.
- **MRT:** Magnetresonanztomographie; Synonym: Kernspintomographie; konstante und starke Magnetfelder oder Radiowellen werden zum Erstellen eines Schnittbildverfahrens genutzt.
- **mSv:** Milli-Sievert, Einheit für gewichtete Strahlendosen bei ionisierender Strahlung
- **MYCN:** N-Myc-Onkogen
- **n:** MRT und Szintigraphie haben das gleiche Scoreergebnis
- **NB:** Neuroblastom
- **Nod Nr.:** Nummer zur Rückverfolgung auf dem Auswertungsbogen "Lymphknoten"
- **OAS:** overall-survival
- **Oss Nr.:** Nummer zur Rückverfolgung auf dem Auswertungsbogen "Ossär"
- **OW Nr.:** Nummer zur Rückverfolgung auf dem Auswertungsbogen "Organe und Weichteile"
- **PD:** Protonendichte; Gewebeparameter bei MRT-Bildgebungen

- **QS:** Querschnittsstudie
- **RD1:** Erstes Rezidiv
- **RD2:** Zweites Rezidiv
- **RD3:** Drittes Rezidiv
- **Reg.:** Region
- **RIS-ID:** Patienten-Identifikationsnummer
- **S1-12:** Segmente 1 bis 12 des SIOOPEN-Scores
- **S+:** Szintigraphie hat einen höheren Score
- **Scinti:** Szintigraphie
- **SD:** Standardabweichung
- **SPECT/SPECT-CT:** Single Photon Emission Computed Tomography
- **STIR:** Short-Tau Inversion Recovery: Fett-Signal-Unterdrückung in der MRT
- **T1:** Zeitkonstante der Längsrelaxation bei der MRT
- **T2:** Zeitkonstante der Querrelaxation bei der MRT
- **TE:** Echozeit; Zeit zwischen Anregung und Signalaufnahme
- **TR:** Repetitionszeit; Zeit zwischen 2 Anregungen bei der MRT
- **Trace:** Kombination von allen 3 orthogonalen Richtungen in einem DWI-MRT-Bild.

1. Einleitung

1.1. Das Neuroblastom

1.1.1 Definition

Das Neuroblastom ist ein hochgradig bösartiger, vom sympathischen Nervengewebe ausgehender Tumor (19), welcher vom Nebennierenmark, Sympathikusgrenzstrang oder anderen sympathischen Ganglien ausgehen kann (52).

1.1.2 Epidemiologie

Zum Diagnosezeitpunkt befinden sich 90% der Neuroblastomerkrankten in den ersten sechs Lebensjahren, in 30% der Fälle wird die Diagnose im ersten

Lebensjahr gestellt (39), in 60 % der Fälle in den ersten zwei Lebensjahren (19). Der Median des Diagnosealters beträgt 10 Monate (51).

Die Häufigkeit bei Kindern unter 15 Jahren beträgt 1,1:100.000 und stellt die dritthäufigste maligne Erkrankung bei Kindern dar (39). Im Säuglingsalter ist das Neuroblastom sogar der häufigste maligne Tumor und die Inzidenz, bei Kinder unter einem Jahr, beträgt 6,7:100.000 (80).

1.1.3. Ätiologie

Die Ätiologie des Neuroblastoms ist bisher nicht abschließend geklärt, jedoch liegt bei bis zu 20% eine Punktmutation im N-Myc-Onkogen (MYCN-Gen), auf dem Locus 2p24 vor (79) und „bei Neuroblastomen korreliert die Zahl der Kopien des MYCN-Gens mit Tumorstadium und Prognose“ (78). Der Pathogenesemechanismus des Neuroblastoms kann aber auch von einem Verlust der Chromosomenregion 1p, 11q oder 17q, hier sind Antionkogene lokalisiert, ausgehen (12, 21, 30, 78-80). „Ein diploider DNA Gehalt wird in etwa 45% aller Tumoren beobachtet, hingegen ist ein nahe-triploider Chromosomensatz in der Mehrzahl der Tumoren (55%) zu finden“ (28).

Der Beginn der Ätiologie kann somit bereits im pränatalen Entwicklungsstadium liegen (79).

Diese speziellen Untersuchungen finden anhand von schockgefrorenen, formalinfixierten und unfixierten Materialien statt (21, 30, 70, 79).

1.1.4. Pathologie

Histologisch wird zwischen einer reifen und einer unreifen Form des Neuroblastoms unterschieden.

Die unreife Form weist, bei Betrachtung im Lichtmikroskop, sogenannte Pseudorosetten, bestehend aus angehäuften unreifen basophilen Zellen, auf. Das Neuroblastom enthält vor allem Neuroblasten bzw. Ganglienzellen und Schwannzellen (31, 38). Bei elektronenmikroskopischen Untersuchungen sind Granula, die Katecholamine enthalten, nachweisbar.

Von einem Ganglioneuroblastom wird gesprochen, wenn parallel zu den unreifen Zellen, auch ausdifferenzierte Zellen vorhanden sind.

Um ein Ganglioneurom handelt es sich, wenn der Tumor nur aus reifen Zellen besteht (52).

Es bleibt zu beachten, dass die Anzahl von unreifen und später untergehenden Neuroblastomen in der Nebenniere, im fetalen Alter, 40-fach höher ist, als die Anzahl der sich später ausgebildeten Neuroblastomen. Es gibt also eine beträchtliche spontane Rückbildungsrate (31, 52).

1.1.5. Symptomatik

Das Nebennierenmark ist mit 37% die häufigste primäre Tumorlokalisation, oft befindet sich der Tumor auch im Gebiet des Grenzstranges. Die Tumorlokalisation nimmt von zervikaler nach abdominaler Höhe zu (zervikal 5%, thorakal 13%, abdominal 70%) (52).

Anfangs sind Neuroblastome asymptomatisch, später weisen sie häufig eine von der Tumorlokalisation abhängige Klinik auf und sind teilweise auch palpabel, zudem können Hautmetastasen bei Säuglingen mit Neuroblastom Stadium 4S/MS beobachtet werden (74). Entsprechend der Lokalisation können auch Symptome, wie eine Horner-Trias, eine periorbitale Ekchymose, eine Protrusio bulbi, ein Stridor oder Dysphagie auftreten. Abdominale Tumoren können auch zu Harnabflussstörungen und/oder Hydronephrosen führen. Im späteren Verlauf treten Fieber, Gewichtsverlust, Erbrechen, Diarrhoe, Blässe, Hepatomegalien und Schmerzen in Bauch bzw. Hals auf. Bis zu 15% leiden unter neurologischen Symptomen, wie Parästhesien, Paraplegien, Blasen- und Mastdarmlähmungen, die durch das Einwachsen in den Spinalkanal entstehen. Es kann zu Querschnittssymptomen kommen. Die Folgen der erhöhten Katecholaminausschüttung können ebenso beträchtlich sein (30, 38, 39, 52, 80). „Selten (ca. 2% der Patienten) führen neurologische Symptome im Sinne eines paraneoplastischen Opsomyoklonus-Ataxie-Syndroms zur Tumordiagnose“ (30, 74).

Metastasen sind bei bis zu 60% der Patienten bei Diagnosestellung bereits vorhanden (20). Diese finden sich häufig in Knochen und Knochenmark (80%),

Lymphknoten, Leber, Haut, retroorbital, selten auch im ZNS, oder in der Lunge (30, 38, 39, 50).

1.1.6. Diagnostik des Neuroblastoms

Je nach Tumorlokalisierung kann eine hypochrome Anämie, beschleunigte Blutsenkung, erhöhtes Ferritin, erhöhte Laktatdehydrogenase (LDH) und eine erhöhte neuronenspezifischen Enolase (NSE) im Blut festgestellt werden (38, 39, 74, 80).

Eine Komponente der Diagnostik ist die Messung von Katecholaminstoffwechselmetaboliten, wie Vanillinmandelsäure oder Homovanillinsäure und Dopamin im Spontanurin, 24h-Sammelurin und Serum. Erhöhte Werte sind hochgradig verdächtig auf einen Tumor, dieser Verdacht kann mit einer bildgebenden Untersuchung erhärtet werden (30, 39, 52, 80). Die Biopsie, mit Histologie und die Knochenmarkpunktion sichern die Diagnose (39, 74). Im Weiteren wird eine DNA, Gen- und Chromosomenanalyse zur Diagnose, Stadieneinteilung und Prognoseabschätzung durchgeführt (30, 80).

1.1.7. Bildgebende Verfahren zur Diagnostik und Differentialdiagnostik

Als bildgebende Verfahren stehen Sonographie (Hals, Abdomen, Becken), MRT und CT sowie die Szintigraphie mit ¹²³I-Metaiodbenzylguanidin (MIBG) zur Verfügung. Die Leitlinie der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) von 2019 empfiehlt, dass einer Darstellung vom Primärtumor und von Metastasen zuerst mit Hilfe der Sonographie, dann mit einer "MRT oder Multidetector-CT (MDCT) der Tumorregion" bzw. einer MIBG-Szintigraphie (inkl. SPECT oder SPECT/CT) dargestellt werden soll (25, 74).

Darüber hinaus werden Neuroblastome bei radiologischen Untersuchungen auch als Zufallsbefunde entdeckt (39, 52).

Speziell für das Stadium 4 wird eine Sensitivität von 43% für die CT und von 82% für die MRT angegeben (72).

1.1.7.1. Sonographie

In der Sonographie imponieren die Raumforderungen häufig als inhomogene, solide Strukturen mit echoreichen und echoarmen Anteilen. Die CT ermöglicht neben der exakten Lokalisation der Raumforderung, zudem eine Dichtemessung. Dabei lassen sich zum Teil auch Verkalkungen und nekrotische Areale in den inhomogenen Strukturen des Tumors nachweisen. Weiterhin kann die Verdrängung oder Infiltration der umgebenden Strukturen dargestellt werden (19).

1.1.7.2. MRT

Die MRT ist die Methode der Wahl, insbesondere, wenn man die Beziehung des Tumors zum Spinalkanal bzw. zu den Foramina intervertebrale oder zur Nebenniere darstellen will. Ein Ausschluss oder Nachweis vertebraler Manifestation oder von Spinalkanaleinbrüchen ist zwingend notwendig.

Eine hypo- oder isointense Darstellung in der T1-Wichtung, hyperintenses Signal in der T2 und STIR-Wichtung und Kontrastmittelanreicherung (z.B. mit Gadolinium-Chelat) sind typische, aber nicht spezifische Befunde des Neuroblastoms. Die Bildkontraste der hämorrhagischen Bereiche im Tumor sind in der MRT-Darstellung abhängig vom Alter der Einblutung, Nekrosen erscheinen hypointens in der T1 und hyperintens in der T2-Wichtung. Kalzifikationen erscheinen in beiden Wichtungen hypointens (62).

1.1.7.3. MIBG

Bei der nuklearmedizinischen Untersuchung von Tumoren des sympathischen Nervensystems kommt die MIBG-Szintigraphie zum Einsatz, hierbei wird in der Literatur eine Spezifität von nahezu 100% angegeben (58). „Für das Neuroblastom wird die Sensitivität der ¹²³I-MIBG-Szintigraphie von 95% erreicht“ (68). Allerdings sind bis zu 11% der Neuroblastome MIBG negativ (8). Die Untersuchungsmethode wird auch z.B. bei der Diagnostik von Phäochromozytomen, Paragangliomen und der Untersuchung der sympathischen Innervation des Herzens eingesetzt (34, 58, 68).

Die MIBG-Szintigraphie als Untersuchungsmethode des Neuroblastoms wird durch verschiedene Scores vergleichbar gemacht und bewertet. Diese sind im folgenden Kapitel genauer erläutert.

1.1.8. Curie- und SIOPEN-Score

Bei der Auswertung mithilfe des Curiescores wird das Skelett in neun Segmente eingeteilt und zusätzlich ein zehnter Sektor für die Weichteile bewertet. Pro Sektor können zwischen null und drei Punkte vergeben werden: ein Punkt für eine Läsion, zwei Punkte für zwei Läsionen und drei Punkte, wenn mehr als 50% des Sektors befallen sind. Am Ende werden die Punktwerte addiert und es können max. 30 Punkte vergeben werden. Beim Score der SIOPEN (The International Society of Paediatric Oncology, European Neuroblastoma) wird das Skelettsystem in 12 Segmente aufgeteilt und ebenfalls, wie beim Curiescore die Punkte addiert. Ein Punkt für eine Läsion, zwei Punkte für zwei Läsionen, drei Punkte für drei Läsionen, vier Punkte für mehr als drei Läsionen, aber weniger als 50 % des Sektors, fünf Punkte für 50 bis 95% Befall und sechs Punkte für den kompletten Befall des jeweiligen Sektors. So kann eine Gesamtsumme von maximal 72 Punkten zustande kommen (25, 44, 46, 47).

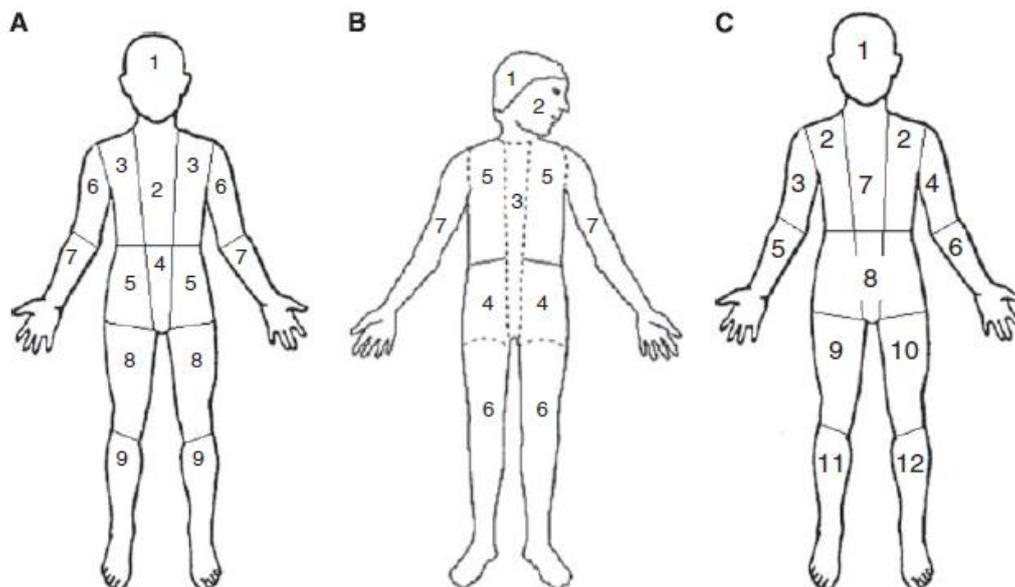


Abbildung 1: “(A)123I-mIBG scoring method 1: method 1 divides the skeleton into nine segments to view osteomedullary involvement, and adds a tenth sector that counts any soft tissue involvement to the score. The extension score for method 1 is graded as: 0, no site per segment; 1, one site per segment; 2, more than one site per segment; and 3, diffuse involvement (450% of the segment). (B) 123I-mIBG scoring Frappaz-method 2: method 2

divides the skeleton into seven segments. The intensity score for method 2 is graded as: 0, no uptake; 1, doubtful uptake; 2, obvious but mild uptake; 3, strong uptake, with a maximum score of 21. Soft tissue involvement is noted separately from the score. (C) ¹²³I-MIBG scoring SIOPEP-method 3: method 3 divides the skeleton into 12 anatomic segments. The extension score for method 3 is graded as: 0, no sites per segment, 1, one discrete site per segment; 2, two discrete lesions; 3, three discrete lesions; 4, 4-3 discrete foci or a single diffuse lesions involving >50% of a bone; 5, diffuse involvement of 45-95% whole bone; 6, diffuse involvement of the entire bone. “ (47). Verwendete Scoring-Methoden nach Curie (A) und SIOPEP (C). Abb. und Text aus (47).

1.1.9. Differentialdiagnosen

Wichtige bildgebende Differentialdiagnosen insbesondere bei fortgeschrittenem Primärtumor der Nebennieren sind das Nephroblastom (Wilms-Tumor), atypische Zysten der Nieren, das Klarzellsarkom und der Rhabdoidtumor der Niere (39, 69). Hier kann aber eine Urinkatecholaminbestimmung oder die ¹²³I-MIBG-Szintigraphie zur Klärung beitragen. Die vormals angewendete i.v. Pyelographie und Abdomenübersichtsaufnahme zählen heute nicht mehr zur Standarddiagnostik (19).

Als Differentialdiagnosen der Knochenmetastasen sind speziell bei Kindern Nieren-, Leber- und Pankreastumore sowie Melanome zu nennen.

1.1.10. Stadieneinteilung

Es bestehen zurzeit zwei Systeme zur Stadieneinteilung nebeneinander. Das schon längere Zeit etablierte System, das International Neuroblastoma Staging System (INSS), richtet sich wesentlich an dem postoperativen Status (Abb. 2), wohingegen das aktuellere System, nach der International Neuroblastoma Risk Group (INRG), die Bildgebung zum Staging verwendet (Abb. 3) und bildbasierte Risikofaktoren, auch „Image Defined Risk Factors“ – IDRf (Abb. 4) genannt, definiert. Die neuere Einteilung war zunächst in erster Linie für die Vergleichbarkeit von postoperativen Ergebnissen im Rahmen von Beobachtungsstudien gedacht.

Descriptions of Original INSS Tumor Stages	
Tumor Stage	Description
1	Localized tumor with complete gross excision, with or without microscopic residual disease; representative ipsilateral lymph nodes negative for tumor microscopically. Nodes attached to and removed with the primary tumor may be positive.
2A	Localized tumor with incomplete gross excision; representative ipsilateral nonadherent lymph nodes negative for tumor microscopically
2B	Localized tumor with or without complete gross excision, with ipsilateral nonadherent lymph nodes positive for tumor; enlarged contralateral lymph nodes negative microscopically
3	Unresectable unilateral tumor infiltrating across the midline (beyond the opposite side of the vertebral column) with or without regional lymph node involvement, or midline tumor with bilateral extension via infiltration (unresectable) or lymph node involvement
4	Any primary tumor with dissemination to distant lymph nodes, bone, bone marrow, liver, skin, and/or other organs (except as defined for stage 4S disease)
4S	Localized primary tumor (as defined for stage 1, 2A, or 2B disease) with dissemination limited to skin, liver, and/or bone marrow (limited to infants younger than 1 year, marrow involvement of less 10% of total nucleated cells, and MIBG scan findings negative in the marrow)

Abbildung 2: Beschreibung der Tumorstadien nach INSS (International Staging System). Abb. aus (9, 10).

Descriptions of New INRG Tumor Stages	
Tumor Stage	Description
L1	Localized tumor not involving vital structures, as defined by the list of IDRFs, and confined to one body compartment
L2	Local-regional tumor with presence of one or more IDRFs
M	Distant metastatic disease (except stage MS tumor)
MS	Metastatic disease in children younger than 18 months, with metastases confined to skin, liver, and/or bone marrow

Abbildung 3: Beschreibung der Tumorstadien nach INRG, hier erfolgt die Stadieneinteilung durch Bildgebung. Abb. aus (9, 50).

Table 1. Image-Defined Risk Factors in Neuroblastic Tumors
Ipsilateral tumor extension within two body compartments Neck-chest, chest-abdomen, abdomen-pelvis
Neck Tumor encasing carotid and/or vertebral artery and/or internal jugular vein Tumor extending to base of skull Tumor compressing the trachea
Cervico-thoracic junction Tumor encasing brachial plexus roots Tumor encasing subclavian vessels and/or vertebral and/or carotid artery Tumor compressing the trachea
Thorax Tumor encasing the aorta and/or major branches Tumor compressing the trachea and/or principal bronchi Lower mediastinal tumor, infiltrating the costo-vertebral junction between T9 and T12
Thoraco-abdominal Tumor encasing the aorta and/or vena cava
Abdomen/pelvis Tumor infiltrating the porta hepatis and/or the hepatoduodenal ligament Tumor encasing branches of the superior mesenteric artery at the mesenteric root Tumor encasing the origin of the coeliac axis, and/or of the superior mesenteric artery Tumor invading one or both renal pedicles Tumor encasing the aorta and/or vena cava Tumor encasing the iliac vessels Pelvic tumor crossing the sciatic notch
Intraspinal tumor extension whatever the location provided that: More than one third of the spinal canal in the axial plane is invaded and/or the perimedullary leptomenigeal spaces are not visible and/or the spinal cord signal is abnormal
Infiltration of adjacent organs/structures Pericardium, diaphragm, kidney, liver, duodeno-pancreatic block, and mesentery
Conditions to be recorded, but <i>not</i> considered IDRFs Multifocal primary tumors Pleural effusion, with or without malignant cells Ascites, with or without malignant cells
Abbreviation: IDRFs, image-defined risk factors.

Abbildung 4: Bildbasierte Risikofaktoren, auch „Image Defined Risk Factors“ (IDRF) genannt. Abb. aus (50).

Für die weitere Therapieplanung werden die Neuroblastompatienten in Risikogruppen eingeteilt, die im Folgenden dargestellt sind: Die Beobachtungsgruppe beinhaltet Patienten mit lokalisierten Tumor und aufgrund ihres Alters kann eine abwartende Haltung gerechtfertigt sein. Es sollte möglichst keine 1p-Deletion und definitiv keine MYCN-Amplifikation vorliegen. Sie beinhalten auch die Patienten im Stadium 4S (Altersgrenze 18 Monate, nur mit geringem Leber-, Haut- und Knochenmarksbefall) mit günstiger molekulargenetischer Konstellation (30, 83).

Patienten mit **sehr niedrigem Risiko** haben keine IDRF, keine Metastasen und Stadium INSS-1/INRG-L1, die chirurgische Entfernung des Tumorgewebes ist die empfohlene Maßnahme. Die **niedrige Risikogruppe** („keine MYCN Amplifikation vorliegt: INSS Stadium 1, INSS Stadium 2 ohne Aberrationen im Chromosom 1p, INSS Stadium 3 im Alter unter 2 Jahre ohne Aberrationen im Chromosom 1p und INRG Stadium MS, (74)) beinhaltet knapp die Hälfte (45%) aller Patienten, diese werden operiert und erhalten je nach Tumorprogression eine angepasste Chemotherapie.

In der **mittleren Risikogruppe** sind Patienten, die in den folgenden Stadien ohne MYCN Amplifikation, zu finden sind: „INSS Stadium 2 mit Nachweis einer Deletion oder Imbalance von Chromosom 1p, INSS Stadium 3 im Alter <2 Jahre bei Diagnose mit Nachweis einer Deletion oder Imbalance von Chromosom 1p, INSS Stadium 3 im Alter über 2 Jahre bei Diagnose und INRG Stadium M im Alter <18 Monate bei Diagnose“ (74). Sie werden mit Chemotherapie behandelt und erhalten bei Bedarf zusätzlich eine Bestrahlung. Die **Hochrisikogruppe** schließt ca. 40% der Neuroblastompatienten ein, die älter als 12 Monate sind und Stadium 4 nach INSS bzw. MYCN-amplifizierten L2-Tumoren und Stadium M nach INRG aufweisen. Sie werden mit einer Induktionschemotherapie, darauffolgender OP und anschließend mit einer Hochdosischemotherapie, sowie autologer Stammzelltransplantation behandelt (4, 9, 13, 25, 33, 74).

1.1.11. Therapie

Die Behandlung sollte an einem kideronkologischen Zentrum erfolgen. In Deutschland wird üblicherweise das Neuroblastom Studienprotokoll, der

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH), als Behandlungsstandard verwendet (30, 58). Dieses wurde im Jahr 2018 aktualisiert.

Bei der Chemotherapie kommen alkylierende Substanzen, Anthrazykline, Carbo- und Cisplatin, Etoposid, Topotecan und Vincaalkaloide zum Einsatz, wobei sich vor allem die Kombination aus Busulfan und Melphalan als überlegen zeigt (40, 74). Diese Therapieform kann zeitlich bis zu zwei Jahre in Anspruch nehmen (30, 39).

Eine weitere Möglichkeit stellt die Therapie mit einem chimärem monoklonalem Antikörper (z.B. Dinutuximab) dar, der das Disialogangliosid-Antigen GD2 auf Neuroblastomzellen detektiert. Diese Antigene haben eine tumorspezifische Expression bei Neuroblastomen, aber auch bei Sarkomen, Glioblastomen, Melanomen oder bei kleinzelligen Lungentumoren. Es kommt zur Zellyse durch körpereigene Mechanismen, wie z.B. die antikörpervermittelte zelluläre Zytotoxizität (ADCC) oder komplementvermittelte zelluläre Zytotoxizität (CDC). Hierbei werden Antikörper wie z.B. 3F8, 14.G2a und ch14.18 eingesetzt (2, 81, 85).

Die chirurgische Therapieform soll zur Reduktion der Tumorlast und Stadieneinteilung nach INSS beitragen, es sollte aber darauf geachtet werden, dass es nicht zur Verstümmelung der Organe kommt (30, 74).

Als strahlensensibler Tumor kann ein Resttumor mit max. 40 Gy bestrahlt werden. Eine autologe Stammzelltransplantation nach Resektion bei Patienten im Stadium 4. wird als effektiv anerkannt und verbessert signifikant das Gesamtüberleben (30, 39, 52, 74).

Eine weitere Möglichkeit stellt eine Kombinationstherapie von Interleukin 2 mit dem anti-GD2-Antikörper Dinutuximab dar, eine Therapie von GM-CSF mit 13-cis-Retinsäure war einer Monotherapie mit 13-cis-Retinsäure überlegen, wobei diese Therapieform nur als ergänzend zu werten ist (74, 84).

1.1.12. Prognose

„Biologisches Verhalten und klinischer Verlauf weisen eine ausgeprägte Heterogenität auf, die von spontaner Regression, bis zu unaufhaltsamer Progression reicht“ (45).

Die Fünfjahresüberlebensrate aller Stadien beträgt 76% (35). Patienten der Niedrig-Risiko-Gruppe (Stadium 1 und 2) haben eine 5-Jahresüberlebensrate von 90%, Erkrankte im Stadium 3 von 70% und beim Stadium 4 liegt sie bei 20-30% (52). Bei N-Myc positiven Tumoren ist die Prognose deutlich schlechter (25). Sind hingegen die Tyrosinkinaserzeptoren vom Typ A vermehrt exprimiert, ist die Prognose besser, liegt vor allem Typ B vor, ist die Überlebensrate herabgesetzt (17). Patienten die in den ersten 12 Lebensmonaten erkranken, überleben stadienunabhängig in bis zu 90% der Fälle (52).

Die Werte haben sich inzwischen etwas verändert, dies zeigte sich auch in unserer Studie und wird im Verlauf der Arbeit diskutiert.

1.2. Technische Grundlagen der bildgebenden Verfahren der Studie

1.2.1. MRT

Synonyme: Kernspintomographie, Magnetresonanztomographie, Kernspin-Resonanz-Tomographie (22, 32). „Bei der Magnetresonanztomographie beruht die Bildgebung auf Relaxationsphänomenen angeregter Protonen in einem starken äußeren Magnetfeld“ (11).

Der MRT liegt das physikalische Prinzip zugrunde, dass Atomkerne über einen Eigendrehimpuls (Spin) verfügen, wenn sie eine ungerade Nukleonenzahl (Protonen- oder Neutronen) haben, sie werden so zu sehr schwachen Magneten. Es ist eine gute Darstellung von wasserhaltigen Organen, aufgrund der vielen Wasserstoffatomen, wie z.B. inneren Organen, Gehirn, Rückenmark und Knorpel möglich (11, 22).

1.2.1.1. Bildkontrast

Häufig verwendete Bildkontraste sind die T1- und T2-Wichtung, aber speziell die diffusionsgewichtete MRT ist von großer Wertigkeit in der Diagnostik des Neuroblastoms. Deswegen ist der MRT-Sequenz ein eigener Teil im Kapitel 1.2.1.2. gewidmet.

Der Bildkontrast hängt von Geräteparametern, wie der Echozeit (TE, Zeitspanne von Anregung bis zum Signal) oder der Pulswiederholzeit bzw. Repetitionszeit (TR, Zeit zwischen den Impulsen), aber auch von den Gewebeparametern (T1 und T2 sowie von der Protonendichte, auch PD genannt) ab (32).

In der T1-gewichteten Sequenz (kurze TR und TE) werden Gewebe (z.B. Fettgewebe, weiße Hirnsubstanz) mit kurzer T1-Relaxationszeit hell dargestellt und sind hyperintens (22, 32, 56).

In der T2-gewichteten Sequenz (längere TR und TE) erscheinen die Gewebe hyperintens, wenn sie eine lange T2-Relaxationszeit haben (z.B. Wasser in Zysten, Liquor oder Ödemen) (11, 22, 32).

1.2.1.2. Diffusionsgewichtete Bildgebung

Die diffusionsgewichtete Bildgebung kurz DWI (englisch: diffusion weighted imaging) misst speziell die Wassermoleküldiffusion, die auch Wärmediffusion genannt wird und die durch die Brownsche-Molekularbewegung zustande kommt (1, 54).

Der b-Wert (Einheit s/mm^2) bezeichnet die Diffusionssensitivität einer Sequenz (55). Eine Erhöhung des b-Wertes erhöht die Abgrenzbarkeit der unterschiedlichen Regionen. Ein sogenanntes TRACE-gewichtetes Bild wird erhalten, wenn Diffusionsgradienten in drei orthogonalen Richtungen eingesetzt werden (x-, y- und z-Richtung) (1, 54, 63).

Eine Hyperintensität in den diffusionsgewichteten Sequenzen muss nicht durch eine niedrige Diffusionsrate bedingt sein. Da aus technischen Gründen die Kontraste in der Diffusionsbildgebung denen der T2-Sequenz ähneln, muss bei hyperintensiven Arealen mit einem T2 Verlängerungseffekt (engl. T2 shine-

through) gerechnet werden. Um zwischen vermehrten Wasserstoffprotonen und einer Diffusionsrestriktion zu unterscheiden, wird der Apparente Diffusionskoeffizient (englisch apparent diffusion coefficient; ADC) berechnet und in der Regel in einer Grauwerteskala kartiert (ADC-MAP). Die Berechnung des ADC nach Stejskal und Tanner erfolgt mit der Gleichung: $ADC = \ln(S1 / S0) / (b0 - b1)$. Hierbei sind S1 und S0 die gemessenen Signalintensitäten und b0 und b1 die entsprechenden b-Werte (18). Der ADC hat die Einheit mm^2/s . Läsionen mit niedriger Diffusion bzw. hoher Diffusionsrestriktion weisen einen niedrigen ADC auf (1, 18, 54, 63).

1.2.1.3. DWI in der Diagnostik des Neuroblastoms

Die lokale MRT auch unter Einschluss der DWI konnte bereits ihre Wertigkeit in der Diagnostik des Neuroblastoms in Studien beweisen und ist in den klinischen Abläufen etabliert (16, 24, 59, 71, 75).

Dabei kann die DWI und die daraus berechnete ADC-Map entscheidend zur Diagnosefindung beitragen (27).

Die in der Literatur publizierten ADC Werte für vitales Neuroblastomgewebe variieren zwischen $810 \pm 290 \times 10^{-6} mm^2/s$ (Gahr et al. 2009), $869 \pm 179 \times 10^{-6} mm^2/s$ (Serin et al. 2016), $900 \pm 230 \times 10^{-6} mm^2/s$ (Neubauer et al. 2017) und $1100 \times 10^{-6} mm^2/s$ (Uhl et al. 2002) (24, 71, 75).

Die aktuelle Studie von Neubauer et al. von 2017 konnte signifikante Unterschiede bei den ADC-Werten von Neuroblastom und Ganglioneuroblastom mit $900 \pm 230 \times 10^{-6} mm^2/s$, von Metastasen mit $670 \pm 140 \times 10^{-6} mm^2/s$ und von Neuroblastom-Rezidiven mit $720 \pm 180 \times 10^{-6} mm^2/s$ nachweisen (53).

Laut Demir et al. sind die Werte bei Neuroblastomen und Ganglioneuroblastomen nach einer Chemotherapie um $310 \times 10^{-6} mm^2/s$ erhöht (16). Ein Grenzwert für vitales Gewebe hat sich allerdings noch nicht etabliert. Aufgrund der beschriebenen Datenlage muss daher davon ausgegangen werden, dass die DWI eine wichtige Erweiterung der Diagnostik darstellt. Insbesondere die möglicherweise auch prognostisch wichtigen Unterschiede zwischen MIBG und MRT, einschließlich der Quantifizierung mittels ADC, sind noch nicht hinreichend bekannt.

1.2.2. MIBG-Szintigraphie

Das szintigraphisch genutzte Radiopharmakon, eine chemische Substanz an ein Radionuklid gekoppelt, wird in den Stoffwechsel eingeschleust und kann mit einer Gammakamera sichtbar gemacht werden. Anschließend werden die Bilder mit einem Rechnersystem verarbeitet. Als Szintigramm wird dann die Aktivitätsverteilung im Körper bezeichnet (32, 58).

MIBG kommt als ^{123}I -MIBG zum Einsatz. ^{123}I , ein Gammastrahler, hat mit 159 keV eine geeignete Kennlinie. Es kann auch mit ^{131}I , zur Therapie angewandt werden. Die dem Noradrenalin bzw. Norepinephrin ähnliche Struktur des Metaiodbenzylguanidin stellt eine Verbindung der Guanidin-Gruppe des Aralkyl-Guanethidin und der Benzylgruppe des Bretylium dar (58, 67).

Das eingesetzte Radiopharmakon wird von noradrenergen Zellen aufgenommen und angereichert. Ein Teil des Transports in die Zelle findet aktiv und kaliumabhängig, ein anderer durch passive Diffusion statt. Einige Medikamente, wie z.B. trizyklische Antidepressiva, Antipsychotika, Opioide, Metoprolol, ACE-Hemmer, Fenoterol und Salbutamol beeinflussen die MIBG-Aufnahme und müssen deswegen vor der Untersuchung abgesetzt werden (58, 67).

^{123}I -MIBG hat eine physikalische Halbwertszeit von ca. 13,3 Stunden. Über 90% werden renal eliminiert und nach 24 Stunden sind bereits 55 bis 60 % ausgeschieden. Es wird von einer biologischen Halbwertszeit von ca. 24 Stunden ausgegangen. Die effektive Halbwertszeit beträgt ca. 12-18 Stunden, diese Werte unterliegen aber starken Schwankungen (7, 29). Die Herstellung erfolgt üblicherweise in einem Zyklotron (6).

Eine Gammakamera besitzt einen Szintillationskristall, in dem die aus dem Körper abgestrahlte γ -Strahlung Lichtblitze auslöst. Ein Photomultiplier verstärkt diese um den Faktor 10^5 und es kommt zur hohen zeitlichen Auflösung der elektrischen Signale. Die Ortsauflösung wird durch ein wabenartiges Bleilamellensystem, auch Kollimatoren genannt, das dem Szintillationsdetektor vorgeschaltet ist, erreicht. Die Kollimatoren arbeiten nach dem Prinzip eines Streustrahlenrasters, so treffen nur die senkrecht verlaufenden Photonen auf

die Detektoroberfläche. So kann man zu einem bestimmten Zeitpunkt die Aktivitätsverteilung und den Ausgangsort eines γ -Quants bestimmen. Es lässt sich also klar zwischen einem, von der Funktionalität her gesehen, aktiven und inaktiven Gewebe unterscheiden (32, 42).

Etwa 20 bis 24 Stunden nach der intravenösen Gabe von ^{123}I -MIBG werden die entscheidenden Ganz- oder Teilkörperaufnahmen erstellt (58). Es werden aber auch schon sogenannte Frühaufnahmen gemacht, in unserer Arbeit wurden jedoch ausschließlich die Spätaufnahmen verwendet.

Die Aktivitätsmengen, nach EANM Dosiskarte, bei einer Untersuchung mit ^{123}I -MIBG, reichen von 80 MBq bis zu 370 MBq, abhängig vom Körpergewicht des Patienten (43, 58).

Die Aktivitätsmenge, Körpergewicht und das Alter bestimmen die Strahlenexposition: So erhält z. B. ein 18 kg schweres und fünf Jahre altes Kind, das mit 124 MBq ^{123}I -MIBG untersucht wurde, eine effektive Ganzkörper-Äquivalentdosis von 5,6 mSv (58, 73). Dies ist eine relativ hohe Dosis für eine rein diagnostische Maßnahme bei Kindern. Zum Vergleich liegt der Grenzwert nach § 46 und 55 der Strahlenschutzverordnung für medizinisches Personal der Grenzwert bei 20 mSv/Jahr (76).

Es kommt zu einer physiologischen Anreicherung und damit erhöhten Strahlenexposition in Nebennieren, Speicheldrüsen, Leber, Milz, Myokard, aber auch in geringeren Mengen in Skelettmuskulatur, Kolon, Nasenmukosa, Harntrakt, Lunge, Gallenblase und Schilddrüse (26, 57, 58).

Als Nebenwirkungen der MIBG-Applikation kann es zu Übelkeit, Bauchschmerzen, Herzrasen und Blässe kommen, die Nebenwirkungen können durch langsame Gabe vermindert werden. Da auch die Schilddrüse das ^{123}I -MIBG aufnimmt, wird mit Na-Perchlorat, oder Kaliumiodidgabe, bei Perchlorat-Unverträglichkeit oder vorheriger ^{131}I -MIBG-Therapie, vorgebeugt. Bei Schwangerschaft und stillenden Müttern ist Vorsicht geboten, bzw. sollte die Untersuchung evtl. nicht stattfinden (48). Die nuklearmedizinische Diagnostik

steht in der Regel nicht zu anderen radiologischen Verfahren in Konkurrenz, sondern wird komplementär bzw. ergänzend eingesetzt (25, 32, 47, 77).

1.3. Zielsetzung

In dieser retrospektiven Auswertung sollen folgende Fragestellung bearbeitet werden:

1. Wie stark korrelieren die Scorepunkte von MIBG und MRT anhand der SIOPEN- und Curiescores?
2. Welchen Einfluss haben die Therapiezeitpunkte (Erstdiagnose, Rezidivdiagnose, unter bzw. nach abgeschlossener Therapie) auf diese Korrelationen beider Verfahren?
3. Gibt es einen Zusammenhang zwischen Therapiezeitpunkt und den ADC-Werten von Neuroblastom-Tumorgewebe?
4. Haben Unterschiede zwischen den Scores von MRT und MIBG prognostische Bedeutung?

2. Material und Methoden

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Untersuchung nach Berufsordnung. Am 24.03.2016 wurde die Studie von der Ethik-Kommission und deren Vorsitzenden der Prof. Dr. med. Dieter Luft genehmigt, Projektnummer 125/2016BO2.

2.1. Patientenselektion und Auswahl der Untersuchungen

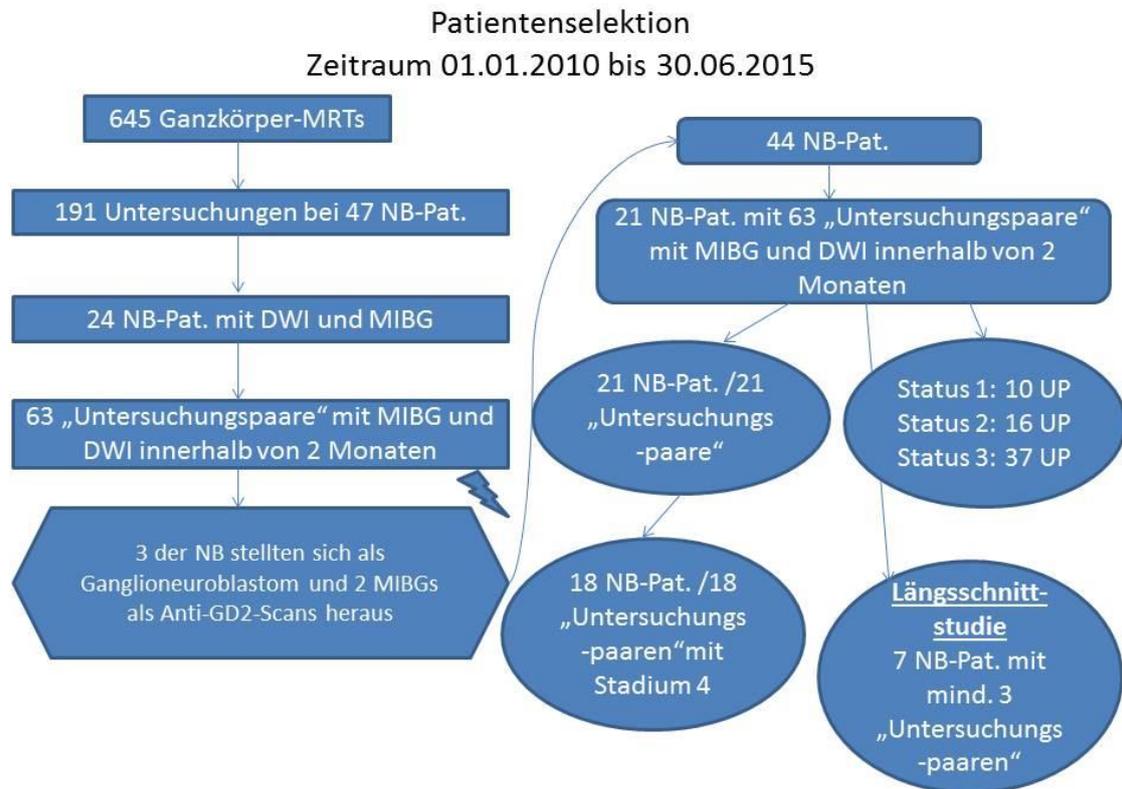


Abbildung 5: Darstellung der Patientenselektion. Abkürzung NB steht für Neuroblastom.

In die Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, die an einem Neuroblastom leiden und im Zeitraum vom 01.01.2010 bis zum 30.06.2015 eine Ganzkörper-MRT-Untersuchung erhielten. Die Auswahl der Patienten erfolgt zunächst über einen automatischen Suchlauf im „Radiologieinformationssystem“ (RIS). Diese ergab eine Liste mit 645 GK-MRT-Untersuchungen im oben genannten Zeitraum, in Abbildung 5 ist der Ablauf grafisch dargestellt.

Durch einen manuellen Abgleich im RIS wurden die Patienten herausgefiltert, die an einem Neuroblastom erkrankt sind. Anhand dieser Kriterien konnten manuell 191 Untersuchungen bei 47 Patienten mit der Diagnose Neuroblastom gefunden werden.

Durch einen weiteren gezielten Abgleich im PACS (Picture Archiving and Communication System) wurden die Patienten herausgefiltert, die eine GK-MRT mit DWI-Sequenzen und eine ^{123}I -MIBG-Szintigraphie erhalten hatten. Für diese 24 Patienten wurden 63 „Untersuchungspaare“ ergänzt, die eine Kombination aus MIBG-Ganzkörperszintigraphie und einer Ganzkörper-MRT

mit DWI, innerhalb von 2 Monaten, beinhalten. Für die jeweiligen Paare wurde analysiert, ob die Untersuchungskombinationen eine Erst- bzw. Rezidivdiagnose oder eine Verlaufskontrolle unter bzw. nach Therapie darstellen. Weitere Daten, wie das Vorliegen einer Histologie und deren Entnahmeort, die Behandlung mit Bestrahlung, Chemotherapie oder OP und das Tumorstadium nach INSS, wurden ergänzt. 10 Patienten, die die Kriterien unserer Studie erfüllen, haben auch an der CH 14.18-Antikörperstudie teilgenommen, zwei dieser Patienten hatten aber leider keine entsprechenden „Untersuchungspaare“.

Im Rahmen dieser Analyse stellte sich heraus, dass drei der 47 ursprünglichen Patienten an einem Ganglioneuroblastom erkrankt waren, sowie zwei der Szintigraphien mittels Anti-GD2-Antikörper und nicht mit MIBG durchgeführt wurden. Diese Patienten bzw. Untersuchungen entsprachen daher nicht den Einschlusskriterien der Studie und wurden ausgeschlossen.

Somit verblieben 44 Patienten, von denen 38 eine Ganzkörper-MRT mit DWI und 29 eine MIBG-Szintigraphie erhalten hatten, bei 21 hatten die beiden Untersuchungen zeitnah im Sinne der Einschlusskriterien stattgefunden. Neun Patienten hatten eine MRT-Untersuchung aber keine MIBG-Szintigraphie erhalten. Letztlich wurden daher 21 Patienten mit 63 Untersuchungspaaren ausgewertet. Zur Auswertung auf Patientenbasis erfolgte eine Auswahl der Untersuchungspaare mit den größten Unterschieden. Diese Subgruppe erfasste folglich 21 Patienten mit 21 Untersuchungspaaren. Eine weitere Subgruppe wurde für das Stadium 4 gebildet mit 18 Patienten und 18 Untersuchungspaaren.

2.1.1. Querschnittsstudie

Die Patienten wurden für die Auswertung einer Querschnittsstudie in die Status-Untergruppen 1. „Erst- bzw. Rezidivdiagnose“ (10 Untersuchungspaare); 2. „Unter Therapie“ (16 Untersuchungspaare) und 3. „Nach Therapie“ (37 Untersuchungspaare) eingeteilt. Die Statusverteilung erfolgte anhand der Informationen der Kinderklinik und der Radiologie.

2.1.2. Überlebenszeiten

Für die Kaplan-Meier-Überlebenskurven wurde ein Beobachtungszeitraum vom 01.01.2010 bis zum 31.12.2017 festgelegt. Da viele Patienten aus dem Ausland kommen, wurden die entsprechenden Hausärzte und zuweisenden Kollegen angeschrieben, um weitere Daten erheben zu können. Auch mit Hilfe von Daten seitens der Kinderklinik des Uniklinikum Tübingens (z.B. einer Ch14.18-Antikörperstudie) konnte so eine fast lückenlose Datenerhebung erfolgen.

2.1.3. Längsschnitt-Beobachtung

In einer Längsschnittstudie wurden sieben Patienten, die mindestens drei „gematchte Untersuchungspaare“ hatten, untersucht. Hierbei ging es vor allem darum, den Verlauf der Parameter unter den Einflüssen von Therapien und Tumor-Progression bzw. –Regression intraindividuell zu beobachten.

2.2. Standard Ganzkörper-MRT-Protokoll für das Neuroblastom

Die Ganzkörper-MRT wird in der Kinderradiologie des Universitätsklinikum Tübingen bereits seit 2004 eingesetzt und hat sich in der bildgebenden Diagnostik von Tumorpatienten etabliert (64-66). Sie umfasst eine vollständige Darstellung des Skeletts und der inneren Organe. Das Protokoll ist modular aufgebaut und beinhaltet in Abhängigkeit der Fragestellung auch diffusionsgewichtete Sequenzen. Bei der Primär/Basisdiagnostik wurde immer das Grundmodul, die Ganzkörperdiffusionssequenzen und die Sequenzen nach Kontrastmittelapplikation durchgeführt (siehe Tabelle 1).

Module	Region	Sequenz	Orientierung	Voxelgröße [mm ³] **	Akquisitionszeit [min]	Indikationen
Grundmodul	Ganzkörper	STIR TSE	Koronal	1,8 × 1,3 × 3,0–5,0	14***	Suchsequenz für alle Fragestellungen, Knochenmarkveränderungen
	Kopf und Hals	STIR TSE	transversal	1,3 × 0,9 × 4,0	3	Suchsequenz für alle Fragestellungen, Knochenmark, Schädel, Lymphknoten und Waldeyerscher Rachenring, Halsgefäße
	Thorax	T2 TSE fs*	transversal	1,0 × 0,8 × 4,0	5–10****	Suchsequenz für alle Fragestellungen, Knochenmark, Rippen, mediastinale Lymphknoten, Thymus, Lunge
	Abdomen und Becken	T2 TSE fs*	transversal	1,0 × 0,8 × 4,0	3	Suchsequenz für alle Fragestellungen, Knochenmark, Oberbauch- und Beckenorgane bei soliden Tumoren

Module	Region	Sequenz	Orientierung	Voxelgröße [mm ³]**	Akquisitionszeit [min]	Indikationen
Erweiterung	Ganzkörper	DWI EPI fs	transversal	2,2 × 2,2 × 3,0	35*****	Differenzialdiagnostik, Therapieansprechen
	Ganzkörper	T1w TSE	Koronal	1,7 × 1,3 × 3,0–5,0	10***	Differenzialdiagnose Knochenmark, osteoblastische Metastasen
	Gehirn	FLAIR	transversal	0,9 × 0,9 × 4,0	4	Ausschluss Metastasen
	Gehirn	T1w SE	transversal	0,9 × 0,9 × 4,0	4	Ausschluss Metastasen
	Abdomen und Becken	T1w 2D GRE	transversal	2,1 × 1,5 × 4,0	2 × 1	solide Tumoren, Differenzialdiagnose bei Prozessen der Oberbauch- und Beckenorgane
Erweiterung nach Kontrastmittelapplikation	Ganzkörper	T1w TSE fs	Koronal	1,7 × 1,3 × 3,0–5,0	12***	Ausbreitung bei soliden Tumoren, Differenzialdiagnose Knochenmark
	Gehirn	T1w SE	transversal/ koronal	0,9 × 0,9 × 4,0	4	Ausschluss Metastasen
	Hals, Thorax Abdomen und Becken	VIBE	transversal	1,6 × 1,2 × 2,0	2***	Ausbreitung bei soliden Tumoren

* Triggerung der Sequenzen: Thorax (Atem- und EKG-Triggerung), Abdomen (Atem-Triggerung)
** Adaption der Voxelgröße an Körpergröße, angegebene Werte gelten für Jugendliche
*** Messzeiten gelten für 5 Stationen, bei Säuglingen und kleinen Kindern entsprechende prozentuale Reduktion auf 2–3 Stationen
**** Die angegebenen Werte sind abhängig von Herz- und Atemfrequenz
***** Messzeit gilt für 12 Stationen, bei Säuglingen und kleinen Kindern entsprechende prozentuale Reduktion auf 6–8 Stationen
fs = Fettsättigung, DWI = diffusionsgewichtete Bildgebung, EPI = Echo Planar Imaging

Tabelle 1: Verwendetes Standard-GK-MRT-Protokoll am Universitätsklinikum Tübingen aus (66). Die GK-MRT des Neuroblastoms enthält obligat neben dem Grundmodul die GK-DWI. Die Kontrastmittelgabe ist fakultativ, wird in der Primärdiagnostik und der präoperativen Diagnostik benötigt.

2.3. MRT-Auswertung

Die MRT-Untersuchungen der 63 Untersuchungspaare, wurden von einem erfahrenen Kinderradiologen (PD Dr. Tsiflikas) pseudonymisiert nach folgenden Kriterien ausgewertet. Die Lokalisationen der Läsionen wurden schriftlich und graphisch erfasst. Außerdem wurde jeder Herd mittels eines Screenshots dokumentiert. Verdächtige Herde in den Weichteilen, Skelett, inneren Organen und ZNS waren in der Ausgangsuntersuchung folgendermaßen definiert: Alle abgrenzbaren Läsionen mit pathologischer Signalsteigerung in den STIR- oder

in den T2-gewichteten Sequenzen und pathologischer Diffusionsrestriktion. Davon ausgenommen waren Organe/Regionen mit Diffusionsrestriktion als Normalbefund: wie Gonaden, normal große Lymphknoten und rotes Knochenmark. Veränderungen in diesen Organen bzw. Organsystemen wurden dann als pathologisch gewertet, wenn neben der Diffusionsrestriktion eine Asymmetrie in Bezug auf Größe, Signal und Homogenität vorlag. Die Ergebnisse wurden handschriftlich durch den Verfasser der Arbeit in die Befundschemata für Weichteile/Organe, Skelett und Lymphknoten übertragen (Abbildungen 6-8). Diese Schemata waren eigene Modifikationen von Vorlagen, die bereits bei Studien in der Bildanalyse von pädiatrisch, onkologischen Studien genutzt wurden. Hierbei wurden neben der Lokalisation, die Anzahl der Läsionen der jeweiligen Körperregion bzw. Organe, numerisch bzw. das prozentual befallene Volumen des jeweiligen Organs erfasst und eingetragen. Ebenso wurden der gemessene transversale maximale Diameter, die Fläche und Minimal-, Maximal- und Average-ADC-Wert einschließlich Standardabweichung der jeweiligen Raumforderungen festgehalten und in die Auswertebogen übertragen.

Es wurde ein Mean-Cut-Off Wert für die ADC-Werte definiert, so dass Herde mit ADC-Werten größer $1000 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ als negativ eingeschätzt wurden. Hintergrund für diese Definition waren folgende, aus der Literatur bekannte Ergebnisse: Serin et al. konnten 2016 einen „Mean-Cut-Off-ADC-Wert“ für vitales Neuroblastomgewebe von $869 \pm 179 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ bestimmen (71). Uhl et al. demonstrierten 2002 einen ADC-Mean-Wert von $1111 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ (75) und Gahr et al. 2009 von $810 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ als Cut-Off-ADC Wert des Neuroblastoms (24). Peschmann et al. publizierten 2019 einen Mean-ADC-Wert von $760 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ für das Neuroblastom, und setzen einen ADC-Cut-off von $1050 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ fest (60).

Ebenso wurden Tumorherde mit ADC-Werten über $1000 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ mit in die Bewertung aufgenommen, wenn eine klare strukturelle Abgrenzung zum umliegenden unauffälligen Gewebe möglich war.

Für das Scoring wurde Folgendes definiert (siehe 1.1.8.): Beim Curiescore wird das Skelett in neun Segmente und einem zusätzlichen Weichteilsegment

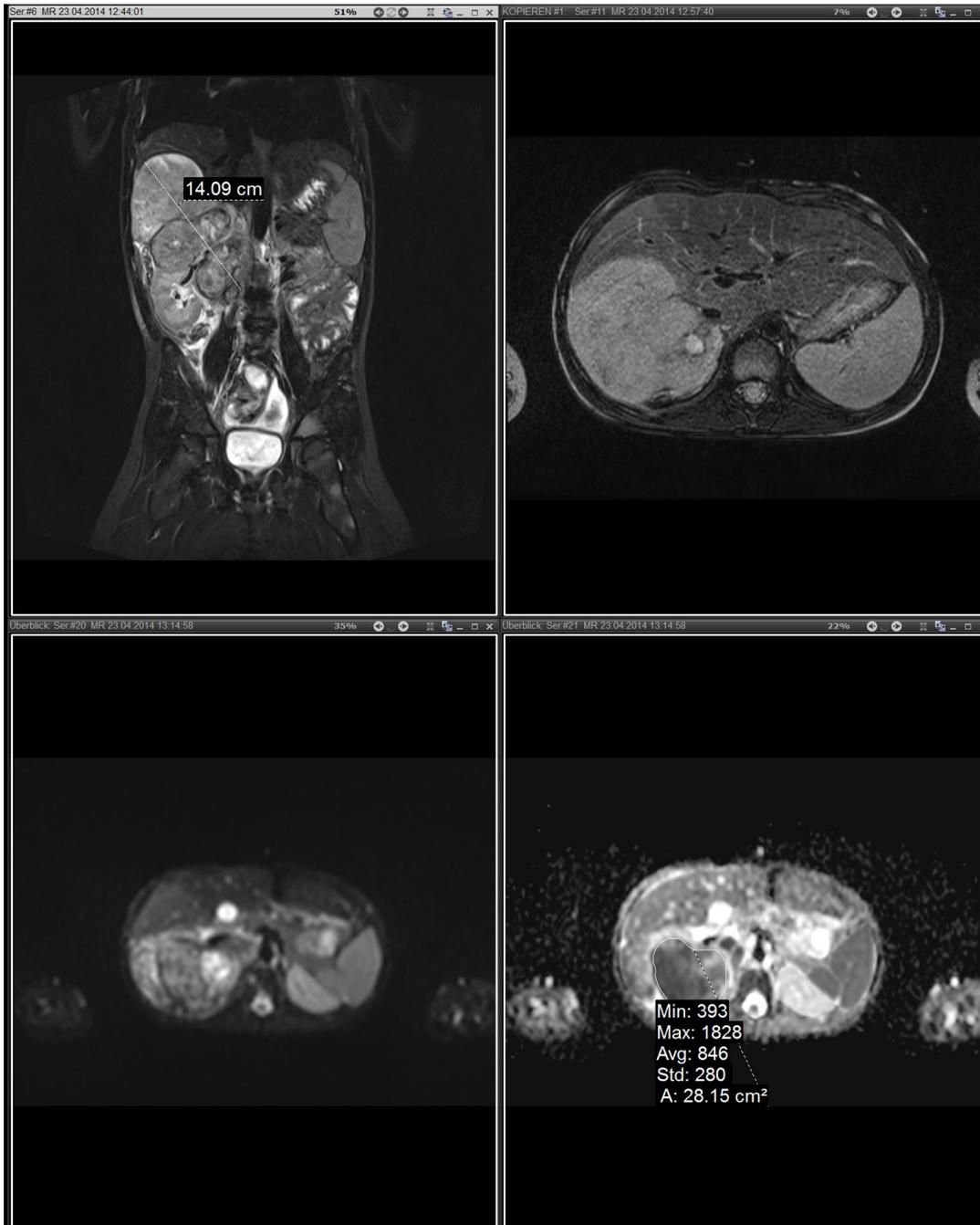


Abbildung 9: Beispiel einer Auswertung eines Weichteilherdes, anhand der MRT eines 6-jährigen Studienpatienten: T2 TIRM, coronal (links oben); T2_tse_tra_fs_Navi_Abd (rechts oben); Ep2d diff, b-Wert: 1000 s/mm², axial (links unten); Ep2d diff, ADC-Map, axial (rechts unten). Beim gemessenen Herd im rechten unteren Bild sind die Werte des Minimums, des Maximums, des Average, der Standardabweichung und des Flächeninhaltes dargestellt. Der Average ist mit $846 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ nach unseren Kriterien als positiver und somit als zu wertender Herd anzusehen.

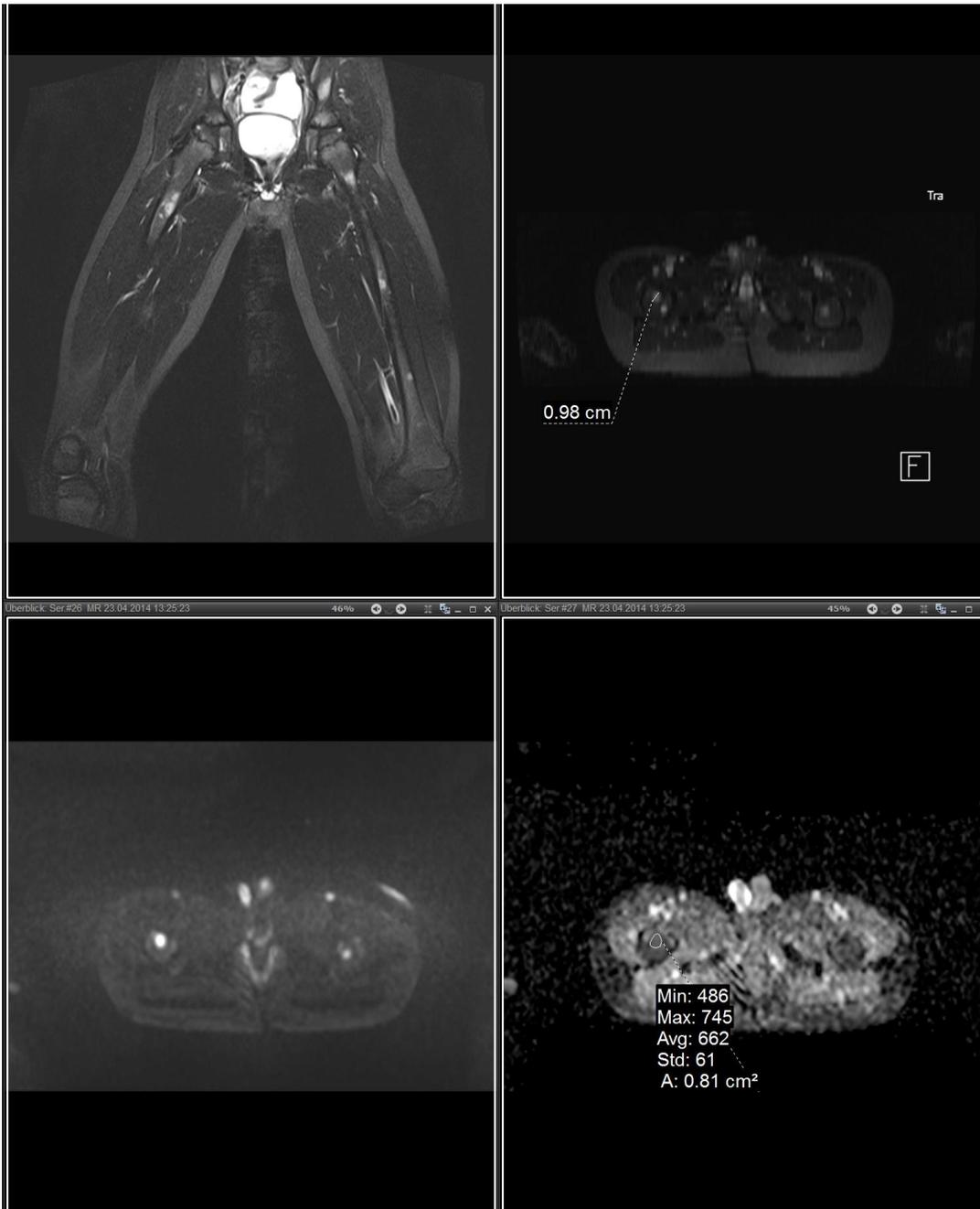


Abbildung 10: Beispiel der Auswertung eines ossären Herds einer 6-jährigen Studienpatientin: T2 TIRM coronal (links oben); T2_tse_tra_fs_Navi_Abd (rechts oben); epi-DWI, b-Wert: 1000 s/mm², axial (links unten); epi-DWI, ADC-Map, axial (rechts unten). Beim gemessenen Herd im rechten unteren Bild sind die Werte des Minimums, des Maximums, des Average, der Standardabweichung und des Flächeninhaltes dargestellt. Der Average ist mit $662 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ nach unseren Kriterien als positiver und somit als zu wertender Herd anzusehen.

Zum Vergleich dienten Messungen des ADC mit einer Fläche von 50 mm^2 im Musculus gluteus maximus, dorsal des Trochanter major, sowie des Knochenmarks im Binnenraum des proximalen Femurs, an einer nicht

betroffenen Stelle (siehe Abbildung 11 und 12). Üblicherweise wurden die Messungen in der rechten Körperseite vorgenommen.



Abbildung 11: Messung der ADC-Werte im gesunden rechten M. gluteus maximus zum Vergleich mit den ADC-Werten im Tumorgewebe.

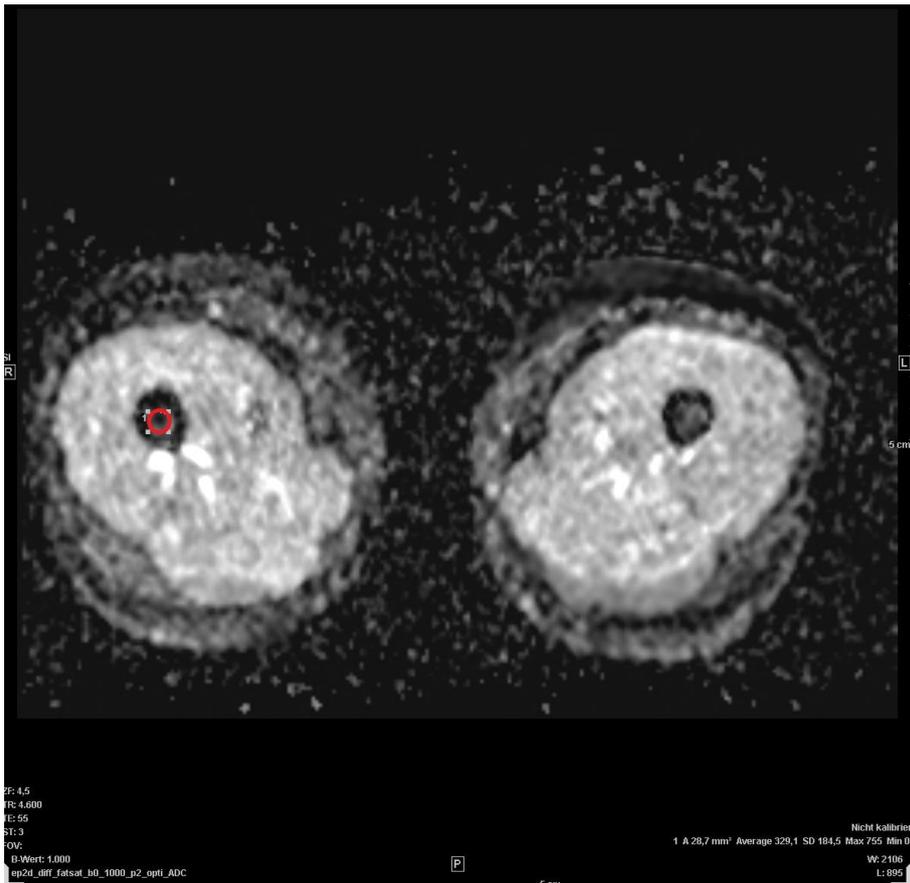


Abbildung 12: Messung der ADC-Werte im Knochenmark des rechten proximalen Femur zum Vergleich mit den ADC-Werten im Tumorgewebe.

Alle Ergebnisse wurden in die zentrale Datenbank übernommen, die Lokalisationsbeschreibungen wurden hierbei mit ganzen Zahlen codiert.

2.4. Standard MIBG-Szintigraphie-Protokoll für das Neuroblastom

Vor der MIBG-Injektion erfolgt über vier Tage mit Irenat-Tropfen eine Schilddrüsenblockade, die über 4 Tage fortgesetzt wird. Die Gabe des ¹²³Iod-MIBG erfolgt langsam über eine Venenverweilkanüle, gemäß Empfehlungen der pediatric task group der European Association of Nuclear Medicine (EANM) (14).

Ganzkörper-Scan

Aufnahmen nach	3-4 h nach Injektion
Aufnahmegesät	Doppelkopf-Gammakamera
Scan-Geschwindigkeit	15 cm/min (kleine Kinder 10 cm/min)
Energie-Peak	156 keV
Matrix	1024 x 256
Akquisitionszeit	10 bis 15 min

Impulsvorgabe	60 - 100000 Counts
---------------	--------------------

Rumpf-Scan

Aufnahmen nach	ca. 24 h nach Injektion
Scan-Geschwindigkeit	8 cm/min (kleine Kinder 5 cm/min)

Teilkörper-Spät-Scan

Aufnahmen nach	ca. 48 h nach Injektion
Akquisitionszeit	40 min
Impulsvorgabe	60000 Counts

(Evtl. Teilkörperszinti des Schädels in seitlicher Projektion)

Abbildung 13: Standardprotokoll einer ¹²³I-MIBG-Szintigraphie in der Nuklearmedizin der Uniklinik Tübingen (5)

2.5. Szintigraphie-Auswertung

Die MIBG-Szintigraphien wurden durch Prof. Roland Bares (Facharzt für Nuklearmedizin mit langjähriger Erfahrung) nach Curie und SIOPEN ausgewertet. Es erfolgte ausschließlich die Betrachtung der planaren Szintigramme (siehe Abbildung 14) und evtl. vorhandener szintigraphischer Voraufnahmen, jedoch keine Hinzuziehung klinischer Informationen, wie z.B. Labor oder Pathologiebefunde. Alle unphysiologischen Anreicherungen wurden in einer Excel-Datei gemäß dem verwendeten Scoring-System registriert. Dabei erfolgte ein Vergleich der Früh- und Spätszintigramme zur Beurteilung der Anreicherungskinetik, hierbei sollte der Kontrast von Neuroblastomherden zunehmen, viele Herde sind darüber hinaus ausschließlich im Spätszintigramm am 2. Tag erkennbar. Nur sicher abgrenzbare Herde wurden berücksichtigt. Verlaufskontrollen wurden zusätzlich mit den Voruntersuchungen verglichen, um residuelle Anreicherungen identifizieren zu können (5).

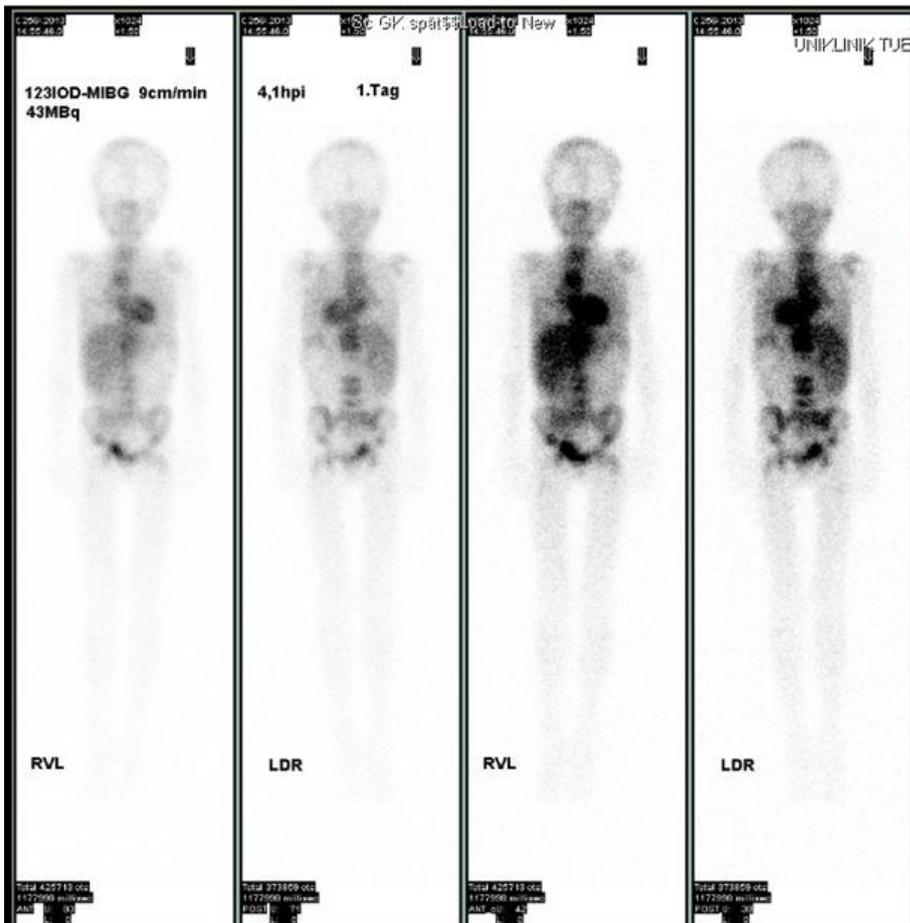


Abbildung 14: ^{123}I -MIBG-Szintigraphie eines/einer Studienteilnehmers/in mit Neuroblastomerkrankung im Stadium 4 mit diffusem Knochenmarkbefall der Wirbelsäule und des Beckenskeletts.

2.6. Vorgehen bei Unterschieden in der Auswertung von MRT und Szintigraphie

Alle signifikant unterschiedlich vergebenen Scores der MRT- und Szintigraphieauswertungen wurden erneut evaluiert. Als signifikant wurde der Unterschied eingestuft, wenn die Differenz mindestens 2 Scorepunkte betrug bzw. 1 Scorepunkt, wenn eine Modalität einen Score von 0 vergab und somit als „complete response“ gewertet wurde.

Zum Ausschluss von „reading errors“ wurde ein gemeinsames Beurteilen der Untersucher aus Radiologie und Nuklearmedizin in den Fällen mit signifikantem Unterschied durchgeführt. Hierbei wurde im Consensus-Verfahren geprüft, ob der Unterschied in der Interpretation weiterhin Bestand hat oder z.B. durch ein „Übersehen“ von Herden, die aber eindeutig in der jeweiligen Methode vorhanden sind, zustande kam.

Die bestätigten Unterschiede wurden dann in drei Kategorien wie folgt eingruppiert: M+ (MRT vergibt mehr Scorepunkte), S+ (Szintigraphie vergibt mehr Scorepunkte) und n (kein Scoreunterschied vorhanden) (25).

Therapie, Histologie, Genanalysen (N-Myc) sowie Daten über den Verlauf und unter Umständen des Sterbedatums wurden anhand der KIS-Datenbank und durch Herrn Dr. Flaadt seitens der Abteilung 1 der Kinderklinik des Universitätsklinikums Tübingen überprüft bzw. ergänzt.

2.7. Statistik

Die statistischen Auswertungen wurden mit der Software SPSS Statistics ® Version 23.0 (IBM Corp.) und JMP ® Version 13 (SAS) durchgeführt.

Für die Beschreibung nominal- und ordinalskalierter Merkmale wurden absolute und relative Häufigkeiten verwendet. Prozentangaben wurden auf eine Stelle nach dem Komma gerundet.

Es werden deskriptive Methoden verwendet. Bei den Untersuchungen handelt es sich um verbundene Stichproben. Die erhobenen ordinalen Scorepunkte sind nicht normalverteilt. Daher wurden Median und Interquartilsabstand (IQR; Englisch interquartile range) angegeben (da in der Literatur aber Mittelwerte und Differenzen der Scorepunkte verwendet werden, wurden diese ebenfalls angegeben). Als Testverfahren wurde daher der nicht-paramterische Wilcoxon-Rangsummentest gewählt. Ein p-Wert kleiner 0,05 wurde als statistisch signifikant betrachtet. Die Häufigkeit des Befalls einzelner Segmente wurde anhand von Balkendiagrammen für den Curie- und SIOPEN-Score gesondert graphisch dargestellt. Die Korrelation der Scorepunkte der Verfahren wurde entsprechend der ordinalen Werte mithilfe des Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizient (Spearman'sches Rho) beurteilt.

Für die Längsschnittstudie wurden die Curie- und SIOPEN-Scores, sowie die ADC-Werte im Verlauf graphisch dargestellt und markante Punkte mit den entsprechenden Untersuchungsgründen markiert.

Der Einfluss von Stadien und Scoreergebnissen auf die Überlebenszeiten wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode ausgewertet.

Die Auswertung der kontinuierlichen Parameter erfolgte mittels Angabe von Mittelwerten und Standardabweichungen.

Bei der ADC-Werte-Analyse wurden aus den gemessenen Daten folgende Werte errechnet:

ADC Mittelwerte der Tumoren

- ADC Geometrische Mittelwerte Tumoren (n-te Wurzel aus dem Produkt aller positiven Zahlenwerte, jeder Tumorherd fließt unabhängig der Tumormasse in die Berechnung mit ein)
- ADC Gewichtete (nach Fläche) Mittelwerte der Tumoren (ADC-Werte von Tumoren mit großen Flächeninhalten werden proportional mehr gewichtet, als die ADC-Werte von Tumoren mit kleiner Querschnittsfläche)
- Relative Dispersion (Werte-Streubreite bezüglich der Stichprobe bzw. Häufigkeitsverteilung)
- ADC Minimum der Tumoren
- ADC Mittelwerte Muskulatur
- ADC Mittelwerte Knochenmark

3. Ergebnisse

3.1. Patienten

Das mittlere Alter der 21 Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose betrug für alle Krankheitsstadien: 60 ± 35 Monate und für das Stadium 4 mit 18 Patienten 69 ± 30 Monate. Zwei Patienten im Stadium 4 S waren 4 und 9 Monate alt und ein Patient (17 Monate) wurde als Stadium 3 therapiert, entwickelte dann aber im Verlauf Knochenmetastasen. In der Studie waren 16 männliche und 5 weibliche Patienten vertreten. 14 Patienten hatten einen positiven, 6 einen negativen N-Myc-Status. Von einem Patienten lag der N-Myc-Status nicht vor.

Bei 10 Patienten konnten Untersuchungen vor Therapie (bei Erst- bzw. Rezidiv-Diagnose), bei 8 Patienten unter Therapie und bei 17 Patienten nach Therapie ausgewertet werden.

Es ergaben sich jeweils 21 Untersuchungen im Einfluss von Chemotherapien, AK Therapie und nach Stammzelltransplantation, zwölf nach OP, zehn nach MIBG-Therapie und zehn nach Bestrahlung. Im Status „Unter Therapie“ waren es fünf Untersuchungen unter dem Einfluss von Chemotherapien, zwei von AK Therapien und zwei von Stammzelltransplantationen, zwei von OPs, drei von MIBG-Therapien und drei nach Bestrahlungen. Im Status „Nach Therapie“ waren es zwölf Untersuchungen nach dem Einfluss von Chemotherapien, nach fünf AK Therapien und 16 nach Stammzelltransplantationen, neun nach OPs, drei nach MIBG-Therapien und sieben nach Bestrahlung.

3.2. Curie- und SIOPEN-Score

3.2.1. Mediane, Differenzen und Korrelationen

Curie-Score						
	Alle Untersuchungen (N =63)		Nur Maximale Differenz pro Patient (N =21)		Nur Maximale Differenz pro Patient bei S4 (N=18)	
	DWI	MIBG	DWI	MIBG	DWI	MIBG
Median	1	0	3	2	3	2
IQR	0-3	0-2	1-8	0-4,5	0,73-9,5	0-5,5
Range	0-18	0-20	0-17	0-20	0-17	0-20
p-Wert	0,08		0,18		0,32	
Mittelwert	2,63	2,15	4,76	3,43	5,16	3,72
Mittlere Differenz	-0,48		-1,33		-1,44	
Spearman's rho	0,65		0,87		0,84	
(p-Wert)	(<0,001)		(<0,001)		(0,001)	
Verteilung der unterschiedl. Bewertungen	24 M+ 31 N 8 S+		12 M+ 7 N 2 S+		10 M+ 6 N 2 S+	

Tabelle 2: Curie-Score für diffusionsgewichtete MRT (DWI) und MIBG-Szintigraphie (MIBG). Angabe von Medianen, Interquartilabständen (kurz IQR, entspricht den mittleren 50% bei Ordnung vom kleinsten zum größten Wert der Scoreergebnisse), Spanne (Range), p-Werten des Rangsummentests, Mittelwerten, mittleren Differenzen und Rang-Korrelationskoeffizient mit p-Werten (in Bezug auf die Scores) sowie Verteilung der unterschiedlichen Bewertungen mit M+, N und S+. Angaben für alle Untersuchungen (N=63), nur für die maximale Differenz (lediglich das Untersuchungspaar des Patienten, mit der größten Differenz der vergebenen Punkte, wurde in die Auswertung eingeschlossen (N=21)) und für die maximale Differenz mit einem Untersuchungspaar pro Patienten im Stadium 4 (N=18). In der Kategorie Verteilung der unterschiedl. Bewertungen ist dargestellt, in wie vielen Untersuchungen das MRT (M+) oder die Szintigraphie (S+) höhere Scores erzielt, bzw. wie oft keine unterschiedlichen Scoreergebnisse erzielt wurden (N).

Tabelle 2 zeigt die Daten des Curie-Scores für alle Untersuchungspaare und die Untergruppen nach Patienten jeweils mit dem Untersuchungspaar, das die individuell größte Differenz aufwies. Dies wird separat außerdem bei Patienten im Stadium 4 dargestellt. Der Median für beide Methoden ist niedrig und erreicht für die MRT auf Patientenbasis maximal 3 Score-Punkte und für die Szintigraphie 1,5 Punkte. Die maximalen Werte liegen bei 17 bis 20 Score-Punkten. Alle Maße der statistischen Auswertung zeigen für den Curie-Score den Trend, dass in der diffusionsgewichteten MRT höhere Punkte vergeben werden als in der MIBG-Szintigraphie. Die p-Werte weisen jedoch keinen signifikanten Zusammenhang in der Stichprobe von 63 Untersuchungspaaren bei 21 Patienten nach. Auch bei der Auswertung auf Patientenbasis finden sich bei gleichem Trend ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Methoden. Der Rangkorrelationskoeffizient weist auf einen starken Zusammenhang zwischen beiden Auswertungen hin. Die p-Werte sind sehr niedrig. Unter klinischen Gesichtspunkten zeigt sich per Definition aber, dass nur etwa die Hälfte der Untersuchungspaare gleich bewertet und etwa in einem Drittel höhere Werte in der MRT gefunden wurden. Dieser Trend zeigte sich auch auf Patientenbasis, wenn die Untersuchungspaare mit der größten Differenz gewertet werden.

SIOPEN-Score						
	Alle Untersuchungen (N =63)		Nur Maximale Differenz pro Patient (N =21)		Nur Maximale Differenz pro Patient bei S4 (N=18)	
	DWI	MIBG	DWI	MIBG	DWI	MIBG
Median	0	0	1	0	2	0
IQR	0-1	0-1	0-10	0-3,5	0-15	0-6
Range	0-35	0-28	0-35	0-24	0-35	0-24
p-Wert	0,14		0,12		0,17	
Mittelwert	3,07	2,42	5,71	3,33	6,55	3,83
Mittlere Differenz	-0,65		-2,38		-2,72	
Spearman's rho	0,58		0,64		0,74	
(p-Wert)	(<0,001)		(<0,001)		(<0,001)	
Verteilung der unterschiedl. Bewertung- en	18 M+ 37 N 8 S+		12 M+ 6 N 3 S+		10 M 6 N 2 S+	

Tabelle 3: Siopen-Score für diffusionsgewichtete MRT (DWI) und MIBG-Szintigraphie (MIBG). Angabe von Medianen, Interquartilabständen (kurz IQR, entspricht den mittleren 50% bei Ordnung vom kleinsten zum größten Wert der Scoreergebnisse), Spanne (Range), p-Werten des Rangsummentests, Mittelwerten, mittleren Differenzen und Rang-Korrelationskoeffizient mit p-Werten (in Bezug auf die Scores) sowie Verteilung der unterschiedlichen Bewertungen mit M+, N und S+. Angaben für alle Untersuchungen (N=63), nur für die maximale Differenz (lediglich das Untersuchungspaar des Patienten, mit der größten Differenz der vergebenen Punkte, wurde in die Auswertung eingeschlossen (N=21)) und für die maximale Differenz mit einem Untersuchungspaar pro Patienten im Stadium 4 (N=18). In der Kategorie Verteilung der unterschiedl. Bewertungen ist dargestellt, in wie vielen Untersuchungen das MRT (M+) oder die Szintigraphie (S+) höhere Scores erzielt, bzw. wie oft keine unterschiedlichen Scoreergebnisse erzielt wurden (N).

Tabelle 3 zeigt die Daten des SIOPEN-Scores für alle Untersuchungspaare und die Untergruppen nach Patienten jeweils mit dem Untersuchungspaar, das die individuell größte Differenz aufwies. Dies wird separat außerdem bei Patienten im Stadium 4 dargestellt. Der Median für beide Methoden ist null bis maximal 2. Die maximalen Werte liegen bis 35 Score-Punkten in der MRT und 28 in der MIBG. Alle Maße der statistischen Auswertung zeigen auch für den SIOPEN-Score den Trend, dass in der diffusionsgewichteten MRT höhere Punkte vergeben werden als in der MIBG-Szintigraphie. Die p-Werte weisen jedoch

ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang in der Stichprobe von 63 Untersuchungspaaren bei 21 Patienten auf. Auch bei der Auswertung auf Patientenbasis finden sich bei gleichem Trend keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Methoden. Der Rangkorrelationskoeffizient weist auf einen starken Zusammenhang zwischen beiden Auswertungen hin. Die p-Werte sind sehr niedrig. Unter klinischen Gesichtspunkten zeigt sich per Definition aber, dass im Vergleich zum Curie-Score mehr Untersuchungspaare gleich bewertet wurden (37/63, 58 %) wurden. In ca. 30% (18/63) wurden höhere Werte in der MRT gefunden. Dieser Trend zeigte sich auch auf Patientenbasis, wenn die Untersuchungspaare mit der größten Differenz gewertet werden.

3.2.2. Curie-Score: Verteilung der Punkte nach Segmenten

Die Verteilung der Score Punkte auf die anatomischen Segmente zeigen die Abbildungen 15 und 16. Die größten Unterschiede zwischen DWI und der MIBG finden sich im Segment 5 (Beckenskelett) und 10 (Weichteile). Die p- Werte des Rangsummentests sind aber auch in diesen Segmenten größer als 0,05. In diesen beiden Segmenten wurden auch die meisten Punkte in der MRT vergeben. Für die MIBG-Szintigraphie erhielt ebenfalls das Segment 10 die größte Punktzahl gefolgt von Segment 1 (Kopf/Hals) (Abb. 17).

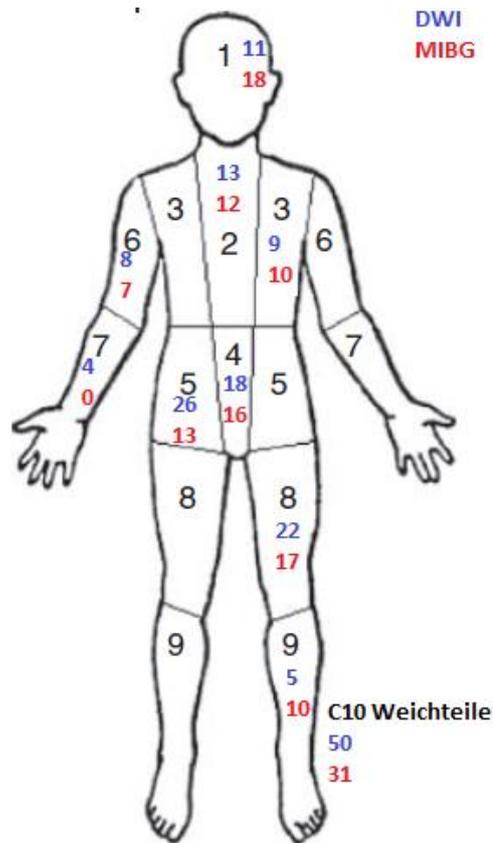


Abbildung 15: Anatomische Verteilung der Summen für den Curie-Score. 1 bis 10 bezeichnet die entsprechenden Segmente. Grafik basierend auf (42).

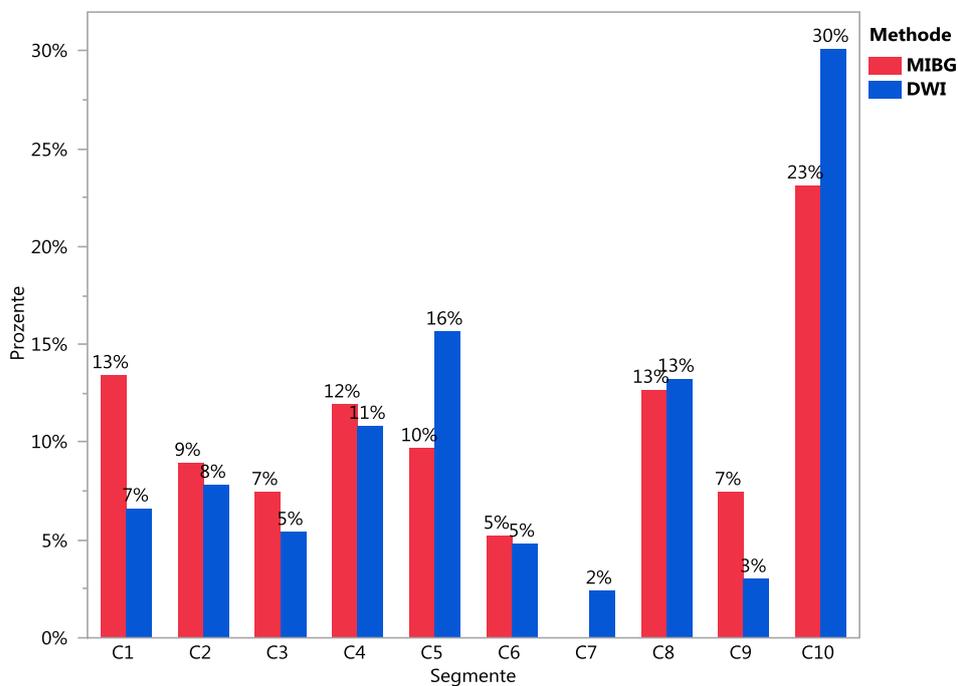


Abbildung 16: Curie-Score: Darstellung der Prozentanteile nach Segmenten an der Gesamtsumme für MIBG (rot) und für die diffusionsgewichtete MRT (DWI) (blau).

3.2.3. SIOPEN-Score: Verteilung der Punkte nach Segmenten

Die Verteilung der SIOPEN-Scorepunkte auf die anatomischen Segmente zeigen die Abbildungen 17 und 18. Die größten Unterschiede zwischen DWI und der MIBG finden sich in den Segmenten 1 (Schädel), 8 (Beckenskelett) und 3 bzw. 4 (Humerus). Die p-Werte der Rangsummentests sind aber auch in diesen Segmenten immer größer als 0,05. Die meisten Punkte wurden in beiden Methoden für Beckenskelett (25 % MRT und 19 % MIBG) sowie für die Femora vergeben (Abb. 19).

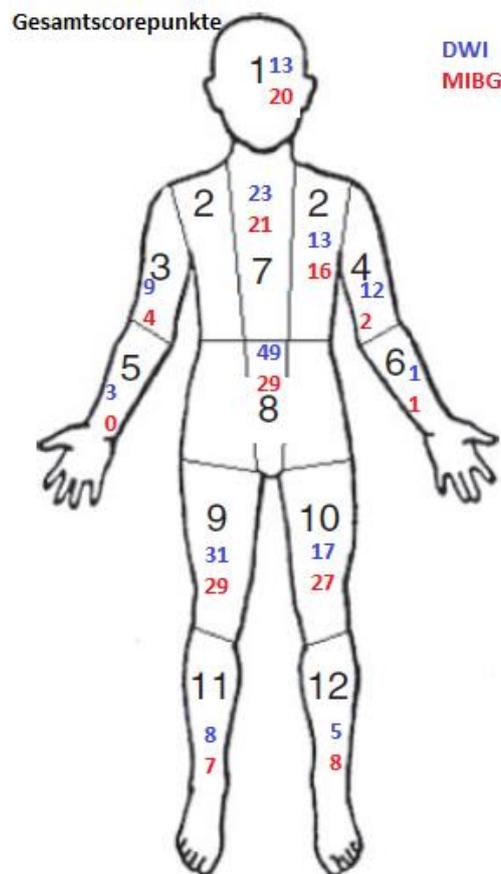


Abbildung 17: Anatomische Verteilung der Summen für den SIOPEN-Score. 1 bis 12 bezeichnet die entsprechenden Segmente. Grafik basierend auf (42).

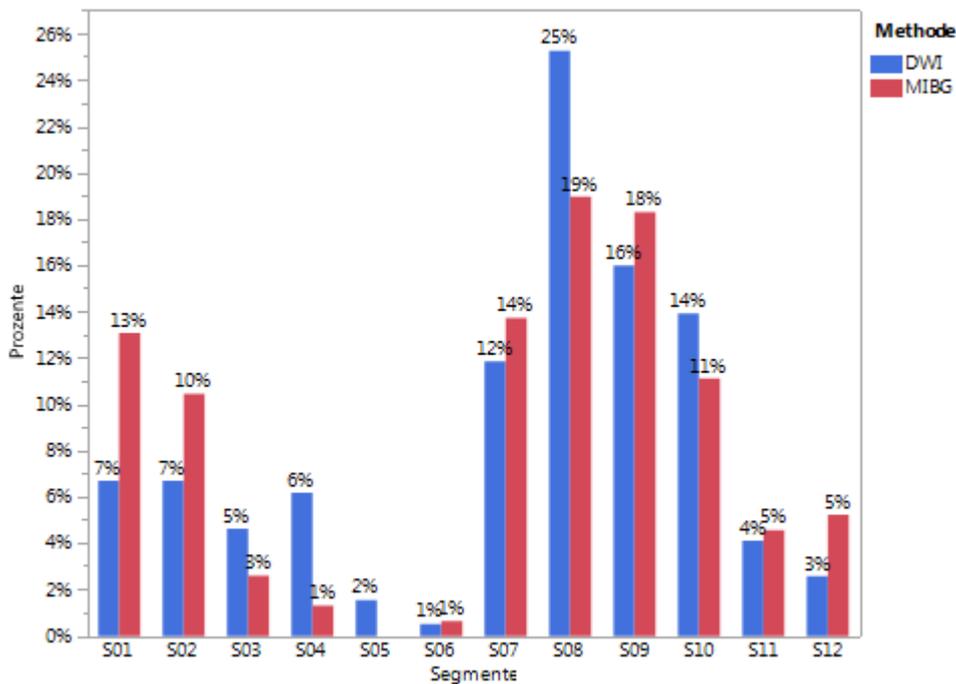


Abbildung 18: SIOpen-Score: Darstellung der Prozentanteile nach Segmenten an der Gesamtsumme für MIBG (rot) und für die diffusionsgewichtete MRT (DWI) (blau).

3.3. Score-Ergebnisse nach klinischem Zeitpunkt (Statusgruppen)

3.3.1. Curie-Score

Curie-Score						
	Erst-/Rezidiv-Diagnose (N=10/10)		Unter Therapie (N=16/8)		Nach Therapie (N=37/18)	
	DWI	MIBG	DWI	MIBG	DWI	MIBG
Median	4,5	3,5	1	1	1	0
IQR	1,75-10,25	0,75-9,5	0-3	0-3	0-2	0-1
Range	1-17	0-17	0-16	0-20	0-18	0-18
p-Wert	0,59		0,20		0,23	
Mittelwert	6,30	5,60	2,81	2,18	1,56	1,21
Mittlere Differenz	0,70		0,63		0,35	
Spearman's rho	0,80		0,52		0,53	
(p-Wert)	<0,01		(0,03)		<0,01	

Verteilung der unterschiedl. Bewertungen	6 M+	7 M+	11 M+
	2 N	6 N	23 N
	2 S+	3 S+	3 S+

Tabelle 4: Übersicht für den Curie-Score bei der Erst- bzw. Rezidiv- Diagnose (Status 1) bei 10 Untersuchungen von 10 Patienten, unter Therapie (Status 2) bei 16 Untersuchungen von 8 Patienten und nach Therapie (Status 3) bei 37 Untersuchungen von 18 Patienten.

In Tabelle 4 sind die Maße der statistischen Auswertung für den Curie-Score nach Zeitpunkt der Untersuchungen im klinischen Kontext aufgelistet. Hierbei wird unterschieden zwischen Erst- bzw. Rezidiv-Diagnose (Status 1), unter Therapie (Status 2) und nach Therapie (Status 3). Aufgrund der geringen Anzahl kann diese Gruppierung nur auf Basis von Untersuchungszeitpunkten und nicht auf Patientenbasis erfolgen. Entsprechend ist die Aussage limitiert. Dennoch zeigt sich, dass hier eine gute bis sehr gute Übereinstimmung vor allem vor Therapie zu finden ist. Hingegen ergeben sich unter und nach Therapie etwas schlechtere Korrelationen. Die p-Werte der Rangsummentests sind groß. Bei niedriger mittlerer Differenz ist dennoch die MRT die Methode, die unter klinischen Gesichtspunkten häufiger einen höheren Scorewert aufweist als die Szintigraphie. Dies betrifft besonders die Untersuchungen vor Therapie.

3.3.2. SIOPEN-Score

SIOPEN-Score						
	Erst-/Rezidiv-Diagnose (N=10/10)		Unter Therapie (N=16/8)		Nach Therapie (N=37/18)	
	DWI	MIBG	DWI	MIBG	DWI	MIBG
Median	2,5	1	0,5	0	0	0
IQR	0,75-16,75	0-11,75	0-1,75	0-0	0-1	0-0
Range	0-35	0-24	0-29	0-28	0-26	0-25
p-Wert	0,64		0,31		0,25	
Mittelwert	9,20	6,40	5,00	3,60	1,37	1,43
Mittlere Differenz	2,8		1,4		0,05	
Spearman's rho	0,66 (0,03)		0,75 (<0,01)		0,32 (0,05)	

(p-Wert)			
Verteilung der unterschiedl. Bewertungen	6 M+ 1 N 3 S+	4 M+ 11 N 1 S+	8 M+ 25 N 4 S+

Tabelle 5: Übersicht für den SIOPEN -Score bei der Erst- bzw. Rezidiv- Diagnose (Status 1) bei 10 Untersuchungen von 10 Patienten, unter Therapie (Status 2) bei 16 Untersuchungen von 8 Patienten und nach Therapie (Status 3) bei 37 Untersuchungen von 18 Patienten.

Die statistische Werteanalyse für den SIOPEN-Score nach Untersuchungszeitpunkt sind in Tabelle 5 im klinischen Kontext aufgezeigt. Eine Unterscheidung für Erst- bzw. Rezidivdiagnose (Status 1), unter Therapie (Status 2) und nach Therapie (Status 3) ist dargestellt. Es ist nur eine limitierte Aussagekraft aufgrund einer geringen Anzahl möglich, deshalb erfolgt diese Gruppierung nach Untersuchungszeitpunkten und nicht auf Patientenbasis. Eine hohe Übereinstimmung zeigt sich vor allem vor Therapie, jedoch noch höher unter Therapie. Im Gegensatz ließ sich eine schwache Korrelation nach Therapie errechnen. Es ergeben sich große p-Werte bei den Rangsummentests. Die MRT zeigt häufig einen höheren Score und stellt besonders bei der Untersuchungszeitpunkten vor Therapie die geeignetste Methode dar.

3.4. Apparent diffusion coefficient (ADC)

3.4.1. ADC-Werte in Relation zum klinischen Zeitpunkt der Untersuchung (Status 1,2 oder 3)

	Vor Therapie (N=10)	Unter Therapie (N=10)	Nach Therapie (N=20)
ADC Mittelwerte der Tumoren	854	958	1049
ADC Geometrische Mittelwerte Tumoren	830	941	1083
ADC Gewichtete (nach Fläche) Mittelwerte der Tumoren	853	975	1050
Relative Dispersion	0,173	0,154	0,137
ADC Minimum der Tumoren	526	633	753
ADC Mittelwerte Muskulatur	1334	1555	1195

ADC Mittelwerte Knochenmark	605	457	498
------------------------------------	-----	-----	-----

Tabelle 6: Ergebnisse der ADC-Analyse von 40 MRT-Untersuchungen gruppiert nach klinischem Status. ADC Werte in 10^{-6} mm²/s. Relative Dispersion: Quotient aus Standardabweichung und Mittelwerte als Maß für Homogenität.

Neben dem mittleren ADC werden zusätzlich ein geometrisches Mittel sowie eine auf die Fläche der ROI normierter Mittelwert angegeben. Sowohl die Analyse des Mittelwertes als auch der weiteren gemittelten Daten zeigen, dass vor Therapie (Baseline) die niedrigsten Werte zu vermessen waren, während nach Therapie die höchsten Werte erreicht wurden. Unter Therapie lagen die Werte dazwischen. Da hier lediglich ein interindividueller Vergleich möglich war, können die Daten aber nur als Trend angesehen werden. Dennoch weisen die minimalen ADC-Werte ein gleiches Verhalten auf niedrigerem Niveau der Messwerte auf (Abbildung 19).

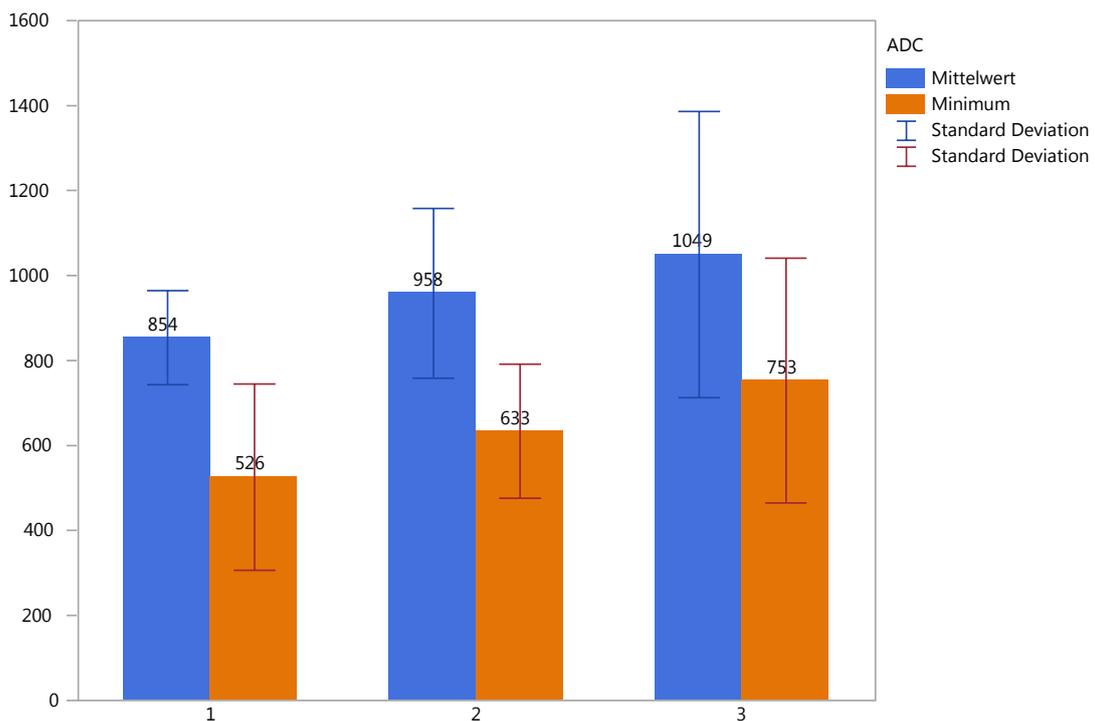


Abbildung 19: Mittelwerte (blau) und Minimum (orange) des ADC Werte gruppiert nach klinischem Zeitpunkt 1 bis 3. 1 (baseline) bei Erst/ Rezidivdiagnose, 2 unter Therapie, 3 nach Therapie. Darstellung der Mittelwerte mit Standardabweichung. ADC Werte in Wert $\times 10^{-6}$ mm²/s.

Die relative Dispersion als Maß der Homogenität der Messwerte auf die Voxelverteilung innerhalb einer Läsion ergibt einen Hinweis darauf, dass die Herde unter Therapie zunehmend homogenere ADC-Werte verteilen aufweisen. Die mittleren ADC Werte der normalen Muskulatur und des nicht betroffenen Knochenmarks weisen eine Änderung unter Therapie auf. Während die Werte für die Muskulatur ansteigen, fallen diese für das Knochenmark. Für beide Gewebe sind die Werte nach Therapie wieder ähnlich wie zu Beginn aber auf einem etwas niedrigeren Niveau (Abbildung 20).

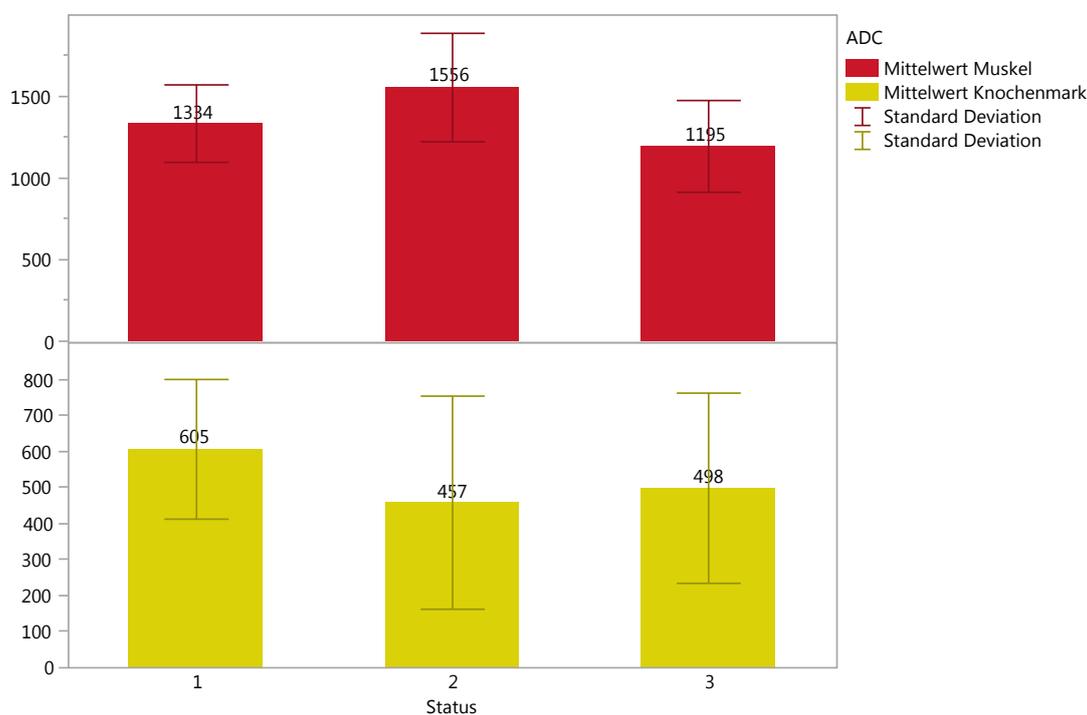


Abbildung 20: Mittelwerte der ADC Werte von Knochenmark (gelb) und Muskel (rot) gruppiert nach klinischem Zeitpunkt 1 bis 3. 1 (baseline) bei Erst/ Rezidivdiagnose, 2 unter Therapie, 3 nach Therapie. Darstellung der Mittelwerte mit Standardabweichung. ADC Werte in Wert x10⁻⁶ mm²/s.

3.5. Überlebenszeiten

3.5.1. Überlebenszeiten der Patienten im Stadium 4 ab Beginn der ersten MRT

Auf Grund der heterogenen Verteilung der Untersuchungspare in Relation zum klinischen Zeitpunkt der Untersuchung waren nur bei 8 von 18 Patienten des Stadium 4 Messungen vor Therapie vorhanden. Daher geben die gezeigten

Statistiken nicht das Überleben ab Erstdiagnose wieder. Von 18 Patienten verstarben 10 Patienten bei einem medianen Beobachtungszeitraum ab Beginn der ersten eingeschlossenen MRT Untersuchung von 35 Monaten. 5 der 10 Patienten waren bereits nach 12 Monaten verstorben. Die mittlere Überlebensspanne betrug 34 Monate, der Median 36 Monate. Ein Patient verstarb während des dritten Beobachtungsmonats, am Ende des Beobachtungszeitraums lebten noch 8 Patienten.

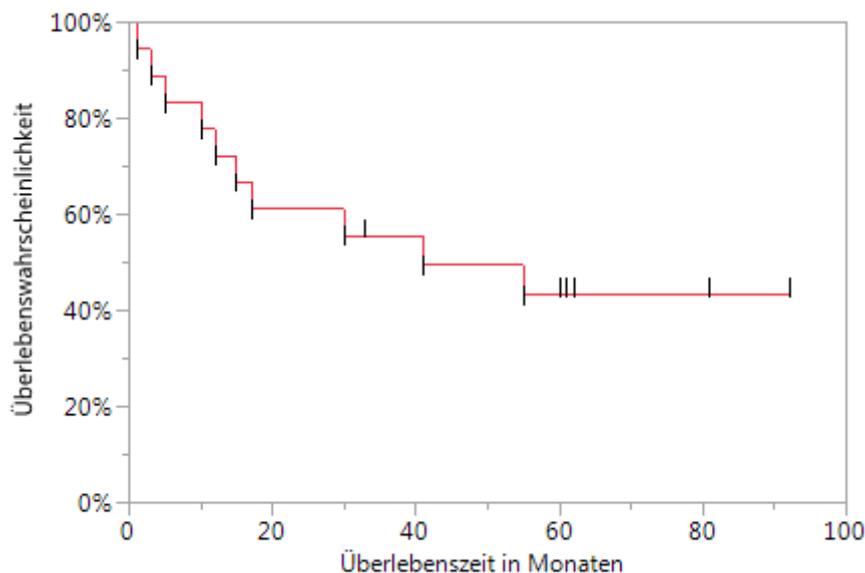


Abbildung 21: Kaplan-Meier Analyse von 18 eingeschlossenen Hochrisikopatienten. Dargestellt ist das Überleben nach erster Bildgebung im Sinne der vorliegenden Studie.

3.5.2. Überlebenszeiten nach Therapie

Abbildung 22 zeigt das Überleben entsprechend der Kaplan-Meier Analyse für 17 Hochrisikopatienten des Stadiums 4 nach Therapie, beginnend ab der ersten verfügbaren posttherapeutischen Untersuchung. In 4 Fällen wurden die bildgebenden Untersuchungen nach Beendigung der Induktionschemotherapie durchgeführt, in 11 Fällen nach Beendigung der Konsolidierungstherapie einschließlich Stammzelltherapie und in 2 Fällen nach der Postkonsolidierungsphase einschließlich Antikörpertherapie. Zusätzlich hatten 5 Patienten eine lokale Bestrahlung erhalten und bei 2 Patienten wurde eine MIBG Therapie durchgeführt.

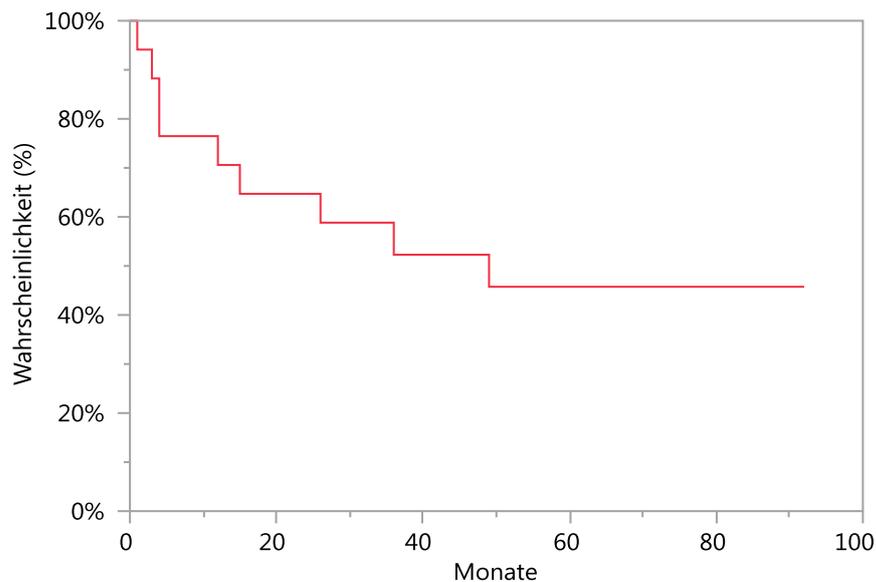


Abbildung 22: Kaplan-Meier Analyse von 17 eingeschlossenen Hochrisikopatienten. Dargestellt ist das Überleben nach Therapie (vergl. Text).

Die mittlere Überlebenszeit betrug 32 Monate; das mediane Überleben 49 Monate. 3 von 4 Patienten verstarben nach Induktionstherapie, 5 von 11 nach der Konsolidierungstherapie und ein Patient von 2 nach der Post-Konsolidierungstherapie.

3.5.3. Überlebenszeiten nach Therapie gruppiert nach Ergebnissen der Scores

Abbildung 23 zeigt das Überleben entsprechend der Kaplan-Meier Analyse für 17 Hochrisikopatienten des Stadiums 4 nach Therapie gruppiert nach den Ergebnissen des Curie-Scores. Es findet sich bei den Patienten (N=5), bei denen der Curie-Score der MRT anhand der Diffusionswichtung höhere Punkte zeigte, ein kürzeres mittleres Überleben von 11,6 Monaten als bei den übrigen Patienten mit 34,6 Monaten. Hier gab es zwischen MRT und MIBG keinen Unterschied oder die MIBG Untersuchung lieferte einen höheren Score (N=1). Der Log-Rank Test ergab aber einen p Wert von 0,44.

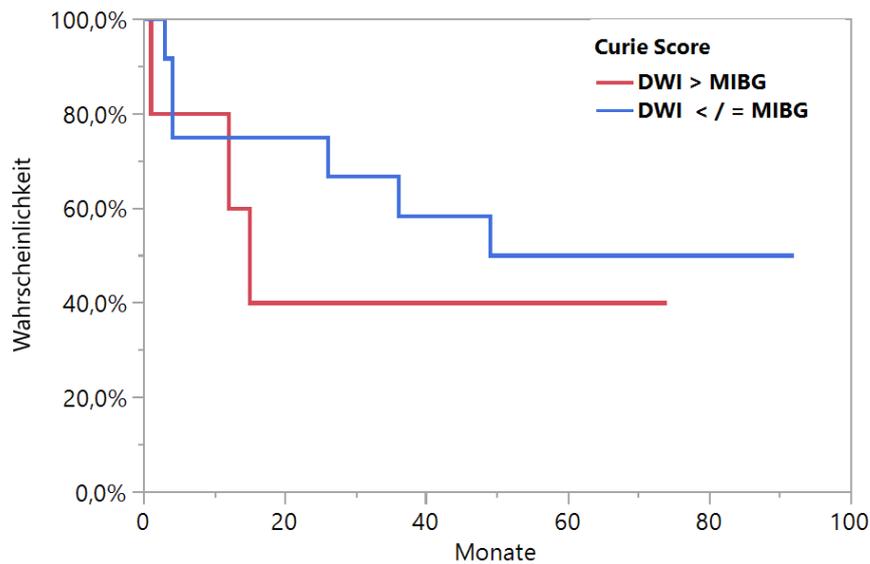


Abbildung 23: Kaplan-Meier Analyse von 17 eingeschlossenen Hochrisikopatienten. Dargestellt ist das Überleben nach Therapie gruppiert nach Ergebnissen des Curie-Scores. Rot zeigt die Kurve für Patienten mit höheren Score Punkten in der diffusionsgewichteten MRT (DWI) im Vergleich zur MIBG (Szintigraphie). Blau zeigt die Kurve für Patienten mit gleichen oder niedrigeren Score Punkten in der diffusionsgewichteten MRT (DWI) im Vergleich zur MIBG Szintigraphie.

Das Überleben entsprechend der Kaplan-Meier Analyse, für 17 Hochrisikopatienten des Stadiums 4 nach Therapie gruppiert, nach den Ergebnissen des SIOPEN-Scores, ist in Abbildung 24 dargestellt. Bei den Patienten (N=4), bei denen der SIOPEN-Score der MRT anhand der Diffusionswichtung höhere Punkte zeigte, ergibt sich ein kürzeres mittleres Überleben von 10,8 Monaten, als bei den übrigen Patienten mit 35,6 Monaten. Entweder es gab keinen Unterschied nach MRT und MIBG oder die MIBG Untersuchung lieferte sogar einen höheren Score (N=3). Beim Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten mittels Log Rank Test konnte jedoch kein signifikanter Unterschied gefunden werden P=0,19.

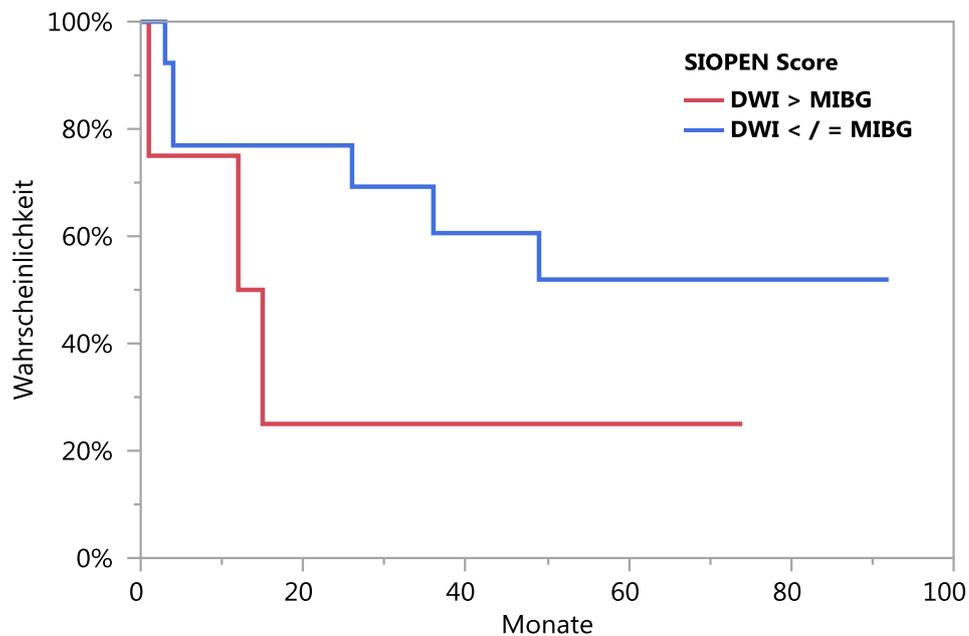


Abbildung 24: Kaplan-Meier Analyse von 17 eingeschlossenen Hochrisikopatienten. Dargestellt ist das Überleben nach Therapie gruppiert nach Ergebnissen des SIOpen-Scores. Rot zeigt die Kurve für Patienten mit höheren Score Punkten in der diffusionsgewichteten MRT (DWI) im Vergleich zur MIBG (Szintigraphie). Blau zeigt die Kurve für Patienten mit gleichen oder niedrigeren Score Punkten in der diffusionsgewichteten MRT (DWI) im Vergleich zur MIBG Szintigraphie.

3.6. Längsschnittbeobachtungen

Im Folgenden werden die Verläufe der Scores und der ADC Werte einzelner Patienten im klinischen Kontext exemplarisch dargestellt.

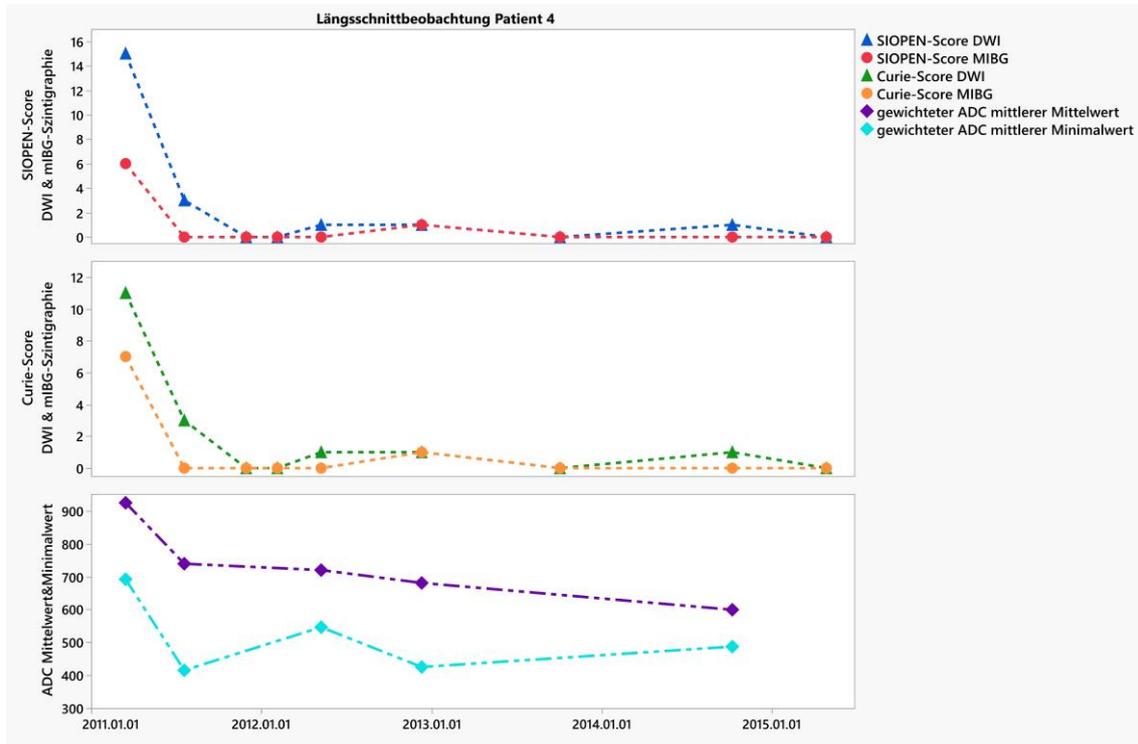


Abbildung 25: Verlauf von Patient 4: Curie- und SIOPIEN-Score nach MRT- und MIBG-Bewertung und Darstellung vom Mittelwert und Minimum des ADC-Wertes, inklusive der Art der Therapie zum entsprechenden Zeitpunkt (blau – SIOPIEN-Score DWI; rot – SIOPIEN-Score MIBG; grün – Curie-Score DWI; orange – Curie-Score MIBG; violett – mittlerer Mittelwert gewichteter ADC-Wert; türkis – mittlerer Minimalwert gewichteter ADC-Wert).

Patient 4 war bei der ersten Untersuchung, die für die Studie ausgewertet wurde 55 Monate alt. Er befand sich zu diesem Zeitpunkt unter Chemotherapie. Die Abbildung 25 zeigt den Verlauf der Scores und des ADC-Wertes. Hierbei findet sich unter Chemotherapie und nach Beendigung dieser, zunächst ein höherer Score-Wert für die MRT. Zu beachten ist, dass nach Therapie bei beiden Methoden der Score 0 Punkte aufweist. Das Rezidiv wurde früher von der MRT entdeckt. Nach Beendigung der Strahlentherapie ergab sich ebenfalls ein höheres Ergebnis des Curie- und SIOPIEN-Scores nach MRT-Bewertung. Die ADC Werte fallen zunächst unter Chemotherapie ab um dann nach Therapie wieder anzusteigen. Allerdings sind unter Chemotherapie weniger Herde gefunden worden, was möglicherweise diesen Abfall erklären kann. Zum Zeitpunkt des Rezidivs fallen die ADC-Werte erneut ab und nach der Strahlentherapie steigen diese wieder leicht an.

Herde die in der MRT noch zur Punktevergabe in den Scores führten, im MIBG aber bereits negativ waren, wurden im Verlauf dann auch in der MRT negativ.

In Bezug auf die ADC-Werte kann man erkennen, dass sowohl der Mittelwert vom Minimum und vom Average zu den gleichen Zeitpunkten abgefallen sind.

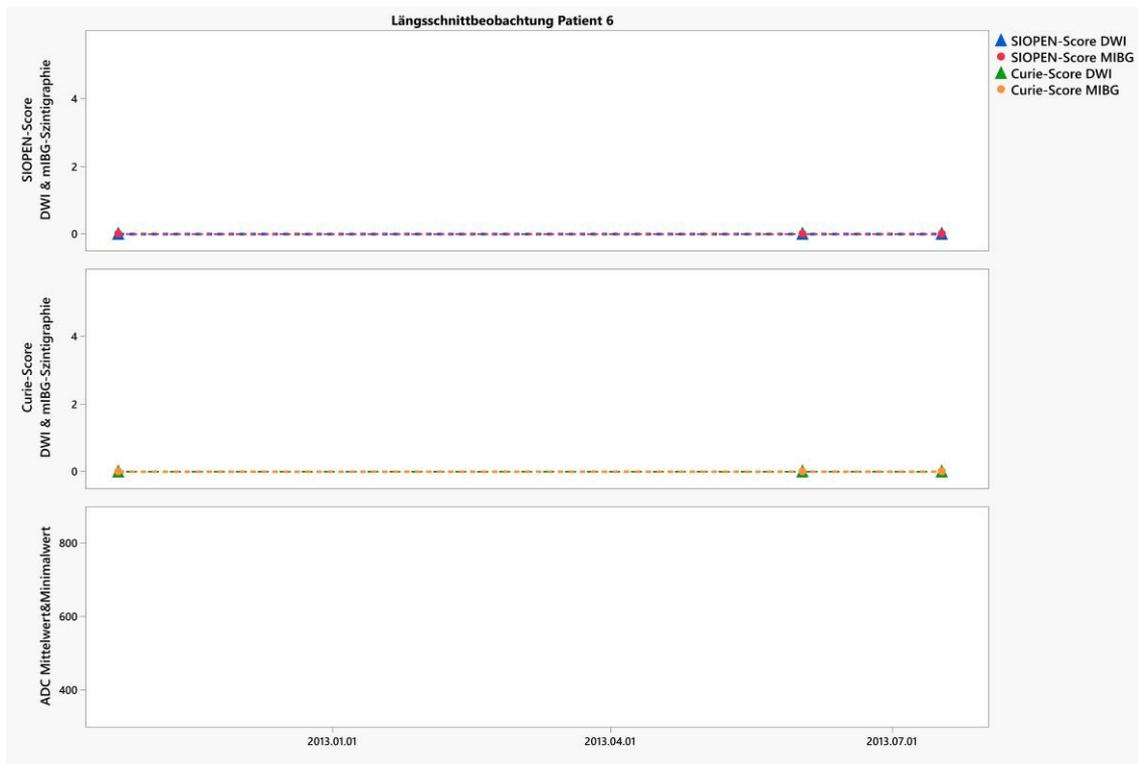


Abbildung 26: Verlauf von Patient 6: Curie- und SIOPEP-Score nach MRT- und MIBG-Bewertung und Darstellung vom Mittelwert und Minimum des ADC-Wertes, inklusive der Art der Therapie zum entsprechenden Zeitpunkt (blau – SIOPEP-Score DWI; rot – SIOPEP-Score MIBG; grün – Curie-Score DWI; orange – Curie-Score MIBG).

Der Patienten 6 war zum Zeitpunkt der ersten gemachten Untersuchung nach Therapie $12 \frac{1}{4}$ Jahre alt. Tumormasse konnte zu keinem Untersuchungszeitpunkt im MRT oder in der Szintigraphie nachgewiesen werden, deshalb wird auch auf die Darstellung der ADC-Werte verzichtet.

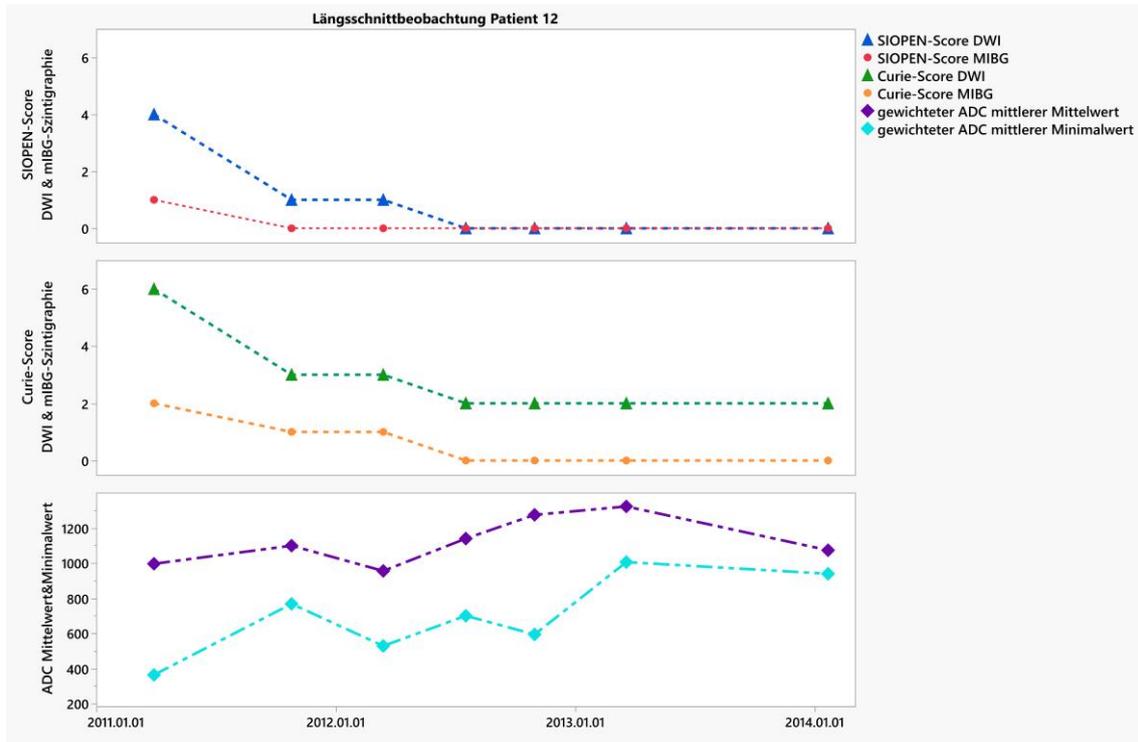


Abbildung 27: Verlauf von Patient 12: Curie- und SIOPEN-Score nach MRT- und MIBG-Bewertung und Darstellung vom Mittelwert und Minimum des ADC-Wertes, inklusive der Art der Therapie zum entsprechenden Zeitpunkt (blau – SIOPEN-Score DWI; rot – SIOPEN-Score MIBG; grün – Curie-Score DWI; orange – Curie-Score MIBG; violett – mittlerer Mittelwert gewichteter ADC-Wert; türkis – mittlerer Minimalwert gewichteter ADC-Wert).

Bei der Erstuntersuchung (Rezidiv) war der 12. Studienpatient 81 Monate alt. In der Abbildung 27 ist vor allem in der Curie-Scoring-Methode der Unterschied zwischen MRT- und Szintigraphie nahezu immer gleich, unabhängig von Therapie bzw. Untersuchungsart. Die Methode nach SIOPEN bezieht keine Weichteilherde mit ein, deshalb ist hier der Unterschied nicht so gravierend, die Scoreergebnisse sind unter Antikörpertherapie und nach Derselben ohne Differenzen. Zum Zeitpunkt der Rezidivdiagnose und nach OP und Chemotherapie sind die Differenzen deutlicher zu sehen. Die gewichteten ADC-Werte für das Minimum und den Average steigen nach der Vielzahl der Therapien an und bilden somit eine geringere Masse an vitalem Tumorgewebe ab.

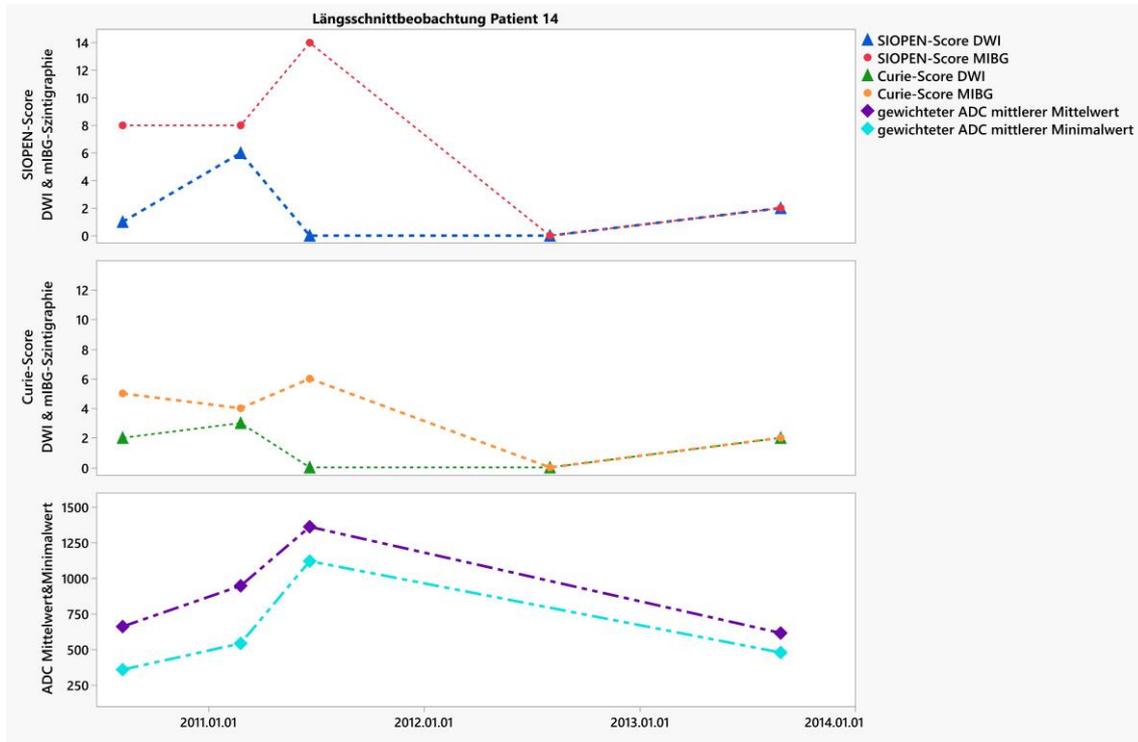


Abbildung 28: Verlauf von Patient 14: Curie- und SIOPEP-Score nach MRT- und MIBG-Bewertung und Darstellung vom Mittelwert und Minimum des ADC-Wertes, inklusive der Art der Therapie zum entsprechenden Zeitpunkt (blau – SIOPEP-Score DWI; rot – SIOPEP-Score MIBG; grün – Curie-Score DWI; orange – Curie-Score MIBG; violett – mittlerer Mittelwert gewichteter ADC-Wert; türkis – mittlerer Minimalwert gewichteter ADC-Wert).

Bei diesem, wie in Abbildung 28 dargestellt, zum Rezidivzeitpunkt 7 ½ Jahre alten Patient, zeigen die Scoresummen zum Rezidivzeitpunkt und vor allem zum Zeitpunkt der Antikörpertherapie eine große Differenz. Die MIBG-Szintigraphie vergibt eine deutlich höhere Scoresumme im Curie- und im SIOPEP-Score. Zum Zeitpunkt von Chemotherapien kommt es, im Gegensatz zu Antikörpertherapien, häufiger zu Score-Unterschieden. Bei den Bildgebungen im Juni 2011 gibt es definitiv MIBG-aufnehmendes Gewebe in den Herden, aber der ADC-Wert ist zu hoch und wurde deshalb seitens der MRT-Bewertung in den Scores nicht mit Punkten berücksichtigt. Diese Herde werden aber im Verlauf dann auch in der Szintigraphie negativ. Die ADC-Werte vom Minimum und Average fallen im August 2013 ab, und am 25. Oktober 2013 konnte ein Rezidiv histologisch gesichert werden.

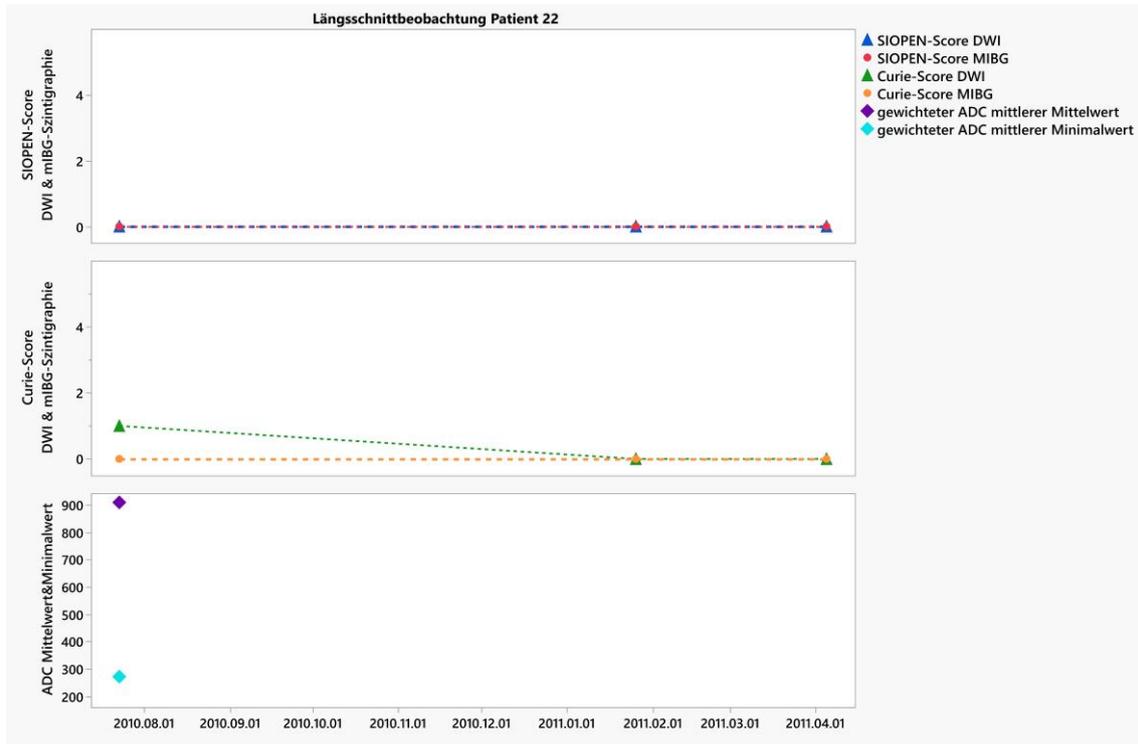


Abbildung 29: Verlauf von Patient 22: Curie- und SIOPEN-Score nach MRT- und MIBG-Bewertung und Darstellung vom Mittelwert und Minimum des ADC-Wertes, inklusive der Art der Therapie zum entsprechenden Zeitpunkt (blau – SIOPEN-Score DWI; rot – SIOPEN-Score MIBG; grün – Curie-Score DWI; orange – Curie-Score MIBG; violett – mittlerer Mittelwert gewichteter ADC-Wert; türkis – mittlerer Minimalwert gewichteter ADC-Wert).

In Abbildung 29 ist der Verlauf für den zum Rezidivzeitpunkt 47 Monate alten Patienten 22 dargestellt. Beim Rezidiv ist nur beim Curiescore nach MRT-Bewertung ein Scorepunkt vergeben worden, ansonsten sind die Werte nach Chemotherapie und Stammzelltransplantation ohne Unterschied. Die ADC-Werte sind nur im Juli 2010 dargestellt, da zu den anderen Untersuchungszeitpunkten keine Herde in der MRT gefunden wurden.

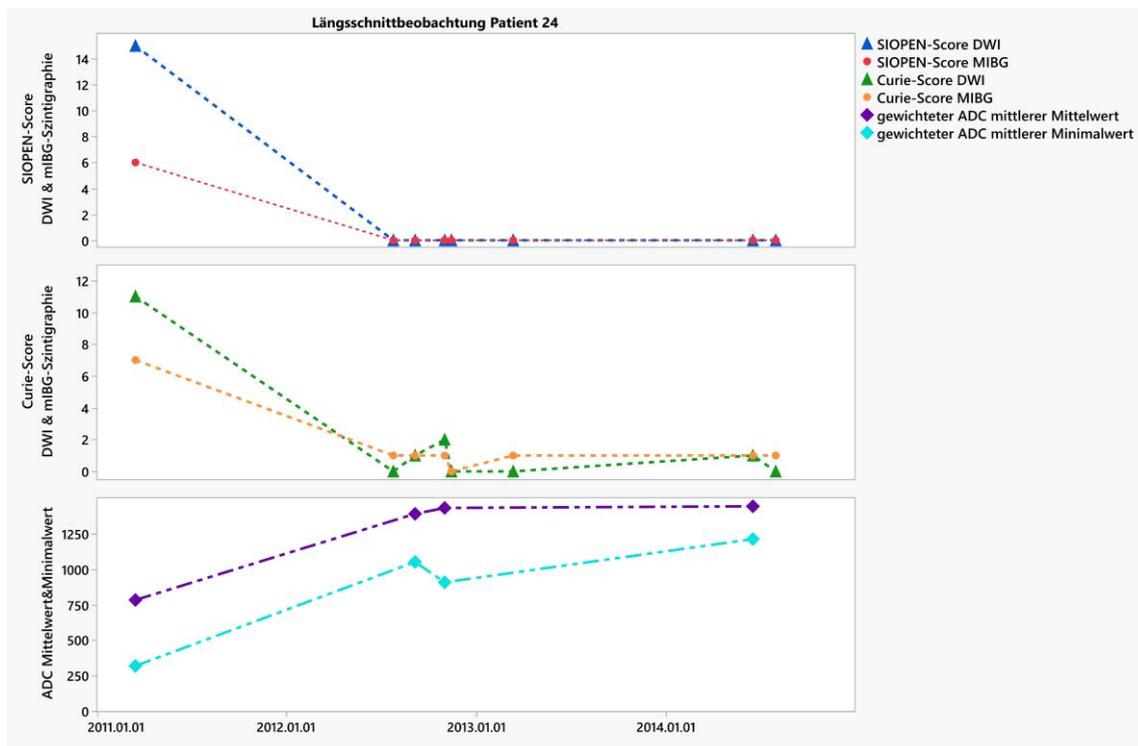


Abbildung 30: Verlauf von Patient 24: Curie- und SIOPEN-Score nach MRT- und MIBG-Bewertung und Darstellung vom Mittelwert und Minimum des ADC-Wertes, inklusive der Art der Therapie zum entsprechenden Zeitpunkt (blau – SIOPEN-Score DWI; rot – SIOPEN-Score MIBG; grün – Curie-Score DWI; orange – Curie-Score MIBG; violett – mittlerer Mittelwert gewichteter ADC-Wert; türkis – mittlerer Minimalwert gewichteter ADC-Wert).

Auffällig ist auch in Abbildung 30 bei diesem zum Rezidivzeitpunkt 47-monatigen Patient, dass zum Diagnosezeitpunkt des Rezidivs relativ häufig ein großer Score-Unterschied besteht. Speziell zur Entstehung der Scoreunterschiede im März 2011 lässt sich sagen, dass ein Herd im Segment Curie 1 in der MRT übersehen wurde, es gibt eine Herzüberlagerung im MIBG im Segment Curie 2, sowie Weichteilüberlagerung im Segment Curie 5 und 7. Der Curiescore im Juni 2014 ist im MIBG größer, weil der Patient eine Neurofibromatose aufweist (siehe Abbildung 30). Des Weiteren verhalten sich die Scoresummen unter Chemo- und Antikörpertherapie relativ gleichwertig. In Bezug auf die ADC-Werte zeigt sich, dass die zum Zeitpunkt des Rezidivs niedrigen Werte unter Therapieeinfluss deutlich im Verlauf ansteigen, ein Therapieansprechen ist somit zu erkennen.

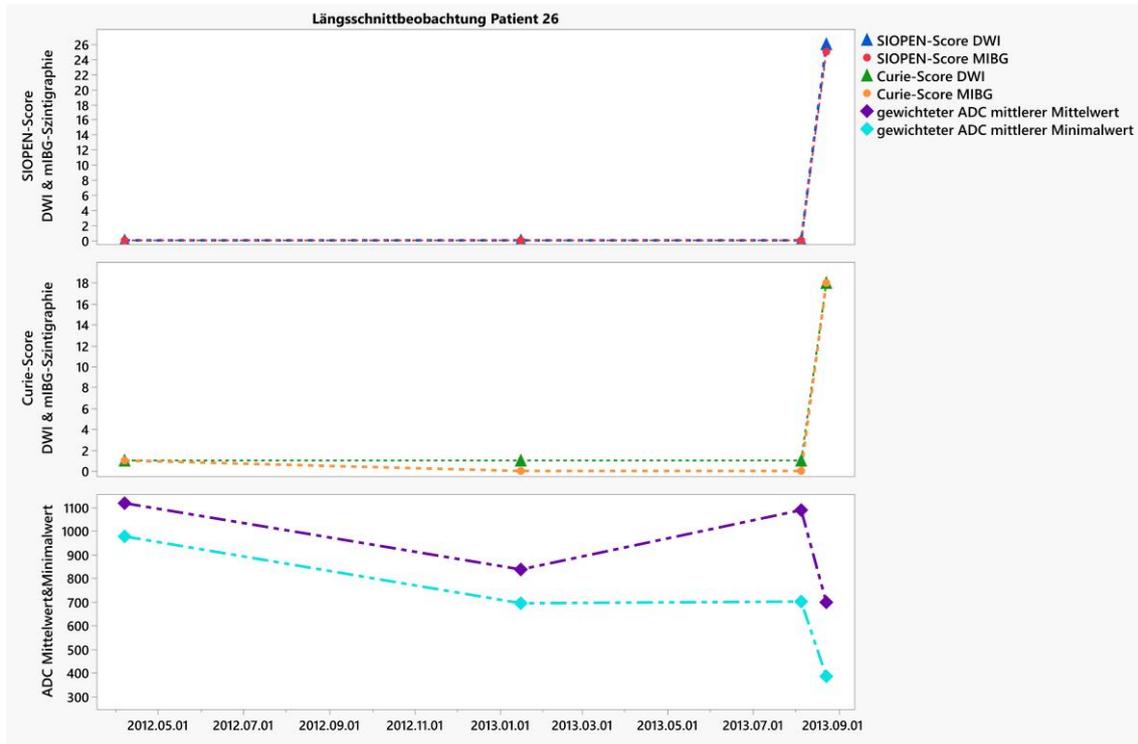


Abbildung 31: Verlauf von Patient 26: Curie- und SIOOPEN-Score nach MRT- und MIBG-Bewertung und Darstellung vom Mittelwert und Minimum des ADC-Wertes, inklusive der Art der Therapie zum entsprechenden Zeitpunkt (blau – SIOOPEN-Score DWI; rot – SIOOPEN-Score MIBG; grün – Curie-Score DWI; orange – Curie-Score MIBG; violett – mittlerer Mittelwert gewichteter ADC-Wert; türkis – mittlerer Minimalwert gewichteter ADC-Wert).

Der Patient 26 war bei der ersten Untersuchung 55 Monate alt. Zum Zeitpunkt der Verlaufskontrolle (siehe Abbildung 31) steigen die Werte in beiden Scores an, unabhängig ob mit der MRT oder der Szintigraphie bewertet wurde. Es muss also zur Tumorvermehrung und einem Rezidiv gekommen sein. Die ADC-Werte vom Minimum und Average fallen simultan leicht ab.

4. Diskussion

In dieser retrospektiven Arbeit wurde die MRT im Rahmen der Neuroblastomdiagnostik im Vergleich zur MIBG-Szintigraphie analysiert. Zum ersten Mal wurden die in Studien etablierten nuklearmedizinischen Scores nach Curie und SIOOPEN aus der MIBG-Szintigraphie mit der DWI verglichen. Es konnte hierbei festgestellt werden, dass mit der DWI im Durchschnitt ein höherer Curie- und SIOOPEN-Score vergeben wurde (25). Die Scoreergebnisse und -differenzen waren dabei vom klinischen Zeitpunkt der Untersuchung abhängig.

Die Ganzkörper-MRT stellt eine geeignete Untersuchungsmethode für die Diagnostik des Neuroblastoms dar. Dabei ist sowohl die Darstellung des Primärtumors, als auch die Detektion von Metastasen möglich. Die Untersuchungsdauer variiert je nach Untersuchungsprotokoll zwischen 20 und 60 Minuten (27). Die AWMF Leitlinie für das Neuroblastom stellte bereits 2011 und in der Aktualien von 2019 fest: „Die MRT ist aufgrund der fehlenden Strahlenexposition und des höheren Weichteilkontrastes der CT vorzuziehen“ (74).

Darüber hinaus wird in der aktuellsten AWMF Leitlinie empfohlen: „Die unproblematisch in das MRT-Protokoll integrierbare, diffusionsgewichtete MRT Bildgebung (DWI) gibt Hinweise auf den histologischen Reifungsgrad anhand des ADC (apparent diffusion coefficient), wodurch die Heterogenität des Tumors beurteilt werden kann“ (24, 53, 71, 74).

In der Veröffentlichung „Whole-body MRI of Neuroblastoma“ von Hyun Woo Goo et al. wird aber auch betont, dass obwohl die MRT und die ADC-Map entscheidend zum Erkennen der betroffenen Tumorherde beiträgt, die Ergänzung durch die MIBG-Szintigraphie trotzdem zu empfehlen ist, weil hierdurch die diagnostische Genauigkeit erhöht wird (25, 27, 47, 74, 77).

Im Hinblick auf die Strahlenbelastung gilt es jedoch zu berücksichtigen, dass vor allem junge Menschen untersucht werden und die Dosis für eine Ganzkörper-CT zwischen 12 und 20 mSv liegt (37). Bei einer ¹²³I-MIBG-Szintigraphie liegt die Belastung bei einem 5-Jährigen mit 18 kg Körpergewicht bei ca. 5,6 mSv. Bei einer SPECT mit low-dose CT werden Strahlendosen zwischen 3 und 5 mSv erreicht (3). Aufgrund der guten Heilungsaussichten wird oft ein kurativer Therapieansatz gewählt und bei häufigen Folgeuntersuchungen würde sich durch die CT eine hohe kumulative Strahlengesamtdosis ergeben (25).

4.1. Curie- und SIOPEN-Score

Der Curiescore wurde 1995 durch Ady et al. beschrieben, hat eine gute inter-observer Konkordanz von 92 und 95%, aber auch eine gute Aussagekraft zum overall-survival und zum event-free-survival nach Chemotherapie (Matthay et al. 2003 und Messina et al. 2006, sowie Yanik et al. 2010) (47, 49, 82).

Auch der SIOPEN-Score gilt als anerkannt, wird seit dem Jahre 2000 zur MIBG-Auswertung herangezogen, er hat eine 95% Konkordanz in einer verblindeten Untersuchung von sechs Nuklearmedizinern (Lewington et al, 2009) (41, 47). Ob die beiden Scores aber auch für nicht ossäre Herde anwendbar sind, muss noch weiter untersucht werden, wobei der Curiescore die Weichteile immerhin im zehnten Sektor berücksichtigt. Die Veröffentlichungen von 2013 der Wissenschaftler Decarolis et al., sowie 2010 von Matthay et al. wendeten die Bewertungssysteme nur für Knochenherde an (15, 47). Matthay et al. fanden 2003, Messina et al. 2006 und Yanik et al. ebenfalls 2006, dass anhand des Curiescores Aussagen zum Ereignisfreien- und zum Gesamtüberleben getroffen werden können (47, 82). Decarolis et al. konnte 2013 ausarbeiten, dass ein Grenzwert von ≤ 2 für den Curie- und ≤ 4 für den SIOPEN-Score für eine deutlich bessere Prognose sprechen (15).

In der vorliegenden Arbeit konnte eine hohe Korrelation zwischen MRT und MIBG sowohl für die Bestimmung des Curie- als auch SIOPEN-Scores gezeigt werden. Bei den Korrelationen zwischen MRT- und MIBG-Bewertung haben wir in unserer Studie gezeigt, dass Spearman's rho für den Curiescore bei Betrachtung aller 63 Fälle bei 0,65 liegt, bei einem p-Wert von $<0,001$. Beim Siopenscore liegen die Werte bei 0,58 und einem p-Wert ebenfalls $<0,001$.

Bei Betrachtung der Korrelationen beim Curiescore nach Statusgruppen ergeben sich Werte von Spearman's rho bei der Gruppe Erst-/bzw. Rezidivdiagnose von 0,8 und einem p-Wert von $<0,01$. Hingegen ergibt sich eine schlechtere Korrelation unter und nach Therapie (spearman's rho von 0,52 und 0,53 bzw. p-Werte von 0,03 und $<0,01$). In Bezug auf den SIOPEN-Score ergeben sich vor allem für die Gruppe unter Therapie und auch in abgeschwächter Form in der Gruppe Erst- bzw. Rezidivdiagnose eine schwache Korrelation (Spearman's rho von 0,75 und 0,66).

Anhand des Curiescores wurde bei 24 von 63 Untersuchungspaaren nach MRT-Bewertung mehr Scorepunkte vergeben, in acht Fällen nach Bewertung durch die Szintigraphie. Auch für den SIOPEN-Score wurde eine höhere Scoresumme in 18 Fällen durch die MRT und nur in 8 Fällen durch die MIBG-

Szintigraphie vergeben. Die Ergebnisse waren nicht normalverteilt, da die Patienten zu 28,6% beim Untersuchungszeitpunkt tumorfrei waren und daher keine Herde aufwiesen. Hier zeigte sich, wie erwartet eine sehr gute Übereinstimmung. Insgesamt fand sich bei 31 von 63 „Untersuchungspaaren“ beim Curiescore und 37 von 63 Untersuchungspaaren“ beim SIOOPEN-Score ein identischer Score.

4.1.1 Gründe für unterschiedliche Score-Ergebnisse

Anfangs ist der biologische sodann der methodische Effekt auf die unterschiedlichen Scoreergebnisse zu diskutieren: Der biologische Effekt beruht darauf, dass die MRT die unterschiedliche Wasserdiffusion in den entsprechenden Geweben detektiert. Bei der MIBG-Szintigraphie wird der entsprechende Tracer spezifisch in den Tumorzellen abgelagert und ist damit messbar.

Der methodische Effekt ist durch die planaren Bilder der Szintigraphie im Gegensatz zur multidimensionalen MRT zu sehen, welche als Schnittbildverfahren darüber hinaus auch eine bessere räumliche Auflösung aufweist. Um dieses Problem zu minimieren, wird mittlerweile die SPECT und idealerweise die SPECT-CT für die Szintigraphie empfohlen (23, 58, 61, 74). Allerdings erhöht sich die Untersuchungszeit (mit möglichem Narkosebedarf) und bei der SPECT-CT auch die Strahlenexposition (25).

Vor allem Herde mit Größe <10 mm können in der MIBG übersehen werden. Es wurden die Scores auch dann unterbewertet, wenn in der planaren MIBG-Szintigraphie Herde von anderen anatomischen Strukturen (vor allem Herz, Blase und Leber) überlagert wurden und so nicht zu erkennen waren.

Umgekehrt kann in der MRT eine Abgrenzung der Tumorherde vom gesunden Knochenmark oder von Lymphknoten erschwert sein. Dies ist z.B. bei der Beurteilung von Brust- und Lendenwirbelkörpern sowie der langen Röhrenknochen (z.B. Humerus, Femur) relevant, ebenso im Bereich des Schädels. Diese Punkte tragen dazu bei, dass vor allem im Curiescoresegment 10 (Weichteile) teils große Unterschiede bestehen.

Bei Patient 12 (Abbildung 27) kann man z.B. feststellen, dass unabhängig von Events, wie Therapien oder Neudiagnosen, der Unterschied der Scores konstant bleibt. Der Grund hierfür könnte in der Lokalisation des Tumors liegen: Tumorherde waren sowohl in Organen bzw. Weichteilen, im Knochen und in den Lymphknoten zu finden. Deshalb lässt sich erschließen, dass hier nicht etwa Befunde übersehen wurden, sondern die Herde schlichtweg in der Szintigraphie nicht zu erkennen waren. Eine Studie von Goo et al. von 2010 ergab, dass die Sensitivität der MRT in der Knochenmetastasendiagnostik bei 82% lag, die der MIBG nur bei 25% (27, 36, 61).

Die Definition der Segmente im Curie- und SIOPEN-Score ist nicht ganz eindeutig. Eine genauere Zuordnung könnte so die Reproduzierbarkeit und Aussagekraft der Scores verbessern. Im Curiescore waren Segment acht (beide Oberschenkel) und Segment zehn (Weichteilherde) oft unterschiedlich bewertet, beim SIOPEN-Score war der Unterschied vor allem bei den Segmenten acht (Becken und Hüfte), neun (rechter Oberschenkel) und zehn (linker Oberschenkel) am Größten. Die Gründe für diese Auffälligkeiten könnten darin liegen, dass oft viele Herde in den Oberschenkelknochen und in den Weichteilen bzw. inneren Organen liegen. Die Curie- und SIOPEN-Scores sind vor allem für ösäre Tumorherde in der planaren MIBG-Szintigraphie geeignet (25). Dies wurde in einigen Studien gezeigt, z.B. von Matthay et al. im Jahr 2010 und Decarolis et al. 2013 (15, 47). In vorliegenden Studien wurden aber zahlreiche Weichteilherde eingeschlossen und mit der MRT-Befundung verglichen. Andere Daten liegen bisher nicht vor.

Die meisten Unterschiede wurden in dieser Arbeit bei „Erst- bzw. Rezidivdiagnosen“ (80% Curie und 90% SIOPEN) gefunden. Im Gegensatz hierzu konnte in der Arbeit „Whole-body MRI of Neuroblastoma“ von Hyun Woo Goo et al. herausgearbeitet werden, dass in den Follow-up-Untersuchungen ein Jahr nach Therapieende oder später, die Ganzkörper-MRT eine geringere Spezifität gegenüber der MIBG aufweist (27). Da aber im Gegensatz zur vorliegenden Studie bei Goo et al. nur STIR-Sequenzen genutzt wurden, waren dementsprechend morphologische Residuen insbesondere im Skelett nicht von vitalen Tumoren zu unterscheiden (27).

Als weiterer Aspekt, der unter Umständen eher der biologisch differenten Methodik geschuldet ist, ist die zeitlich unterschiedliche aber dennoch gleichsinnige Kinetik zu diskutieren. So wurden Tumorherde, die in der MIBG schon als negativ befundet wurden, im Verlauf dann auch in der MRT negativ (sechs Fälle). In zwei Fällen war die MRT als negativ befundet worden, in der MIBG fanden sich noch positive Herde, die im Verlauf aber auch negativ wurden. Da meist nur bei der Erstdiagnose eine Biopsie aus dem Primarius entnommen wurde, kann somit nur der Verlauf als Referenz im Hinblick auf vitale Tumorgewebe genutzt werden.

4.2. ADC-Werte

Der zellbiologische Grund für das auffällige Tumorsignal in der ADC-Map liegt darin, dass in den Tumorzellen ein hohes Zell-Plasma-Verhältnis vorliegt und so eine extrazelluläre Molekülbewegung behindert wird (45). Im folgenden Abschnitt soll der in unserer Arbeit angewandte Cut-Off-ADC-Wert diskutiert werden.

In unserer Studie wurde angepasst an die vorhandene Literatur ein ADC-Wert von kleiner $1000 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ als Cut-Off-Wert für vitales Neuroblastomgewebe angenommen. Dennoch wurden Herde auch über diesem Grenzwert als residuell vital im Follow-up angesehen entsprechend der Einschätzung des untersuchenden Radiologen (Vergl. Kapitel 4.1).

In der Literatur wurden ADC-Werte zwischen $810 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ (SD $290 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, range $390\text{--}147 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$; mit histologischer Kontrolle; Gahr et al., 2009) und $1100 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ (Uhl et al., 2002) für das Neuroblastom angegeben.

In der Arbeit von Serin et al. aus dem Jahr 2016, wird ein Mean-ADC-Wert für das Neuroblastom von $869 \pm 179 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ angegeben, für das Ganglioneuroblastom mit $970 \pm 203 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ (71). 2017 wurden von Neubauer et al. Cut-Off-Werte für das Neuroblastom und Ganglioneuroblastom von $900 \pm 230 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, für Metastasen von $670 \pm 140 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ und für Rezidive von $720 \pm 180 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ bestimmt (53).

In der aktuellsten Studie aus dem Jahr 2019 veröffentlichten Peschmann et al. einen ADC-Cut-off-Wert von $1050 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ und einen Mean-ADC-Wert von

$760 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ für das Neuroblastom, für Ganglioneuroblastome und Ganglioneurome von $1470 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ (60).

Anhand der aufgeführten Arbeiten lässt sich erkennen, dass es eine gewisse Streuung der Cut-Off-Werte zu geben scheint, wenn auch die neueste Arbeit von Peschmann et al. von 2019 einen Cut-off von $1050 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ vorschlägt, welcher dem hier genutzten sehr nahe kommt (60). Matthay et al. (47) empfahl, dass auch bioptische Sicherungen während und nach Therapie zur Unterscheidung zwischen vitalem und nicht-vitalem Tumorgewebe notwendig wäre, dies ist aber in der klinischen Umsetzung nicht praktikabel.

In unserer Studie lag der arithmetischer Mittelwert vom ADC-Average bei der Statusgruppe „Vor Therapie“ (N=10) bei $854 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, „Unter Therapie“ (N=10) bei $958 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ und „Nach Therapie“ (N=20) bei $1049 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$. Die nach Flächeninhalt gewichteten ADC-Mittelwerte des Average-Wertes lagen bei $830 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ („Erst- bzw. Rezidivdiagnose“), $941 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ („Unter Therapie“) bzw. $1083 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ („Nach Therapie“). Unsere Werte des ADC-Average sind konkordant zu den bisher publizierten Daten.

Die oben genannte Studie von Peschmann et al. zeigt, dass die Mean-ADC-Werte für alle Patienten von $760 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ bei Erstdiagnose auf $890 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ bei den Folgeuntersuchungen angestiegen sind (60). Diese Studie von Peschmann et al. zeigte außerdem, dass 3 der 19 Studienteilnehmer, in der Zeit zwischen 29 und 45 Monaten starben, diese hatten allesamt einen Mean-ADC-Wert von kleiner $800 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$. Bei Neubauer et al. (2017) erhöhen sich die ADC-Werte nach einer Chemotherapie für Neuroblastome und Ganglioneuroblastome von $900 \pm 230 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ auf $1540 \pm 330 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, im Fall von Metastasen von $670 \pm 140 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ auf $1230 \pm 270 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($p < 0,05$) (53). Nach Chemotherapie von Neuroblastomen und Ganglioneuroblastomen erhöhen sich laut Demir et al. die Werte um $310 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ (16).

4.3. Aussagen zu Überlebenszeiten nach Kaplan-Meier

Yanik et al. untersuchten 2013 die prognostische Aussagekraft des MIBG-Scoring. Dabei konnten sie zeigen, dass bei Kindern älter als ein Jahr mit Neuroblastom Stadium 4 das 5-Jahres-Krankheitsfreie-Überleben bei 30-46% liegt. In die Auswertung wurden die Untersuchungen der Patienten zum Diagnosezeitpunkt, nach Chemotherapie und nach Stammzelltransplantation eingeschlossen. Laut Aussage der Studie haben Patienten mit einem Curiescore von größer zwei ein deutlich schlechteres „event-free-survival“ als Patienten mit einem Score kleiner zwei „(3-y EFS: 15.4% 6 5.3% vs. 44.9% 6 3.9%, respectively; P: 0.001)“ (82).

Die Studie von Decarolis et al. aus dem Jahr 2013 untersuchte 58 Stadium-4-Patienten mit ¹⁴⁷Iod¹²³-MIBG-Szintigraphien, die älter als ein Jahr waren. Die Zeitpunkte der Untersuchungen waren zum Diagnosezeitpunkt und nach vier, sowie nach sechs Zyklen Chemotherapie. Anhand ihrer Daten konnte ein Cut-Off von ≤ 2 beim Curie- und ≤ 4 beim SIOPEN-Score für ein besseres event-free- und overall-survival festgelegt werden. Nach vier Zyklen Chemotherapie hatten MIBG-negative Patienten ein signifikant besseres overall-survival, nach sechs Zyklen gab es keinen klaren Unterschied zwischen MIBG-negativen und MIBG-positiven Patienten (15). Eine Studie von Ladenstein et al. vom Juli 2017 zeigte bei einem SIOPEN-Score >3 ein sehr schlechtes Outcome. Der Score wurde bei Erstdiagnose und nach Therapie angewendet (41).

Die Überlebenszeit der Patienten unserer Studie war als mittlere Überlebensspanne 34 Monate, der Median beträgt 36 Monate. In unserer Studie lässt sich als Fazit der Kaplan-Meier-Kurvenenauswertung, für 17 eingeschlossene Hochrisikopatienten im Stadium 4, darstellen, dass die Gruppe M+ (höhere Scoresummen durch die MRT, N=5) ein schlechteres Langzeitüberleben hat, bei einem mittleren Überleben von 11,6 Monaten. Patienten der Gruppe mit gleichem Scoreergebnis oder bei höherem Score durch MIBG-Bewertung (N=12 (neutral), davon N=1 mit höheren Scorebewertungen durch MIBG) hat hingegen ein medianes Überleben von 34,6 Monaten. Simultan dazu ergab sich bei höheren Scorewerten durch die MRT Bewertung nach SIOPEN (N=4) ein mittleres Überleben von 10,8

Monaten, bei den übrigen Patienten mit gleich oder höheren Werten nach MIBG-Bewertung (N=13, davon N=1 mit höherem Score nach MIBG-Bewertung) von 35,6 Monaten (Log-Rank Test mit p Wert von 0,19) (25).

Die p-Werte des Log-Rank Tests nach Curieauswertung ergaben 0,44 und nach SIOPEN-Auswertung 0,19. Anzuführen ist, dass es sich, in Bezug zum klinischen Untersuchungszeitpunkt, um eine heterogene Verteilung der gematchten Paare handelt. Bei lediglich 8 von 17 Patienten des Stadiums 4 lagen Messungen vor Therapie vor. Deshalb kann nicht unbedingt auf Überlebenszeiten nach Erstdiagnose geschlossen werden.

Ein weiterer Einflussfaktor auf die Prognose und die Überlebenszeit ist in der Tumorbilogie zu finden, welche in dieser Studie jedoch nicht evaluiert wurde. Z.B. ist die Prognose bzw. die Überlebenszeit der Betroffenen bei positivem N-Myc-Onkogen schlecht (78). Deshalb wäre es in weiteren zukünftigen Studien sinnvoll, die Überlebenszeiten der Patienten nicht nur in Bezug auf die MRT - und MIBG-Auswertung zu setzen, sondern auch die Tumorbilogie sowie unterschiedlichen Therapieformen miteinfließen zu lassen.

4.4. Studienstruktur

Die Studie erfolgte monozentrisch in der Kinderradiologie des Universitätsklinikums Tübingen, gemeinsam mit der nuklearmedizinischen Abteilung. Als Patientenauswahl dienten, wie bereits beschrieben, alle Patienten mit Neuroblastom des Uniklinikums Tübingen, im Zeitraum vom 01.01.2010 bis zum 30.06.2015, die mittels Ganzkörper-MRT einschließlich DWI und ¹²³I-MIBG-Szintigraphie untersucht wurden. Es erfolgte eine retrospektive Auswertung. Da das Universitätsklinikum Referenzzentrum für Neuroblastome ist und damit alle Schweregrade behandelt werden, kann eine repräsentative Selektion als wahrscheinlich angenommen werden.

Die vorliegende Studie beinhaltete 63 „gematchte Untersuchungspaare“ von 21 Patienten. Die meisten bildgebenden Studien zum Neuroblastom haben eine Studienteilnehmerzahl zwischen 10 und 20 Patienten, die aktuellste Studie von Peschmann et al. inkludierte 19 Patienten (60). Da sich in vielen Fällen die Notwendigkeit von Sedierungen zur Durchführung der MRT oder der

Szintigraphie ergab, wurden die Untersuchungen u.U. nicht zum gleichen Zeitpunkt, in manchen Fällen sogar im Wechsel im Follow-up angefordert. Es zeigte sich daher als Herausforderung, viele Studienteilnehmer zu finden, die alle Untersuchungen inkl. Histologie in einem engen Zeitfenster hatten. Im Rahmen einer prospektiven Studie wäre also ein Vorliegen von MIBG-Szintigraphie und MRT -Bildgebung zum selben Zeitpunkt ideal.

Eine Behandlungsgleichheit ist insofern gewährleistet, da die Patienten, mit standardisierten Bildgebungsverfahren untersucht wurden. Geringfügige Änderungen des Untersuchungsprotokolls sind in diesem Zusammenhang zu vernachlässigen. Auch wurden nur die Untersuchungen, die zum gleichen klinischen Zeitpunkt (z.B. vor Therapie) durchgeführt wurden, eingeschlossen.

Zu beachten gilt, dass die Beobachtungsgleichheit etwas vermindert ist, da die MRT- und Szintigraphie-Bilder jeweils von unterschiedlichen Ärzten ausgewertet wurden. Die Verfahren sind aber auch in Bezug auf die Beobachtungsgleichheit standardisiert. Der Einfluss des Untersuchenden und Untersuchten ist somit sehr gering, es können z.B. aber natürlich kleine Herde übersehen werden. Dies könnte durch einen Zweit- oder Drittbefunder verbessert werden.

Die Studie wurde pseudonymisiert durchgeführt. Die beteiligten Auswertenden hätten die Fälle der Studienteilnehmer kennen können, da sie die Bilder im Klinikalltag bereits befundet haben. Es ist dennoch sehr unwahrscheinlich, dass ein Bezug hergestellt wurde, da hier ein großer Zeitversatz vorlag.

In Bezug auf die Strukturgleichheit der Studie, lässt sich sagen, dass sich die Patienten im Schweregrad der Erkrankung, im Alter und den Diagnosezeitpunkten unterscheiden. Dies ist aber durch das Design der Studie zu vernachlässigen, da die Untersuchungspaare (Matching) dieselben Patienten an einem bestimmten Zeitpunkt betreffen und deren Untersuchungsergebnisse verglichen wurden. Die Patienten konnten auch mehrmals mit unterschiedlichen „Untersuchungspaaren“ gewertet werden, es liegt also eine abhängige Stichprobe vor. In der Längsschnittstudie wurden die Patienten im Langzeitverlauf untersucht, es handelt sich somit um eine

abhängige Stichprobe. An diesen Verläufen ließ sich z. B. sehr gut erkennen, wie Therapien wirken und die Score-Ergebnisse sinken, bzw. im Rezidivfall wieder anstiegen.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde die Ganzkörper-MRT mit diffusionsgewichteten Bildern in der Diagnostik des Neuroblastoms im Vergleich zur ^{123}I -MIBG-Szintigraphie untersucht. Primäres Ziel war die Korrelation von MIBG und MRT anhand der etablierten SIOpen- und Curie-Scores für Patienten mit Stadium 4 Neuroblastom zu prüfen. Des Weiteren sollte der Einfluss des Therapiezeitpunktes (Erstdiagnose/Rezidivdiagnose, unter bzw. nach abgeschlossener Therapie) auf die Scoresummen und Korrelation beider Verfahren evaluiert werden. Die Arbeit basiert auf den Untersuchungen von 21 Neuroblastompatienten aller Stadien (Alter bei Erstdiagnose 60 ± 35 Monate) bzw. 18 Patienten mit Neuroblastom Stadium 4 (Alter bei Erstdiagnose 69 ± 30 Monate) und deren 63 „gematchten Untersuchungspaaren“. Die Patienten haben innerhalb von zwei Monaten eine Ganzkörper-MRT mit DWI-Sequenz und eine planare ^{123}I -MIBG-Szintigraphie als Diagnostik erhalten. Um die MRT- und Szintigraphie-Ergebnisse vergleichbar zu machen, wurden der Curie- und SIOpen-Score der 63 „Untersuchungspaare“ in der Querschnittsstudie gegenübergestellt. Dabei wurden die Untersuchungspaare in drei Statusgruppen eingeteilt: 1. „Erst- bzw. Rezidivdiagnose“ (10 Fälle); 2. „Unter Therapie“ (16 Fälle); 3. „Nach Therapie“ (37 Fälle). Bei 31 „Untersuchungspaaren“ gab es keinen Unterschied im Curiescore, in 24 Fällen wurde nach MRT-Bewertung mehr Scorepunkte vergeben, in 8 Fällen nach Bewertung durch die Szintigraphie. In 37 Fällen gab es keinen Unterschied für den SIOpen-Score, in 18 Fällen hat die MRT und in 8 Fällen hat die MIBG-Szintigraphie mehr Scorepunkte vergeben. Bei der Bestimmung des Curie-Scores wurden 49% der Untersuchungspaare und beim SIOpen-Score 58% der Untersuchungspaare durch beide Modalitäten gleich bewertet. Bei ca. einem Drittel der Untersuchungspaare wurde ein höherer Scorewert durch die MRT vergeben. Der Rangkorrelationskoeffizient weist bei niedrigen p-Werten ($<0,001$) auf einen starken Zusammenhang zwischen beiden Auswertungen

hin. Die Verteilung der Scorepunkte auf die anatomischen Segmente zeigte die größten Unterschiede zwischen DWI und der MIBG beim Curie-Score im Segment Beckenskelett und Weichteilsegment. In diesen Segmenten wurden auch die höchsten Scorepunkte vergeben. Der p-Wert war hier größer als 0,05. Die größten Unterschiede beim SIOPEN-Score ergaben sich im Schädel- und Beckensegment, aber auch mit p-Werten der Rangsummentests größer als 0,05. Auf Basis von Untersuchungszeitpunkten zeigte sich für den Curie-Score eine gute bis sehr gute Übereinstimmung vor allem vor Therapie (Spearman's rho von 0,8, $p < 0,01$). Unter und nach Therapie zeigten sich etwas schlechtere Korrelationen (Spearman's rho von 0,52, $p = 0,03$ und Spearman's rho von 0,53; $p < 0,01$). Für den SIOPEN-Score ergab sich vor allem vor Therapie (Spearman's rho 0,66, $p = 0,03$) und deutlich unter Therapie (Spearman's rho 0,75, $p < 0,01$) eine gute bis sehr gute Übereinstimmung. Nach Therapie zeigte sich eine schwache Korrelation (Spearman's rho 0,32, $p = 0,05$). Bei Betrachtung der ADC-Werte in Relation zum Therapiezeitpunkt zeigte sich ein Anstieg von $854 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ vor Therapie, über $958 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ unter Therapie, auf $1049 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ nach Therapie. Nach Flächeninhalt gewichtete Mittelwerte des Average-Wertes stiegen von $830 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ („Erst- bzw. Rezidivdiagnose“), auf $941 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ („Unter Therapie“) und $1083 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ („Nach Therapie“). Bei einem medianen Beobachtungszeitraum von 35 Monaten verstarben 10 von 18 Patienten. Fünf dieser 10 Patienten verstarben nach 12 Monaten, die mittlere Überlebensspanne betrug 34 Monate. In der Kaplan-Meier Analyse von Patienten mit Stadium 4 (17 Hochrisikopatienten mit vollständiger Bildgebung nach Therapie) fand sich bei den 5 Patienten mit höherem Curie-Score im MRT ein mittleres Überleben von 11,6 Monaten, bei den übrigen Patienten von 34,6 Monaten. Die 4 Patienten mit höherem SIOPEN-Score hatten ein mittleres Überleben von 10,8 Monaten, die übrigen Patienten von 35,6 Monaten. Aufgrund der Fallzahlen können diese Ergebnisse aber nur als Trend interpretiert werden (Log-Rank Test mit p-Wert von 0,44, bzw. von 0,19). Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die mittels MRT erhobenen SIOPEN- und Curie-Scores gut mit dem Referenzstandard korrelieren. Die ermittelten Unterschiede in beiden Verfahren könnten prognostische Bedeutung haben, insbesondere wenn in der MRT eine im

Vergleich höhere Tumorlast gefunden wurde. Hierfür sind weitere, idealerweise prospektive, multizentrische Studien nötig, um insbesondere die unterschiedliche Tumorbiologie unter Therapie zu evaluieren.

6. Literaturverzeichnis

1. DWI-Sequenz, <http://flexikon.doccheck.com/de/DWI-Sequenz> [21.10.2015]
2. Neuroblastom: FDA lässt Immun-Antikörper zu, <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/62114/Neuroblastom-FDA-laesst-Immun-Antikoerper-zu> [31.08.2017]
3. Ahmadzadehfar H., Biersack H.J. (2013) *Clinical Applications of SPECT-CT*, Springer Science & Business Media;
4. Avanzini S P.L., Erminio G, Granata C Et Al (2017) Imagedefined risk factors in unresectable neuroblastoma: SIOPEN study on incidence, chemotherapy-induced variation, and impact on surgical outcomes. *Pediatr Blood Cancer* 64:
5. Bares R. (2018) *Nuklearmedizin Uniklinikum Tübingen*
6. Bartenstein P., Haug A., Hünerbein R. (2011) *Nuklearmedizin*, 138-147, Hg.: Reiser M., Kuhn F.-P., Debus J., in: *Duale Reihe Radiologie*, 3. Auflage, Georg Thieme Verlag; Stuttgart, New York
7. Blake G.M., Lewington V.J., Zivanovic M.A., Ackery D.M. (1989) Glomerular filtration rate and the kinetics of 123I-metaiodobenzylguanidine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 15: 618-623.
8. Bleeker G., Tytgat G.A., Adam J.A., Caron H.N., Kremer L.C., Hooft L., Van Dalen E.C.: 123I-MIBG scintigraphy and 18F-FDG-PET imaging for diagnosing neuroblastoma. [online]. 2015, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26417712> [Zugriff 05.10.2015].
9. Brisse H.J., Mccarville M.B., Granata C., Krug K.B., Wootton-Gorges S.L., Kanegawa K., Giammarile F., Schmidt M., Shulkin B.L., Matthay K.K., Lewington V.J., Sarnacki S., Hero B., Kaneko M., London W.B., Pearson A.D.J., Cohn S.L., Monclair T. (2011) Guidelines for Imaging and Staging of Neuroblastic Tumors: Consensus Report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Radiology* 261: 243-257.
10. Brodeur G., Pritchard J., Berthold F., Carlsen N., Castel V., Castelberry R., De Bernardi B., Evans A., Favrot M., Hedborg F. (1993) Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *Journal Of Clinical Oncology* 11(8): 1466-1477.
11. Bücheler E., Lackner K.J., Thelen M., Götsche T., Habermann C.R., Köster O., Nicolas V., Pitton N.B., Von Smekal U., Theifke A., Kreitner K.-F., Krug K.B., Lorenzen M., Winnekendonk G., Zähriger M., Maas R. (2006) *Magnetresonanztomographie*, 20-22 und 34-37, Hg.: Bücheler E., Lackner K.J., Thelen M., in: *Einführung in die Radiologie-Diagnostik und Interventionen*, 11. Auflage, Georg Thieme Verlag; Stuttgart, New York
12. Caren H., Kryh H., Nethander M., Sjoberg R.M., Trager C., Nilsson S., Abrahamsson J., Kogner P., Martinsson T. (2010) High-risk neuroblastoma tumors with 11q-deletion display a poor prognostic, chromosome instability phenotype with later onset. *Proc Natl Acad Sci USA* 107: 4323-4328.
13. Chen Am T.A., Towbin Aj (2018) A review of neuroblastoma image-defined risk factors on magnetic resonance imaging. *Pediatr Radiol* 48: 1337-1347.
14. Chin B.B., Kronauge J.F., Femia F.J., Chen J., Maresca K.P., Hillier S., Petry N.A., James O.J., Oldan J.D., Armor T., Stubbs J.B., Stabin M.G., Babich J.W. (2014) Phase-1 Clinical Trial Results of High-Specific-Activity Carrier-Free 123I-lobenguane. *J Nucl Med* 55: 765-771.
15. Decarolis B., Schneider C., Hero B., Simon T., Volland R., Roels F., Dietlein M., Berthold F., Schmidt M. (2013) Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy scoring allows prediction of outcome in patients with stage 4 neuroblastoma: results of the Cologne interscore comparison study. *Journal Of Clinical Oncology* 31: 944-951.
16. Demir S., Altinkaya N., Kocer N.E., Erbay A., Oguzkurt P. (2015) Variations in apparent diffusion coefficient values following chemotherapy in pediatric neuroblastoma. *Diagn Interv Radiol* 21: 184-188.

17. Eggert A., Ikegaki N., Liu X.-G., Brodeur G.M. (2000) Prognostic and Biological Role of Neurotrophin- Receptor TrkA and TrkB in Neuroblastoma. *Klin Padiatr* 212(4): 200-205.
18. Ehrig K.A. (2005) Interaktive Segmentierung von Hirninfarkten mit Snake-Verfahren auf der Grundlage von diffusionsgewichteten magnetresonanztomographischen Aufnahmen.,
19. Engelbrecht V. (2011) Neuroblastom, 299, Hg.: Reiser M., Kuhn F.-P., Debus J., in: *Duale Reihe Radiologie*, 3. Auflage, Georg Thieme Verlag; Stuttgart, New York
20. Felix R., Langer R., Langer M. (1992) Neuroblastom, 446-447, Hg.: Felix R., Langer R., Langer M., in: *Klinische Radiologie mit Repetitorium*, 1. Auflage, Walter de Gryter; Berlin, New York
21. Fischer M., Berthold F. (2010) The role of complex genomic alterations in neuroblastoma risk estimation. *Genome Medicine* 2: 1-4.
22. Fischer M., Ristow I., Messner P., Kernspintomographie, <http://flexikon.doccheck.com/de/Kernspintomographie> [21.10.2015]
23. Franzius C., Et Al. (2008) Procedure guidelines for MIBG-scintigraphy in children. *Nuklearmedizin Uniklinikum Tübingen* 47(3): 132-138.
24. Gahr N., Darge K., Hahn G., Kreher B.W., Von Buiren M., Uhl M. (2011) Diffusion-weighted MRI for differentiation of neuroblastoma and ganglioneuroblastoma/ganglioneuroma. *Eur J Radiol* 79: 443-446.
25. Gassenmaier S., Bares R., Barreuther M., Flaadt T., Lang P., J.F. S., Tsiflikas I. (2020) 123Iodine-metaiodobenzylguanidine scintigraphy versus whole-body magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging in children with high-risk neuroblastoma — pilot study. *Pediatric Radiology* 51(7): 1223-1230.
26. Gelfand M. (2004) I-123-MIBG uptake in the neck and shoulders of a neuroblastoma patient: damage to sympathetic innervation blocks uptake in brown adipose tissue. *Padiatric Radilogy* 34: 577-579.
27. Goo H.W. (2010) Whole-body MRI of neuroblastoma. *European Journal of Radiology* 75: 306-314.
28. Hayashi Y., Inaba T., Hanada R., Yamada M., Nakagome Y., Yamamoto K. (1989) Similar chromosomal patterns and lack of N-myc gene amplification in localized and IV S stage neuroblastomas in infants. . *Medical and Pediatric Oncology* 17(2): 111-115.
29. Healthcare G., Fachinformation: Iobenguane (123I) Injection, <https://www.gehealthcare.de/-/jssmedia/6c45d76ea5fd42509853026ee8bcc58f.pdf?la=de-de> [24.04.2022]
30. Hero B., Berthold F. (2011) Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie: Neuroblastom. *AWMF online* 1-7.
31. Hundeshagen S., Hircin E., Melchers M., Neuroblastom, <http://flexikon.doccheck.com/de/Neuroblastom> [31.10.2015]
32. Hünerbein R. (2011) Magnetresonanztomografie (MRT), 79-83, Hg.: Reiser M., Kuhn F.-P., Debus J., in: *Duale Reihe Radiologie*, 3. Auflage, Georg Thieme Verlag; Stuttgart, New York
33. Irtan S B.H., Minard-Colin V Et Al (2015) Image-defined risk factor assessment of neurogenic tumors after neoadjuvant chemotherapy is useful for predicting intra-operative risk factors and the completeness of resection. *Pediatr Blood Cancer* 62: 1543–1549.
34. Jacobs A., Delree M., Desprechins B. (1990) Consolidating the role of *I-MIBG-scintigraphy in childhood neuroblastoma: five years of clinical experience. *Pediatric Radiology* 20: 157-159.
35. Kaatsch P., Spix C., Becker C., Grabow D., Schneider A., Tulla M. (2014) Neuroblastoma and other peripheral nervous cell tumours, 6, Hg.: Kaatsch P., in: *Jahresbericht / Annual Report 2013/14*, 1. Auflage, Kirchheim + Co GmbH; Mainz

36. Kembhavi Sa R.V., Shah S Et Al (2014) . (2014) Prospective observational study on diagnostic accuracy of whole-body MRI in solid small round cell tumours. *Clin Radiol* 69: 900-908.
37. Kildal D. (2016) Medizinische Fremdkörper in der Bildgebung: Thorax, Abdomen, Gefäße und Kinder, Hg.: Kildal D., Springer-Verlag;
38. Koletzko B. (2013) Neuroblastom, 318-319, Hg.: Koletzko B., in: *Kinder- und Jugendmedizin*, 14. Auflage, Springer-Verlag; Berlin, Heidelberg
39. Kröner C., Koletzko B., Benz M., Weber L., Eisenauer R., Loeff M., Dalla-Pozza R. (2010) Neuroblastom, 202, Hg.: Kröner C., Koletzko B., in: *Basiswissen Pädiatrie*, 1. Auflage, Springer Verlag; Berlin, Heidelberg
40. Ladenstein R., Et Al. (2017) Busulfan and melphalan versus carboplatin, etoposide, and melphalan as high-dose chemotherapy for high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): an international, randomised, multi-arm, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18(4): 500-514.
41. Ladenstein R., Lambert B., Pötschger U., Castellani M.-R., Lewington V., Bar-Sever Z., Oudoux A., Śliwińska A., Taborska K., Biassoni L., Yanik G.A., Naranjo A., Parisi M.T., Shulkin B.L., Nadel H., Gelfand M.J., Matthay K.K., Park J.R., Kreissman S.G., Valteau-Couanet D., Boubaker A. (2018) Validation of the mIBG skeletal SIOPEN scoring method in two independent high-risk neuroblastoma populations: the SIOPEN/HR-NBL1 and COG-A3973 trials. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 45: 292-305.
42. Lasserre A., Blohm L. (2003) Szintigraphische Untersuchungsformen, 43-44, Hg.: Lasserre A., Blohm L., in: *Kurzlehrbuch Radiologie*, 3. Auflage, Uran & Elsevir Verlag; München, Jena
43. Lassmann M., Biassoni L., Monieus M., Franzius C., Jacobs F., Committees E.D.a.P. (2007) The New EANM Dosage Card. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 34: 796-768.
44. Lewington V L.B., Poetschger U Et Al (2017) (123)I-mIBG scintigraphy in neuroblastoma: development of a SIOPEN semiquantitative reporting method by an international panel. *Nucl Med Mol Imaging* 44: 234–241.
45. Ley S., Zaporozhan J.L., Günther P., Deubzer H.E., Witt O., Schenk J.P. (2012) Neuroblastoma Imaging. *Fortschritt Röntgenstrahlung* 50: 217-225.
46. Li C Z.J., Chen S Et Al (2018) Prognostic value of metabolic indices and bone marrow uptake pattern on preoperative 18F-FDG PET/CT in pediatric patients with neuroblastoma. *Jur J Nucl Med* 45: 306–315.
47. Matthay K.K., Shulkin B., Ladenstein R., Michon J., Giammarile F., Lewington V., Pearson A.D., Cohn S.L. (2010) Criteria for evaluation of disease extent by (123)I-metaiodobenzylguanidine scans in neuroblastoma: a report for the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Task Force. *British Journal of Cancer* 102: 1319-1326.
48. Medicine D.O.N. (2015) Information and preparation shett isotope I-123 MIBG scan, 1-2, St. James's Hospital; Dublin
49. Messina J.A., Cheng S.C., Franc B.L., Charron M., Shulkin B., To B., Maris J.M., Yanik G., Hawkins R.A., Matthay K.K. (2006) Evaluation of semi-quantitative scoring system for metaiodobenzylguanidine (mIBG) scans in patients with relapsed neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 47: 865-874.
50. Monclair T., Brodeur G.M., Ambros P.F., Brisse H.J., Cecchetto G., Holmes K., Kaneko M., London W.B., Matthay K.K., Nuchtern J.G., Von Schweinitz D., Simon T., Cohn S.L., Pearson A.D., Force I.T. (2009) The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. *Journal Of Clinical Oncology* 27: 298-303.
51. Monclair T., Mosseri V., Cecchetto G., De Bernardi B., Michon J., Holmes K. (2015) Influence of image-defined risk factors on the outcome of patients with localised

- neuroblastoma. A report from the LNESG1 study of the European International Society of Paediatric Oncology Neuroblastoma Group. *Pediatric Blood Cancer* 62: 1536-1542.
52. Muntau A.C. (2011) Neuroblastom, 247-250, Hg.: Muntau A.C., in: Intensivkurs Pädiatrie, 6. Auflage, Urban&Fischer der Elsevier GmbH; München
 53. Neubauer H., Li M., Müller V.R., Pabst T., Beer M. (2017) Diagnostic Value of Diffusion-Weighted MRI for Tumor Characterization, Differentiation and Monitoring in Pediatric Patients with Neuroblastic Tumors. *Fortschr Röntgenstr* 189: 640-650.
 54. Nitz W.R., Runge V.M., Schmeets S.H., Faulkner W.H., Desai N.K. (2005) Diffusionsgewichtete Bildgebung, 124-125, Hg.: Nitz W.R., Runge V.M., in: *Praxiskurs MRT: Anleitung zur MRT-Physik über klinische Bildbeispiele*, 1. Auflage, Georg Thieme Verlag; Stuttgart, New York
 55. Nitz W.R., Runge V.M., Schmeets S.H., Faulkner W.H., Nilesh K.D. (2007) *Praxiskurs MRT*, Hg.: Nitz W.R., Thieme
 56. Oestermann J.W. (2005) Wie messen wir den T1- und T2-Wert?, 13, Hg.: Oestermann J.W., in: *Radiologie: Vom Fall zur Diagnose*, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag; Stuttgart, New York
 57. Okuyama C., Ushijima Y., Kubota T., Yoshida T., Nakai T., Kobayashi K., Nishimura T. (2003) I-123-Metaiodobenzylguanidine uptake in the nape of the neck of children: likely visualization of brown adipose tissue. *Journal of nuclear medicine* 44 (9): 1421-1425.
 58. Olivier P., Colarinha P., Fettich J., Fischer S., Porn U., Frökier J., Giammarile F., Gordon I., Kabasakal L., Mann M., Mitjavila M., Piepsz A., Sixt R., Van Velzen J., Hahn K., Empfehlungen zur Durchführung der mIBG-Szintigraphie bei Kindern, [http://www.nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/html/kinder_mibg.php?navid=\[05.10.2015\]](http://www.nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/html/kinder_mibg.php?navid=[05.10.2015])
 59. Panandiker A.S.P., Coleman J., Shulkin B. (2015) Whole-Body Pediatric Neuroblastoma Imaging 123I-mIBG and Beyond. *Clinical Nuclear Medicine* 1-3.
 60. Peschmann A.-L., Beer M., Ammann B., Dreyhaupt J., Kneer K., Beer A.J., Beltinger C., Steinbach D., Cario H., Neubauer H. (2019) Quantitative DWI predicts event-free survival in children with neuroblastic tumours: preliminary findings from a retrospective cohort study. *Eur Radiol Exp* 3:6.
 61. Pfluger T S.C., Porn U Et Al (2003) Integrated imaging using MRI and 123I metaiodobenzylguanidine scintigraphy to improve sensitivity and specificity in the diagnosis of pediatric neuroblastoma. *AJR Am J Roentgenol* 1115–1124.
 62. Saba L. (2016) *Imaging of the Pelvis, Musculoskeletal System, and Special Applications to CAD*, CRC Press;
 63. Sauter I.(2010) Wertigkeit der Ganzkörper DWI-MRT in der Tumordiagnostik-ein Vergleich mit der CT [Medizinische Dissertationsschrift] 124-125 München: Ludwig-Maximilians-Universität.
 64. Schaefer J.F., Schlemmer H.P. (2006) Total-body MR-imaging in oncology. *European Radiology* 16: 2000-2015.
 65. Schäfer J.F., Fischmann A., Lichy M., Vollmar J., Fenchel M., Claussen C.D., Schlemmer H.-P. (2004) Onkologische Früherkennung mit der Ganzkörper-MRT: Möglichkeiten und Grenzen. *Der Radiologe* 44: 854-863.
 66. Schäfer J.F., Gatidis S., La Fougère C., Claussen C.D., Tsiflikas I. (2014) Grundzüge der MRT-Diagnostik einschließlich Ganzkörper-Bildgebung in der pädiatrischen Onkologie (Principles of MR-Imaging Including Whole-Body MRI in Pediatric Oncology). *nuklmed* 37 (02): 109-118.
 67. Schicha H., Schober O., Dietlein M., Eschner W., Kobe C., Kopka K., Neumaier B., Riemann B., Schmidt M., Stegger L., Weckesser M. (2013) Neuroendokrine Tumoren (Neuroblastom, Phäochromozytom): ¹³¹I-MIBG-Therapie, 267, Hg.: Schicha H., Schober O., in:

- Nuklearmedizin: Basiswissen und klinische Anwendung, 7. Auflage, Schattauer Verlag; Stuttgart
68. Schicha H., Schober O., Dietlein M., Eschner W., Kobe C., Kopka K., Neumaier B., Riemann B., Schmidt M., Stegger L., Weckesser M. (2013) Tumordiagnostik Ergebnisse, 243-267, Hg.: Schicha H., Schober O., in: Nuklearmedizin: Basiswissen und klinische Anwendung, 7. Auflage, Schattauer Verlag; Stuttgart
 69. Schneider K., Krüger-Stollfuß I. (2011) Harnabflussstörung durch Raumforderungen, 700, Hg.: Reiser M., Kuhn F.-P., Debus J., in: Duale Reihe Radiologie, 3. Auflage, Georg Thieme Verlag; Stuttgart, New York
 70. Schwab M., W.F., B. H., F. B. (2003) Neuroblastoma: Biology and molecular and chromosomal pathology. *Lancet Oncology* 4: 472-480.
 71. Serin H.I., Gorkem S.B., Doganay S., Ciraci S., Unal E., Guzel M., Kucuk A., Kurtsoy A., Coskun A. (2016) Diffusion weighted imaging in differentiating malignant and benign neuroblastic tumors. *Japanese Journal of Radiology* 1-5.
 72. Siegel M.J., Ishwaran H., Fletcher B.D., Meyer J.S., Hoffer F.A., Jaramillo D., Hernandez R., Roubal S., Siegel B.A., Caudry D. (2002) Staging of Neuroblastoma at Imaging: Report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. *Pediatric Imaging* 223:
 73. Stabin M., Gelfand M. (1998) Dosimetry of pediatric nuclear medicine procedures. *The Quarterly Journal Of Nuclear Medicine And Molecular Imaging* 42: 93-112.
 74. Thorsten Simon K. (2019) Leitlinie: Neuroblastom. AWMF online 1-25.
 75. Uhl M., Althoefer C., Kontny U. (2002) MRI-diffusion imaging of neuroblastomas: first reports and correlation to histology. *European Radiology* 12: 2335-2338.
 76. Vedder M., Dosisgrenzwerte im Strahlenschutz, <https://www.bfs.de/DE/themen/ion/strahlenschutz/grenzwerte/grenzwerte.html> [31.08.2017]
 77. Vik Ta P.T., Kadota R Et Al (2009) (123)I-mIBGscintigraphy in patients with known or suspected neuroblastoma: results from a prospective multicenter trial. *Pediatr Blood Cancer* 52: 784–790.
 78. Wagener C., Müller O. (2010) Aktivierung von Proto-Onkogenen durch Amplifikation, 87-89, *Molekulare Onkologie: Entstehung, Progression, klinische Aspekte*, 3. Auflage, Georg Thieme Verlag; Stuttgart, New York
 79. Wagener C., Müller O. (2010) Chromosomenanomalien, 27-31, Hg.: Wagner C., Müller O., in: *Molekulare Onkologie: Entstehung, Progression, klinische Aspekte*, 3. Auflage, Georg Thieme Verlag; Stuttgart, New York
 80. Wilmanns W., Huhn D., Wilms K. (2000) Neuroblastom, 772-774, Hg.: Wilmanns W., Huhn D., Wilms K., in: *Internistische Onkologie*, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag; Stuttgart, New York
 81. Yang R.K., Sondel P.M. (2010) Anti-GD2 Strategy in the Treatment of Neuroblastoma. *Drugs Future* 35: 665.
 82. Yanik G.A., Parisi M.T., Shulkin B.L., Naranjo A., Kreissman S.G., London W.B., Villablanca J.G., Maris J.M., Park J.R., Cohn S.L., Mcgrady P., Matthay K.K. (2013) Semiquantitative mIBG scoring as a prognostic indicator in patients with stage 4 neuroblastoma: a report from the Children's oncology group. *Journal of Nuclear Medicine* 54: 541-548.
 83. Yiallourous M., Neuroblastom (Kurzinformation), https://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/weitere_solide_tumoren/pohneuroblpatinfo120120611/pohneuroblpatinfokurz120120611/index_ger.html [03.01.2017]
 84. Yu A.L., Et Al. (2010) Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N Engl J Med* 363(14): 1324-1334.

85. Zeng Y., Fest S., Kunert R., Katinger H., Pistoia V., Michon J., Lewis G., Ladenstein R., Lode H.N. (2005) Anti-neuroblastoma effect of ch14.18 antibody produced in CHO cells is mediated by NK-cells in mice. *Molecular Immunology* 42: 1311-1319.

7. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde vom Doktoranden in der Radiologischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen, unter Betreuung von Prof. Dr. med. Jürgen F. Schäfer (Bereichsleiter der Kinderradiologie) und PD Dr. med. Ilias Tsiflikas (Oberarzt der Kinderradiologie), sowie Prof. Dr. med. Roland Bares, seitens der Nuklearmedizin, durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit den genannten Personen.

Die Durchführung der retrospektiven Studien habe ich, mit Ausnahme der Auswertung des Bildmaterials, eigenständig durchgeführt. Bei der Auswertung unterstützten mich Prof. Schäfer, PD Dr. Tsiflikas und Prof. Bares.

Die statistische Auswertung erfolgte, nach Beratung durch das Institut für Biometrie (Frau Naumann), eigenständig durch mich.

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen nach Autor, Erscheinungsjahr, Titel, Seitenzahlen, Herausgeber, Buchtitel, Auflage, Verlagsname und Ort des benutzten Werkes bzw. mit URL und Zugriffsdatum, kenntlich gemacht habe.

Ebenso versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Backnang, den 28. September 2022



8. Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits veröffentlicht:

- ¹²³Iodine-metaiodobenzylguanidine scintigraphy versus whole-body magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging in children with high-risk neuroblastoma - pilot study. Gassenmaier S, Bares R, Barreuther M, Flaadt T, Lang P, Schaefer JF, Tsiflikas I. *Pediatr Radiol.* 2021 51: 1223 – 1230 . doi: 10.1007/s00247-020-04960-2.
- Das Potential der diffusionsgewichteten MRT-Bildgebung als prognostischer Marker in der Diagnostik des Neuroblastoms
I. Tsiflikas, M. Barreuther, R. Bares, J. Schäfer- *Radiologe* 2016 · 56:754–772
Als Vortrag zur 53. Jahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie am 15. bis 17. September 2016 im GENO-HAUS in Stuttgart.
- Differences between meta-iodobenzylguanidine (mIBG) uptake and whole-body diffusion-weighted imaging (wb-DWI) using SIOPEN scoring in patients suffering from advanced neuroblastoma (NB): Is this a prognostic factor? Schäfer JF, Bares R, Barreuther M, Flaadt T, La Fougere C, Nikolaou K, Lang P, Gatidis S und Tsiflikas I.
Als Vortrag beim European Society for Paediatric Research 2018 in Berlin am 20.06.2018.

9. Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei all den Menschen bedanken, die zum Gelingen meiner Doktorarbeit beigetragen haben.

Seitens der Kinderradiologie, des Universitätsklinikums Tübingen, habe ich größte Unterstützung und Hilfestellung erhalten. Allen voran von Herrn Prof. Dr. med. Jürgen F. Schäfer, als Doktorvater und Bereichsleiter der Kinderradiologie. Besonderer Dank gilt meinem Betreuer und leitenden Oberarzt der Kinderradiologie, Herrn PD Dr. med. Ilias Tsiflikas, er stand mir jeder Zeit mit Rat und Tat zur Seite, gab Hilfestellung in allen Bereichen der

Arbeit. Vielen Dank auch für die Unterstützung von Herr Prof. Dr. med Roland Bares im nuklearmedizinischen Teil meiner Arbeit. Bei dieser Promotion wurde die methodische Beratung des Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen in Anspruch genommen. Für die Unterstützung möchte ich mich bei Frau Naumann herzlich bedanken. Danke auch an Herr Dr. Tim Flaadt, von der Kinderklinik des Universitätsklinikums Tübingen, der mir die Informationen zu Histologien, Überlebenszeiten und Therapieformen der Patienten weitergab.

Die Zeit und Arbeit, mit allen Beteiligten, hat mir sehr viel Spaß gemacht. Ich bedanke mich für die Begleitung bei der Durchführung, Auswertung und Korrektur meiner Doktorarbeit, sowie für die konstruktive Kritik und Geduld.

Eine ganz andere, aber mindestens genauso wichtige emotionale und finanzielle Form der Unterstützung habe ich von meinen Eltern erfahren, die meinen bisherigen Lebensweg und dieses Studium, in dieser Art und Weise für mich erst möglich gemacht haben.

Meiner langjährigen Partnerin und inzwischen Ehefrau Carla Barreuther danke ich sehr dafür, dass sie mich in allen Höhen und Tiefen der Arbeit und bereits seit Beginn meines Medizinstudiums, mit viel Verständnis und Zuneigung, begleitet und vor allem auch in den schweren Phasen zu mir hält.

Im Prinzip kann ich mich für den bedingungslosen Rückhalt, die Motivation und Unterstützung meiner Brüder, meiner ganzen „Groß-Familie“ und guten Freunden bedanken.

Bei Prof. Dr. Schäfer und PD Dr. Tsiflikas bedanke ich mich für das Korrekturlesen.