

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Zentrum für Radiologie und Endoskopie

Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin

**Direktor: Prof. Dr. med. G. Adam**

## **Wertigkeit der ADC-Messung mittels diffusionsgewichteter echo-planarer Magnetresonanztomographie bei 3 Tesla zur Klassifizierung peripherer Nervenscheidentumoren bei Patienten mit Neurofibromatose Typ 1**

### **Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Karin-Ines Susanne Geier, geb. Meiser  
aus Fürth

Hamburg 2019

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 29.07.2019**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Gerhard Adam**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Victor F. Mautner**

## Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>1</b>
<b>1 Arbeitshypothesen und Aufgabenstellung .....</b>	<b>3</b>
<b>2 Einleitung .....</b>	<b>5</b>
2.1 Neurofibromatose Typ 1.....	5
2.1.1 Inzidenz und genetische Ursachen.....	5
2.1.2 Diagnosekriterien .....	6
2.1.3 Klinische Manifestationen .....	8
2.1.4 Typische NF1-assoziierte Tumore.....	9
2.2 Stellenwert der radiologischen Diagnostik .....	12
2.2.1 Die Verwendung der MRT und der PET/CT bezüglich der Detektion von Tumoren ...	12
2.2.2 Grundlagen der diffusionsgewichteten Bildgebung (DWI).....	14
2.2.3 Der ADC-Wert.....	14
2.2.4 Das IVIM Modell.....	15
<b>3 Material und Methoden .....</b>	<b>17</b>
3.1 Studienformat.....	17
3.2 Wahl des Probandenkollektivs .....	17
3.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien .....	17
3.2.2 Erhebung der bestehenden radiologischen Befunde und des bisherigen klinischen Verlaufs.....	19
3.3 Studienprotokoll .....	19
3.4 Auswertung der Daten .....	20
3.4.1 Wahl der zu vermessenden Läsionen .....	21
3.4.2 Auswahl der Schichten und Zeichnung der ROIs.....	21
3.4.3 Ermittlung der Perfusion im Randbereich und Tumorrinnen mittels IVIM .....	23
3.4.3.1 „Full-fitting“-Methode zur Berechnung der Perfusionsfraktion.....	23
3.4.3.2 Asymptotische Berechnung der Perfusionsfraktion f („asymptotic fitting“)....	24
3.4.3.3 Ermittlung des Diffusionskoeffizienten D .....	25
3.4.4 Ermittlung der ADC-Werte .....	25
3.4.5 Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen der ADC-Messung und PET- Befunden.....	26
3.4.6 Auswertung der Tumore unter bildmorphologischen Gesichtspunkten.....	27
3.5 Statistik.....	28
<b>4 Ergebnisse .....</b>	<b>30</b>
4.1 Zusammensetzung der Probandengruppe .....	30
4.2 Erhebung weiterer radiologischer Befunde.....	30
4.2.1 Auflistung der PET/CT-Befunde .....	30

4.2.2	Erhebung des bisherigen Verlaufs der benignen Läsionen in Voraufnahmen .....	32
4.3	Ergebnis IVIM.....	34
4.3.1	Pseudodiffusionskoeffizient $D^*$ .....	34
4.3.2	Vergleich der Perfusionsfraktion am Tumorrand und im Tumorrinneren („full-fitting“- - Methode).....	34
4.3.3	Vergleich der Perfusion von MPNSTs und BPNSTs („full-fitting“-Methode).....	35
4.3.4	Vergleich der „full-fitting“-Methode und der „asymptotic-fitting“-Methode .....	36
4.3.5	Diffusionskoeffizient $D$ .....	37
4.3.6	ROC-Analyse bezüglich des Diffusionskoeffizienten.....	38
4.4	ADC-Werte der verschiedenen Tumorentitäten.....	39
4.4.1	Ergebnisse der Dreischichtmethode und der Dunkelschichtmethode.....	39
4.4.2	ROC-Analyse .....	41
4.4.3	Messmethoden im Vergleich .....	43
4.4.4	Korrelation zwischen ADC-Messung und PET-Befunden .....	45
4.4.5	Zusammenfassende Tabelle der wichtigsten Ergebnisse .....	47
4.5	Morphologische Kriterien .....	47
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>49</b>
5.1	Einleitung.....	49
5.2	Diskussion der durchgeführten Methodik.....	49
5.3	Interpretation der Ergebnisse.....	52
5.4	Nutzen im klinischen Gebrauch und Ausblick.....	57
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>58</b>
<b>7</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>60</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>61</b>
	<b>Vorveröffentlichungen .....</b>	<b>64</b>
	<b>Danksagung .....</b>	<b>65</b>
	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>66</b>
	<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>66</b>

## 1 Arbeitshypothesen und Aufgabenstellung

Patienten mit der Diagnose Neurofibromatose Typ 1 (NF1) haben ein Lebenszeitrisiko von 8-13 %, an einem malignen peripheren Nervenscheidentumor (MPNST = malignant peripheral nerve sheath tumor) zu erkranken (Evans et al., 2002). Diese entstehen aus plexiformen Neurofibromen (PNF), welche bei 30-50 % aller Patienten mit NF1 vorkommen (Hirbe und Gutmann, 2014). Mautner et al. postulieren die Entstehung eines MPNSTs bei 10 % aller plexiformen Neurofibrome (Mautner et al., 2003). Hierbei zeigen besonders solche Patienten ein hohes Risiko für eine Transformation, bei welchen eine große interne Tumorlast in Form von plexiformen Neurofibromen vorliegt (Nguyen et al., 2014). Zur Detektion von Tumoren bei NF1 gilt die Magnetresonanztomographie (MRT) als Goldstandard, allerdings lässt sich hier nur unzureichend zwischen einem gut- oder bösartigen Tumor unterscheiden. Aufgrund der oft engen Lagebeziehung der Tumore zu den großen Gefäß-Nerven-Bündeln ist eine Punktion zur Gewinnung einer Probe für histologische Untersuchungen häufig mit zu hohen Risiken verbunden beziehungsweise aufgrund der topographischen Lage nicht möglich. Ebenso kommt es, bedingt durch die beginnend fokale Transformation innerhalb eines großen PNF, oft zu falsch negativen Ergebnissen. Somit wird in fraglichen Fällen zur weiteren Diagnostik eine Computer-Tomographie (CT) in Kombination mit einer  $F^{18}$ -Positronen-Emissions-Tomographie (PET) durchgeführt, welche eine genauere Klassifizierung der Tumore anhand ihrer Stoffwechselaktivität erlaubt und meist den malignisierten Tumoranteil zu visualisieren vermag. Der Krankheitsverlauf vieler Patienten erfordert wiederholte PET/CT-Untersuchungen, da es immer wieder zu im MRT diagnostiziertem Tumorwachstum und klinischer Veränderung kommt oder eine intermediäre Stoffwechselaktivität eine Verlaufsuntersuchung erforderlich macht. Bei zumeist langwierigen Krankengeschichten kann es somit zu einer hohen kumulativen Strahlendosis kommen. Wäre es also möglich, mittels geeigneter MRT-Sequenzen zuverlässig zwischen gutartigen Neurofibromen und MPNSTs zu differenzieren, könnten diesen Patienten häufige Wiederholungen von PET/CT-Untersuchungen erspart werden.

Ist ein MPNST aufgetreten, sind die therapeutischen Möglichkeiten sehr begrenzt; einzig die rechtzeitige Resektion des Tumors stellt eine kurative Maßnahme dar (Gupta et al., 2008). In einer Studie von Evans et al. (2002) lag die

5-Jahres-Überlebensrate nach der Diagnosestellung eines MPNST bei 21 %. Es konnte weder eine Strahlen- noch Chemosensibilität nachgewiesen werden.

Das Ziel dieser Studie ist es, herauszufinden, ob sich die diffusionsgewichtete Bildgebung hierfür eignet. Diese besondere Bildaufnahmetechnik hat sich bereits bei der Diagnostik verschiedener anderer Tumorentitäten bewährt und wird nun in Bezug auf MPNSTs von Patienten mit NF1 getestet.

Die konkreten Fragestellungen dieser Arbeit lauten:

- Besteht eine Korrelation der gemessenen ADC-Werte (ADC: apparent diffusion coefficient) mit der Entität der Tumore? Lassen sich Wertebereiche ermitteln, die eine maligne Entartung anzeigen oder ausschließen?
- Hat die diffusionsgewichtete Bildgebung mit Berechnung des ADC-Wertes und Verwendung des IVIM-Modells Potential, die Früherkennung von MPNSTs bei Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 zu optimieren?
- Lassen sich aus der Berechnung von Diffusionskoeffizient und Perfusionsfraktion Rückschlüsse auf die Tumorentität ziehen?

## 2 Einleitung

### 2.1 Neurofibromatose Typ 1

#### 2.1.1 Inzidenz und genetische Ursachen

Neurofibromatose Typ 1 (NF1, Morbus Recklinghausen) ist eine der häufigsten autosomal-dominant vererbten genetischen Erkrankungen (Huson et al., 1988). Die Angaben über die Inzidenz der Erkrankung variieren zwischen 1:2500 (Huson et al., 1988) und 1:2600 – 1:3000 (Lammert et al., 2005). Bei autosomal-dominantem Erbgang kommt es im Falle eines erkrankten Elternteils formal in 50 % der Fälle zu einem Auftreten der Krankheit in der nächsten Generation. Bei den restlichen Betroffenen liegt eine Neumutation vor, sodass keines der Elternteile betroffen sein muss (Huson et al., 1989b). Die Rate der Neumutationen liegt bei 3-40/100000 Menschen (Huson et al., 1989a), hierbei scheinen die väterlichen Chromosomen, unabhängig vom väterlichen Alter, anfälliger für eine Neumutation zu sein als mütterliche. In einer Studie mit 14 Betroffenen einer Neumutation waren die Mutationen in 12 Fällen im väterlichen Chromosom aufgetreten (85,7 % der Fälle), das Durchschnittsalter der Väter lag bei 29,8 Jahren (Range: 24 – 41 Jahre) (Jadayel et al., 1990).

Als eine der Erkrankung zugrundeliegende Ursache konnte ein Defekt in der Zentromer-Region des Chromosom 17 ermittelt werden (Barker et al., 1987). Hirbe et al. konnten darüber hinaus in ihren Studien den Genlocus 17q11.2 konkret als für das Protein Neurofibromin codierenden Genabschnitt identifizieren (Hirbe und Gutmann, 2014). Dieses fungiert vermutlich als Tumorsuppressorgen negativ regulierend auf die Expression des Ras-Protoonkogens (RAS-MAPK-Kaskade) und inhibiert somit Zellwachstum und Proliferation (Brems et al., 2009). Dieses Protein tritt besonders ausgeprägt im Nervensystem auf, vor allem in Neuronen, Schwannzellen und Oligodendrozyten (Daston et al., 1992). Bei fehlerhafter oder ausbleibender Expression des zugrundeliegenden Genabschnitts kommt es entsprechend in diesen Geweben zu gesteigertem Zellwachstum und neben u.a. kardialer, pulmonaler sowie Skelettveränderungen zur Entstehung der Neurofibrome, welchen die Krankheit ihren Namen verdankt.

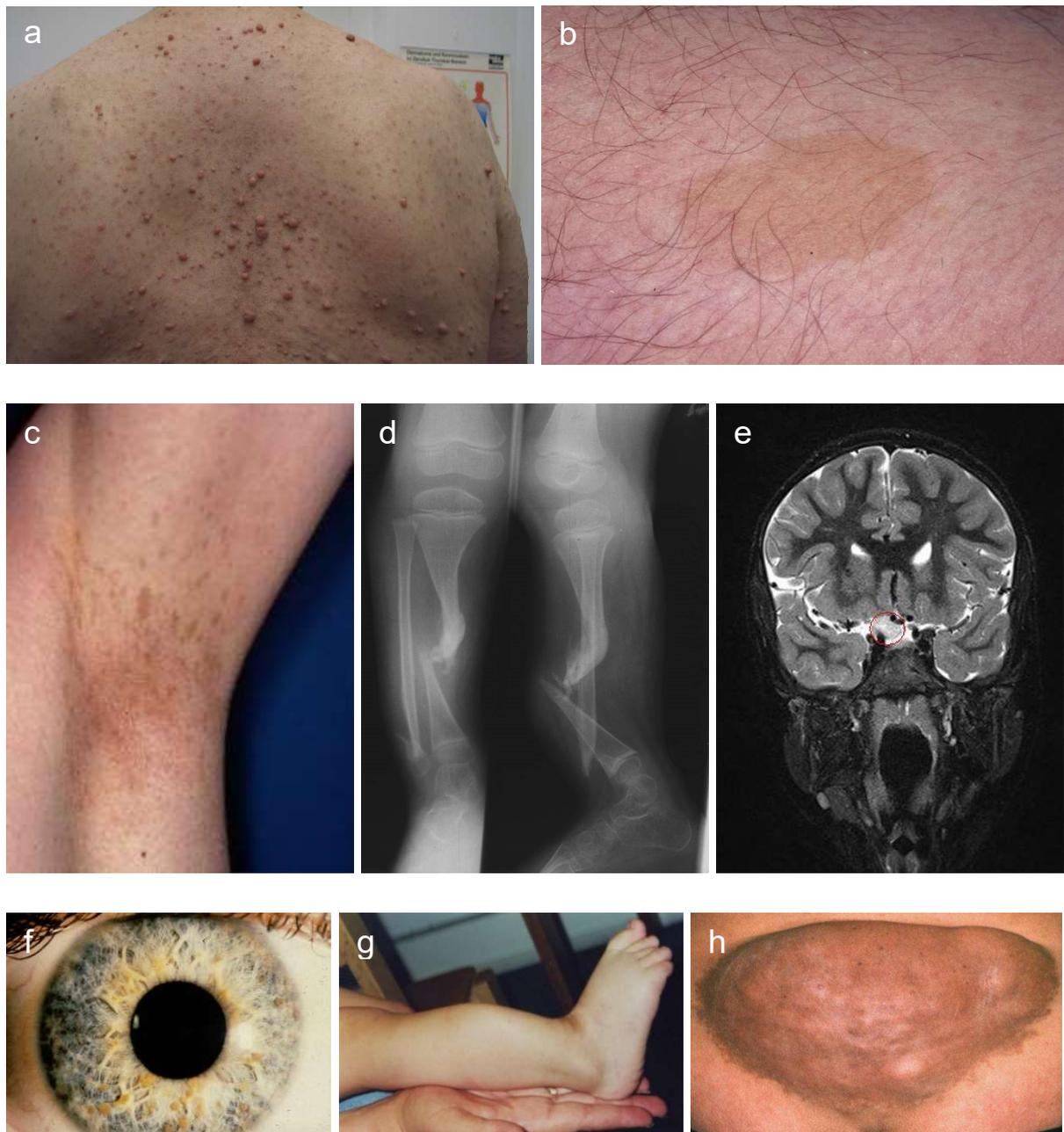
Die klinischen Merkmale der Erkrankung sind, über die Entstehung von Tumoren hinaus, vielfältig und individuell sehr variabel ausgeprägt. Sie werden im Folgenden genauer erläutert.

### **2.1.2 Diagnosekriterien**

Die Diagnosestellung richtet sich nach den National Institutes of Health Kriterien (NIH-Kriterien). Hierbei müssen zwei der folgenden Kriterien erfüllt sein, um die Diagnose NF1 zu stellen (Anonymous, 1988):

- Sechs oder mehr Café-au-lait Flecken mit einem maximalen Durchmesser von > 5 mm präpubertär und >15 mm nach der Pubertät
- Zwei oder mehr Neurofibrome oder ein plexiformes Neurofibrom
- Axilläres oder inguinales Freckling
- Optikus-Gliom
- Zwei oder mehr Lisch-Knötchen (Irishamartome)
- Eine unverwechselbare ossäre Läsion, z.B. Sphenoid-Dysplasie (Keilbeindysplasie), Dysplasie der langen Knochen, mit oder ohne Pseudarthrose (Scheingelenk)
- Ein Verwandter ersten Grades (Eltern, Geschwister, Kind) mit der Diagnose NF1, welche anhand der oberen Kriterien gestellt wurde

In Abbildung 1 sind einige der genannten klinischen Merkmale dargestellt:



**Abbildung 1:** a) kutane Neurofibrome, b) Café-au-lait-Fleck, c) axilläres Freckling, d) Dysplasie der beiden Tibiae mit Pseudarthrosen, e) Opticus-Gliom (s. roter Kreis), f) Lisch-Knötchen, g) Tibia-Dysplasie, h) plexiformes Neurofibrom (Mit freundlicher Genehmigung von Herrn Prof. Mautner, Neurofibromatose-Ambulanz, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf)

Eine genetische Diagnostik ist kein Bestandteil der Diagnosekriterien und wird daher nicht regelhaft durchgeführt. Eine mögliche Indikation für eine genetische Untersuchung besteht für Individuen, welche nur ein Kriterium der NIH-Kriterien erfüllen und welche ein genetisches Risiko von 50 % für das Vorliegen der Erkrankung

haben. Ebenso werden Gentestungen im Rahmen der Pränatal- und Präimplantationsdiagnostik durchgeführt (Boyd et al., 2009).

### 2.1.3 Klinische Manifestationen

Die klinische Ausprägung unterliegt einer stark variierenden Expression, sodass die Diagnosestellung teilweise erst im Erwachsenenalter erfolgen kann. Die Penetranz der Symptome bei NF1 liegt bei nahezu 100 % im Alter von 20 Jahren, wobei die Ausprägung auch im Vergleich von Verwandten und Geschwistern sehr unterschiedlich sein kann (Boyd et al., 2009). Im Alter von 8 Jahren erfüllen 97 % der Patienten die Kriterien zur Diagnosestellung (DeBella et al., 2000).

Die klinischen Erscheinungsformen bei NF1 sind vielfältig:

Zu den kutanen klinischen Charakteristika zählen:

- Café-au-lait-Flecken (CALM: café-au-lait-macules): Hellbraune, scharf begrenzte Hyperpigmentierungen. Weniger als 1 % aller gesunden Individuen haben im Kindesalter mehr als 2 CALMs, sodass eine höhere Anzahl an CALMs hochverdächtig für NF1 ist (Whitehouse, 1966). CALMs sind das chronologisch führende auftretende Merkmal von NF1 und treten bei 99 % der Patienten mit NF1 innerhalb des ersten Lebensjahres auf (DeBella et al., 2000).
- (axilläres) Freckling: Sommersprossenartige Hauterscheinungen axillär, inguinal und submamillär, also in Arealen, welche typischerweise nicht der Sonneneinstrahlung ausgesetzt sind. Dieses Symptom tritt chronologisch nach den CALMs als zweites Merkmal auf (Gutmann et al., 1997). In einer Studie von Huson et al. waren 70 % der Patienten betroffen, die jüngste betroffene Person war 3 Jahre alt (Huson et al., 1989b).

Ophthalmologische Kriterien:

- Lisch-Knötchen: Benigne Irishamartome, welche meist in der inferioren Hälfte der Iris vorhanden sind. Ein Auftreten ist bei heller Augenfarbe (geringerer Pigmentierung) häufiger als bei dunkler, unabhängig von der Sonneneinstrahlung (Boley et al., 2009). Sie treten zeitlich nach den CALMs auf

(häufig schon im Kindesalter) und sind bei 93 % aller über 20-jährigen Patienten vorhanden (Huson et al., 1989b).

- Opticus-Gliom: Ein Tumor des Nervus opticus, wobei 15-20 % der Patienten betroffen sind. Ein Auftreten kann mit verringerter Sehschärfe einhergehen und wird meist im Kindesalter diagnostiziert (Boyd et al., 2009).

Weitere Manifestationen:

- Phäochromozytom: Ein meist Katecholamin-produzierender, meist benigner Tumor des Nebennierenmarks.
- Orthopädisch: Biegedeformitäten der langen Röhrenknochen (ca. 14 % der Patienten, meist ist die Tibia betroffen (DeBella et al., 2000)). Andere Manifestationen wären Pseudarthrosen, Skoliose (10-20 % der Individuen) oder Osteopenien.
- Psychiatrisch: Depression und Suizidalität, Angststörungen und soziale Phobien (möglicherweise aufgrund von Schamgefühlen ob des äußeren Erscheinungsbildes), mentale Retardierung sowie Lernschwierigkeiten und Aufmerksamkeitsstörungen können auftreten.
- Entstehung von Tumoren: siehe 2.1.4

In verschiedenen Studien über die Lebenserwartung von NF1-Patienten unterlagen die Ergebnisse einer hohen Streuung: Zoller et al. haben in einer epidemiologischen Studie in Schweden eine um 15 Jahre verkürzte Lebenserwartung von NF1-Patienten ermittelt (Zoller et al., 1995). In einer Studie in Großbritannien wurde anhand des „The North West Regional Family Genetic Registers“ eine Kohorte von 4,1 Millionen Menschen retrospektiv untersucht, von denen 1186 NF1-Betroffene waren. Hier lag die mediane Lebenserwartung bei Patienten mit NF1 bei 71,5 Jahren, welche somit um circa 8 Jahre unter der der Normalbevölkerung liegt (Evans et al., 2011).

#### **2.1.4 Typische NF1-assoziierte Tumore**

Lokalisiert im gesamten Körper können sich bei Patienten mit NF1 Tumore bilden, welche auf einer gesteigerten Teilungsrates der Schwannzellen basieren. Dabei werden verschiedene Typen der s.g. Neurofibrome eingeteilt, welche sich bildmorphologisch und klinisch deutlich voneinander unterscheiden (Salamon et al., 2015):

- **Kutane Neurofibrome:** Entstehen meist während des Kindesalters und der Adoleszenz und können in sehr unterschiedlicher Anzahl auftreten. Es besteht kein Entartungsrisiko, häufig jedoch bringen diese Neurofibrome bei starker Ausprägung aufgrund der entstellenden Wirkung (beispielsweise im Gesicht) einen hohen Leidensdruck für die Patienten mit sich (Ferner et al., 2007).
- **Subkutane Neurofibrome:** Palpable subkutane Tumore, die ebenfalls kein Entartungsrisiko tragen (Williams et al., 2009). Klinisch können sie druckempfindlich sein und Parästhesien im betreffenden Dermatom auslösen (Korf, 1999).
- **Spinale Neurofibrome:** Treten an einzelnen oder multiplen Nervenwurzeln entlang des Spinalkanals auf und können sensomotorische Defizite auslösen (Poyhonen et al., 1997). Dabei tragen sie ebenfalls kein Entartungsrisiko. Der Übergang in PNFs in dieser Lokalisation ist oftmals fließend.
- Diffuse oder noduläre **plexiforme Neurofibrome (PNF):** PNFs treten bei 30-50 % der Individuen mit NF1 auf, sind bereits kongenital vorhanden und zeigen häufig ein deutliches Wachstum während der Adoleszenz (Hirbe und Gutmann, 2014, Williams et al., 2009). Weiterhin wurde ein verstärktes Wachstum während Phasen hormoneller Umstellungen (z.B. Schwangerschaft) beobachtet (Dugoff und Sujansky, 1996). Die PNFs zeigen ein Wachstumsmuster entlang der Nervenbahnen. Sie können dabei infiltrativ wachsen und durch Kompression zu Verletzung neuraler Strukturen führen. Konsequenz sind ausgeprägte Symptome (z.B. Schmerzen, Parästhesien) sowie funktionelle Defizite (Mautner et al., 2006). Bei PNFs ist ein Entartungsrisiko gegeben (McGaughran et al., 1999), bei der es innerhalb eines plexiformen Neurofibroms zu einer fokalen Transformation in einen malignen peripheren Nervenscheidentumor (MPNST) kommen kann.

Alle diese Formen der Neurofibrome bilden gemeinsam die Gruppe der **benignen peripheren Nervenscheidentumore (BPNST, benign peripheral nerv sheath tumor)**, wobei die PNFs das Risiko einer Entartung tragen.

Eine weitere Subgruppe der Neurofibrome sind die **atypischen Neurofibrome**: Sie zeichnen sich durch polymorphe Zellen mit vergrößerten, hyperchromatischen Zellkernen aus, wodurch sie zytologische Kriterien für eine Malignität erfüllen. Allerdings weisen sie keine vermehrten Mitosen auf und sind diesbezüglich als benigne einzuschätzen. Klinisch zeigen sie gegenüber BPNSTs ein vermehrtes Wachstum und verursachen häufig Neuralgien. Beert et al. kamen nach Abschluss ihrer Studie zu dem Schluss, dass atypische Neurofibrome als prä-maligne einzustufen seien und im weiteren Verlauf in ein MPNST übergehen können (Beert et al., 2011). Dagegen kamen Naber et al. zu einem widersprüchlichen Ergebnis, nach welchem Patienten mit atypischen Neurofibromen nicht häufiger ein MPNST entwickeln, als es bei der restlichen NF1-Population zu erwarten wäre (Naber et al., 2011). Zudem ist eine erhöhte Tracer-Aufnahme bei atypischen Neurofibromen im PET-Scan festgestellt worden (Friedrich et al., 2010), wodurch diese nach bisherigen Bewertungskriterien als potentiell maligne eingestuft wurden.

Patienten mit NF1 haben ein kumulatives Lebenszeitrisiko von ca. 8-13 % für die Entwicklung eines **malignen peripheren Nervenscheidentumors** (MPNST) (Evans et al., 2002), gegenüber < 0,001 % in der Gesamtbevölkerung (Ferner und Gutmann, 2002). MPNSTs können in Anfangsstadien symptomlos sein, sich aber auch durch neu auftretende Schmerzen, Parästhesien und motorische Lähmungen sowie sicht- und tastbares Größenwachstum klinisch bemerkbar machen (Ducatman et al., 1986). Sie sind hochmaligne und neigen zur frühzeitigen Metastasierung, woraus ihre schlechte Prognose resultiert (Ferner und Gutmann, 2002). Einzig eine rechtzeitige, oftmals ausgedehnte Resektion des Tumors gilt nach dem momentanen Stand der Wissenschaft als kurative Maßnahme (Gupta et al., 2008).

In einer Studie von Jones et al. konnte auf molekularer Ebene erforscht werden, dass bei MPNSTs die Länge der Telomere - im Gegensatz zu benignen NFs - deutlich verkürzt und die Expression der Telomerase erhöht war (Jones et al., 2017). Dies deckt sich mit Beobachtungen, die man bei anderen malignen Tumoren bereits machen konnte, und könnte einen wichtigen Baustein in der Ursachenforschung über die Transformation vom PNF zum MPNST darstellen.

## **2.2 Stellenwert der radiologischen Diagnostik**

Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 sollten in einer auf ihre Erkrankung spezialisierten Ambulanz interdisziplinär ärztlich betreut werden. Ziel ist es, die aus der Erkrankung resultierenden Beschwerden zu behandeln und zu dokumentieren. Es stehen verschiedene Möglichkeiten der Bildgebung, beispielsweise die MRT oder die PET, zur Verfügung, um Tumore zu detektieren und ggf. weitere diagnostische und therapeutische Schritte in die Wege zu leiten. Die bildgebenden Verfahren können jedoch nur Hinweise auf die Dignität der Tumore liefern, einzig die Resektion und histopathologische Untersuchung kann Gewissheit über die Diagnose erbringen. Daraus ergibt sich potenziell eine erhöhte Strahlenbelastung der Patienten infolge häufiger PET-Untersuchungen. Eine bioptische Abklärung ist bei schlecht zugänglichen Tumoren oftmals nicht möglich. Im Nachhinein oftmals unnötige Operationen mit meist ausgedehnten Resektionen bringen eine hohe Morbidität und Mortalität mit sich. Langfristiges Ziel muss daher die Entwicklung eines diagnostischen Verfahrens aus einer einzelnen Modalität oder durch Kombination mehrerer Modalitäten mit 100 % Sensitivität und sehr hoher Spezifität sein, welches im Idealfall ohne Einsatz ionisierender Strahlung weitere Aufschlüsse über die Dignität von Tumoren liefert und so eine restriktive Haltung zu operativen Eingriffen ermöglicht.

### **2.2.1 Die Verwendung der MRT und der PET/CT bezüglich der Detektion von Tumoren**

Die Magnetresonanztomographie (MRT) bildet als bildgebendes Verfahren den Goldstandard zur Detektion von Tumoren bei Neurofibromatose Typ 1. Als strahlungsfreies Verfahren kann sie auch bei jungen Patienten ohne Bedenken eingesetzt werden. Somit eignet sie sich auch dazu, bestehende Tumore über einen längeren Verlauf hin zu kontrollieren. Bei deren Größenprogredienz oder bei Beschwerden, welche mit einer Transformation in einen malignen Tumor assoziiert sein könnten (z. B. Auftreten von Schmerzen, Lähmungen und Parästhesien im Innervationsgebiet des betroffenen Nervs), können gegebenenfalls weitere diagnostische Mittel eingeleitet werden. Hier kommt nach aktuellem Standard eine PET/CT-Untersuchung zum Einsatz, welche mit großer diagnostischer Sicherheit Malignität ausschließen oder den Verdacht erhärten kann. Dabei werden die reine Tracer-Aufnahme der Tumore (SUV, standardized uptake value) sowie weiterführende

Parameter wie die tumor-to-liver-ratio (TLR), das „Metabolic Tumour Volume“ (MTV) und die „Total Lesion Glycolysis“ (TLG) erfasst. Des Weiteren kommen Analyseverfahren zur Quantifizierung der Inhomogenität der Läsionen zum Einsatz. Somit können Aussagen über die biologischen Eigenheiten von Läsionen getroffen werden, die über die bloße Feststellung des typischerweise erhöhten Stoffwechselumsatzes maligner Tumoren hinausgehen. Durch die Normalisierung des Tumor-Uptakes auf den Uptake eines Vergleichsgewebes gelingt es mittels der TLR, grundsätzliche, interindividuelle Unterschiede der Tracer-Aufnahme auszugleichen, was im Vergleich zum bisher etablierten Standardverfahren (dem  $SUV_{max}$ ) zu einer verbesserten Spezifität führt (90,3 % gegen 79,8 %) (Salamon et al., 2014). Allerdings ist dieses Verfahren mit potenziell kanzerogener Strahlung verbunden und sollte entsprechend restriktiv angewendet werden. In einer retrospektiven Single Center Studie von Broski et al. wies das PET zur Diagnosestellung eines MPNSTs eine Sensitivität von 90 % – 100 % und eine Spezifität von 52,2 % – 82,6 %, die MRT eine Sensitivität von 62,5 % – 81,3 % und eine Spezifität von 94,1 % – 100 % auf (Broski et al., 2016).

Allerdings sind auch Nachteile einer MRT-Untersuchung anzuführen: Sie ist zeitintensiv, so kann die Untersuchungsdauer eines Ganzkörper-MRTs bis zu 90 Minuten betragen, und erfordert ein hohes Maß an Compliance des Patienten. Aufgrund der hohen Anfälligkeit der MRT-Technik für Bewegungsartefakte müssen Bewegungen der Patienten über den langen Untersuchungszeitraum hinweg vermieden werden. Somit ist die Untersuchung bei kleineren Kindern nur in Narkose durchführbar, welche entsprechend weitere Risiken birgt. Die starke Lärmbelastung von bis zu 120 dB (Dezibel) (Weishaupt et al., 2014) erfordert das Tragen eines speziellen Hörschutzes. Patienten, welche an Klaustrophobie leiden, können die Untersuchung oft nur nach Gabe von Beruhigungsmitteln, beispielsweise Lorazepam, ertragen. Außerdem dürfen Patienten, die magnetisierbares Material im Körper tragen (wie z.B. alte Herzschrittmacher, Herzklappen, altes Osteosynthese-Material, Gelenkersatz, Metallsplinter, Tätowierungen, Piercings, Zahnspangen, etc.), nicht untersucht werden, da die Gefahr der Erhitzung mit Verbrennungen und sogar der Dislokation besteht.

Zwar ist der Einsatz der MRT durch obige Kontraindikationen limitiert, dem aktuellem Wissenstand nach hat diese Technik jedoch keine schädlichen Auswirkungen auf den menschlichen Organismus.

### **2.2.2 Grundlagen der diffusionsgewichteten Bildgebung (DWI)**

Die im Gewebe enthaltenen Wassermoleküle unterliegen den Grundsätzen der Diffusion. Gewebe mit hohen Anteilen an Zellwänden oder anderen Membranen limitieren die Strecke bzw. Geschwindigkeit der Moleküle. Die in einem bestimmten Zeitraum maximal erreichbare Distanz, um die ein Molekül verlagert werden kann, ist somit vom Aufbau des entsprechenden Gewebes abhängig. In der diffusionsgewichteten Bildgebung (DWI: diffusion weighted imaging) kann ein Signal empfangen werden, welches umso stärker ist, je weniger weit sich ein Molekül in einer bestimmten Zeit von seiner Position wegbewegen kann. Umgekehrt ist der Signalabfall dann am größten, je weiter sich ein Molekül von seiner Ausgangslage entfernen kann. Somit erlaubt diese Technik über die Analyse der Diffusion im untersuchten Gewebe eine Differenzierung. Bei einem stark diffusionsgewichteten Bild kommt ein Gewebe mit verlangsamter Wasserdiffusion also hell zur Darstellung, dunkel erscheinen im Gegenzug beispielsweise Flüssigkeiten, wo Wassermoleküle sich aufgrund der geringen Zellularität freier bewegen können.

Tumoren, die stark und infiltrierend wachsen, haben in der Regel eine hohe Zellularität. Die Zellen teilen sich unkontrolliert und vermehren sich auf engem Raum, sodass angenommen werden kann, dass stark größenprogrediente Läsionen in der diffusionsgewichteten Bildgebung hell zur Darstellung kommen.

Messen lässt sich die Diffusion mittels der Ermittlung des ADC-Wertes:

### **2.2.3 Der ADC-Wert**

Der ADC-Wert (apparent diffusion coefficient) beschreibt quantitativ das Ausmaß der Bewegung von Wassermolekülen in einem Gewebe. Er wird mit der Einheit  $\text{mm}^2/\text{s}$  angegeben. Je größer der Wert, desto weiter können sich die Wassermoleküle räumlich bewegen, was beispielsweise in Flüssigkeiten mit wenigen Zellen (Liquor, Gallenblase) der Fall ist. Isotrope Diffusion beschreibt dabei den Zustand, dass Wassermoleküle frei beweglich sind und nicht von Zellwänden behindert werden.

Sie bewegen sich dann im Raum einer Kugel um die Ausgangsposition und die ADC-Werte erreichen Werte von ca.  $3 \text{ m}^2/\text{s}$ .

Je größer die Zellularität eines Gewebes ist und je mehr die Wassermoleküle durch „Hindernisse“ in Form von Zellwänden oder intrazellulären Bestandteilen in ihrer Bewegung eingeschränkt sind, desto niedriger ist der ADC-Wert. Es ist also davon auszugehen, dass maligne Tumore mit starkem Wachstum und dadurch hoher Zellzahl auf engem Raum durch niedrige ADC-Werte gekennzeichnet sind.

Die ADC-Werte lassen sich aus den ADC-Karten ermitteln, welche mittels eines speziellen Programmes (beispielsweise ImageJ) aus den Daten der diffusionsgewichteten MRT-Sequenzen errechnet werden können. Sie werden aus einzelnen Sequenzen derselben Schicht, die mit verschiedenen Diffusionswichtungen (b-Werten) aufgenommen werden, errechnet. Der b-Wert legt die Stärke der Signalabschwächung durch die Diffusion fest. Je größer der b-Wert, desto stärker ist die Signalabschwächung durch Diffusion. Bei  $b = 0 \text{ s}/\text{mm}^2$  liegt keine Diffusionswichtung vor. Um ADC-Parameterkarten berechnen zu können, sind mindestens Messungen mit zwei verschiedenen b-Werten pro Schicht erforderlich, wobei alle anderen Parameter unverändert bleiben. Die gemessenen Signalintensitäten werden zueinander ins Verhältnis gesetzt und der ADC daraus berechnet. Je mehr unterschiedliche b-Werte angewendet werden, desto länger gestaltet sich die Dauer der Untersuchung, desto stabiler wird allerdings auch die Berechnung des ADC (Weishaupt et al., 2014).

#### **2.2.4 Das IVIM Modell**

Die bisherige Forschung bezüglich der diffusionsgewichteten Bildgebung basiert bislang hauptsächlich auf der Auswertung der über einem gewählten Bildbereich errechneten ADC-Werte. Diese Auswertung birgt allerdings auch Schwachpunkte: Beispielsweise lässt sich die Perfusion, also der Fluss des Blutes in den versorgenden Kapillaren, nicht von der Diffusion des umliegenden Gewebes unterscheiden und wirkt somit fälschend auf den ADC-Wert. Die IVIM Theorie (intra voxel incoherent motion, IVIM) wurde von Le Bihan entwickelt. IVIM-MRI ist nicht nur sensitiv für die Diffusion von Wassermolekülen, sondern ebenso für die Perfusion in den Mikrokapillaren (Le Bihan et al., 1988) und kann zwischen diesen differenzieren. Diese

Analyse beruht darauf, dass mehr Messungen bei geringer Diffusionswichtung, also bei niedrigen  $b$ -Werten durchgeführt werden. Hierbei wird die Pseudodiffusion ( $D^*$ ) untersucht, welche Ausdruck der Perfusion ( $f$ ) in den Kapillaren ist (Le Bihan, 2008). Weiterhin kann somit der Diffusionskoeffizient ( $D$ ) ermittelt werden, welcher den um die Perfusion bereinigten ADC-Wert darstellt und die reine Diffusion (true diffusion) wiedergeben soll. Nach den Prinzipien Le Bihans gibt es prinzipiell zwei Möglichkeiten der Berechnung der Perfusionsfraktion  $f$ , welche auf verschiedenen mathematischen Herangehensweisen basieren. Diese werden „full fitting“ oder „direct fitting“ und „asymptotic fitting“ genannt. Nach Pekar et al. ist die asymptotische Berechnung der Perfusionsfraktion stabiler, das heißt weniger anfällig für Störfaktoren und somit der konventionellen Methode überlegen (Pekar et al., 1992).

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Studienformat**

Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um eine diagnostische prospektive Studie mit positivem Votum durch die Ethikkommission der Hamburger Ärztekammer.

Die Studie wurde im Universitätsklinikum Hamburger-Eppendorf (Martinistraße 52, 20246 Hamburg, Zentrum für Radiologie und Endoskopie, Klinik und Poliklinik für diagnostische und interventionelle Radiologie, Leitung: Prof. Dr. Gerhard Adam) durchgeführt. Für die Untersuchung wurde ein 3 Tesla MRT von Philips (Ingenia 3.0 T Philips, Best, Niederlande) mit einer Mehrkanal-Bodyarray-Spule verwendet. Die Untersuchungen im MRT fanden im Zeitraum von Juli 2014 bis Juli 2016 statt. Alle Probanden wurden über die Freiwilligkeit der Teilnahme, die Verwendung der erhobenen Daten und den daraus resultierenden Umgang aufgeklärt und erhielten schriftliche Informationen über die Studie. Sie konnten die Teilnahme jederzeit verweigern und die Untersuchung abbrechen.

### **3.2 Wahl des Probandenkollektivs**

Die Probanden wurden in Zusammenarbeit mit der Neurofibromatose-Ambulanz, geführt von Prof. Dr. Mautner (Prof. Dr. med. Victor-Felix Mautner, Kopf und Neurozentrum, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Neurofibromatose-Ambulanz, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistr. 52, 20246 Hamburg), rekrutiert. Im Rahmen regelmäßiger Vorsorgeuntersuchungen in der Neurofibromatose-Sprechstunde in Hamburg wurden die Probanden nach vorheriger ausführlicher telefonischer oder persönlicher Aufklärung über die Inhalte und Ziele der Studie und nach deren schriftlich dokumentiertem Einverständnis zur Teilnahme in der Radiologie am UKE vorstellig.

#### **3.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

Die teilnehmenden Probanden mussten an einer klinisch oder molekulargenetisch gesicherten Neurofibromatose Typ 1 leiden (vgl. Diagnosekriterien 2.1.2) und mindestens einen peripheren Nervenscheidentumor aufweisen. Von der Studie ausgeschlossen wurden Probanden mit den folgenden, grundsätzlich für eine MRT-

Untersuchung bestehenden Kontraindikationen: Zustand nach Schrittmacher- oder Defibrillator-Implantation, große ferromagnetische Clips oder intrakranielle Clips, Cochlea-Implantat, eisenhaltige Tätowierungen, Klaustrophobie. Des Weiteren musste die Fähigkeit zur Einverständniserklärung gegeben sein, ebenfalls wurden keine sedierungspflichtigen Kinder oder schwangere Probandinnen in die Studie aufgenommen.

Um die diagnostischen Möglichkeiten der diffusionsgewichteten Bildgebung in der Früherkennung von MPNSTs untersuchen zu können, wurden folgende Probandengruppen definiert:

1) Probanden mit bekannten, gutartigen Tumoren:

Anhand von bildmorphologischen Kriterien, erhoben aus bereits bestehenden Voraufnahmen, und des klinischen und oder bildgebenden Verlaufs der Probanden konnte der überwiegende Anteil der Läsionen als benigne eingestuft werden. Da diese im Regelfall keiner operativen Abklärung bedürfen, wurde in den meisten Fällen auf eine histologische Sicherung verzichtet. In Einzelfällen (beispielsweise aus ästhetischen Gründen, Schmerzen, subjektive Beeinträchtigung des Patienten im Alltag) wurde klinisch die Indikation für eine operative Resektion gestellt, sodass dann entsprechend histologische Befunde erhoben werden konnten. Bei nicht vorhandenen Voraufnahmen konnten einige Läsionen durch ein klinisches und radiologisches Follow-up von mindestens zwölf Monaten nach der studienbedingten MRT-Untersuchung retrospektiv auch als benigne klassifiziert werden.

2) Probanden mit malignitätssuspekten Tumoren:

Diese Probanden wurden entweder durch malignitätssuspekte klinische Veränderungen in der Sprechstunde vorstellig oder im Rahmen der regelmäßig durchgeführten anatomischen MRT-Verlaufskontrollen durch großenprogrediente oder morphologisch suspekte Läsionen auffällig, so dass eine weitere Abklärung mittels einer F<sup>18</sup>-FDG PET/CT in der Abteilung für Nuklearmedizin am UKE klinisch indiziert war. In Abhängigkeit des Befundes wurden diese Probanden operiert oder einer Follow-up Untersuchung zugeführt.

### **3.2.2 Erhebung der bestehenden radiologischen Befunde und des bisherigen klinischen Verlaufs**

Im Rahmen der Studie wurden verschiedene weitere Befunde eingesehen:

- Vorhandene MRT-Aufnahmen: Aus bestehenden Voraufnahmen wurde ersehen, ob der Proband für die Studie in Frage kommt und für die Studie relevante Tumore aufweist. Hierbei wurde der Zeitraum ermittelt, über den die Läsionen schon bekannt und größenkonstant waren. Sie wurden später mit den folgenden Aufnahmen im Follow-up verglichen und entsprechend klassifiziert.
- Patientenakten: Aus den Patientenakten wurden Informationen über die klinischen Veränderungen in der näheren Vergangenheit entnommen.
- PET/CT-Untersuchungen: Im Rahmen der weiteren Abklärung malignitätsverdächtiger Befunde erfolgte eine klinisch indizierte Ganzkörper <sup>18</sup>F-FDG PET/CT.

### **3.3 Studienprotokoll**

Nach vorausgehender Aufklärung über die Risiken einer MRT-Untersuchung und besonderer Aufklärung über die Studie wurden die Probanden im MRT untersucht. Je nach Lokalisation der ausgewählten Läsionen wurde eine ggf. notwendige Atemtriggerung verwendet. Hierbei erfolgen die Messungen bei Läsionen, welche von einer großen Atemverschieblichkeit betroffen sind, nur am Ende der Expiration. Bewegungsbedingte Artefakte werden so vermieden. Konsekutiv verlängerte sich die Scanzeit um ca. 20 Minuten. Bei Läsionen im Kopf-Hals-Bereich sowie an den Extremitäten war keine Atemtriggerung nötig.

Folgende Sequenzen waren im Untersuchungsprotokoll enthalten (Tabelle 1):

Sequenz	TR (ms)	TE (ms)	FOV	Matrix	Voxel (mm)	FA (°)	S	SA (mm)	NSA	Zeit (min.)
<b>T2 TSE coronal</b>	1250	80	300 x 422	216 x 263	0,8 x 0,8 x 4	90	48	0.4	1	2:24
<b>DWI</b>	2415	65	270 x 270	124 x 118	1,5 x 1,5 x 3	90	27	0	2	7:30
<b>T2 TSE SPAIR</b>	4195	80	270 x 270	244 x 215	0,7 x 0,7 x 3	90	27	0	1	3:34
<b>T1 3D GRE</b>	6	2.6	270 x 270	244 x 239	0,7 x 0,7 x 3	15	40	0	1	1:27
<b>T2 mDixon</b>	3.5	TE1: 1.2 TE2: 2.2	270 x 270	168 x 168	0,8 x 0,8 x 1,6	10	75	0	1	00:11

**Tabelle 1: MRT – Untersuchungsprotokoll**

TR: Repetitionszeit; TE: Echozeit; FOV: Blickfeld; FA: Flipwinkel; S: Schichtanzahl; SA: Schichtabstand; NSA: Anzahl der Aquisitionen; Zeit: Scannzeit ohne Atemtriggerung

Die einzelnen Sequenzen wurden folgendermaßen verwendet: In den T2-gewichteten Aufnahmen wurden die Läsionen für die Auswertung ausgesucht und vermessen. Die DWI wurde zur Berechnung der Perfusionsanalyse und der ADC-Werte herangezogen. In der T1-Sequenz wurden Informationen über die Homogenität der Tumore gewonnen. Die T2-Dixon-Sequenz war beispielsweise zur Beurteilung einer möglichen Infiltration, eines peritumoralen Ödems oder einer Heterogenität der Tumore hilfreich.

Die Dauer der Untersuchung lag im Durchschnitt bei 45 Minuten inklusive Lagerung.

### 3.4 Auswertung der Daten

Für die Bearbeitung und Auswertung der gewonnenen Aufnahmen wurde die Software ImageJ (Rasband, 1997-2016) eingesetzt unter Verwendung des hauseigenen Plug-Ins qMapIt, entwickelt und bereitgestellt von Dipl. Phys. Michael Kaul (Zentrum für Radiologie und Endoskopie, Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistr. 52, 20246 Hamburg).

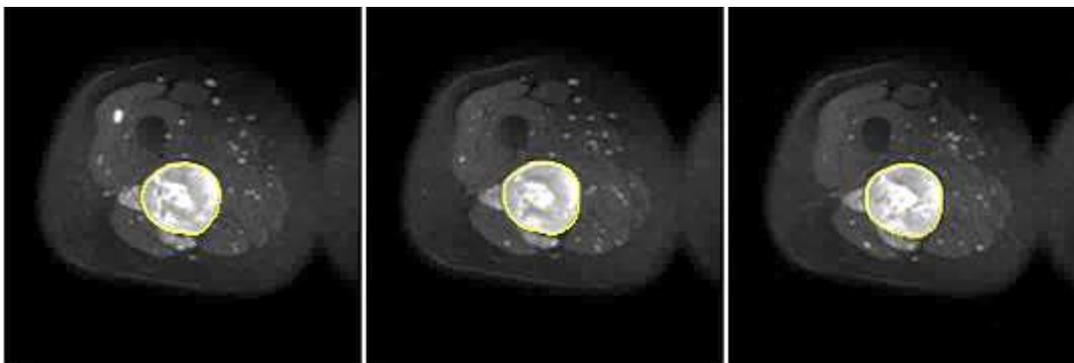
### 3.4.1 Wahl der zu vermessenden Läsionen

Die für die Auswertung herangezogenen Läsionen mussten einen Minstdurchmesser von 2 cm im größten Diameter aufweisen. So waren sie gut messbar und enthielten auch nach dem Abziehen eines Randbereichs von 3 mm (vgl. 3.4.2) noch ausreichend auswertbare Pixel. Pro Proband wurden bis zu sieben Läsionen ausgewählt, welche in den Aufnahmen gut abgrenzbar und durch keinerlei Artefakte überlagert waren.

### 3.4.2 Auswahl der Schichten und Zeichnung der ROIs

Für die Auswertung der einzelnen Läsionen wurde folgende Strategie verfolgt:

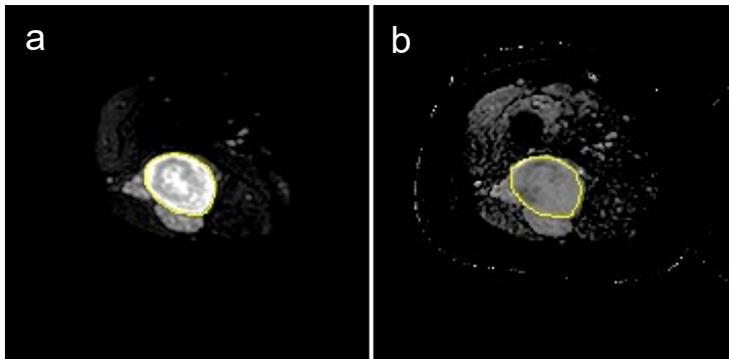
**Dreischichtmethode:** Wie in Abbildung 2 dargestellt wurden von jeder Läsion die drei Schichten ausgewählt, in welchen der Tumor die größten Ausdehnungen aufwies. So konnte eine **große Tumorfläche** mit vielen Pixeln ausgewertet werden. Dann wurde die region of interest (ROI) gezeichnet, wie in der folgenden Abbildung 2 gezeigt:



**Abbildung 2:** Dreischichtmethode am Beispiel eines Tumors einer 49-jährigen Probandin am rechten Oberschenkel. Die ROIs sind in einem  $b = 50 \text{ s/mm}^2$  - Bild eingezeichnet.

**Dunkelschichtmethode:** Dargestellt in Abbildung 3. Hierfür wurde von jeder Läsion diejenige Schicht ausgewählt, die optisch in der ADC-Parameterkarte den größten Anteil an niedrigen ADC-Werten enthielt, also eine besonders niedrige Signalintensität aufwies. Dabei konnte diese Schicht auch in der Dreischichtmethode enthalten sein. Da ein niedriger ADC-Wert ein Korrelat für eine verringerte Diffusion durch kompakten Gewebeaufbau ist, soll diese Methode der Auswertung das visuell am ehesten maligne erscheinende Gewebe untersuchen. Im Gegensatz zur Dreischichtmethode ging es

bei dieser Strategie darum, eine zeitsparende, alltagstaugliche Auswertungsstrategie zu testen.



**Abbildung 3: Dunkelschichtmethode. Auf beiden Bildern ist dieselbe ROI eingezeichnet. a)  $b = 50 \text{ s/mm}^2$ , b) ADC – Karte.**

Insgesamt wurden also für jede Läsion drei oder vier Schichten für die Messungen verwendet. Die ROIs wurden nun manuell so gezeichnet, dass sie den Tumor in den ausgewählten Schichten vollständig einschlossen. Die ROIs wurden dabei auf dem  $b = 50 \text{ s/mm}^2$  – Bild eingezeichnet und diese vier ROIs als RoiSet abgespeichert.

Die Ergebnisse der ADC-Wert-Bestimmung beider Methoden (Dreischichtmethode und Dunkelschichtmethode) wurden verglichen. Ziel war es, eine möglichst schnell durchführbare, reproduzierbare und aussagekräftige Messmethode (Dunkelschichtmethode) im Vergleich mit einer aufwändigeren und detaillierteren Methode (Dreischichtmethode) zu testen und die Ergebnisse miteinander zu vergleichen. Für beide Methoden wurden Zusammenhänge zwischen den gemessenen ADC-Werten und der Tumorentität untersucht. Im Rahmen der Ermittlung der Perfusion wurden die ROIs der Dreischichtmethode angewandt und untersucht.

Jede ROI wurde nun mittels ImageJ in zwei weitere ROIs unterteilt, wie in Abbildung 4 zu sehen ist: die originale ROI wurde an jedem Punkt um drei Millimeter ins Tumorrinnere verschoben, sodass man nun je eine ROI für das Tumorrinnere ( $\text{ROI}_{\text{Mitte}}$ ) und für den Tumorrand ( $\text{ROI}_{\text{Rand}}$ ) erhält. Somit wurde sichergestellt, dass die Messergebnisse bei der Auswertung der  $\text{ROI}_{\text{Mitte}}$  kein umliegendes Gewebe miteinschlossen und so die Messungen verfälscht wurden.

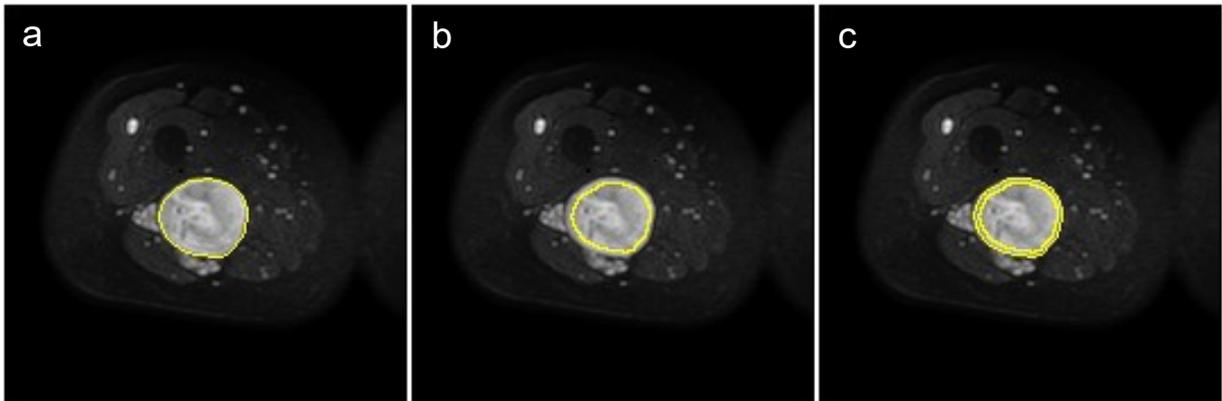


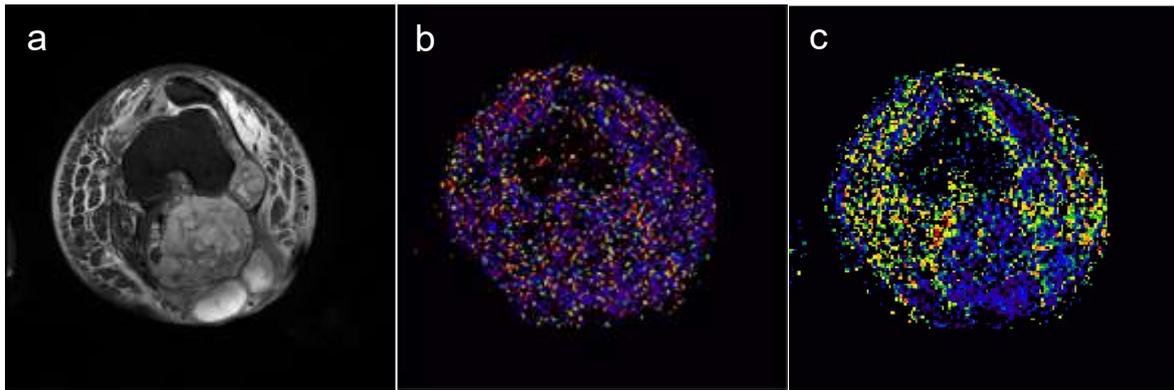
Abbildung 4: a) originale ROI, b) Nach Abzug eines Randes von 3mm erhält man die  $ROI_{\text{Mitte}}$ , c)  $ROI_{\text{Rand}}$  beinhaltet nur den Randbereich mit einer Breite von 3mm.

### 3.4.3 Ermittlung der Perfusion im Randbereich und Tumorerinneren mittels IVIM

Zur Ermittlung des Anteils der Perfusion der Tumore wurde ebenso das Programm ImageJ verwendet. Mit Hilfe der Software qMapit wurden IVIM-Parameterkarten für die Perfusionsfraktion  $f$  („full-fitting“), der Pseudodiffusionskoeffizient  $D^*$ , der Diffusionskoeffizient  $D$ , und die asymptotisch berechnete Perfusionsfraktion („asymptotic-fitting“) berechnet. Dabei stellt der  $D$ -Wert den um die Perfusion bereinigten ADC dar. Für die Berechnung der Perfusionsfraktion  $f$  wurden zwei verschiedene Methoden angewendet:

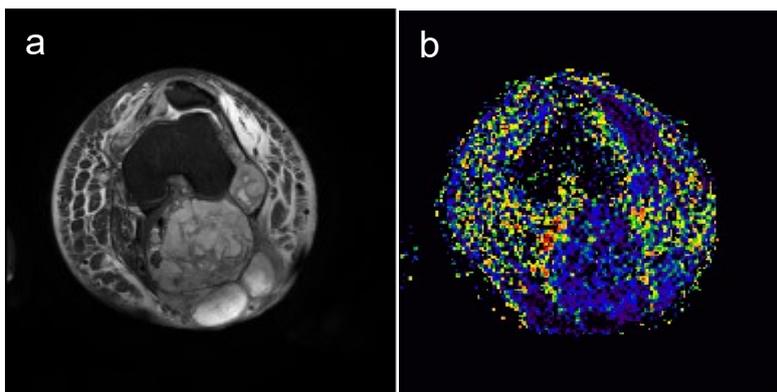
#### 3.4.3.1 „Full-fitting“-Methode zur Berechnung der Perfusionsfraktion

Die „full-fitting“-Methode zur Berechnung der Perfusionsfraktion ist abhängig von dem Pseudodiffusionskoeffizienten  $D^*$ , welcher einen hohen Standardfehler aufweisen kann.  $D^*$  weist eine hohe Varianz von Schicht zu Schicht auf, weswegen auch die daraus errechneten Perfusionswerte  $f$  stark schwanken. Um die Stabilität der Berechnung zu verbessern, wurde in den zuvor abgespeicherten ROIs aller Läsionen der Pseudodiffusionskoeffizient  $D^*$  bestimmt (s. Abbildung 5, b), daraus ein Mittelwert errechnet und im Weiteren zur Berechnung der Perfusionsfraktion als Konstante zugrunde gelegt.



**Abbildung 5:** a) axiale T2-Sequenz, b) D\*-Parameterkarte, c) Perfusionskarte bei nicht fixiertem D\*.

Mit dem fixierten Wert D\* wurden für alle Probanden neue Perfusions-Parameterkarten erstellt (Abbildung 6):



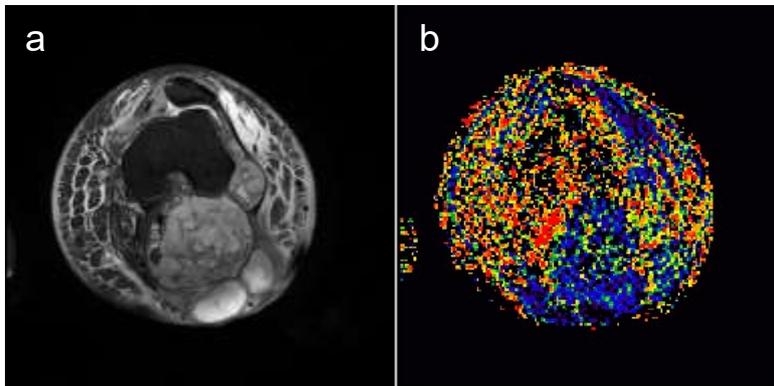
**Abbildung 6:** a) axiale T2-Sequenz, b) Perfusions-Parameterkarte auf Basis von einem fixierten D\*.

In die auf diesem Weg erstellten Perfusionskarten wurden nun die abgespeicherten RoiSets übertragen und die Perfusionsfraktion im Tumorrinneren und am Tumorrund separat gemessen. Die Ergebnisse dieser Methode zur Berechnung der Perfusionsfraktion soll mit dem Verfahren der asymptotischen Berechnung verglichen werden.

### **3.4.3.2 Asymptotische Berechnung der Perfusionsfraktion $f$ („asymptotic fitting“)**

Die Methode der asymptotischen Berechnung der Perfusionsfraktion bietet einen wichtigen Vorteil: Sie ist nicht von D\* abhängig und wird somit nicht von dessen hohem

Standardfehler beeinflusst. In folgender Abbildung 7 ist beispielhaft eine solche Perfusionskarte dargestellt:



**Abbildung 7: a) axiale T2-Sequenz, b) Perfusions-Parameterkarte auf Basis der asymptotischen Berechnung.**

In die auf diesem Weg erstellten Perfusionskarten wurden nun die abgespeicherten RoiSets der Dreischichtmethode übertragen und die Perfusionsfraktion im Tumorrinneren gemessen. Ziel ist hierbei, herauszufinden, ob sich die asymptotische Berechnung der Perfusionsfraktion signifikant von der konventionellen Bestimmung („full-fitting“-Methode) unterscheidet. Bezüglich der Unterschiede zwischen Rand- und innerem Tumorbereich zwecks Unterscheidung BPNST/MPNST ergibt sich eine weitere spezifische Fragestellung für zukünftige Arbeiten. Wie unter Kapitel 4.3.4 genannt, wird im Folgenden allein der Vergleich der Methoden vollzogen.

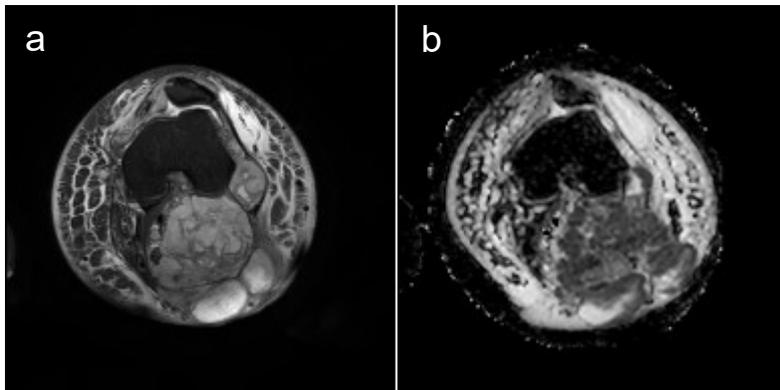
### **3.4.3.3 Ermittlung des Diffusionskoeffizienten D**

Der Diffusionskoeffizient D stellt den um Perfusionseffekte bereinigten ADC-Wert dar und wird, wie die Perfusionsfraktion, mittels IVIM berechnet. Auf den entsprechenden Parameterkarten werden die vorab festgelegten ROIs (für das Tumorrinnere) angewendet und der Diffusionskoeffizient ermittelt.

### **3.4.4 Ermittlung der ADC-Werte**

Zur Berechnung der ADC-Maps mittels qMapit wurden alle gemessenen b-Werte ( $b = 0, 10, 20, 30, 50, 70, 100, 300, 400, 600, 800 \text{ s/mm}^2$ ) miteingeschlossen. In

folgender Abbildung 8 ist beispielhaft eine ADC-Map im Vergleich zu einer konventionellen axialen T2-Sequenz dargestellt:

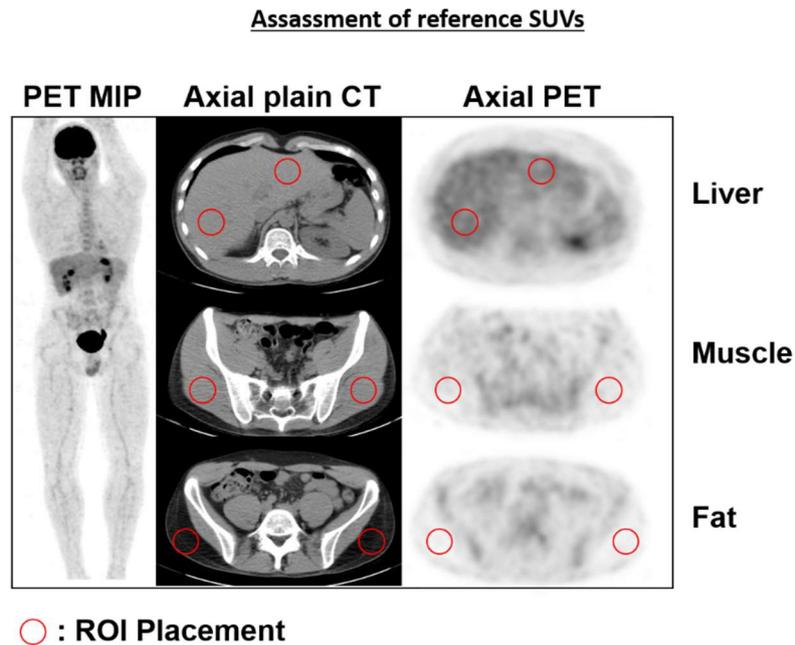


**Abbildung 8: a) axiale T2-Sequenz, b) dazu gehörige ADC-Map.**

Wiederum wurden die abgespeicherten ROI<sub>Mitte</sub> auf diese berechneten ADC-Maps angewendet und die ADC-Werte der Tumore unter Ausschluss des Randes mit einer Breite von 3 mm ermittelt.

### **3.4.5 Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen der ADC-Messung und PET-Befunden**

Im Falle einer weiteren Abklärung eines malignomverdächtigen Befundes mittels einer PET wurden hier die SUV-Werte (standardized uptake value) der im MRT untersuchten Läsionen erhoben. Um interindividuelle Unterschiede der Traceraufnahme auszugleichen, wurde bei jedem Proband die TLR (tumour-to-liver-ratio) errechnet: Hierfür wurde aus den gemessenen SUV-Werten des Tumors und dem Mittelwert zweier in der Leber gemessenen SUV-Werte (linker und rechter Leberlappen) ein Verhältnis gebildet. In einer früheren Studie von Salamon et al. zeigte die Leber die besten Ergebnisse als Referenzgewebe, sodass diese Methode in dieser Studie angewendet wurde. Die Setzung der ROIs in der Leber wurde wie in Abbildung 9 dargestellt vollzogen. Es erfolgte eine statistische Auswertung eines möglichen Zusammenhangs zwischen ADC - ( $ADC_{\text{mean}}$  aus der Dunkelschichtmethode) und TLR-Werten. Hierfür wurden alle Läsionen eingeschlossen, von denen eine aktuelle PET-Untersuchung vorlag.



**Abbildung 9: Setzung der ROIs am Beispiel von Leber-, Muskel- und Fettgewebe (Salamon et al., 2014)**

### 3.4.6 Auswertung der Tumore unter bildmorphologischen Gesichtspunkten

Die Läsionen wurden in den aufgenommenen Sequenzen auf folgende bildmorphologische Kennzeichen untersucht:

- 1) Tumorgroße [mm]
- 2) Irreguläre Tumorform
- 3) Unscharfe Randbegrenzung
- 4) Intratumorale Lobulierung
- 5) Intratumorale Heterogenität (T1)
- 6) Intratumorale zystische Veränderungen
- 7) Peritumorales Ödem
- 8) Target sign

Das Vorhandensein der einzelnen Merkmale wurde für die Gruppen MPNST und BPNST ermittelt und der prozentuale Anteil der betroffenen Läsionen von allen Läsionen der entsprechenden Gruppe berechnet.

### 3.5 Statistik

Bei der Auswertung der erhobenen Daten kamen folgende statistische Tests zur Anwendung:

Der **Wilcoxon – Test** eignet sich, wenn zwei Stichproben zu untersuchen sind, die verbunden, aber nicht normalverteilt sind. Als Rangsummentest ist er ein nicht-parametrischer Test, es werden nicht die Originalwerte zur Berechnung herangezogen, sondern deren Differenzen. (Anwendungsbeispiel: Vergleich der Perfusionsfraktion der MPNSTs am Tumorrand mit der der Tumormitte).

Der **Mann-Whitney-U-Test** ist ebenfalls ein nicht-parametrischer Test. Er eignet sich für die Untersuchung von zwei unverbunden Stichproben, die nicht normalverteilt sind. Auch in diesem Test werden Rangzahlen vergeben und nicht mit den Originalwerten gerechnet. Vorteilhaft an diesem Test ist die Tatsache, dass die Stichproben nicht die gleiche Anzahl an Elementen enthalten müssen. (Anwendungsbeispiel: Vergleich der Perfusionsfraktion am Tumorrand zwischen MPNSTs und BPNSTs).

Die **Bland-Altman-Analyse** ist ein Verfahren, welches zwei unterschiedliche Messmethoden miteinander vergleichen kann. Hierbei wird der Mittelwert der Differenzen der Messergebnis-Paare gebildet und Grenzen festgelegt, innerhalb derer 95 % der Differenzen der Messergebnisse zu erwarten wären. Sie werden üblicherweise folgendermaßen festgelegt: die obere Grenze ergibt sich aus dem Mittelwert + 1,96 x Standardabweichung, die untere Grenze aus dem Mittelwert – 1,96 x Standardabweichung (Grouven et al., 2007). Bei einer Abweichung von mehr als 5 % der Punkte sind die Messmethoden statistisch verschieden, die Abweichungen der Messergebnisse sind also nicht zufällig bedingt bzw. die Methoden messen nicht das gleiche Ergebnis.

In der **ROC-Analyse** wird ein Schwellenwert bestimmt, der mit möglichst hoher Spezifität und Sensitivität zwei Gruppen voneinander unterscheiden soll. Die „area under the curve“ ist dabei idealerweise 1 bzw. 100 % (im Falle einer 100-prozentigen Trennschärfe). Je nach Voraussetzungen wählt man im Zweifelsfall eine höhere *Sensitivität* (Krankheit mit schweren Folgen, erfolgsversprechende Therapie vorhanden, falsch-positive Befunde bringen vertretbaren Aufwand und keine allzu große Belastung mit sich) oder eine höhere *Spezifität* (keine erfolgsversprechende oder nur stark nebenwirkungsreiche Therapie vorhanden, unverhältnismäßig hohe

Belastung für Patient und Gesundheitssystem, Nachfolgeuntersuchung mit erheblichen Risiken oder psychischen Belastungen für den Patienten verbunden). In diesem Verfahren wird ebenso die Likelihood-Ratio ermittelt, welche ebenso die Güte eines diagnostischen Tests beschreibt. Ein positiver Likelihood-Quotient ist die Wahrscheinlichkeit, dass eine kranke Person einen positiven Befund erhält, dividiert durch die Wahrscheinlichkeit, dass sich dieser Befund bei einer gesunden Person ergibt. Je größer der positive Wert und je kleiner der negative, desto besser ist der Test. Nimmt eine Likelihood-ratio einen Wert nahe eins an, bedeutet dies, dass der Test unbrauchbar ist (Weiß, 2005).

Bei der Korrelationsanalyse wird der **Korrelationskoeffizient  $r$  nach Pearson** berechnet. Er stellt ein Maß für die Quantifizierung eines linearen Zusammenhangs dar und liegt immer im Rahmen von -1 bis 1, wobei ein positives Vorzeichen für einen gleichsinnigen, ein negatives Vorzeichen für einen gegensinnigen Zusammenhang spricht. Je näher er sich der 1 bzw. der -1 annähert, desto stärker der Zusammenhang. Die Korrelation nach Pearson setzt voraus, dass beide Merkmale quantitativ, voneinander unabhängig und der Zusammenhang annähernd linear sind.

(Weiß, 2005)

Wir benutzten zur statistischen Auswertung GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., Version 6) und wählten ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$ .

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Zusammensetzung der Probandengruppe

Insgesamt wurden im Rahmen der Studie 32 Probanden im medianen Alter von 34,7 Jahren (Range: 16 – 54), davon 16 weiblich und 16 männlich, untersucht. Zwei Läsionen von verschiedenen Probanden schlossen wir von der Auswertung aus, weil weder Voraufnahmen oder histologische Befunde vorhanden noch ein Follow-up möglich war und somit keine abschließende Einteilung in BPNSTs oder MPNSTs vorgenommen werden konnte. Weiterhin wurden vier Läsionen vier verschiedener Probanden von der Bewertung ausgeschlossen, die histologisch als atypische Neurofibrome klassifiziert wurden und daher weder zur Gruppe der BPNSTs noch zur Gruppe der MPNSTs dazuzuzählen waren. Von den verbleibenden 26 Probanden hatten 7 Personen mindestens ein MPNST, von den anderen 19 Probanden wurden zwischen einem und fünf BPNSTs für die Auswertung gemäß den in Material und Methoden definierten Kriterien ausgewählt. Bei zwei der sieben Probanden mit MPNSTs wurden zusätzlich noch zwei bzw. drei PNFs ausgewertet.

Für die Auswertung wurden 61 Läsionen von 26 Probanden (Durchschnittsalter: 33,41 Jahre, Range 16 – 54 Jahre) ausgewählt. 13 Probanden davon waren weiblich, 13 Probanden männlich. Die Läsionen maßen im längsten Diameter durchschnittlich 43 mm (Range: 20 – 290 mm). Von den 61 Läsionen waren 11 maligne (MPNST) und 50 benigne (BPNST). Bei 16 der 50 benignen Läsionen lag ein histologischer Befund eines BPNST vor, die verbleibenden 34 Läsionen konnten nach klinischem und radiologischem Follow-up von mindestens 12 Monaten als benigne eingestuft werden. Zusätzlich zeigten sich in diesen Fällen die Tumore im Mittel 83,6 Monate retrospektiv größenkonstant (Range: 19 – 170 Monate). Von den elf MPNSTs lag bei sechs Läsionen ein histologischer Nachweis vor, die verbleibenden fünf Läsionen waren im klinischen und radiologischen Follow-up sowie dem Outcome eindeutig MPNSTs.

### 4.2 Erhebung weiterer radiologischer Befunde

#### 4.2.1 Auflistung der PET/CT-Befunde

In folgender Tabelle 2 sind alle erhobenen Daten der Probanden aufgeführt, welche zusätzlich zur studienbedingten DWI auch eine Untersuchung im PET erhalten haben.

Pat-ID	Geschlecht (m/w)	Alter [a]	Läsions-Nr.	Entität	Leber-SUV	Größe [cm]	SUV max	SUV mean	TLR			
1	w	35	1	MPNST	1,9	4,65	5,7	3,3	3			
			2	PNF		4,7				5,7	3,7	3
			3	PNF		3,4				6	3,4	3,12
3	m	30	6	PNF	2,05	2,60	1,6	1,4	0,78			
			7	PNF		2,40				2	1,8	0,98
4	w	27	8	PNF	2,1	3,3	4,7	3	2,24			
			9	PNF		3,6				3,6	2,4	1,71
			10	PNF		4,4				3,9	1,9	1,86
			11	PNF		7				2	1,8	0,95
			12	PNF		10,5				2,2	1,7	1,05
5	w	54	13	PNF	2,00	3,9	2,4	2	1,2			
			14	PNF		3,1				2,1	1,6	1,05
			15	PNF		2,2				1,5	1,2	0,75
			16	PNF		3,8				4,7	2,9	2,35
			17	NF		2,8				3,1	1,7	1,55
7	w	39	19	PNF	1,75	4,6	2	1,6	1,14			
			20	PNF		4,1				1,7	1,3	0,97
			21	PNF		5				2,7	2,2	1,54
			22	PNF		2,1				1,7	1,3	0,97
			23	NF		3,9				1	0,6	0,57
8	m	44	24	MPNST	2,20	1,6	9,7	6,9	4,41			
			25	MPNST		1,7				10	5,4	4,55
12	m	38	35	NF	1,65	2,3	1,1	0,9	0,67			
			36	NF		2				1	0,8	0,61
15	m	45	40	PNF	2,15	2	1,6	1	0,74			
18	w	23	46	NF	2,15	3,00	3	2,1	1,4			
25	m	30	59	PNF	1,75	1,7	1	0,8	0,57			
			60	PNF		1,3				0,8	0,7	0,46
27	m	49	62	MPNST	2,20	4,5	10	4,2	4,55			
			63	PNF		4,3				7,5	3,9	3,41
			64	PNF		5				5,9	3,3	2,68
			67	PNF		1,9				0,8	0,6	0,36
28	w	47	68	MPNST	2,50	29,00	23,3	16,5	9,32			
			69	MPNST		4,7				18,6	14	7,44
29	w	34	72	MPNST	1,9	12	5,6	3,3	2,95			
32	m	29	77	MPNST	1,8	3,1	2,6	1,7	1,44			

**Tabelle 2: Übersicht der erhobenen Befunde der im PET untersuchten Läsionen. PET = positron emission tomography, SUV = standard uptake volume, TLR = tumor-to-liver-ratio.**

Insgesamt erhielten 14 Probanden im Rahmen der klinischen Routine ein PET/CT, davon waren sieben Probanden weiblich, sieben männlich. Der zeitliche Abstand zwischen der studienbedingten MRT-Untersuchung und der PET-Untersuchung lag im Mittel bei 7,1 Tagen (Range: 0 – 51 Tage), in sechs Fällen fanden die Untersuchungen am gleichen Tag statt. So konnte in 36 studienrelevanten Läsionen die Aufnahme des Tracers als Abbild der Stoffwechselaktivität gemessen und die Parameter  $SUV_{max} / SUV_{mean}$  sowie die tumor-to-liver-ratio (TLR) bestimmt werden. Von diesen 36 Läsionen waren acht Läsionen MPNSTs. Von den übrigen waren 23 Läsionen histologisch, klinisch bzw. bildmorphologisch der Gruppe der plexiformen Neurofibrome (PNF) zugeordnet, 5 Läsionen der Gruppe der kutanen Neurofibrome. Bei vier Tumoren, die nicht als MPNST klassifiziert waren, lag die TLR bei Werten  $> 2,6$ , wobei alle diese Läsionen bei Probanden mit einem zeitgleich bestehenden MPNST auftraten.

#### 4.2.2 Erhebung des bisherigen Verlaufs der benignen Läsionen in Voraufnahmen

In folgender Tabelle 3 sind die als gutartig eingestuft Läsionen (PNFs und NFs) aufgeführt:

Pat-ID	Geschlecht	Alter	Läsion Ges.	Histologie	In Voraufnahmen bek. [Monate]
1	w	35	2	PNF	
			3	PNF	
3	m	30	6		PNF, 30
			7		PNF, 30
4	w	27	8	PNF	
			9	PNF	
			10	PNF	
			11	PNF	
			12	PNF	
5	w	54	13		PNF, 123
			14		PNF, 123
			15		PNF, 123
			16		PNF, 123
7	w	39	17		NF, 123
			19		PNF, 13
			20		PNF, 13

			21		PNF, 13
			22		PNF, 13
			23		NF, 13
10	w	54	29		NF, 95
			30		NF, 95
11	w	18	31		NF, 170
			32		NF, 170
			33		NF, 170
			34		NF, 170
12	m	38	35		NF, 41
			36		NF, 41
13	m	20	38		NF, 84
15	m	45	40	PNF	
16	m	16	41		PNF, 120
			42		PNF, 120
			43		PNF, 120
17	m	23	44	PNF	
			45	PNF	
18	w	23	46	NF	
19	w	32	47		NF, 79
20	m	26	48		PNF, 19
21	w	37	49		PNF, 64
			50		PNF, 64
			51		PNF, 64
			52		PNF, 64
			53		PNF, 64
22	m	17	54		PNF, 86
24	m	31	56		PNF, 102
			57		PNF, 102
25	m	30	59	PNF	
			60	PNF	
			63	PNF	
			64	PNF	
			67	PNF	

**Tabelle 3: Einteilung der benignen Tumore in PNF und NF, Diagnosestellung durch histologische Bestimmung oder klinisch-radiologische Kriterien**

Von den 50 benignen Läsionen lag bei 16 ein histologischer Befund eines plexiformen Neurofibroms vor, eine Läsion war als Neurofibrom histologisch gesichert. Die verbleibenden 34 Läsionen wurden durch Sichtung der bereits vorhandenen Voraufnahmen sowie einem radiologischen und klinischen Follow-up von mindestens

12 Monaten als benigne eingestuft und anhand der charakteristischen bildmorphologischen Eigenschaften in 22 PNFs und in 12 NFs unterschieden (Derlin et al., 2013).

### 4.3 Ergebnis IVIM

#### 4.3.1 Pseudodiffusionskoeffizient $D^*$

Die über alle Läsionen mit den entsprechenden ROI-Sets angewandte Berechnung des Pseudodiffusionskoeffizienten  $D^*$  ergab einen Mittelwert von  $20287,46 \mu\text{m}^2/\text{ms}$ . Um die Stabilität der Bestimmung von  $f$  und  $D$  zu gewährleisten, wurde  $D^*$  auf  $20287,46 \mu\text{m}^2/\text{ms}$  fixiert und für die folgenden Berechnungen der Parameterkarten mittels IVIM zugrunde gelegt.

Die mittels IVIM errechneten Parameterkarten ergaben nach Anwendung der vorher festgelegten ROI-Sets folgende Ergebnisse:

#### 4.3.2 Vergleich der Perfusionsfraktion am Tumorrand und im Tumorinneren („full-fitting“ - Methode)

Dieser Abschnitt behandelt die Perfusionsfraktion innerhalb der beiden Gruppen (MPNST und BPNST). Hier wird jeweils der Tumorrand mit dem Tumorinneren verglichen, wie in Abbildung 10 dargestellt:

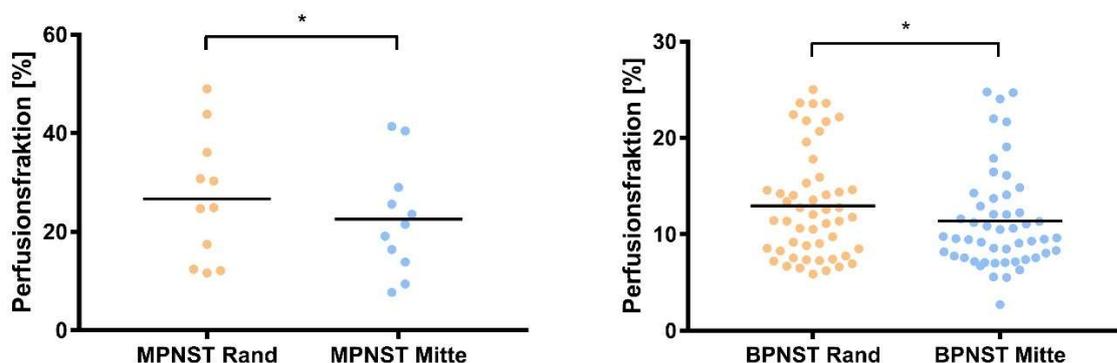


Abbildung 10: Links: Perfusion MPNST. Rechts: Perfusion BPNST. Y-Achse: Prozentuale Perfusionsfraktion. Jeder Punkt repräsentiert eine Läsion, der Balken entspricht der mittleren Perfusionsfraktion.

Bei den **MPNSTs** lag der mittlere Wert der Randperfusion bei 26,68 % (Konfidenzintervall: 18,06 % – 35,3 %), in der Tumormitte bei 22,56 % (Konfidenzintervall: 15,06 % – 30,06 %). Die Perfusion im Tumorrand unterscheidet sich signifikant von der im Tumorrinneren bei einem  $p < 0,05$  (Wilcoxon-Test).

Bei den **BPNSTs** lag der mittlere Wert der Randperfusion bei 12,95 % (Konfidenzintervall: 11,39 % – 14,52 %), in der Tumormitte bei 11,38 % (Konfidenzintervall: 9,922 % – 12,84 %). Die Perfusion im Tumorrand unterscheidet sich auch hier signifikant von der im Tumorrinneren bei einem  $p < 0,0001$  (Wilcoxon-Test).

#### 4.3.3 Vergleich der Perfusion von MPNSTs und BPNSTs („full-fitting“-Methode)

Im Folgenden werden die Unterschiede in der Perfusion der beiden Tumorentitäten in den verschiedenen Tumorearealen untersucht, wie in Abbildung 11 dargestellt:

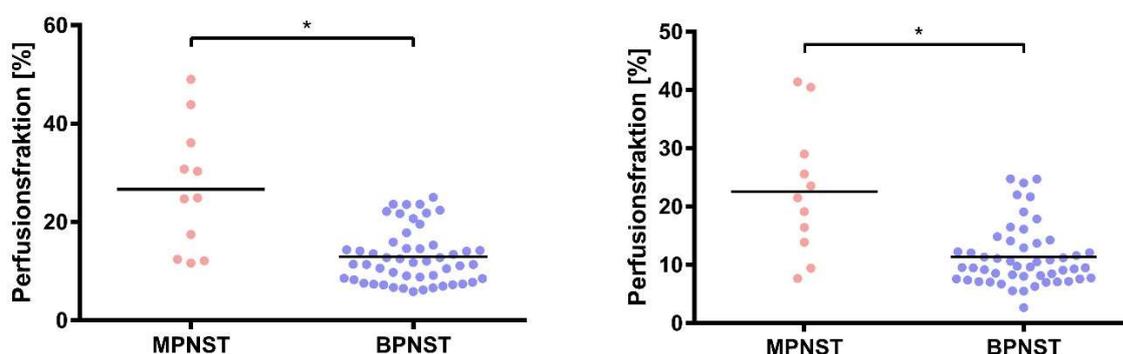


Abbildung 11: Links: Perfusion des Randbereichs. Rechts: Perfusion der Tumormitte. Y-Achse: Prozentuale Perfusionsfraktion. Jeder Punkt repräsentiert eine Läsion, der Balken entspricht der mittleren Perfusionsfraktion.

Im Randbereich lag der mittlere Wert des Perfusionsanteils bei den MPNSTs bei 26,68 % (Konfidenzintervall: 18,06 % – 35,3 %), bei den BPNSTs bei 12,95 % (Konfidenzintervall: 11,39 % – 14,52 %). Die Perfusionsfraktionen des Randbereichs der Tumore unterscheiden sich zwischen den beiden Tumorentitäten signifikant ( $p = 0,0002$ , Mann-Whitney-Test).

Im Tumorrinneren lag der mittlere Wert des Perfusionsanteils bei den MPNSTs bei 22,56 % (Konfidenzintervall: 15,06 % – 30,06 %), bei den BPNSTs bei 11,38 %

(Konfidenzintervall: 9,92 % – 12,84 %). Die Perfusionsfraktionen im Tumorrinneren unterscheiden sich zwischen den beiden Tumorentitäten signifikant ( $p = 0,0005$ , Mann-Whitney-Test).

#### 4.3.4 Vergleich der „full-fitting“-Methode und der „asymptotic-fitting“-Methode

Im Folgenden werden die beiden Methoden zur Bestimmung der Perfusionsfraktion (jeweils 3 Schichten, nur Tumorrinneres) gegenübergestellt: Trägt man die Ergebnisse beider Messmethoden gegeneinander auf, erhält man, wie in Abbildung 12 dargestellt, folgende Punktwolke und Regressionsgerade:

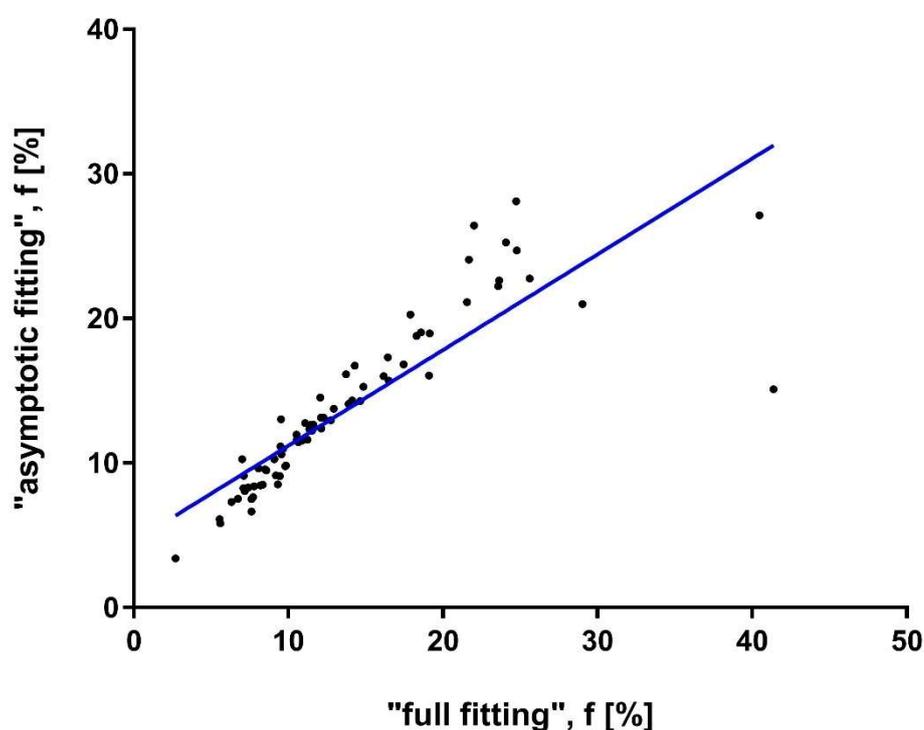


Abbildung 12: Mittleren Perfusionswerte beider Methoden mit Regressionsgerade (blau).

Die Berechnung der statistischen Korrelation der beiden Messmethoden nach Pearson ergibt mit  $r = 0,86$  eine hohe Korrelation (Konfidenzintervall: 0,78 – 0,91). Die Korrelation ist bei  $p < 0,0001$  signifikant mit einem  $R^2$  von 0,74.

Da die Beobachtungseinheiten in diesem Falle nicht unabhängig voneinander sind (Weiß, 2005), wurde zusätzlich eine Bland-Altman-Analyse durchgeführt. Diese ist in Abbildung 13 dargestellt.

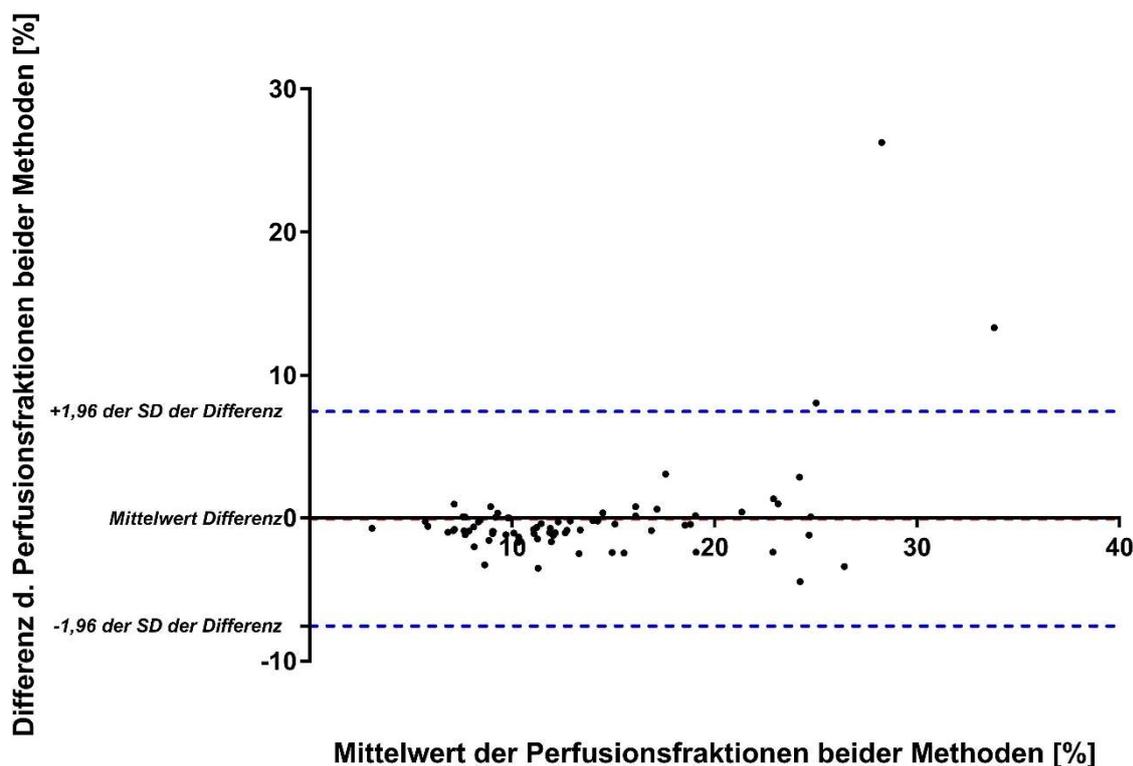


Abbildung 13: Bland-Altman-Analyse zum Vergleich der verschiedenen Methoden: Die Konfidenzgrenzen sind hier als zur x-Achse parallele Geraden eingezeichnet.

In diesem Falle befinden sich die Differenzen von lediglich 3 der insgesamt 75 Messergebnis-Paare außerhalb der „Übereinstimmungsgrenzen“, somit ist mit einer Quote von 96% nach Bland und Altman eine statistische Übereinstimmung der Messmethoden gegeben.

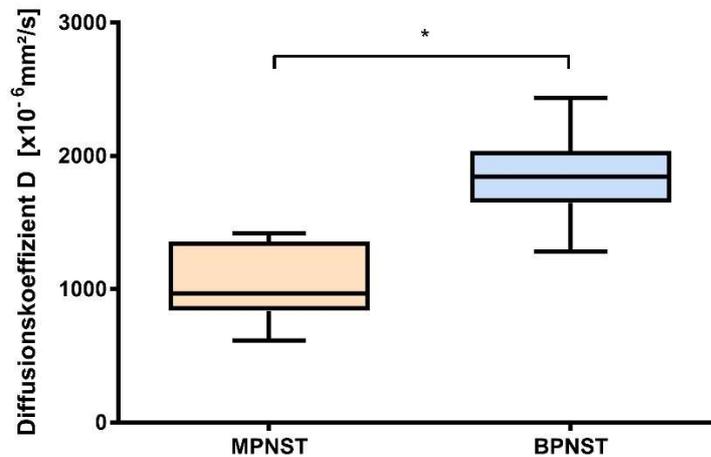
Bei der **„full-fitting“ - Methode** lag der minimale Wert der Perfusionsfraktion  $f$  bei 2,7 %, der maximale Wert bei 41,38 %. Der mittlere Wert aller gemessenen Perfusionswerte lag bei  $13,39 \% \pm 7,35 \%$ .

Bei der **„asymptotic-fitting“ - Methode** lag der minimale Wert der Perfusionsfraktion  $f$  bei 3,42 %, der maximale Wert bei 28,11 %. Der mittlere Wert aller gemessener Perfusionswerte lag bei  $13,46 \% \pm 5,66 \%$ .

#### 4.3.5 Diffusionskoeffizient D

Im folgenden Diagramm in Abbildung 14 ist der Diffusionskoeffizient, nach Tumorentität sortiert, dargestellt. Die T-Balken stehen hierbei für den minimalen und

den maximalen Wert, die Box umfasst die D-Werte der 25. bis zur 75. Perzentile und der mittlere Balken entspricht dem medianen D-Wert:



**Abbildung 14: Vergleich des Diffusionskoeffizienten D im Tumorinneren bei MPNST und BPNST.**

Es ergaben sich folgende Ergebnisse: der Diffusionskoeffizient der malignen Läsionen lag im Bereich von  $614,4 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$  –  $1417 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ , die der benignen Läsionen im Bereich von  $1284 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$  –  $2433 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ . Der mittlere D-Wert lag in der Gruppe der malignen Läsionen bei  $1040 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s} \pm 279,9 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ , in der Gruppe der benignen Läsionen bei  $1849 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s} \pm 278,8 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ . Der mittlere Diffusionskoeffizient der MPNSTs unterschied sich signifikant von dem der BPNSTs ( $p < 0,0001$ , Mann-Whitney-U Test).

#### 4.3.6 ROC-Analyse bezüglich des Diffusionskoeffizienten

Für die Bestimmung eines Grenzwertes des Diffusionskoeffizienten, bei dessen Überschreitung von einem MPNST auszugehen ist, wurde eine ROC-Analyse durchgeführt. Diese ist in Abbildung 15 dargestellt.

Es konnte  $D = 1414 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$  als Schwellenwert ermittelt werden, niedrigere Werte sprechen dabei für Malignität. Für diesen Wert lag die Sensitivität bei 92,16 % und die Spezifität bei 90,91 %, die Likelihood-ratio lag in diesem Fall bei 10,14. Die Area under the curve (AUC) liegt bei 0,9822 bei  $p < 0,0001$  (Konfidenzintervall: 0,9556 – 1,009).

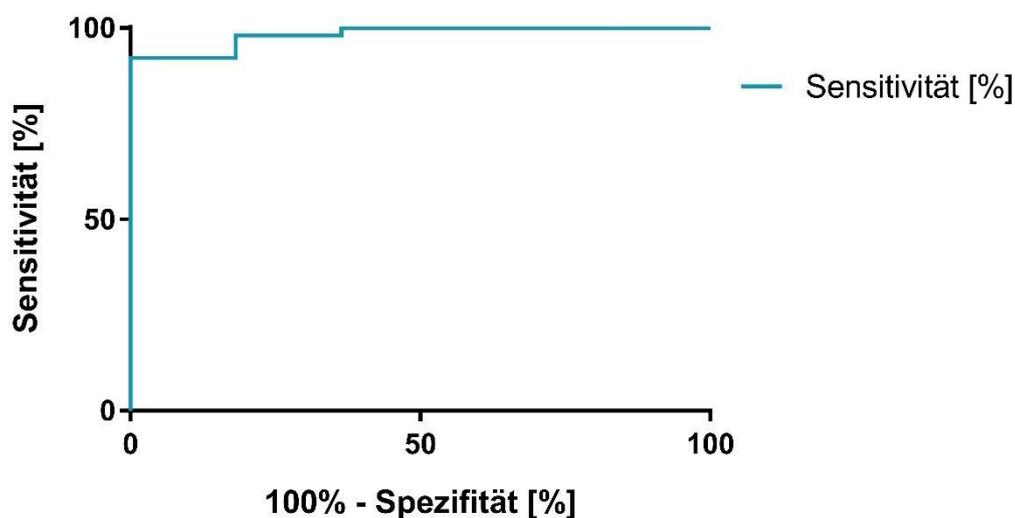


Abbildung 15: Roc – Analyse des Diffusionskoeffizienten.

Die Trennschärfe der Bestimmung des D-Wertes lag also bei 98,2 %.

#### 4.4 ADC-Werte der verschiedenen Tumorentitäten

##### 4.4.1 Ergebnisse der Dreischichtmethode und der Dunkelschichtmethode

Beide Methoden wurden auf die 11 malignen und 50 benignen Läsionen angewandt.

In der **Dreischichtmethode** lagen die ADC-Werte der malignen Läsionen im Bereich von  $861$  und  $1766 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ , die der benignen Läsionen im Bereich von  $1544$  bis  $2753 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ . Der mittlere ADC - Wert lag in der Gruppe der malignen Läsionen bei  $1249 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s} \pm 254,5 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ , in der Gruppe der benignen Läsionen bei  $2093 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s} \pm 292,3 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ . Die mittleren ADC-Werte der MPNSTs unterschieden sich signifikant von denen der BPNSTs ( $p < 0,0001$ , Mann-Whitney-U-Test).

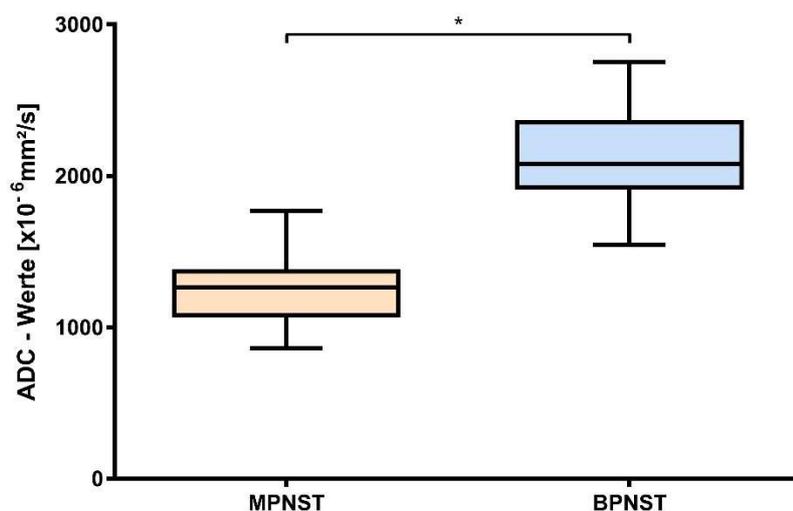
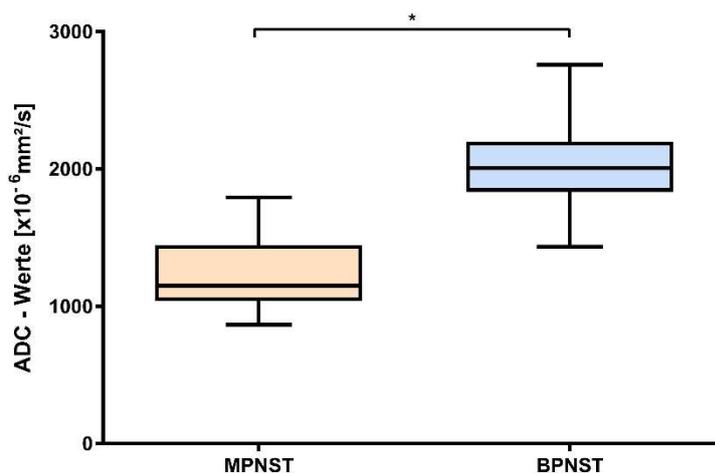


Abbildung 16: Vergleich der beiden Tumorentitäten bezüglich der ADC-Werte in der Dreischichtmethode.

In dieser Abbildung 16 sind die ADC-Werte der Läsionen beider Tumorentitäten in der Dreischichtmethode gegenübergestellt. Die T-Balken entsprechen dabei dem minimalen/maximalen gemessenen Wert, in der Box sind alle Werte zwischen der 25. und der 75. Perzentile enthalten und der mittlere Balken entspricht dem medianen Wert.

In der **Dunkelschichtmethode** lagen die ADC-Werte der malignen Läsionen im Bereich von 866,2 und 1792 x 10<sup>-6</sup> m<sup>2</sup>/s, die der benignen Läsionen im Bereich von 1433 bis 2759 x 10<sup>-6</sup> m<sup>2</sup>/s. Der mittlere ADC - Wert lag in der Gruppe der malignen Läsionen bei **1217 x 10<sup>-6</sup> mm<sup>2</sup>/s ± 271,2 x 10<sup>-6</sup> mm<sup>2</sup>/s**, in der Gruppe der benignen Läsionen bei **2015 x 10<sup>-6</sup> mm<sup>2</sup>/s ± 294,5 x 10<sup>-6</sup> mm<sup>2</sup>/s**. Auch hier unterschied sich der mittlere ADC-Wert der MPNSTs signifikant von dem der BPNSTs ( $p < 0,0001$ , Mann-Whitney-Test).



**Abbildung 17: Vergleich der beiden Tumorentitäten bezüglich der ADC-Werte in der Dunkelschichtmethode.**

In dieser Abbildung 17 sind die Ergebnisse der Läsionen beider Tumorentitäten in der Dunkelschichtmethode gegenübergestellt. Die T-Balken entsprechen dabei dem minimalen/maximalen gemessenen Wert, in der Box sind alle Werte zwischen der 25. und der 75. Perzentile enthalten und der mittlere Balken entspricht dem medianen Wert.

#### 4.4.2 ROC-Analyse

Für die Bestimmung eines Grenzwertes der ADC-Mittelwerte, bei dessen Überschreitung von einem MPNST auszugehen ist, wurden sowohl für die Dreischichtmethode, als auch für die Dunkelschichtmethode ROC-Analysen durchgeführt. Diese ist in Abbildung 18 dargestellt.

##### Dreischichtmethode:

In der Dreischichtmethode konnte der  $ADC_{\text{mean}}$  - Wert  $1573 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$  als Schwellenwert ermittelt werden, niedrigere Werte sprechen dabei für Malignität. Für diesen Wert lag die Sensitivität bei 98,04 % und Spezifität bei 90,91 % bei einer Likelihood-ratio von 10,78. Die AUC liegt in diesem Fall bei 0,9857 (Konfidenzintervall: 0,9563 bis 1,015,  $p < 0,0001$ ).

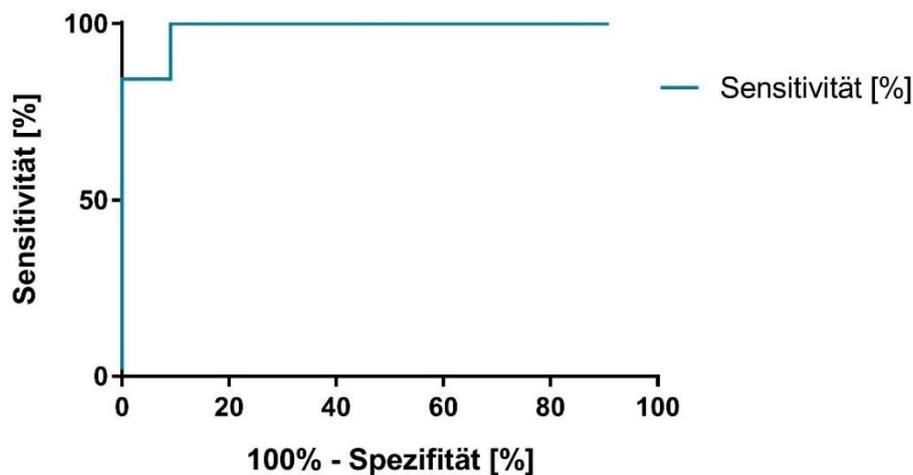


Abbildung 18: ROC-Kurve des ADC-Wertes in der Dreischichtmethode.

Die Trennschärfe zwischen BPNSTs und MPNSTs liegt hier bei ~ 100 %.

### Dunkelschichtmethode:

Die ROC-Kurve der Dunkelschichtmethode ist in Abbildung 19 dargestellt. In der Dunkelschichtmethode konnte der  $ADC_{\text{mean}}$ -Wert  $1497 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$  als Schwellenwert ermittelt werden, niedrigere Werte sprechen dabei für Malignität. Für diesen Wert lag die Sensitivität bei 98,04 % und Spezifität bei 90,91 % bei einer Likelihood-ratio von 10,78. Die AUC liegt in diesem Fall bei 0,975 (Konfidenzintervall: 0,9317 bis 1,018,  $p < 0,0001$ ).

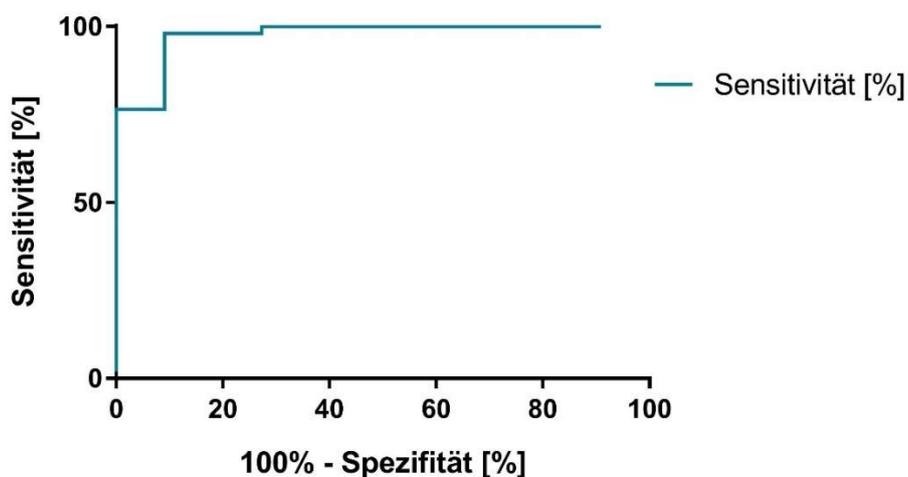


Abbildung 19: ROC-Kurve des ADC-Wertes in der Dunkelschichtmethode.

Auch bei der Dunkelschichtmethode liegt die Trennschärfe also bei ~ 100 %.

### 4.4.3 Messmethoden im Vergleich

Die ADC-Werte unterscheiden sich nur bei wenigen Läsionen deutlich. Trägt man die Ergebnisse der beiden Messmethoden gegeneinander auf, erhält man die in Abbildung 20 dargestellte folgende Punktwolke und Regressionsgerade:

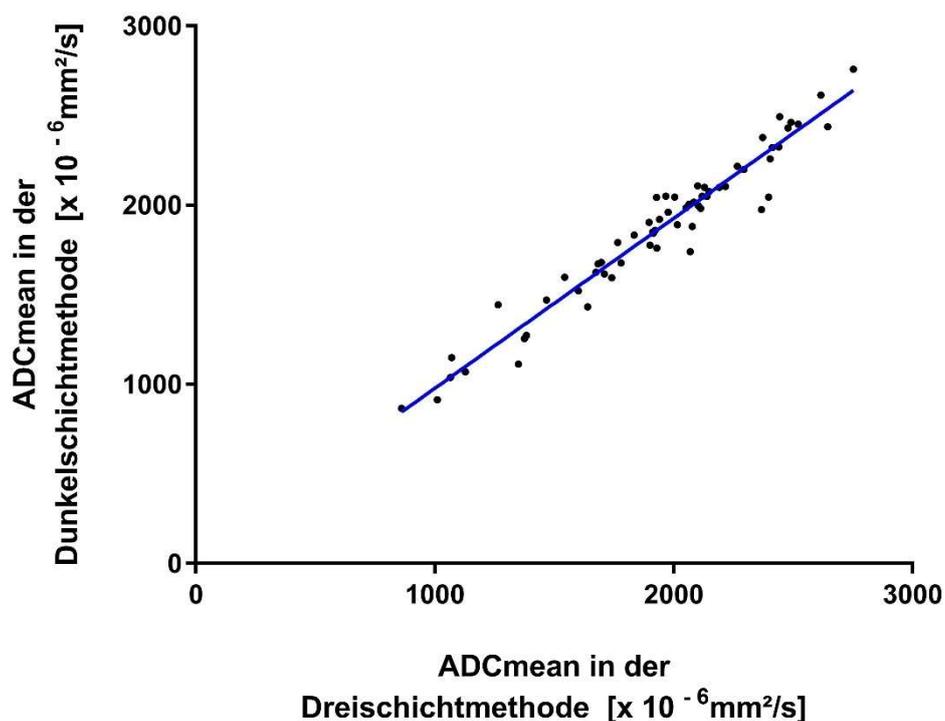


Abbildung 20: Mittlere ADC-Werte beider Methoden mit Regressionsgerade (blau).

Die Berechnung der statistischen Korrelation der beiden Messmethoden nach Pearson ergibt mit einem  $r = 0,9718$  eine starke Korrelation (Konfidenzintervall 0,955 – 0,9822). Die Korrelation ist bei  $p < 0,0001$  signifikant mit einem  $R^2$  von 0,9444. Da die Beobachtungseinheiten in diesem Falle nicht unabhängig voneinander sind (Weiß, 2005), wurde zusätzlich eine Bland-Altman-Analyse (s. Abbildung 21) durchgeführt.

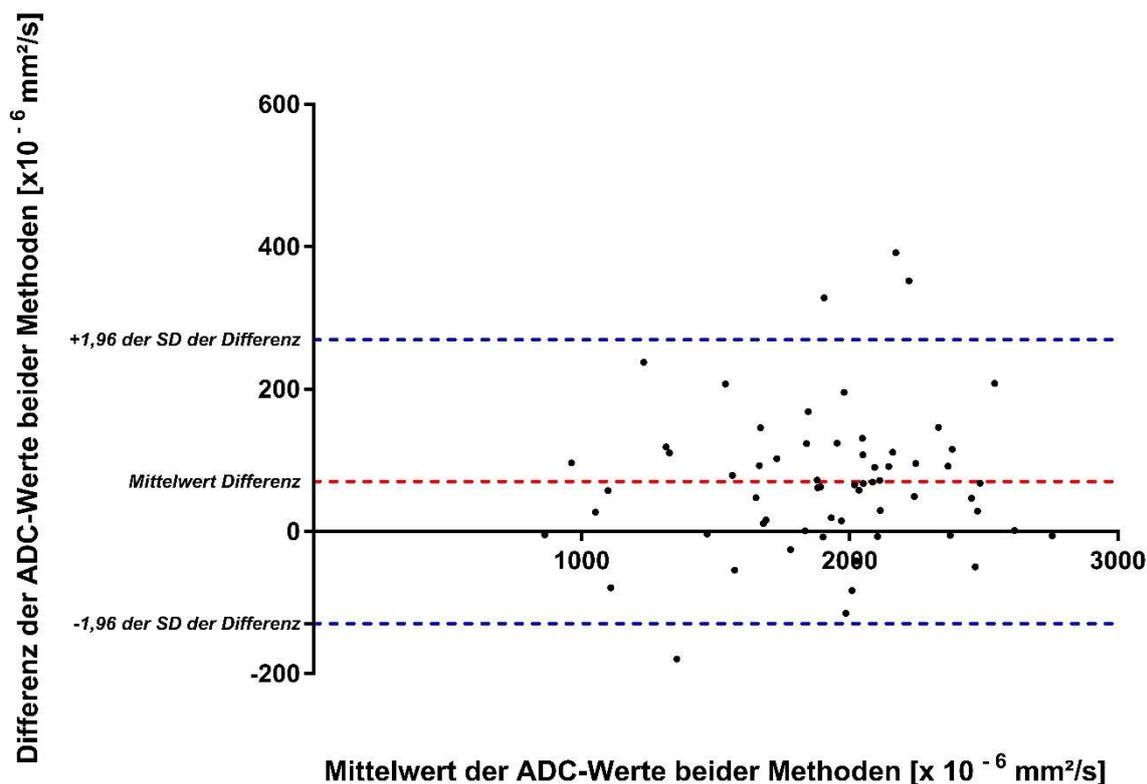


Abbildung 21: Bland-Altman-Analyse beider Methoden zur Bestimmung der ADC-Werte: Die Konfidenzgrenzen sind hier als zur x-Achse parallele Geraden eingezeichnet.

In diesem Falle befinden sich die Differenzen von 4 der insgesamt 75 Messergebnis-Paare außerhalb „Übereinstimmungsgrenzen“, somit ist mit einer Quote von 94,67 % nach Bland und Altman keine statistische Übereinstimmung der Messmethoden gegeben.

In der **Dreischichtmethode** lag der minimale Wert bei  $861,3 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ , der maximale Wert bei  $2753 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ . Der mittlere Wert aller gemessenen ADC – Werte lag bei  $1912 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s} \pm 415,2 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ .

In der **Dunkelschichtmethode** lag der minimale Wert bei  $866,2 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ , der maximale Wert bei  $2759 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ . Der mittlere Wert aller gemessener ADC – Werte lag bei  $1840 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s} \pm 404,9 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ .

#### 4.4.4 Korrelation zwischen ADC-Messung und PET-Befunden

Zur Beurteilung einer Korrelation zwischen den Ergebnissen der ADC-Messung (Dunkelschichtmethode) und der TLR-Messung wurden alle Läsionen eingeschlossen, von denen zusätzlich zur DWI eine PET durchgeführt wurde. In dieser Stichprobe waren 36 Läsionen (sowohl BPNSTs als auch MPNSTs) enthalten.

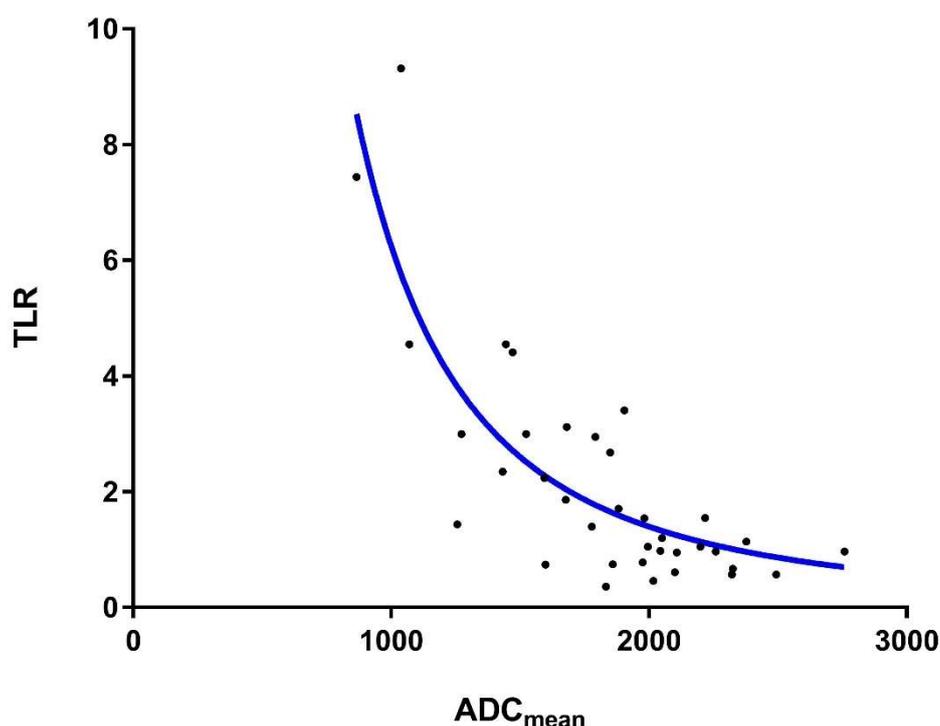
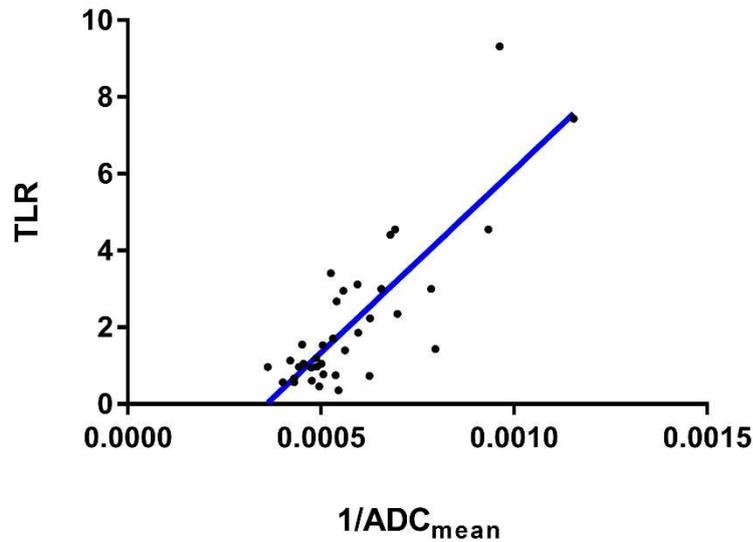


Abbildung 22: TLR-Werte aufgetragen über den  $ADC_{\text{mean}}$ -Werten mit einer Ausgleichsline (blau)

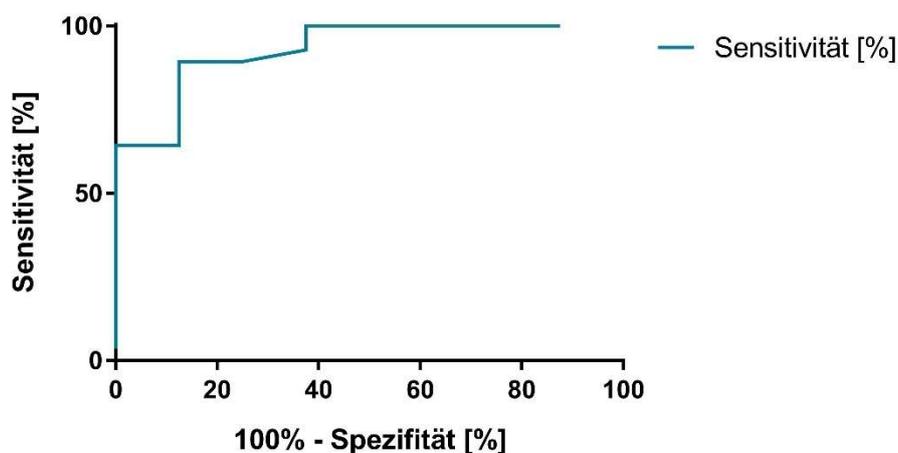
Da das Vorliegen einer Malignität eher bei steigenden TLR-Werten, aber bei sinkenden  $ADC_{\text{mean}}$  besteht, ist ein in etwa reziproker Zusammenhang wahrscheinlich. Dies bestätigt sich durch den Verlauf der Ausgleichsline in Abbildung 22.

Ermittelt man entsprechend den Pearson'schen Korrelationskoeffizienten für die TLR-Werte zum Kehrwert der  $ADC_{\text{mean}}$ -Werte, erhält man  $r = 0,83$ ,  $p < 0,0001$ . Dieser Zusammenhang ist in Abbildung 23 dargestellt. Der Achsenabschnitt auf der X-Achse lässt sich damit erklären, dass  $ADC_{\text{mean}}$ -Werte über  $3000 \times 10^{-6} \text{ m}^2/\text{s}$  in biologischem Gewebe nicht möglich sind.



**Abbildung 23:** Korrelation zwischen der TLR und dem Kehrwert von  $ADC_{\text{mean}}$  mit Regressionsgerade (blau).

In der Gruppe der MPNSTs lag der Mittelwert der TLR bei 4,71 (Konfidenzintervall: 2,58 – 6,84), in der Gruppe der BPNSTs bei 1,38 (Konfidenzintervall 1,05 – 1,72). Die höchste TLR eines BPNST lag bei 3,4, die niedrigste TLR eines MPNST lag bei 1,4. In einer ROC-Analyse (s. Abbildung 24) konnte eine TLR von 2,8 als Schwellenwert ermittelt werden, höhere Werte sprechen dabei für Malignität. Für diesen Wert lag die Sensitivität bei 89,29 % und Spezifität bei 87,5 % bei einer Likelihood ratio von 7,14. Die AUC liegt in diesem Fall bei 0,9308 (Konfidenzintervall: 0,8363 bis 1,025,  $p < 0,001$ ).



**Abbildung 24:** ROC-Analyse zur Differenzierung von MPNST und BPNST mittels der TLR.

Die Trennschärfe dieser Methode zur Unterscheidung von MPNST und BPNST lag also bei 93,08 %.

#### 4.4.5 Zusammenfassende Tabelle der wichtigsten Ergebnisse

In folgender Tabelle 4 werden nun die wichtigsten Ergebnisse der einzelnen Differenzierungstechniken zwischen MPNST und BPNST zusammengefasst:

	Mittlerer Wert Tumormitte MPNST	Mittlerer Wert Tumormitte BPNST	Schwellenwert	Sens./Spez. [%]
Diffusionskoeffizient D	1040 ± 279,9	1849 ± 278,8	1414	92,16/90,91
ADC (Dreischichtmethode)	1249 ± 254,5	2093 ± 292,3	1573	98,04/90,91
ADC (Dunkelschichtmethode)	1217 ± 271,2	2015 ± 294,5	1497	98,04/90,91
TLR (PET)	4,71	1,38	2,8	89,29/87,5

Tabelle 4: ADC und D haben die Einheit [x 10<sup>-6</sup> mm<sup>2</sup>/s], die TLR ist dimensionslos.

#### 4.5 Morphologische Kriterien

Die bildmorphologischen Kennzeichen der Läsionen sind nach MPNST und BPNST gegliedert in Tabelle 5 aufgeführt:

	MPNST	BPNST
Tumorgroße [mm]	74,3 ± 79,8	36,7 ± 15,6
irreguläre Tumorform	45,5%	13,7%
unscharfe Randbegrenzung	45,5%	0%
intratumorale Lobulierung	27,3%	9,8%
intratumorale Heterogenität	90,9%	9,8%
intratumorale zystische Veränderungen	27,3%	0%
peritumorales Ödem	90,9%	1,9%
Target sign	0%	37,3%

Tabelle 5: Bildmorphologische Kennzeichen nach Tumorentität geordnet

Die beiden Gruppen unterscheiden sich folgendermaßen: MPNSTs waren zum Zeitpunkt der studienbedingten MRT-Untersuchung im Mittel mehr als doppelt so groß als BPNSTs und wiesen in fast allen Fällen eine intratumorale Heterogenität und ein

peritumorales Ödem auf, während dies bei den BPNST die Ausnahme ist. Mit weniger deutlichem Unterschied, aber noch wegweisend waren die Parameter irreguläre Tumorform und intratumorale Lobulierung. Diese traten etwas häufiger bei den MPNSTs als bei den BPNSTs auf. Bei keinem der benignen Tumore waren intratumorale zystische Veränderungen oder eine unscharfe Randbegrenzung nachzuweisen, auch wenn diese mit 27,3 % bzw. 45,5 % nicht vollständig charakteristisch für MPNSTs sind. Umgekehrt tritt das Target Zeichen bei keinem MPNST auf, wenn aber auch nur bei 37,3% der BPNSTs auf.

## **5 Diskussion**

### **5.1 Einleitung**

Ziel dieser Studie war es, die diffusionsgewichtete Bildgebung als diagnostisches Mittel zur Differenzierung zwischen gut- und bösartigen peripheren Nervenscheidentumoren bei Patienten mit Neurofibromatose Typ I zu testen. Dabei lag der Fokus einerseits auf der Untersuchung der Perfusion der Tumore, hauptsächlich jedoch auf der Auswertung der Nutzbarkeit der ADC-Messung zur Identifizierung von MPNSTs. Bei einer guten Sensitivität und Spezifität der ADC-Messung könnten MPNSTs früher und sicherer diagnostiziert werden, um so unnötige PET-Untersuchung mit hoher Strahlenbelastung sowie unnötige operative Eingriffe häufiger zu vermeiden.

### **5.2 Diskussion der durchgeführten Methodik**

In diese Studie wurden alle Tumore mit einem Mindestdurchmesser von 2 cm, unabhängig von ihrer Lokalisation eingeschlossen. Kleinere Läsionen wurden aufgrund der geringen Pixelanzahl nicht berücksichtigt. Um eine Vergleichbarkeit der Daten zu gewährleisten, wurde immer mit derselben Mehrkanal-Bodyarray-Spule und den gleichen Sequenzparametern gearbeitet. Dieser Umstand kann zu einer Qualitätseinbuße der morphologischen Sequenzen bei einigen Läsionen geführt haben, für die die gewählte Oberflächenspule nicht optimal passend war.

Tumore im Kopf-/Halsbereich sowie an den Extremitäten erlaubten im Vergleich zu tief im Abdomen gelegenen oder thorakalen Läsionen aufgrund des geringeren Einflusses der atembedingten Verschiebung eine bessere Bildqualität und dadurch als Konsequenz auch eine exaktere Berechnung der ADC-Werte. Alle verwendeten Bilddaten wiesen jedoch eine hinreichende Qualität auf. Bei größeren Fallzahlen würde sich hier jedoch eine weitere Studie anbieten, für welche nur Tumore aus einer definierten Körperregion die Grundlage einer Auswertung bilden, um die Vergleichbarkeit der Daten weiter zu optimieren.

Grundlegend für die Auswertung der Daten ist die Zeichnung der ROIs. Hier wurde, im Vergleich zu anderen Studien, ein besonderes Procedere gewählt, welches in dieser Form nach unserem Wissensstand erstmalig durchgeführt wurde. Es gibt bislang kein

standardisiertes Verfahren zur Zeichnung der ROIs. In unserer Studie wurde besonders darauf geachtet, den Randbereich der Tumore auszuschließen. Dadurch sollte verhindert werden, nicht-tumoröse umliegende Gewebe in die Auswertung mit einzubeziehen. Daher wurden die ROIs manuell an der sichtbaren Tumorgrenze eingezeichnet und hiernach mittels ImageJ der Randbereich mit 3 mm Dicke abgezogen. Betreffend die Zeichnung der ROIs wurde so anwenderabhängigen Unterschieden vorgebeugt. Dieses Verfahren macht für die alltägliche Anwendung eine spezielle Software notwendig. Als nachteilig könnte außerdem angesehen werden, dass mit dieser Methode nicht speziell darauf geachtet wurde, nekrotische sowie zystische Areale auszuschließen, welche als typische Bestandteile von MPNSTs maßgeblich den ADC-Wert beeinflussen. Ob dies wiederum für die Differenzierung zwischen MPNSTs und BPNSTs vor- oder nachteilig ist, könnte eine sinnvolle Fragestellung für weitere Untersuchungen sein.

Besonders im Hinblick auf die spätere klinische Umsetzung der Ergebnisse dieser Studie wurden zwei verschiedene Methoden zur Bestimmung der ADC-Werte durchgeführt und die Ergebnisse gegenübergestellt: Die Drei- und die Dunkelschichtmethode. Während in der Dreischichtmethode die zu vermessende Läsion in den drei Schichten mit der maximalen Tumorausdehnung analysiert wird, wird in der Dunkelschichtmethode die nach subjektivem Empfinden relevanteste Schicht vermessen. Letzteres ist im klinischen Alltag zeiteffizient durchführbar. Eine Pearson Korrelation der jeweils gefundenen ADC-Werte ergab eine starke Korrelation, während die nachfolgend durchgeführte Bland-Altman-Analyse knapp keine Übereinstimmung zeigte. Von 75 Läsionen lagen vier nicht innerhalb der Übereinstimmungsgrenzen, es wurde somit nur eine Übereinstimmungsquote von 94.67 % erreicht. Laut dieser Analyse kommen die beiden Messmethoden also nicht zu dem gleichen Ergebnis. Hier hätte aber ein Wert weniger, welcher außerhalb der Übereinstimmungsgrenzen liegt, die Fehlerquote unter 5 % sinken lassen. Somit stellt hier unter Umständen die geringe Größe der Studienpopulation ein Problem dar. Eine rückwirkende Analyse der vier betreffenden Läsionen ergab, dass eine davon intrapulmonal gelegen hat. Die Verwendung der MRT und insbesondere der diffusionsgewichteten Bildgebung eignet sich aufgrund des hohen Luftanteils und der geringen Diffusion generell nur begrenzt für intrapulmonale Diagnostik. Möglicherweise liegt hier die Ursache für eine eventuelle Fehlberechnung der

ADC-Werte mit der daraus folgenden mangelnden Übereinstimmung in der Bland-Altman-Analyse. Wie aus den ROC-Analysen hervorgeht, erreichen die beiden Methoden die gleiche Sensitivität bei gleicher Spezifität. Somit sind sie, basierend auf den Daten dieser Studie, in ihrer Funktion zur Differenzierung zwischen MPNSTs und BPNSTs als gleichwertig anzusehen, die Dunkelschichtmethode ist in dieser Hinsicht nicht unterlegen und aufgrund der zeitsparenden Komponente vorzuziehen.

Bei den Untersuchungen der Perfusion wurde das IVIM-Modell angewandt. Hierbei kamen zwei mathematisch unterschiedliche Berechnungen zum Einsatz, einerseits die konventionelle („full fitting“), andererseits die asymptotische Berechnung von  $f$  („asymptotic fitting“), welche nicht durch Variablen (beispielsweise  $D^*$  sowie  $D$ ) störend beeinflusst wird. Der Vergleich beider Methoden ergab keinen Unterschied, nach der durchgeführten Bland-Altman-Analyse unterscheiden sich beide Methoden nicht.

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, ist die Wahl der  $b$ -Werte für die Berechnung der ADC-Werte, aber besonders auch für die Verwendung des IVIM-Modells relevant. Da hier besonders Daten bei einem  $b < 200 \text{ s/mm}^2$  eine große Rolle spielen (diese werden maßgeblich durch die Perfusion beeinflusst), schlossen wir zusätzlich zu den  $b$ -Werten 300, 400, 600 und  $800 \text{ s/mm}^2$  die  $b$ -Werte 0, 10, 20, 30, 50, 70, 100,  $\text{s/mm}^2$  mit ein. In anderen Studien, beispielsweise von Einarsdóttir et al., wurden nur zwei  $b$ -Werte (0,  $600 \text{ s/mm}^2$ ) herangezogen, um eine Erhöhung der ADC-Werte nach Radiotherapie bei Weichteiltumoren zu untersuchen (Einarsdottir et al., 2004). Dies ist mit einer deutlichen Verkürzung der Scandauer und somit für die Probanden mit kürzerer Untersuchungsdauer verbunden, geht aber konsekutiv bei einer geringeren Anzahl an Messdaten mit einer höheren Fehleranfälligkeit einher. Dieser Annahme zum Trotz konnte in einer Studie zum Einsatz der DWI in der Schlaganfalldiagnostik von Langner et al. gezeigt werden, dass sich die Ergebnisse der 2-Punkt-Methode (Einschluss von zwei  $b$ -Werten) und der 6-Punkt-Methode (Einschluss von sechs  $b$ -Werten zwischen  $b = 250 \text{ s/mm}^2$  und  $2000 \text{ s/mm}^2$ ) statistisch nicht voneinander unterscheiden. Dies mag möglicherweise an einer geringeren Anfälligkeit für Artefakte bei Untersuchungen des Gehirns liegen. Sie postulieren daher, im klinischen Alltag aufgrund der kürzeren Scandauer (49 Sekunden vs. 2:49 Minuten) die 2-Punkt-Methode zur schnelleren Schlaganfallsdiagnostik zu verwenden (Langner et al., 2010). Dieser Vergleich könnte auch für die hier verwendete Anwendung von großem Interesse sein. Um ergebnisoffen zu arbeiten, haben wir zunächst sehr viele  $b$ -Werte miteingeschlossen,

weitere Studien könnten diesem Vorgehen jedoch die Auswertung nur zweier b-Werte gegenüberstellen. Die Ergebnisse von Langner et al. in Verbindung mit unserer Studie bieten die Möglichkeit weiterer Untersuchungen zwecks der Vereinfachung bzw. Beschleunigung der Untersuchungen.

Nachteilig bei unserer Studie ist die Tatsache, dass nicht zu jedem Tumor ein histologischer Beweis seiner Entität vorliegt. Hiervon sind vor allem BPNSTs betroffen, welche aufgrund der in 3.2.1 genannten Aspekte als solche eingestuft wurden. Die Kriterien für die Klassifizierung der Tumore anhand der bildmorphologischen Erscheinung sowie Größenstabilität, Klinik und PET/CT-Untersuchungsergebnisse helfen bei der richtigen Zuordnung, können deren Richtigkeit aber nicht beweisen, sondern nur Hinweise auf die Dignität liefern. Jedoch zeigt die Erfahrung, dass die Summe dieser Parameter eine hohe Validität in Bezug auf die Einordnung in benigne oder maligne Tumoren gibt. Auch ein Follow up von mindestens 12 Monaten lässt retrospektiv eine nahezu hundertprozentige Zuordnung möglich werden, da im Falle einer Größenkonstanz der Tumore in der Routine-MRT-Untersuchung nach einem Jahr von Benignität der Läsionen auszugehen ist. So relativiert sich retrospektiv das Fehlen der Histologie durch das Vorhandensein eines langen Follow-up-Intervalls.

### **5.3 Interpretation der Ergebnisse**

Die Untersuchung der Perfusionsfraktion  $f$  ergab in unserer Studie Folgendes: Sowohl im Randbereich als auch im Tumorrinneren war der Perfusionsanteil bei den MPNSTs im Verhältnis zu den BPNSTs ca. doppelt so groß. Dies steht im Einklang mit der grundsätzlichen pathophysiologischen Erkenntnis, dass maligne Neoplasien gegenüber gesundem Gewebe in verstärktem Maße Angiogenese fördern (Sobocinska et al., 2016). So wird dem aufgrund des starken Wachstums erhöhten Stoffwechselbedarf durch erhöhte Blutzufuhr Folge geleistet. In unserer Studie allerdings fiel auf, dass bei zwei der elf MPNSTs die „full-fitting“-Methode deutlich höhere Werte für die Perfusion lieferte (im Vergleich zu den anderen MPNSTs um mindestens 100%). Dabei handelte es sich um intrapulmonale Läsionen des gleichen Patienten. Dies mag sich aufgrund der kleinen Fallzahl statistisch deutlich ausgewirkt haben.

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, ist die Perfusionsfraktion außerdem sehr von der Wahl der b-Werte abhängig. Pang et al. belegten dies durch ihre Studie, in der sie in vier unterschiedlichen Gruppen verschiedene Zusammensetzungen von b-Werten (zwischen  $b = 0$  und  $b = 750 \text{ s/mm}^2$ ) miteinander verglichen. Am Beispiel von Probanden mit Prostatakarzinom arbeiteten sie heraus, dass sich die Perfusionsfraktion des Tumorgewebes je nach Wahl der b-Werte deutlich oder auch gar nicht von gesundem Gewebe unterschied (Pang et al., 2013). Aufgrund dessen, dass auf diesem Feld die Grundlagen noch nicht hinreichend erforscht sind, lassen sich aus unseren Ergebnissen noch keine unmittelbaren Konsequenzen für den klinischen Alltag ableiten. Sie sind als weiterer Baustein in der Erforschung des IVIM-Modells anzusehen und weitere, größer angelegte Studien sind notwendig, welche für eine korrekte Bewertung der Ergebnisse des IVIM-Modells weitere Klarheiten schaffen. Hier wären beispielsweise Studien hilfreich, welche in der Wahl der b-Werte unterschiedliche Kombinationen miteinander vergleichen. Auch durch die Eingrenzung der zu untersuchenden Lokalisation auf ein Organ oder ein spezifisches Gewebe könnte spezifischere Ergebnisse liefern.

Unsere Studie zeigt hinsichtlich der Unterscheidung von MPNSTs und BPNSTs durch die ADC-Messung positive Ergebnisse. Sowohl in der Dreischicht- als auch in der Dunkelschichtmethode zeigt die ROC-Analyse eine hohe Sensitivität von 98,04 %. Bei einer solch hohen Sensitivität erwartet man auch das Auftreten falsch-positiver Befunde. Dies würde bezüglich der hier entwickelten Differenzierung zwischen MPNST und BPNST bedeuten, dass also ein benignes plexiformes Neurofibrom fälschlicherweise als MPNST gewertet wird. In Anbetracht der gleichzeitig beinahe ebenso hohen Spezifität (90,91%) und der schwerwiegenden Konsequenzen einer falsch-negativen Diagnose eines MPNSTs erscheint dieser Kompromiss aber angemessen. Außerdem liegt die Trennschärfe bei beiden Methoden bei mindestens 97,5 %. Als Cut-off-Wert konnten die Werte  $1573 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$  (Dreischichtmethode) bzw.  $1497 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$  (Dunkelschichtmethode) ermittelt werden.

Dieses Ergebnis deckt sich mit der Fallvorstellung von Niwa et al., welche bei einer 24-jährigen Patientin mit mehreren retroperitonealen PNFs sowie einem postoperativ gesichertem MPNST folgende Werte ermittelten: der ADC-Wert des MPNST lag bei ca.  $1200 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$  und somit signifikant niedriger als bei umliegenden benignen

Anteilen (ca.  $2000 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) (Niwa et al., 2008). Auf der Basis dieses singulären Falles schätzen Niwa et al. den Cut-off-Wert bei etwa  $1600 - 1700 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ .

Auch in anderen, vergleichbaren Anwendungsgebieten hat sich die ADC-Messung bereits bewährt: In einer Studie von Filipe et al. mit 93 eingeschlossenen Patienten mit fokalen Leberläsionen unterschiedlicher Dignität lagen die ADC-Werte bösartiger Läsionen signifikant niedriger als bei benignen Läsionen. Als Cut-off-Wert wurde hier  $1430 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$  zur Differenzierung von gut- und bösartigen Läsionen ermittelt (Filipe et al., 2013). Jeon et al., welche in ihrer Studie verschiedene Weichteiltumore untersuchten, kamen zu dem Ergebnis, dass die DWI ein weiterer hilfreicher Bestandteil in der Differenzierung zwischen bös- und gutartigen Läsionen sein kann, schätzen die Effizienz allerdings als weniger überzeugend ein (Jeon et al., 2016). Zwar kamen sie ebenso zu dem Schluss, dass sich die ADC-Werte zwischen benignen und malignen Tumoren signifikant unterscheiden, allerdings traten bei malignen myxoiden Weichteiltumoren höhere ADC-Werte auf als bei anderen benignen Weichteiltumoren. Aufgrund dieser falsch-negativen Befunde sahen Jeon et al. die DWI nicht als zuverlässiges Diagnostikum an.

Masroor et al. postulieren nach den Ergebnissen ihrer Studie, dass die ADC-Messung zur Differenzierung von Endometriumkarzinomen hilfreich sei (Sensitivität 77,77 %, Spezifität 71 %) und die ADC-Werte der malignen Läsionen signifikant niedriger waren als bei benignen Tumoren. Hinter einzelnen falsch-negativen / falsch-positiven Befunden vermuten sie histopathologische oder physiologische Unterschiede (Masroor, 2010).

Interessanterweise ist der Diffusionskoeffizient  $D$ , also der um Perfusionseffekte bereinigte ADC-Wert, verglichen mit den ADC-Werten bei gleicher Spezifität mit einer niedrigeren Sensitivität versehen und auf Basis unserer Ergebnisse der reinen ADC-Messung nicht überlegen. Dies wäre möglicherweise in einer zukünftigen Studie weiter zu hinterfragen. Als Ursache kämen hierfür Unregelmäßigkeiten in der Berechnung der Perfusionsfraktion in Betracht, welche direkten Einfluss auf die Berechnung des Diffusionskoeffizienten ausübt. Umfangreiche Studien stehen, wie oben bereits erwähnt, noch aus, um Ergebnisse aus dem IVIM-Modell besser einordnen zu können, bevor die Berechnung der Perfusionsfraktion aussagekräftig ist.

In unserer Studie wurde bei Probanden, welche aufgrund ihrer Klinik im PET untersucht wurden, eine Bestimmung der TLR durchgeführt. In einer ROC-Analyse konnte ein Cut-off-Wert von 2,8 als Schwellenwert zur Differenzierung zwischen MPNSTs und BPNSTs ermittelt werden, wobei ein höherer Wert für Malignität spricht. Dies kommt den Beobachtungen aus einer Studie von Salamon et al. nahe, in welcher ein Schwellenwert von 2,6 (TLR) zur Differenzierung zwischen MPNSTs und BPNSTs postuliert wurde. Weiterhin stellten Salamon et al. heraus, dass die Bestimmung der TLR anstatt des  $SUV_{max}$  bei gleicher Sensitivität durch eine bessere Spezifität überlegen ist (Salamon et al., 2014). Broski et al. kamen in ihrer Studie zu einem ähnlichen Schwellenwert von 3,0 (Broski et al., 2016).

Eines der Hauptziele unserer Studie war es, herauszufinden, inwiefern die diffusionsgewichtete Bildgebung der PET-Untersuchung als diagnostisches Tool überlegen ist. Beim Vergleich der Ergebnisse fällt auf, dass die Gütekriterien (Sensitivität und Spezifität) bei der ADC-Messung in beiden Methoden bessere Werte aufweisen als die der TLR-Messung im PET. Dies lässt auf eine Gleichwertigkeit der diffusionsgewichteten Bildgebung hoffen und stellt – insbesondere wegen der nicht vorhandenen Tracer-Aufnahme sowie Strahlenbelastung – im Sinne des Patienten eine gute Weiterentwicklung zur nebenwirkungsarmen Diagnostik dar. Jedoch ist hierbei zu beachten, dass das Patientenkollektiv der beiden Methoden nicht das gleiche war, da Patienten mit mutmaßlich benigner Läsion keine PET-Untersuchung durchlaufen haben. Für einen direkten Vergleich der Untersuchungsmethoden wäre ein Head-to-head-Vergleich sinnvoll und zukünftig erstrebenswert.

Die interindividuellen Unterschiede der Patienten machen in manchen, unklaren Fällen trotzdem eine zusätzliche Untersuchung (jeweils PET oder DWI) notwendig. Dies soll nun an zwei Fallbeispielen unserer Probanden erläutert werden: Bei einer 24-jährigen Patientin mit histologisch gesichertem PNF mit in der Transformation zum MPNST befindlichen Anteilen lagen die ADC-Werte mit 1766,45 bzw. 1792,07  $\times 10^{-6}$   $mm^2/s$  (Drei- bzw. Dunkelschichtmethode) oberhalb des in unserer Studie ermittelten Cut-offs. In ihrem Fall lag die TLR bei 2,95, somit wäre der Tumor durch die PET-Untersuchung richtigerweise als potentiell maligne eingestuft worden, durch die DWI-MRT jedoch nicht. Bei einem 29-jährigen Patienten mit histologisch gesichertem MPNST wiederum lagen die ADC-Werte mit 1375,27 bzw. 1256,54  $\times 10^{-6}$   $mm^2/s$  richtigerweise unterhalb unserer Cut-off-Werte, während die TLR fälschlicherweise

mit 1,44 eher für eine Benignität gesprochen hätte. Diese Beispiele zeigen, dass trotz möglicher Überlegenheit der DWI in Einzelfällen auch weiterhin das Zusammenspiel aus Klinik, DWI und PET für eine exakte Diagnostik notwendig ist.

Als Konsequenz aus den in dieser Studie ermittelten Ergebnissen kann also sicherlich noch nicht die alleinige Verwendung der DWI zur Detektion von MPNSTs empfohlen werden. Im Rahmen der initialen Diagnostik bietet die PET zudem gleichzeitig die Möglichkeit eines Ganzkörper-Stagings, worin sie der DWI-MRT überlegen ist. Eine Kombination beider Untersuchungen scheint die Sensitivität und Spezifität weiter steigern zu können. Möglicherweise stellt die DWI jedoch bei Follow-up-Untersuchungen suspekter Läsionen eine gute Alternative zur PET-Untersuchung dar. Auch dies könnte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein und würde Patienten mit grenzwertig suspektem Befund möglicherweise eine übermäßige Strahlenbelastung ersparen.

Die DWI ist weiterhin auch von der Auswahl des verwendeten MRT-Gerätes und der verwendeten magnetischen Flussdichte abhängig. Hier sind Vergleiche der Ergebnisse eines Patientenkollektivs in verschiedenen Geräten notwendig.

Die beschriebenen positiven Ergebnisse unserer Studie müssen mit einer Einschränkung betrachtet werden: Die Anzahl der Probanden war relativ klein. Die Ergebnisse müssen in weiteren Studien bestätigt werden. Andererseits handelt es sich bei der Grunderkrankung um eine, verglichen mit anderen Krankheitsbildern, seltene Erbkrankheit, weswegen eine größere Anzahl an Probanden nur bei großen Multicenter-Studien oder Studien, welche über mehrere Jahrzehnte durchgeführt werden, generiert werden könnte. Es wurden bereits Probanden aus ganz Deutschland und den umliegenden Nachbarländern über einen Zeitraum von zwei Jahren eingeschlossen, was eine komplexe Planung notwendig macht. Um die Ergebnisse unserer Studie weiter zu manifestieren und verifizieren, ist es notwendig, die Erhebung der Daten durch weitere, längere Studien fortzuführen.

#### **5.4 Nutzen im klinischen Gebrauch und Ausblick**

Im klinischen Alltag stellt die DWI eine Methode dar, die für den Patienten im Vergleich zur PET mit deutlich weniger Nebenwirkungen einhergeht. Hier wären vorrangig die fehlende Strahlenbelastung im MRT sowie die ausbleibende potenzielle Schädigung der Nieren und die Wirkung auf das Schilddrüsen-Gewebe durch Verwendung iodhaltigen Kontrastmittels zu erwähnen. Zukünftig sollte sich die lange Scandauer nach hinreichender Forschung durch eine sinnvolle Auswahl der b-Werte noch verkürzen lassen. Weitere Studien sind nötig, um die Vorteile der DWI im Vergleich zur PET zu bestätigen und unsere Ergebnisse zu belegen. Eine frühere und zuverlässige Diagnosestellung käme vor allem den Patienten mit einem MPNST zugute, welche durch frühere Resektion auf ein besseres Outcome hoffen könnten.

## 6 Zusammenfassung

Bei der Neurofibromatose Typ 1 handelt es sich um eine Erbkrankheit, welche mit verschiedenen klinischen Merkmalen einhergeht. Patienten mit NF1 tragen ein Lebenszeitrisiko von 8-13 %, an einem malignen peripheren Nervenscheidentumor (MPNST) zu erkranken. Um für einen kurativen Therapieansatz eine frühere Diagnose stellen zu können, wurde in dieser Studie die diffusionsgewichtete MRT-Bildgebung als diagnostisches Mittel getestet. Neben Untersuchungen der Perfusion mittels des IVIM-Modells lag der Fokus auf der ADC-Messung. Die Untersuchung der Perfusionsfraktion ergab einen erhöhten Anteil der Perfusion bei den malignen Nervenscheidentumoren im Vergleich zu benignen Tumoren. Dies ist jedoch aufgrund der kleinen Probandenzahl und der großen Auswirkung einzelner Läsionen mit deutlich abweichenden Ergebnissen nicht abschließend beurteilbar und sollte in weiteren Studien untersucht werden. Die ADC-Messung stellt ein gutes diagnostisches Werkzeug dar, das nach unseren Ergebnissen nebenwirkungsarm (keine Strahlung oder radioaktive Tracer-Aufnahme) gute Erkenntnisse liefern und in Kombination zur PET-Untersuchung ihren Teil zu einer frühzeitigen und sicheren Diagnostik von MPNSTs beitragen kann. In Head-to-head-Studien muss ein direkter Vergleich zwischen DWI und PET erfolgen, bevor die alleinige Verwendung der DWI, beispielsweise in Follow-up-Untersuchungen, empfohlen werden kann. Hierbei ist aufgrund gleicher Eignung die Dunkelschichtmethode der Dreischichtmethode durch den niedrigeren Aufwand und die kürzere Scandauer vorzuziehen. Tumore mit gemessenen ADC-Werten  $< 1497 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$  (Dunkelschichtmethode) sind nach unseren Erkenntnissen als maligne einzuschätzen und histologisch/operativ abzuklären. Auch dieser Schwellenwert sollte in den kommenden Jahren durch weitere Datenerhebung und weitere Studien verifiziert werden. Wichtig wären hierbei Studien, bei denen nach jeder ADC-Messung eine histologische Abklärung erfolgt. Nach den bisherigen Ergebnissen dieser Studie wird der Stellenwert der DWI und daraus resultierend der ADC-Messung als zukunftssträftig eingestuft und könnte nach weiterer Forschung eine echte Verbesserung in der Früherkennung der MPNSTs bewirken. Dies käme den betroffenen Patienten zugute, könnte unnötige Eingriffe besser vermeiden und maßgeblich das Outcome bei Vorliegen eines MPNST verbessern.

## Summary

Neurofibromatosis type 1 (NF1) is an autosomal dominant inherited disease which causes various clinical signs and symptoms. Patients suffering from NF1 have a lifetime risk of 8-13 % to develop malignant peripheral nerve sheath tumours (MPNST). In this study, diffusion weighted imaging was tested as a diagnostical tool with the aim of optimizing early detection of MPNSTs. The focus was set on analysing the measurement of ADC values and furthermore the measurement of the perfusion fraction (computed according to the IVIM-model). We found a higher perfusion fraction in MPNST than in BPNST. Due to a small number of patients and an exceptional impact of a few lesions on the results, our findings need to be confirmed in further studies. Measuring ADC values for detection of MPNSTs showed to be a tool, which allows important conclusions with less side effects than other imaging methods (no ionizing radiation, no need of radioactive contrast agents). Using the DWI in combination with a positron-emission tomography (PET) could enable an earlier and safer diagnosis of MPNSTs and reduce the necessity of additional PETs. A direct head-to-head comparison of both tools needs to be done, before a recommendation for the singular use of DWI can be given. Using DWI, the „Dunkelschichtmethode“ should be preferred, compared to the „Dreischichtmethode“ due to a shorter duration of scan, easier clinical practicability and equal results. We found tumours with an ADC-value below  $1497 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$  („Dunkelschichtmethode“) likely to be MPNSTs which need further histological examination. This cut-off-value needs to be confirmed in further studies, which should include a histologically verification of the diagnosis in each case. Concluding, our results show that the use of DWI and the following investigation of ADC values can be a significant improvement in the early detection of MPNSTs. This improvement of non-invasive diagnosis techniques can result in a big benefit for patients with NF1 by avoiding operations.

## 7 Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADC	Apparent diffusion coefficient
AUC	Area under the curve
BPNST	Benigner peripherer Nervenscheidentumor
CALM	Café-au-lait-macules
dB	Dezibel
DWI	Diffusion weighted imaging
<sup>18</sup> F-FDG	Fluor 18-Fluordesoxyglukose
MPNST	Maligner peripherer Nervenscheidentumor
MRT	Magnetresonanztherapie
NF1	Neurofibromatose Typ 1
PNF	Plexiformes Neurofibrom
ROI	Region of interest
SD	Standardabweichung
SUV	standardized uptake value
TLR	Tumor-to-liver-ratio ( $SUV_{\text{Tumor}} / \text{Mittelwert } SUV_{\text{Leber}}$ )

## 8 Literaturverzeichnis

- ANONYMOUS 1988. Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Archives of Neurology*, 45, 575-578.
- BARKER, D., WRIGHT, E., NGUYEN, K., CANNON, L., FAIN, P., GOLDFAR, D., BISHOP, D. T., CAREY, J., BATY, B., KIVLIN, J. & ET AL. 1987. Gene for von Recklinghausen neurofibromatosis is in the pericentromeric region of chromosome 17. *Science*, 236, 1100-1102.
- BEERT, E., BREMS, H., DANIELS, B., DE WEVER, I., VAN CALENBERGH, F., SCHOENAERS, J., DEBIEC-RYCHTER, M., GEVAERT, O., DE RAEDT, T., VAN DEN BRUEL, A., DE RAVEL, T., CICHOWSKI, K., KLUWE, L., MAUTNER, V., SCIOT, R. & LEGIUS, E. 2011. Atypical neurofibromas in neurofibromatosis type 1 are premalignant tumors. *Genes, Chromosomes & Cancer*, 50, 1021-1032.
- BOLEY, S., SLOAN, J. L., PEMOV, A. & STEWART, D. R. 2009. A quantitative assessment of the burden and distribution of Lisch nodules in adults with neurofibromatosis type 1. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 50, 5035-5043.
- BOYD, K. P., KORF, B. R. & THEOS, A. 2009. Neurofibromatosis type 1. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 61, 1-14; quiz 15-16.
- BREMS, H., BEERT, E., DE RAVEL, T. & LEGIUS, E. 2009. Mechanisms in the pathogenesis of malignant tumours in neurofibromatosis type 1. *Lancet Oncology*, 10, 508-515.
- BROSKI, S. M., JOHNSON, G. B., HOWE, B. M., NATHAN, M. A., WENGER, D. E., SPINNER, R. J. & AMRAMI, K. K. 2016. Evaluation of (18)F-FDG PET and MRI in differentiating benign and malignant peripheral nerve sheath tumors. *Skeletal Radiology*, 45, 1097-1105.
- DASTON, M. M., SCRABLE, H., NORDLUND, M., STURBAUM, A. K., NISSEN, L. M. & RATNER, N. 1992. The protein product of the neurofibromatosis type 1 gene is expressed at highest abundance in neurons, Schwann cells, and oligodendrocytes. *Neuron*, 8, 415-428.
- DEBELLA, K., SZUDEK, J. & FRIEDMAN, J. M. 2000. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics*, 105, 608-614.
- DERLIN, T., TORNQUIST, K., MUNSTER, S., APOSTOLOVA, I., HAGEL, C., FRIEDRICH, R. E., WEDEGARTNER, U. & MAUTNER, V. F. 2013. Comparative effectiveness of 18F-FDG PET/CT versus whole-body MRI for detection of malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1. *Clinical Nuclear Medicine*, 38, e19-25.
- DUCATMAN, B. S., SCHEITHAUER, B. W., PIEPGRAS, D. G., REIMAN, H. M. & ILSTRUP, D. M. 1986. Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathologic study of 120 cases. *Cancer*, 57, 2006-2021.
- DUGOFF, L. & SUJANSKY, E. 1996. Neurofibromatosis type 1 and pregnancy. *American Journal of Medical Genetics*, 66, 7-10.
- EINARSDOTTIR, H., KARLSSON, M., WEJDE, J. & BAUER, H. C. 2004. Diffusion-weighted MRI of soft tissue tumours. *European Radiology*, 14, 959-963.
- EVANS, D. G., BASER, M. E., MCGAUGHRAN, J., SHARIF, S., HOWARD, E. & MORAN, A. 2002. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *Journal of Medical Genetics*, 39, 311-314.
- EVANS, D. G., O'HARA, C., WILDING, A., INGHAM, S. L., HOWARD, E., DAWSON, J., MORAN, A., SCOTT-KITCHING, V., HOLT, F. & HUSON, S. M. 2011. Mortality in neurofibromatosis 1: in North West England: an assessment of actuarial survival in a region of the UK since 1989.[Erratum appears in Eur J Hum Genet. 2013 Sep;21(9):1031]. *European Journal of Human Genetics*, 19, 1187-1191.
- FERNER, R. E. & GUTMANN, D. H. 2002. International consensus statement on malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis. *Cancer Research*, 62, 1573-1577.
- FERNER, R. E., HUSON, S. M., THOMAS, N., MOSS, C., WILLSHAW, H., EVANS, D. G., UPADHYAYA, M., TOWERS, R., GLEESON, M., STEIGER, C. & KIRBY, A. 2007.

- Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *Journal of Medical Genetics*, 44, 81-88.
- FILIFE, J. P., CURVO-SEMEDO, L., CASALTA-LOPES, J., MARQUES, M. C. & CASEIRO-ALVES, F. 2013. Diffusion-weighted imaging of the liver: usefulness of ADC values in the differential diagnosis of focal lesions and effect of ROI methods on ADC measurements. *Magma*, 26, 303-312.
- FRIEDRICH, R. E., DERLIN, T. & HAGEL, C. 2010. Atypical plexiform neurofibroma in NF1 with high standardised uptake value (SUV) in positron-emission tomography (PET) expressing podoplanin. *In Vivo*, 24, 871-876.
- GROUVEN, U., BENDER, R., ZIEGLER, A. & LANGE, S. 2007. [Comparing methods of measurement]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 132 Suppl 1, e69-73.
- GUPTA, G., MAMMIS, A. & MANIKER, A. 2008. Malignant peripheral nerve sheath tumors. *Neurosurgery Clinics of North America*, 19, 533-543, v.
- GUTMANN, D. H., AYLSWORTH, A., CAREY, J. C., KORF, B., MARKS, J., PYERITZ, R. E., RUBENSTEIN, A. & VISKOCHIL, D. 1997. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA*, 278, 51-57.
- HIRBE, A. C. & GUTMANN, D. H. 2014. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurology*, 13, 834-843.
- HUSON, S. M., COMPSTON, D. A., CLARK, P. & HARPER, P. S. 1989a. A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. I. Prevalence, fitness, mutation rate, and effect of parental transmission on severity. *Journal of Medical Genetics*, 26, 704-711.
- HUSON, S. M., COMPSTON, D. A. & HARPER, P. S. 1989b. A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. II. Guidelines for genetic counselling. *Journal of Medical Genetics*, 26, 712-721.
- HUSON, S. M., HARPER, P. S. & COMPSTON, D. A. 1988. Von Recklinghausen neurofibromatosis. A clinical and population study in south-east Wales. *Brain*, 111, 1355-1381.
- JADAYEL, D., FAIN, P., UPADHYAYA, M., PONDER, M. A., HUSON, S. M., CAREY, J., FRYER, A., MATHEW, C. G., BARKER, D. F. & PONDER, B. A. 1990. Paternal origin of new mutations in von Recklinghausen neurofibromatosis. *Nature*, 343, 558-559.
- JEON, J. Y., CHUNG, H. W., LEE, M. H., LEE, S. H. & SHIN, M. J. 2016. Usefulness of diffusion-weighted MR imaging for differentiating between benign and malignant superficial soft tissue tumours and tumour-like lesions. *British Journal of Radiology*, 89, 20150929.
- JONES, R. E., GRIMSTEAD, J. W., SEDANI, A., BAIRD, D. & UPADHYAYA, M. 2017. Telomere erosion in NF1 tumorigenesis. *Oncotarget*, 8, 40132-40139.
- KORF, B. R. 1999. Plexiform neurofibromas. *American Journal of Medical Genetics*, 89, 31-37.
- LAMMERT, M., FRIEDMAN, J. M., KLUWE, L. & MAUTNER, V. F. 2005. Prevalence of neurofibromatosis 1 in German children at elementary school enrollment. *Archives of Dermatology*, 141, 71-74.
- LANGNER, S., KUHNKE, M., KHAW, A., HOSTEN, N. & KIRSCH, M. DWI—der optimale b-Wert für die Schlaganfalldiagnostik notwendig. *RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*, 2010. VO219\_214.
- LE BIHAN, D. 2008. Intravoxel incoherent motion perfusion MR imaging: a wake-up call. *Radiology*, 249, 748-752.
- LE BIHAN, D., BRETON, E., LALLEMAND, D., AUBIN, M. L., VIGNAUD, J. & LAVAL-JEANTET, M. 1988. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology*, 168, 497-505.
- MASROOR, I. 2010. Diffusion weighted MR imaging (DWI) and ADC values in endometrial carcinoma. *JCPSP. Journal of the College of Physicians & Surgeons Pakistan*, 20, 709.
- MAUTNER, V. F., FRIEDRICH, R. E., VON DEIMLING, A., HAGEL, C., KORF, B., KNOFEL, M. T., WENZEL, R. & FUNSTERER, C. 2003. Malignant peripheral nerve sheath

- tumours in neurofibromatosis type 1: MRI supports the diagnosis of malignant plexiform neurofibroma. *Neuroradiology*, 45, 618-625.
- MAUTNER, V. F., HARTMANN, M., KLUWE, L., FRIEDRICH, R. E. & FUNSTERER, C. 2006. MRI growth patterns of plexiform neurofibromas in patients with neurofibromatosis type 1. *Neuroradiology*, 48, 160-165.
- MCGAUGHRAN, J. M., HARRIS, D. I., DONNAI, D., TEARE, D., MACLEOD, R., WESTERBEEK, R., KINGSTON, H., SUPER, M., HARRIS, R. & EVANS, D. G. 1999. A clinical study of type 1 neurofibromatosis in north west England. *Journal of Medical Genetics*, 36, 197-203.
- NABER, U., FRIEDRICH, R. E., GLATZEL, M., MAUTNER, V. F. & HAGEL, C. 2011. Podoplanin and CD34 in peripheral nerve sheath tumours: focus on neurofibromatosis 1-associated atypical neurofibroma. *Journal of Neuro-Oncology*, 103, 239-245.
- NGUYEN, R., JETT, K., HARRIS, G. J., CAI, W., FRIEDMAN, J. M. & MAUTNER, V. F. 2014. Benign whole body tumor volume is a risk factor for malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1. *Journal of Neuro-Oncology*, 116, 307-313.
- NIWA, T., AIDA, N., FUJITA, K., KITAGAWA, N., SATO, Y., TANAKA, Y. & INOUE, T. 2008. Diffusion-weighted imaging of retroperitoneal malignant peripheral nerve sheath tumor in a patient with neurofibromatosis type 1. *Magnetic Resonance in Medical Sciences*, 7, 49-53.
- PANG, Y., TURKBAY, B., BERNARDO, M., KRUECKER, J., KADOURY, S., MERINO, M. J., WOOD, B. J., PINTO, P. A. & CHOYKE, P. L. 2013. Intravoxel incoherent motion MR imaging for prostate cancer: an evaluation of perfusion fraction and diffusion coefficient derived from different b-value combinations. *Magnetic Resonance in Medicine*, 69, 553-562.
- PEKAR, J., MOONEN, C. T. & VAN ZIJL, P. C. 1992. On the precision of diffusion/perfusion imaging by gradient sensitization. *Magnetic Resonance in Medicine*, 23, 122-129.
- POYHONEN, M., LEISTI, E. L., KYTOLA, S. & LEISTI, J. 1997. Hereditary spinal neurofibromatosis: a rare form of NF1? *Journal of Medical Genetics*, 34, 184-187.
- RASBAND, W. S. 1997-2016. ImageJ. Bethesda, Maryland, USA: U. S. National Institutes of Health.
- SALAMON, J., MAUTNER, V. F., ADAM, G. & DERLIN, T. 2015. Multimodal Imaging in Neurofibromatosis Type 1-associated Nerve Sheath Tumors. *Rofo: Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin*, 187, 1084-1092.
- SALAMON, J., VELDHOEN, S., APOSTOLOVA, I., BANNAS, P., YAMAMURA, J., HERRMANN, J., FRIEDRICH, R. E., ADAM, G., MAUTNER, V. F. & DERLIN, T. 2014. 18F-FDG PET/CT for detection of malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis type 1: tumour-to-liver ratio is superior to an SUVmax cut-off. *European Radiology*, 24, 405-412.
- SOBOCINSKA, A. A., CZARNECKA, A. M. & SZCZYLIK, C. 2016. Mechanisms of angiogenesis in neoplasia. *Postepy Higieny i Medycyny do Swiadczonej (Online)*, 70, 1166-1181.
- WEISHAUPT, D., KÖCHLI, V. D. & MARINCEK, B. 2014. *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanztomographie*, Springer Verlag.
- WEIß, C. 2005. *Basiswissen medizinische Statistik*, Springer Medizin Verlag Heidelberg.
- WHITEHOUSE, D. 1966. Diagnostic value of the cafe-au-lait spot in children. *Archives of Disease in Childhood*, 41, 316-319.
- WILLIAMS, V. C., LUCAS, J., BABCOCK, M. A., GUTMANN, D. H., KORF, B. & MARIA, B. L. 2009. Neurofibromatosis type 1 revisited. *Pediatrics*, 123, 124-133.
- ZOLLER, M., REMBECK, B., AKESSON, H. O. & ANGERVALL, L. 1995. Life expectancy, mortality and prognostic factors in neurofibromatosis type 1. A twelve-year follow-up of an epidemiological study in Goteborg, Sweden. *Acta Dermato-Venereologica*, 75, 136-140.

## Vorveröffentlichungen

Lennart Well, Johannes Salamon, Michael G Kaul, Said Farschtschi, Jochen Herrmann, Karin I Geier, Christian Hagel, Maximilian Bockhorn, Peter Bannas, Gerhard Adam, Victor F Mautner and Thorsten Derlin, Differentiation of peripheral nerve sheath tumors in patients with neurofibromatosis type 1 using diffusion-weighted magnetic resonance imaging, *Neuro-Oncology*, 10.1093/neuonc/noy199, (2018)

Salamon, J., Well, L., Kaul, M., Späth, L., Geier, K., Herrmann, J., ... & Derlin, T. (2019, March). Differenzierung maligner und benigner peripherer Nervenscheidentumore in Neurofibromatose Typ1 mittels diffusionsgewichteter Magnetresonanztomografie. In *RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren* (Vol. 191, No. S 01, pp. WISS-107). Georg Thieme Verlag KG.

## Danksagung

Mein Dank gilt Prof. Dr. med. Gerhard Adam, der als Leiter der Klinik und Poliklinik für diagnostische und interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin (UKE) diese Arbeit ermöglicht und als Doktorvater wissenschaftlich begleitet hat.

Der Neurofibromatose-Ambulanz unter der Leitung von Prof. Dr. med. Victor-Felix Mautner sowie seiner Frau Bärbel Mautner sei für die Unterstützung sowohl in inhaltlichen als auch in organisatorischen Belangen gedankt.

Besonders herzlich danken möchte ich meinem Betreuer PD Dr. Johannes Salamon für die unermüdliche und geduldige Hilfe sowie die persönliche und vertrauensvolle Begleitung.

Für die Betreuung auf technischer und mathematischer Seite sowie die Bereitstellung der verwendeten Software bedanke ich mich herzlich bei Dipl. Phys. Michael Kaul.

Abschließend hervorheben möchte ich den Dank gegenüber meiner Familie, meinen Freunden und ganz besonders meinem Mann Lars. Ihr wart mir als liebevolle Wegbegleiter der Studienzeit und als motivierende Unterstützer im Hintergrund bei der Durchführung der Studie und der Dissertationsschrift eine große Hilfe.

## Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

## **Eidesstattliche Versicherung**

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 einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner 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.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.