Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Gerald Antoch

Diffusionswichtung und der *Apparent Diffusion Coefficient* (*ADC*) zur Diagnostik und Differenzierung von Bauchtumoren bei pädiatrischen Patienten

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Svenja Traute Karola Rabaszowski

2021

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:
Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker
Erstgutachter: Prof. Dr. med. Gerald Antoch
Zweitgutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Hans-Jürgen Laws

Meiner Familie.

Zusammenfassung

Krebserkrankungen stellen bei Kindern immer noch die zweithäufigste Todesursache dar. Kindliche abdominelle Tumoren beinhalten eine vielfältige Gruppe von malignen und benignen Pathologien. Unsere Studie befasste sich mit der Frage, ob die Diffusionswichtung und insbesondere der *ADC*-Wert zur Diagnostik und Differenzierung von Bauchtumoren bei pädiatrischen Patienten geeignet ist.
Die Daten wurden retrospektiv ausgewertet. Von insgesamt 654 Patienten wurden 56 MRT-Scans in die Analysen aufgenommen. 30 benigne und 29 maligne abdominellen Tumore konnten eingeschlossen werden.
Die Patienten waren im Alter von 4 Tagen bis 18 Jahren, die Geschlechterverteilung umfasste 30 männliche und 26 weibliche Probanden.
Die Untersuchungen wurden mit einem Magnetom Avanto von Siemens 1,5 Tesla mit einer Repetitionszeit (TR) = 3000 - 10065 ms, einer Echozeit (TE) = 75 - 84 ms und b-Werten zwischen 0 und 800 s/mm^2 durchgeführt.
Die Auswertung wurde mittels Mann-Whitney-U-Testung durchgeführt.
Es konnte gezeigt werden, dass die malignen Läsionen (Mittelwert 0,77 * 10^{-3} mm^2/s ± 0,21 * 10^{-3} mm^2/s) signifikant niedrigere *ADC*-Werte als die benignen Läsionen (Mittelwert 1,93 * 10^{-3} mm^2/s ± 0,86 * 10^{-3} mm^2/s) aufwiesen.
Da die zystischen benignen Raumforderungen auch mit den bisherigen Sequenzen relativ gut zu diagnostizieren sind, haben wir weitere Subanalysen durchgeführt, die soliden benignen Raumforderungen (Mittelwert 1,34 * 10^{-3} mm^2/s ± 0,47 * 10^{-3} mm^2/s) mit den malignen Tumoren verglichen. Auch in dieser Subanalyse waren die *ADC*-Werte der malignen Tumoren signifikant niedriger.
Eine Normalisierung (Angleichung an ein Bezugswert) des *ADC*-Wertes zur Reduzierung von Störfaktoren ist ein weiterer Schritt zur Qualitätssteigerung der MRT. Durch die Bildung einer solchen Ratio der *ADC*-Werte der Tumoren bezogen auf die *ADC*-Werte der Harnblase konnte die Sensitivität des Cut-off-Wertes von 82,8 % auf 91,7 % erhöht werden. Die Spezifität änderte sich nicht relevant von 81,2% auf 81,8%.
Unsere Daten bestätigten also den signifikanten Unterschied der *ADC*-Werte zur Differenzierung von malignen und benignen Raumforderungen und unterstützen die Forderung, dass *DWI* routinemäßig in die MRT-Protokolle in der pädiatrischen Onkologie integriert werden sollten. Zudem liefern unsere Daten Hinweise darauf, dass normalisierte *ADC*-Werte hilfreich sind und vielleicht noch die Aussagekraft des *ADC*-Wertes erhöhen. Somit sind größere multizentrische Studien erforderlich, um konkrete Cut-off-Werte zu definieren.

Summary

Cancer poses the second leading cause of death for children. Pediatric abdominal tumors are composed of a diverse group of benign and malign illnesses. Our study investigates the role of Diffusion-weighted imaging (DWI) in magnetic resonance imaging (MRI). More specifically, we studied the possible Application of the apparent diffusion coefficient (ADC) in MRI for diagnosing and differentiating of pediatric abdominal tumors.

Of a total of 654 patients, 56 MRI scans were included in this retrospective analysis. These 56 patients composed of 30 benign and 29 malign abdominal cancer illnesses.

The age ranged from 4 days to 18 years and there were 30 male and 26 female subjects.

The imaging was performed by a Magnetom Avanto 1,5 Tesla Siemens device with a repetition time of 3000 – 10065ms, an echo time of 75 – 84 ms and b-value ranging from 0 to 800 s/mm^2.

The statistical analysis was performed by Mann-Whitney-U-test.

Malign lesions showed a significantly lower ADC value (mean 0,77 * 10^{-3} mm^2/s ± 0,21 * 10^{-3} mm^2/s) than benign lesions (mean 1,93 * 10^{-3} mm^2/s ± 0,86 * 10^{-3} mm^2/s).

Because established MRI sequences were sufficient in differentiating cystic benign lesions from malign lesions, we performed a subanalysis, comparing solid benign lesions (mean 1,34 * 10^{-3} mm^2/s ± 0,47 * 10^{-3} mm^2/s) with malign lesions. Once more, we observed significantly lower ADC value in malign lesions.

Normalization (adjustment to a reference point) of the ADC value shows a reduction of interferences and increases the quality of MRI. By calculating such a ratio of ADC values between tumors and the urinary bladder, we were capable of increasing the sensitivity of our cut-off values from 82,8 % to 91,7 %. There was no significant improvement of the specificity from 81,2 % to 81,8 % after calculating the ratio.

Our findings confirm the significantly different ADC values of malign and benign lesions and therefore their possible application for differentiation between these tumors. We support the growing demand for including DWI in routine MRI protocols in pediatric oncology. Furthermore, our data shows promising results that normalization can be helpful in increasing the diagnostic benefit of ADC values. All these findings demand further investigation in larger multicenter research trials.

Abkürzungsverzeichnis

ADC	engl. *apparent diffusion coefficient* [mm^2/s]
B_0	Stärke des äußeren statischen Magnetfeldes
B-NHL	B-Zell Non-Hodgkin Lymphom
DWI	engl. *diffusion weighted imaging*
DWI-MRI	engl. *Diffusions-weighted magnetic resonance imaging*
GB	Gallenblase
HB	Harnblase
HF-Spule	Hochfrequenzspule
Max.	Maximum
MHz	Megahertz
Min.	Minimum
mm	Millimeter
mm^2	Quadratmillimeter
ms	Millisekunden
MRT	Magnetresonanztomograph
MR	Magnetresonanz
MR-Röhre	Magnetresonanzröhre
MW	Mittelwert
n	Anzahl
s	Sekunden
SD	engl. *standard deviation*, Standardabweichung
SE	*Spin-Echo*
T	Tesla
TE	engl. *echo time*, Echozeit [ms]
TR	engl. *repetition time*; Repetitionszeit [ms]
RF	Raumforderung
ROI	engl. *regions of interest*
ROC	engl. *Receiver operating characteristic*
ω_0	Larmorfrequenz, Präzessionsfrequenz
γ_0	gyromagnetisches Verhältnis

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 1
1.1 Einführung in die Problemstellung **1**
1.2 Die Magnetresonanztomographie (MRT) **2**
1.2.1 Grundlagen der Magnetresonanztomographie 2
1.2.2 Diffusionsgewichtete Bildgebung 8
1.2.3 *Apparent Diffusion Coefficient (ADC)* 11
1.3 Tumorerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen **13**
1.3.1 Einführung in pädiatrische Tumoren 13
1.3.2 Kindliche abdominelle Tumoren 14

2 Ziele der Arbeit **16**

3 Material und Methoden **17**
3.1 Ethikvotum **17**
3.2 Patientenkollektiv **17**
3.2.1 Auswahlverfahren und Studienkriterien 17
3.2.2 Altersstruktur und Geschlechterverteilung des Patientenkollektives 19
3.3 Tumorentitäten der Studienpopulation **21**
3.3.1 Tumorverteilung 21
3.3.2 Bildung von Subanalysen der benignen Tumoren 23
3.3.3 Metastasen 23
3.3.4 Pathologische Befunde 24
3.4 MRT-Untersuchung und Untersuchungsprotokolle **25**
3.5 Auswertungen und Messungen der MRT-Sequenzen **26**
3.6 Statistische Auswertung **28**

4 Ergebnisse 29
4.1 Vergleich der *ADC*-Mittelwerte **31**
4.1.1 *ADC*-Mittelwerte aller benignen und malignen Tumoren 31
4.1.2 *ADC*-Mittelwerte von soliden benignen und malignen Tumoren 32
4.2 Vergleich der Ratio bezogen auf die *ADC*-Werte der Harnblase **33**
4.2.1 Ratio der *ADC*-Werte aller Tumoren zur Harnblase 33
4.2.2 Ratio der *ADC*-Werte der soliden benignen und malignen Tumoren zur Harnblase 34
4.3 Vergleich der Ratio bezogen auf die *ADC*-Werte der Gallenblase **35**
4.3.1 Ratio der *ADC*-Werte aller Tumoren zur Gallenblase 35
4.3.2 Ratio der *ADC*-Werte der soliden benignen und malignen Tumoren zur Gallenblase 36
4.4 *ROC*-Kurve mit Bestimmung der *Cut-off*-Werte **37**
4.4.1 *Cut-off*-Wert nach der *Closest to top left*-Methode des Gesamtkollektives 37
4.4.2 *Cut-off*-Wert nach Youden des Gesamtkollektives 38
4.4.3 *Cut-off*-Wert nach der *Closest to top left* Methode der soliden benignen und malignen Tumoren 39
4.4.4 *Cut-off*-Wert nach Youden der soliden benignen und malignen Tumoren 40
4.4.5 *Cut-off*-Wert nach der *Closest to top left*-Methode der Ratio solider benigner und maligner Tumore zur Harnblase 41
4.4.6 *Cut-off*-Wert nach Youden der Ratio solider benigner und maligner Tumore zur Harnblase 42

4.4.7 *Cut-off*-Wert nach der *Closest to top left*-Methode der Ratio solider benigner und maligner Tumore zur Gallenblase 43
4.4.8 *Cut-off*-Wert nach Youden der Ratio solider benigner und maligner Tumore zur Gallenblase 44
4.5 Vergleich der histologisch gesicherten Tumoren 45
4.5.1 *ADC*-Werte der histologisch gesicherten Tumoren 45
4.5.2 Ratio der *ADC*-Werte der histologisch gesicherten Tumoren zur Harnblase 46
4.5.3 Ratio der *ADC*-Werte der histologisch gesicherten Tumoren zur Gallenblase 47
4.5.4 *ADC*-Werte der histologisch gesicherten soliden Tumoren 48
4.5.5 Ratio der *ADC*-Werte der histologisch gesicherten soliden Tumoren zur Harnblase 49
4.5.6 Ratio der *ADC*-Werte der histologisch gesicherten soliden benignen und malignen Tumoren zur Gallenblase 50
4.6 Vergleich maligner Tumoren und Metastasen 51
5 Diskussion 52
5.1 MRT-Bildgebung 52
5.2 Patientenkollektiv und methodisches Vorgehen 55
5.3 Die Diffusionswichtung und der *ADC*-Wert 57
5.3.1. Der *ADC*-Wert zur Detektion und Differenzierung abdomineller Raumforderungen 57
5.3.2 Besonderheiten und Fehlerquellen des *ADC*-Wertes 60
5.3.3 Der *ADC*-Wert in der Therapie onkologischer Erkrankungen 61
5.4 Schlussfolgerungen 64
6 Literatur- und Quellenverzeichnis 66

1 Einleitung

1.1 Einführung in die Problemstellung

Die diagnostischen Verfahren in der Medizin haben sich in den letzten Jahrzehnten ständig weiterentwickelt und verbessert. Die diffusionsgewichtete Bildgebung als Teil der funktionellen MRT-Diagnostik verbesserte immens die Diagnostik der zerebralen Ischämie seit den 1980ern und erhielt im Laufe der Jahre zunehmend Einzug bei weiteren medizinischen Fragestellungen (Drake-Pérez et al. 2018; Freitag et al. 2016).

Die diffusionsgewichteten Sequenzen helfen im klinischen Alltag bei der ersten Übersichtsgewinnung und liefern als *in vivo* Verfahren ergänzende Informationen über die abgebildeten Gewebe. Da die vielfältigen Einsatzmöglichkeiten noch nicht ausgeschöpft sind, sind die Sequenzen weiterhin ein wichtiger Schwerpunkt aktueller Forschungen.

In der Pädiatrie konnte in einer Reihe von klinischen Studien gezeigt werden, dass *DWI* und vor allem der *ADC*-Wert ergänzende Informationen bei der Differenzierung von kindlichen Hirntumoren liefern (Zitouni et al. 2017; Schaefer et al. 2000; Kan et al. 2006; Rumboldt et al. 2006).
Malignome sind die zweithäufigste Todesursache bei Kindern unter 15 Jahren (Kaatsch et al. 2017). Unsere Studie befasst sich mit den abdominellen kindlichen Tumoren, da in diesem Teilgebiet die Datenlage noch sehr spärlich ist.

Eine sichere Diagnostik bereits vor Therapiebeginn hilft dem behandelnden Arzt ein patientenspezifisches Therapieregime festzulegen. Damit können Kindern unnötige Untersuchungen, in einigen Fällen operative Eingriffe erspart und die Diagnose schneller gestellt werden. Eine frühe Diagnose ist in der Tumortherapie immer noch einer der entscheidenden Prognosefaktoren (Hawkes 2019).

1.2 Die Magnetresonanztomographie (MRT)

1.2.1 Grundlagen der Magnetresonanztomographie

Die magnetische Kernresonanz ist die Grundlage für die MRT und wurde bereits 1945 durch Edward M. Purcell und Felix Block beschrieben, wofür sie 1952 den Nobelpreis für Physik erhielten (Rummeny et al. 2006).

Die Magnetresonanztomographie wird seit Anfang der 1980er Jahre zunehmend in der medizinischen Diagnostik eingesetzt. Sie ist bereits ein fester Bestandteil im klinischen Alltag und hat zunehmend Einzug als Routineverfahren erhalten. Durch verbesserte Techniken und die Weiterentwicklung der Sequenzen erweitert sich das Einsatzgebiet stetig. Sie bietet im Vergleich zu anderen Verfahren einen überlegenen Weichteilkontrast (Baltzer et al. 2015.). Weiterhin generiert die Magnetresonanztomographie ihre Aufnahmen ohne ionisierende Strahlung.

Sie nutzt zur Darstellung und Bildgewinnung das Wasserstoffatom (^{1}H), das häufigste Isotop in unserem menschlichen Körper. Da der menschliche Körper zu etwa 65 % aus Wasser (H_2O) besteht (Rummeny et al. 2006), kann dieses sehr gut zur Darstellung verwendet werden. In einem Gramm Parenchymgewebe befinden sich mehr als 10^{22} Wasserstoffkerne (Schick 2007).

Ein Wasserstoffatom besteht aus einem Proton im Kern, welches eine positive Ladung besitzt, und einem negativ geladenen Elektron in der Hülle. Für die Bildgebung ist das positiv geladene Proton von entscheidender Bedeutung.

Die Protonen besitzen als charakteristische Eigenschaft den Kernspin (Nitz et al. 2007). Der Kernspin kann als Rotation des Protons um seine eigene Achse verstanden werden (Abb. 1).

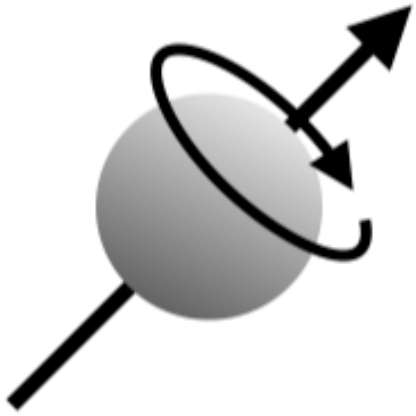


Abb. 1: **Ein rotierendes Wasserstoffatom mit Darstellung des Kernspins.**

Diese Rotation wirkt sich auch auf die umgebende Ladung aus. Die Bewegung der Ladung erzeugt wiederrum elektrischen Strom und es bildet sich ein Magnetfeld um den rotierenden Kern (Schick 2007). Da es eine rotierende elektrische Ladung ist, besitzt es einen elektrischen Moment (Weishaupt et al. 2013).

Das Magnetfeld eines einzelnen Protons ist nicht direkt messbar, da es in seiner Stärke sehr gering ist (Schick 2007). Doch durch die hohe Anzahl von Wasseratomen in unserem menschlichen Körper und die Vielzahl an Protonen, die dadurch vorhanden sind, interagieren die kleinen Magnetfelder und sind in Summation von Bedeutung.
Um nun Bilder zu generieren, treten bei der Darstellung die Magnetfelder, die der zu untersuchende Körper ausbildet, in Wechselwirkung mit den statischen (B_0) und auch hochfrequenten Magnetfeldern des MRT-Gerätes (Schick 2007).

Durch Anlegen des starken, statischen Magnetfeldes in Form der MR-Röhre richten sich die Protonen entlang der z-Achse aus (Kauffmann et al. 2006). Die Protonen bzw. die Spins sind parallel und antiparallel in diesem Magnetfeld angeordnet (Abb. 2). Im Gleichgewichtszustand überwiegt aus energetischen Gründen die parallele, energieärmere Form. Durch dieses Ungleichgewicht und damit verbunden den Überschuss entsteht die Längsmagnetisierung.

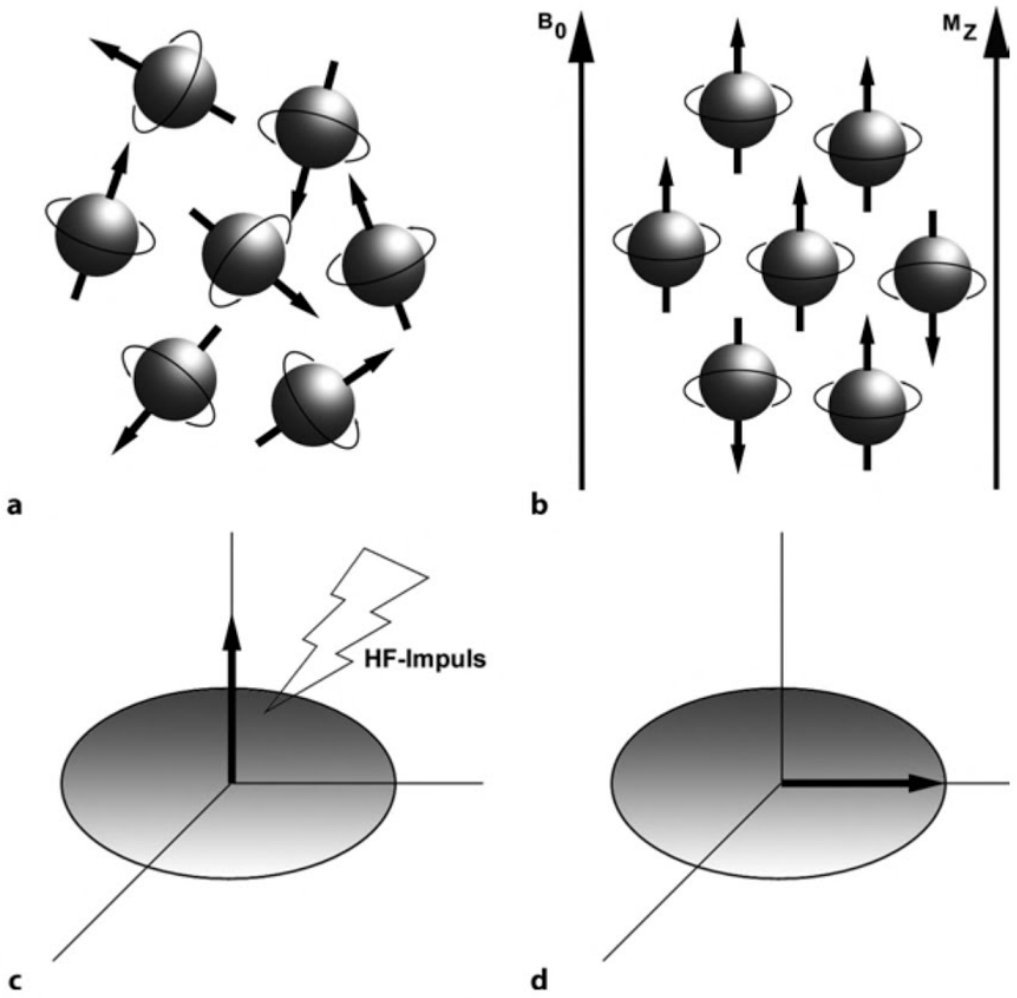


Abb. 2: **Einfluss eines Magnetfelds auf den Kernspin.** Darstellung ohne Einfluss äußerer Magnetfelder (a). Durch Einfluss eines Magnetfeldes richten sich die Spins entlang des Hauptmagnetfeldes B_0 entlang der Z-Achse aus, eine Längsmagnetisierung M_z entsteht (b). Durch Einschalten eines der Larmorfrequenz entsprechenden HF-Impuls (c) wird die Längsmagnetisierung in die XY-Achse gekippt und es entsteht eine Quermagnetisierung (d) (Weishaupt et al. 2013).

Im Magnetfeld ist die Ausrichtung der Protonen untereinander nicht starr. Sie weisen eine Art Taumel- bzw. Kreiselbewegung auf, die als Präzession bezeichnet wird (Breitenseher et al. 2012). Die Spins vollziehen somit Präzessionsbewegungen. Die Frequenz dieser Bewegung in einem anliegenden Magnetfeld wird als Larmorfrequenz (ω_0) bezeichnet und verhält sich proportional zur Stärke des anliegenden Magnetfeldes (B_0) (Weishaupt et al. 2013). Je stärker das verwendete Magnetfeld ist, desto schneller sind auch die Präzessionsbewegungen.

$$\omega_0 = \gamma_0 * B_0$$

ω_0: Larmorfrequenz bzw. Präzessionsfrequenz in Megahertz [MHz]

γ: gyromagnetische Verhältnis, ist ein Konstante bzw. ein charakteristischer Wert für jedes Element, das Proton hat einen Wert von 42,58 MHz/T

B_0: Stärke des Magnetfeldes in Tesla [T]

Durch Einschalten eines Hochfrequenz-Pulses (Abb. 2) mit der Larmorfrequenz treten zwei verschiedene Effekte auf. Zum einen ändert sich der Gleichgewichtszustand der Protonen. Einige Teilchen ändern ihre Spinorientierung und die Spins präzedieren danach synchron, d.h. in Phase (Breitenseher et al. 2012). Weiterhin verändert sich die Magnetisierung. Bei einem 90° Puls verändert sich die bestehende Längsmagnetisierung und es entsteht eine rotierende Quermagnetisierung mit der Larmorfrequenz um die xy-Achse (Abb. 2). Das Kreisen der Quermagnetisierung erzeugt das MR-Signal in der Empfangsspule (Weishaupt et al. 2013). In der Empfängerspule wird eine induzierte elektrische Spannung aufgenommen (Schick 2007).
Nach dem Einstrahlen eines kurzzeitigen HF-Pulses strebt das Spin-System wieder den stabileren Gleichgewichtszustand, mit dem Überschuss an paralleler Ausrichtung, an. Bis dieser stabile Zustand erreicht ist treten Spin-Gitter- und auch Spin-Spin-Wechselwirkungen auf und das empfangene MR-Signal nimmt exponentiell ab (Weishaupt et al. 2013).

Die Spin-Gitter-Wechselwirkung, auch als longitudinale Relaxation (T1) bezeichnet, beschreibt das Rückkehren der Spins von ihrer energiereicheren, vermehrten antiparallelen Ausrichtung in ihren Ausgangszustand. Dabei wird Energie in Form von Wärme an die Umgebung abgegeben. Die Rückkehr des Magnetisierungsvektors wird durch eine Exponentialfunktion beschrieben und ihre Zeitkonstante wird T1 genannt (Breitenseher et al. 2012). Der Magnetisierungsvektor kehrt danach in die z-Richtung zurück. T1 beschreibt den Zeitpunkt zudem 63% der Längsmagnetisierung wiederaufgebaut wurde (Wameling & Billebaut 2018).

Die transversale Relaxation, die der Spin-Spin-Wechselwirkung entspricht, kommt durch die Dephasierung der Spins zustande. Die Spins präzedieren nach Einschalten des Anregungspulses passager synchron.
Die vorübergehende Phasengleichheit hebt sich im Verlauf auf. Die Zeit, in der die Transversalmagnetisierung auf 37% des Ausgangwertes zurückgegangen ist, beschreibt die T2-Relaxationszeit.
Der exponentielle Prozess der Dephasierung der Spins wird als T2-Relaxation bezeichnet (Weishaupt et al. 2013).
Die phasengleiche Präzession (Quermagnetisierung) zerfällt (Scheffel et al. 2012). Beschleunigt wird die Dephasierung der Spins durch lokale Inhomogenität im magnetischen Feld. Dieser Prozess wird durch die Zeitkonstante T2* beschrieben (Bücheler et al. 2006).
Die Zeitkonstanten T1 und T2 sind in Geweben weitgehend unabhängig voneinander (Schick 2007).
Die Ortskodierung des MRT-Signals wird durch das Schalten zusätzlicher Magnetfeder realisiert. Diese zusätzlichen linear variierenden Magnetfelder werden Gradientenfelder genannt (Nitz et al. 2007). Aufgrund der Proportionalität zwischen äußerem Magnetfeld und der Resonanzfrequenz der Protonen, bewirken die Gradientenfelder eine lokale Variation der Larmorfrequenzen. Durch die so erzeugten unterschiedlichen Frequenzanteile im MR-Signal wird die räumliche Zuordnung der Signalquellen ermöglicht.

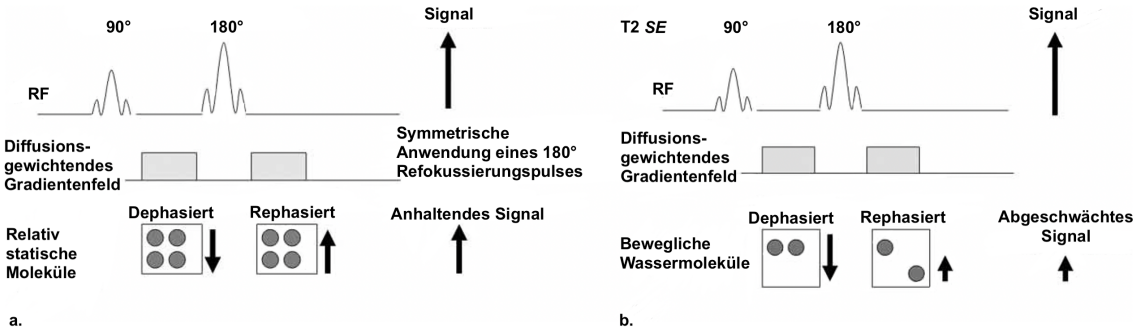


Abb. 3: **Diffusionsgewichtete Sequenz.** Die Abbildung A stellt Wassermoleküle (Kreise) in einer dichten Umgebung (Rechteck) in der Diffusionswichtung dar. Durch die Dichte weisen Wassermoleküle trotz Anwendung eines dephasierenden und rephasierenden Gradientenfeldes kaum Bewegung auf. Vielmehr kommt es zu einem Phasenwechsel, der durch den entgegengesetzten Puls negiert wird. Dies führt zu keinem Netto-Verlust der Signalintensität (a). Die Abbildung B stellt Wassermoleküle (Kreise) in einer zellarmen Umgebung (Rechteck) in der Diffusionswichtung dar. Durch die geringe Dichte können sich die Wassermoleküle nach Anlage der ersten Gradienten bewegen und weisen bei Rephasierung durch die erfolgte Bewegung einen Netto-Verlust der Signalintensität auf. Modifiziert nach Qayyum (Qayyum 2009).

Die diffusionsgewichteten Bilder werden mit T2-gewichtete echoplanar Sequenzen aufgenommen. Der 90°-Anregungsimpuls wird von einer HF-Spule ausgesendet, gefolgt von einem 180°-Radiofrequenz-Inversionsimpuls. Der 180°-Puls befindet sich zwischen den beiden Diffusions-Gradientenschaltungen (Abb. 3).

Durch den 90° HF-Puls entsteht wie oben beschrieben die Quermagnetisierung in der xy-Achse. Die Diffusionswichtung kommt durch die eingeschalteten Gradientenfelder zustande. Die erste Gradientenspule führt zur Inhomogenität des Magnetfeldes in eine Richtung und somit zu ortsabhängigen Änderungen der Präzessionsfrequenzen. Die Spins präzedieren nicht mehr mit der gleichen Larmorfrequenz und die zuvor induzierte Spannung sowie das MR-Signal verschwindet.

Der danach eingeschaltete 180°-Inversionsimpuls dient zur Refokussierung der Quermagnetisierung (Rummeny et al. 2006). Die Drehrichtung wird umgekehrt.

Dieser 180°-Puls sorgt dafür, dass die Dephasierungseffekte durch Inhomogenität des Magnetfeldes und damit der T2*-Effekt korrigiert wird (Nitz et al. 2007). Danach folgte nochmal ein gleiches Gradientenfeld. Die Protonenspins wurden zuerst dephasiert und

durch das zweite Einschalten rephasiert. Durch die Diffusion der Wassermoleküle ist dies aber nicht vollständig möglich und das erneute Signal ist schwächer (Kukuk et al. 2017). Dieses Signal ist aufgrund der Diffusion jedoch geringer, da durch die Diffusion ein paar Teilchen ihre Position verändert haben und nicht wieder in Phase präzedieren.

1.2.2 Diffusionsgewichtete Bildgebung

Um die diagnostischen Einsatzmöglichkeit der Magnetresonanztomographie auszuweiten wurden in den letzten Jahren auf dem Boden zahlreicher Studien neue Bildsequenzen entwickelt und somit auch die Diffusionsgewichtung eingeführt.

Die Tatsache, dass Diffusion in Anwesenheit von Magnetfeldgradienten zu einer Signalabschwächung in der Magnetresonanzspektroskopie führt, wurde bereits 1954 von Carr und Purcell beschrieben (Carr & Purcell 1954).

DWI ist eine Methode, die Diffusion von Wasser im Gewebe *in vi*vo darzustellen. Die Gewebe werden über ihre Beweglichkeit der Wassermoleküle im Gewebe charakterisiert (Freitag et al. 2016).

Als Grundlage für die diffusionsgewichtete Bildgebung dienen die Brownschen Molekularbewegungen der Wassermoleküle, sowie die unterschiedlichen Diffusionseigenschaften der Wassermolekülen in Abhängigkeit von ihrer Umgebung (Mentzel 2010). In den Geweben wird die Bewegung der Wassermoleküle durch Wechselwirkungen mit anderen Molekülen und durch die Zellstrukturen beeinflusst (Bittencourt et al. 2011). In der Bildgebung werden letztlich die Nettoverlagerungen der Wassermoleküle gemessen (Schmid-Tannwald et al. 2011).

Die Signalstärke der abgebildeten Gewebe oder Körperflüssigkeiten hängt in diffusionsgewichteten Bildern von der Distanz ab, die die Wassermoleküle in einer bestimmten Zeiteinheit zurücklegen. Je größer die zurückgelegte Distanz entlang des vom Magnetresonanztomographen angelegten Gradientenfeldes ist, desto stärker ist der Signalverlust (Weishaupt et al. 2013).

In Bereichen ohne feste Strukturen diffundieren die Moleküle frei (Abb. 4), wie beispielsweise häufig in zystischen oder nekrotischen Bereichen. Eine freie Diffusion bedeutet deswegen in den diffusionsgewichteten Sequenzen einen starken Signalverlust. Gewebe mit einer hohen Zelldichte führen im Gegensatz dazu zu einer eingeschränkten Diffusion (Abb. 4), hier ist der Signalabfall schwächer (Schmid-Tannwald et al. 2011).

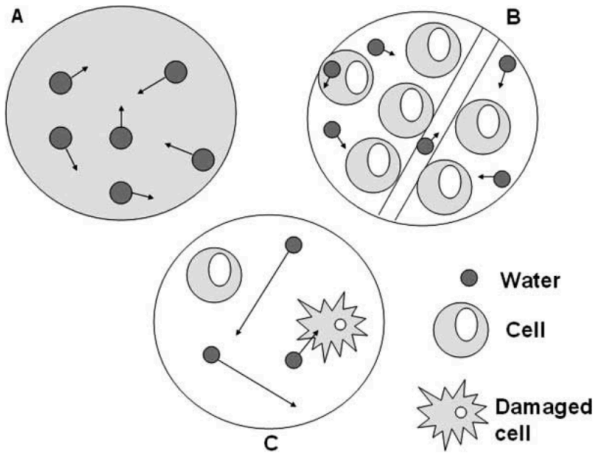


Abb. 4: **Diffusion von Wasser in unterschiedlichem Gewebe.** Freie Diffusion findet in Bereichen ohne feste Strukturen statt (A). Feste Zell-/Gewebestrukturen führen zu eingeschränkter Diffusion und damit verbundenem schwächeren Signalverlust (B). Gewebe mit niedriger Zellularität oder defekten Zellen (C) zeigt im Vergleich zu B vermehrte Diffusion (Qayyum 2009).

Zur Differenzierung zwischen gesundem und pathologischem Gewebe sind die Unterschiede in der Zelldichte und -struktur von wichtiger Bedeutung, da dadurch, wie man an der Abbildung 4 sehen kann, die Diffusion unterschiedlich beeinflusst wird.

Veränderte Gewebe, maligne wie auch benigne Tumore, weisen einen anderen zellulären Aufbau, verglichen mit dem gesunden, physiologischen Gewebe, auf. Diese Unterschiede sind für die Abgrenzungen in der Bildgebung wichtig.

Der Signalverlust ist somit zum einen abhängig von der Diffusion der Wassermoleküle, aber auch vom angegebenen b-Wert. Der b-Wert ist das Maß für die Diffusionswichtung der Sequenz. Er ist der Faktor, der die Sensitivität der Diffusion bestimmt (Nitz et al.

2007). Der b-Wert wird in der Einheit s/mm^2 angegeben. Je höher der b-Wert und je ausgeprägter die Diffusion der Wassermoleküle, desto stärker der Signalverlust (Scheffel et al. 2012).

Bei sehr niedrigen b-Werten von 0 s/mm^2 weisen Wassermoleküle mit freier sowie eingeschränkter Diffusion hohe Signalstärken auf. Das Bild entspricht einem T2-gewichtetem Kontrast (Schmid-Tannwald et al. 2011).

Bei einer höheren Diffusionswichtung, entsprechend hohen b-Werten z.B. b=500-1000 s/mm^2, ist der Signalverlust bei Geweben mit hoher Zelldichte niedriger, was zur Folge hat, dass das Gewebe weiterhin hyperintens, d.h. signalreich, dargestellt wird (Qayyum 2009).

Je größer die Unterschiede der Diffusivität, desto besser lassen sich entsprechende Regionen detektieren. Eine erhöhte Zelldichte führt zu einer reduzierten Diffusion. Diese äußert sich in diffusionsgewichteten Sequenzen darin, dass sich das betroffene Areal im Vergleich zum umliegenden gesunden Gewebe heller darstellt, weil der Signalverlust geringer ist und ist dadurch gut und schneller zu detektieren. Solide maligne Tumoren weisen in der Regel eine höhere Zellularität als benigne Tumoren auf (Gawande et al. 2013; Kalkmann et al. 2011).

Allgemein kann gesagt werden, dass je höher der b-Wert gewählt wird, desto stärker ist der Kontrast zwischen Geweben mit unterschiedlichen *ADC*-Werten (Schmid-Tannwald et al. 2011).

Die diffusionsgewichteten Sequenzen mit unterschiedlichen b-Werten sind häufig für die Detektion von Läsionen sehr hilfreich, so lassen sich häufig solide und zystische Raumforderungen gut unterscheiden. Bei niedrigen b-Werten stellen sich beide signalreich dar, während die zystischen Läsionen mit steigenden b-Werten an Signalintensität verlieren. Im Vergleich dazu bleiben die soliden Raumforderungen signalreich bei hohen b-Werten.

1.2.3 *Apparent diffusion coefficient* (*ADC*)

Der Diffusionskoeffizient auch *Apparent diffusion coefficient* (*ADC*) genannt, ist ein quantitatives Maß für die Diffusionsstärke. Die Einheit des *ADC*-Wertes beträgt mm^2/s.

Mit der unten genannten Formel kann der *ADC*-Wert berechnet werden.

$$S_i = S_0 * e^{(-b_i * ADC)}$$

S_i = gemessene Signalstärke bei definiertem b-Wert (b_i)

S_0 = Signalstärke bei einem b-Wert ohne Diffusionswichtung (b_0=0 s/mm^2)

Umgestellt nach *ADC*-Wert ergibt dies:

$$ADC = - (1/b_i) * \ln (S_1/S_0)$$

Bei mehr als zwei b-Werten kann eine semi-logarithmische Regressionsanalyse durchgeführt werden (Lemaitre et al. 2015).
Für die Bestimmung des *ADC*-Wertes eines Voxels (Volumenelement des MRTs) sind also mindestens zwei diffusionsgewichtete Aufnahmen mit zwei verschiedenen Diffusionsfaktoren notwendig (Kuhnke et al. 2012).

Wenn für die Berechnung der *ADC*-Karte mehr als zwei b-Sequenzen verwendet werden, werden die *ADC*-Werte exakter (Koh et al. 2011).

Die *ADC*-Karte wird aus verschiedenen Bildern mit unterschiedlichen b-Werten korrespondierend durch Programme der modernen MRT-Geräten automatisch generiert.

Mittels *ROI* (*region-of-interest*) - Technik kann der Diffusionskoeffizient (mm^2/s) direkt gemessen und abgelesen werden. Bei den *ADC*-Karten verhält sich die Darstellung der Gewebe umgekehrt zu den b-Wert Sequenzen.
Gewebe mit eingeschränkter Diffusion, wie z.B. solide Tumore, stellen sich signalarm also hypointens dar, während Gewebe bzw. Bereiche mit freier Diffusion signalstark, hyperintens erscheinen und damit gleichzeitig auch höhere *ADC*-Werte aufweisen.

Bessere Diffusivität bedeutet also einen stärkeren Signalabfall in den b-Sequenzen, was in den diffusionsgewichteten Bildern eine geringere Signalintensität bedeutet, aber in der *ADC*-Karte hohe *ADC*-Werte generiert.

1.3 Tumorerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen

1.3.1 Einführung in pädiatrische Tumoren

In Europa erkranken jedes Jahr 15.000 Kinder und Jugendliche im Alter von 0-14 Jahren an Krebserkrankungen (Vassal et al. 2014).

Dem Deutschen Kinderkrebsregister wurden in den letzten Jahren bei der Altersgruppe unter 15 Jahre durchschnittlich 1761 Fälle pro Jahr (ermittelt aus den Jahren 2007-2016) und in der Altersgruppe von 15 bis unter 18 Jahren 363 Fälle pro Jahr gemeldet (ermittelt aus den Daten von 2009-2016) (Kaatsch 2018).

Das Deutsche Kinderkrebsregister (DKKR) sammelt seit 1980 die Daten der pädiatrischen Krebspatienten, wobei zunächst nur die Fälle der unter 15-jährigen Kinder und seit dem 1.1.2009 auch Tumorpatienten bis zum 18. Geburtstag erfasst werden. Somit sind ca. 95 % aller Fälle in Deutschland dokumentiert (Kaatsch et al. 2017).

Die Inzidenz der Kinder unter 15 Jahre, an einem bösartigen Tumor zu erkranken, liegt jährlich bei 16,8 pro 100.000 Kinder (Kaatsch et al. 2013). Das bedeutet, dass bei ungefähr einem von 409 Neugeboren eine Krebsdiagnose bis zum 15. Geburtstag gestellt wird (Kaatsch et al. 2017).

Krebskranke Kinder machen zwar nur einen Anteil von unter 1% an allen Krebserkrankungen aus, es stellt aber die zweithäufigste Todesursache bei Kindern dar (Kaatsch et al. 2017).

Zudem sind Krebserkrankungen die häufigsten tödlichen Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen in den Industrieländern. (Eggert 2016)

Kinder mit Krebserkrankungen haben eine hohe Heilungschance mit über 75 % (Creutzig et al. 2003). Dieser Umstand macht eine frühzeitige Diagnose besonders wichtig.

Tumorerkrankungen im Kindesalter sind somit ein wichtiges Thema und sollten weiterhin einen hohen Stellenwert in der Forschung einnehmen.

1.3.2 Kindliche abdominelle Tumoren

Die Gruppe der kindlichen Bauchtumoren ist sehr vielfältig und heterogen. Die Raumforderungen können zunächst allgemein in benigne und maligne Raumforderungen unterteilt werden.

Zu den benignen Läsionen gehören beispielsweise Zysten, Hämangiome, Lymphangiome, Hamartome oder auch gutartige Teratome.

Die malignen Tumoren lassen sich nach ihren verschiedenen Ursprüngen unterteilen. Tumore, die von Organen des Abdomens oder Retroperitoneum ausgehen, wie das Nephroblastom, Neuroblastom oder auch Hepatoblastom oder Tumoren aus generalisiert vorkommendem Gewebe mit dem Primarius im Abdomen, beispielsweise Lymphome und die Rhabdomyosarkome (Breuer & Kronberger-Vollnhofer 2012). In der Abbildung 5 sind die relativen Häufigkeiten der an das Kinderkrebsregister gemeldeten Erkrankungen aufgezeichnet.

Das Abdomen stellt zwar nicht die häufigste Lokalisation der Tumoren dar, umfasst aber dennoch in Summation der einzelnen Entitäten einen großen Anteil. Da die Tumorentitäten sehr heterogen sind und diese einzeln nicht so häufig vorkommen, sind die Übersichtsarbeiten und Forschungsergebnisse in diesem Bereich selten und bei weitem nicht so umfassend wie zum Beispiel bei dem Thema kindliche Hirntumoren (Tumoren des Zentralennervensystems, die mit 23,8% den zweit größten Anteil an kindlichen Tumoren nach den Leukämien, die 30,3 % ausmachen) (Kaatsch et al. 2017).

Bei den malignen Tumoren, die von abdominellen Organen ausgehen, ist das Neuroblastom mit circa 5,6% ein relativ häufiger extrakranieller solider Tumor im Kindesalter und macht auch in unserer Untersuchungsgruppe mit 9 betroffenen Kindern die größte Untergruppe bei den malignen Tumoren aus.

Die Gruppe der Weichteilsarkome ist mit einem Anteil von 5,8% vertreten. Mit 4,7% stellt das Nephroblastom, auch Wilmstumor genannt, die drittgrößte Gruppe dar. Beim Nephroblastom ist die Diagnose präoperativ besonders wichtig, da eine präoperative Chemotherapie den Anteil der Patienten mit einem postoperativen Stadium I („low risk“-Gruppe) erhöht und auch die Rate der Tumorrupturen verringert. Die Diagnose muss also sichergestellt werden, da die zytostatische Therapie den Leitlinien entsprechend bereits vor histologischer Sicherung eingeleitet werden muss (Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin DGKJ 2016).

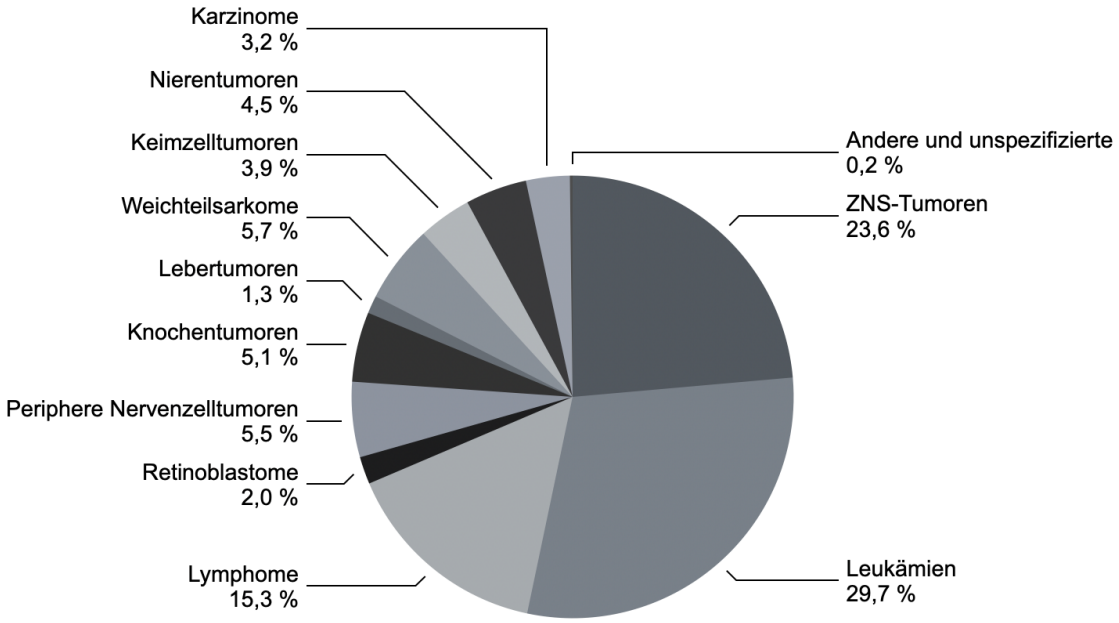


Abb. 5: **Relative Häufigkeiten der an das Kinderkrebsregister gemeldeten Erkrankungsfälle nach Diagnosen-Hauptgruppen.** Basierend auf Daten von 2009-2018 (Erdmann et al. 2020).

Jeder tausendste junge Erwachsene ist heutzutage ein Überlebender einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter. Unter diesem Aspekt sollten die Spätfolgen der Behandlungen, aber auch der Diagnostik bedacht und noch überlegter eingesetzt und kritischer gesehen werden (Koletzko 2007). Innerhalb von 25 Jahren haben die Patienten nach erfolgreicher Krebsbehandlung im Kindesalter ein kumulatives Risiko von 3,7-12 % je nach Studie an einem Zweitmalignom zu erkranken (Koletzko 2007).

Krebserkrankungen sind allgemein in jeder Altersgruppe Erkrankungen, die mit einem hohen Leidensdruck verbunden sind. Insbesondere bei Kindern ist die lebensbedrohliche Situation für die kleinen Patienten und auch ihre Familien eine starke psychische Belastung. Um die seelischen Folgen für die Kinder, ihre Eltern und auch eventueller Geschwister möglichst gering zu halten, ist es sehr wichtig, die Diagnostik sicherer zu machen, um unnötige Untersuchungen und Behandlungen zu vermeiden.

2 Ziele der Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit ist es, die Wertigkeit der diffusionsgewichteten Bildgebung und des *Apparent Diffusion Coefficient* (*ADC*) zur Diagnostik und Differenzierung von Bauchtumoren bei Kindern und Jugendlichen zu untersuchen.
Die Hypothese ist, dass die Bauchtumoren bei Kindern und Jugendlichen mittels ihres *ADC*-Wertes zu detektieren und zu unterscheiden sind.

Hierzu wurden die *ADC*-Werte von benignen und malignen abdominellen Raumforderungen im Kindesalter verglichen. Ergänzend wurde ein Vergleich der *ADC*-Mittelwerte der Tumoren und der diagnostizierten Metastasen durchgeführt.

Zu belegen ist, dass die *ADC*-Werte zwischen malignen und benignen Tumoren signifikant unterschiedlich sind. Weiterhin soll ein „*cut-off*“ Wert der *ADC*-Werte zur Differenzierung von malignen und benignen Raumforderungen festgelegt werden.

Ergänzend wurde die Ratio in Bezug auf Messungen in der Harn- und Gallenblase gebildet und überprüft, ob diese die Wertigkeit der Untersuchung verbessert.

3 Material und Methoden

3.1 Ethikvotum

Die retrospektive Untersuchung wurde durch die Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität im Rahmen der ethischen und rechtlichen Beratung am 28.02.2014 genehmigt. Die dazugehörige Studiennummer lautet: 4604.

3.2 Patientenkollektiv

3.2.1 Auswahlverfahren und Studienkriterien

Die Patientendaten wurden aus der Datenbank der Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und Klinische Immunologie des Universitätsklinikums Düsseldorf rekrutiert (ärztlicher Direktor: Professor Dr. Arndt Borkhardt).

Die Kriterien der Suche für geeignete Patienten waren Tumorerkrankung bzw. Raumforderungen mit Lokalisation im Abdomen im Zeitraum von Anfang 2008 bis einschließlich April 2014. Die Suche nach geeigneten Patienten erfolgte nach verschiedenen Filter- bzw. Suchkriterien, zunächst nach Tumorpatienten mit malignen oder benignen abdominellen Raumforderungen. Die benignen Raumforderungen wurden nach einzelnen Entitäten, wie Adenomen, Ganglioneuromen, Pseudotumoren, Nebennierenadenomen, Teratomen, Ovarialzysten, zystischen Nephromen, fokal noduläre Hyperplasien, Hämangioendotheliomen, Hämangiomen, Lymphangiomen, Neurinomen, mesoblastisches Nephromen, Hamartomen, desmoide Fibromatosen gefiltert.

Durch die unterschiedlichen Abfragen wurden primäre Listen mit 654 Untersuchungen zusammengestellt. Die MRT-Untersuchungen wurden bezüglich unserer Einschluss- sowie Ausschlusskriterien überprüft, so dass eine geeignete Studienpopulation erfasst wurde.

Zu den Einschlusskriterien gehörten die Lokalisation im Abdomen, eine initiale MRT-Bildgebung mittels *DWI (Diffusion Weighted Imaging)* und *ADC*-Karte vor Therapiebeginn der untersuchten malignen Diagnose. Ein weiteres Einschlusskriterium war der maximale b-Wert von 800.

Bildsätze mit massiven Bewegungsartefakten und abweichenden b-Werten wurden ausgeschlossen. Kinder und Jugendliche, die zum Zeitpunkt der Untersuchung wegen der untersuchten Tumorerkrankung bereits chemotherapeutisch behandelt wurden, haben wir nicht in die Untersuchungsgruppen aufgenommen. Auch Rezidive wurden ausgeschlossen.

Retrospektiv konnten so von den initial 654 Kindern bzw. Untersuchungen mit abdominellen Raumforderungen 56 Personen in die Untersuchungsgruppe eingeschlossen werden (siehe Abb.6).

Da bei drei Patientinnen jeweils zwei verschiedene benigne Tumore nachgewiesen wurden, wurden insgesamt 59 Raumforderungen analysiert. Ergänzend wurden zehn Metastasen der Patienten mit malignen Tumoren dokumentiert, ausgewertet und verglichen.

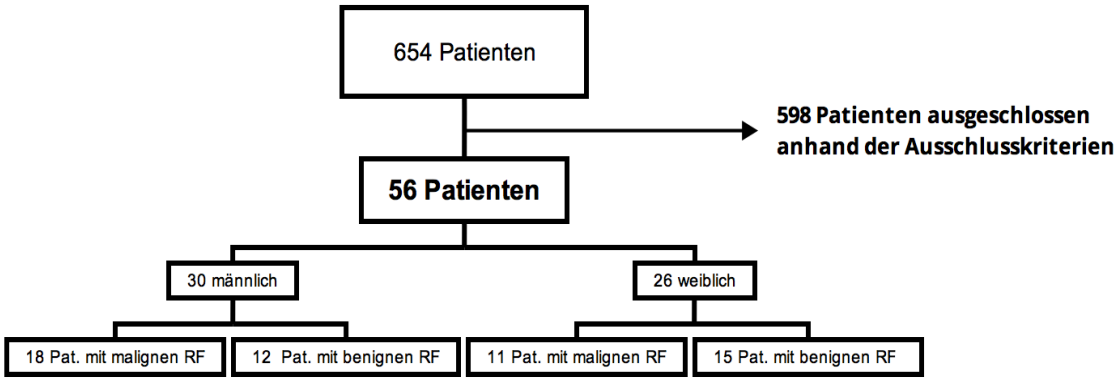


Abb. 6: **Darstellung des Bildungsprozesses der Studiengruppe.**

Zur Analyse der Patienten wurden die Untersuchungen und Befunde dem *PACS* (*Picture Archiving and Communication System*, Sectra IDS7 Version 16.2, Linköping, Schweden) und die zusätzlichen Informationen, wie beispielsweise die histologischen Befunde, der Patientenakte im Medico-System Version 22.00 (Siemens Healthcare IT, Erlangen, Deutschland) entnommen.

Alle im Rahmen der retrospektiven Analyse anfallenden Daten unterlagen dem Datenschutz. Personenbezogene Daten wurden Dritten nicht zugänglich gemacht und die Daten pseudonymisiert ausgewertet.

3.2.2 Altersstruktur und Geschlechtsverteilung des Patientenkollektives

Das Gesamtkollektiv umfasste 56 Patienten mit einer Geschlechterverteilung von 30 Jungen und 26 Mädchen. Bei 12 der 30 Jungen konnte eine benigne Raumforderung und bei 18 Jungens ein maligner Tumor nachgewiesen werden. Bei den Patientinnen boten 15 Mädchen eine und drei Mädchen jeweils zwei gutartige Tumoren und 11 von ihnen waren an einem malignen Tumor erkrankt.

Das mittlere Alter der Untersuchungsgruppe betrug 8 Jahren und 7 Monaten (Alter MW 8 Jahre und 7 Monate *SD* ± 5,7 Jahre, Min. 4 Tage, Max. 18 Jahre und 5 Tage, Median 7 Jahre und 8 Monate).

Zu dem Patientenkollektiv mit malignen abdominellen Tumoren gehörten 29 Patienten (Alter MW 6 Jahre und 8 Monate *SD* ±- 5,48 Jahre, Min. 3 Monate, Max. 17 Jahre, Median = 5 Jahren).

Die Gruppe der Patienten mit benignen Raumforderungen setzte sich aus 27 Patienten zusammen, wobei bei drei Kindern zwei verschiedene Raumforderungen analysiert wurden (Alter MW 10 Jahre und 8 Monate *SD* ± 5,31 Jahre, Min. 4 Tage, Max. 18 Jahren und 5 Tage, Median= 11 Jahre und 10 Monate).

Das Durchschnittsalter der Kinder mit benignen Raumforderungen lag insgesamt höher als das Alter der Patienten mit malignen Tumoren. Die Verteilung des Alters zum Untersuchungszeitpunkt ist in Abb.7 vergleichend zwischen den beiden Untersuchungsgruppen dargestellt.

Die insgesamt jüngste Patientin des gesamten Patientenkollektiv war 4 Tage alt und das Alter der ältesten Teilnehmerin lag bei 18 Jahren und 5 Tagen. Diese Patientin wurde in die Untersuchung aufgenommen, da sie die Beschwerdesymptomatik und Erkrankung bereits vor Vollendung ihres 18. Lebensjahres aufwies.

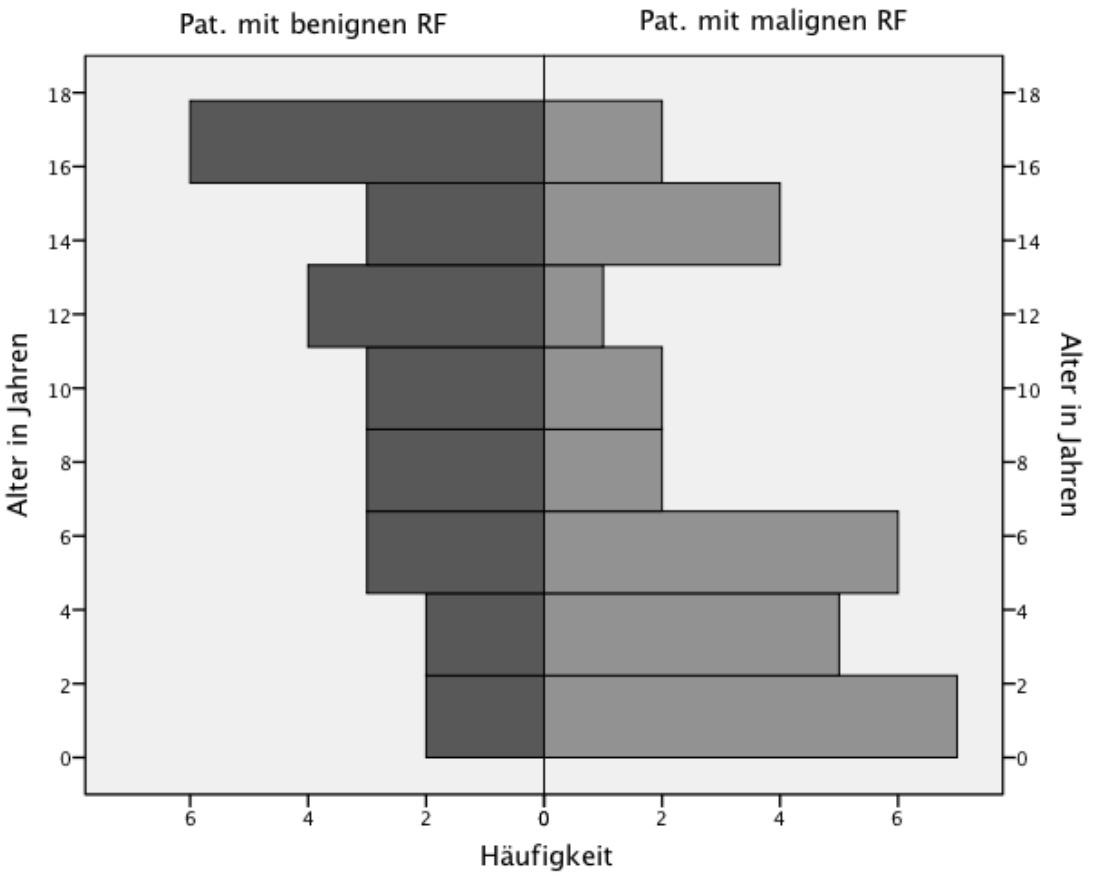


Abb. 7: **Altersverteilung der Kinder nach Tumorentitäten.** Unterteilung erfolgte in benigne und maligne Raumforderungen. Die X-Achse stellt die Fallzahl dar. Die Y-Achse beschreibt die Altersverteilung nach oben ansteigend in Jahren. RF = Raumforderung.

3.3 Tumorentitäten der Studienpopulation

3.3.1 Tumorverteilung

Die untersuchten Tumore umfassten 29 maligne sowie 30 benigne Raumforderungen, somit waren die Verteilung und die Vergleichsgruppen fast ausgeglichen.

Die Gruppe der Patienten mit malignen Tumoren (n = 29) bestand aus neun Neuroblastomen, sechs Nephroblastomen (Wilmstumoren), vier Non-Hodgkin-Lymphomen, drei Hepatoblastomen, zwei Patienten mit Morbus Hodgkin sowie einer akuten lymphatischen Leukämie, einem Nebennierenkarzinom, einem Rhabdomyosarkom, einem Cholangiozellulärem Karzinom und einem malignen Hämangioendotheliom (siehe Abb.8)

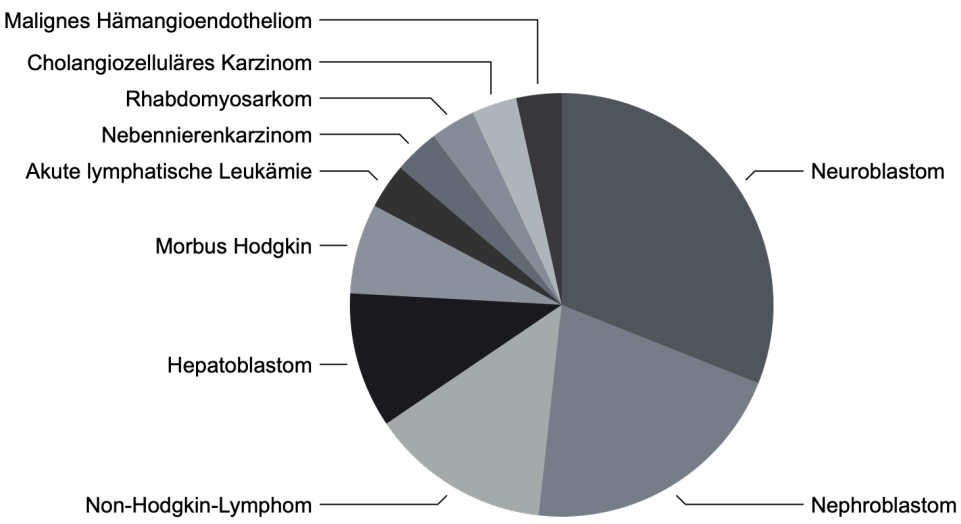


Abb. 8: **Die Tumorverteilung der malignen Tumoren (n = 29) in der Studiengruppe.**

Das Patientenkollektiv mit benignen Raumforderungen (n = 30) umfasste acht Ovarialzysten, zwei Nebennierenadenome, zwei zystische Nephrome, zwei Hämangiome, zwei Abszesse, zwei autoimmun-lymphoproliferative Syndrome und ein Teratom, einen entzündlichen Pseudotumor, ein Phäochromozytom, eine Nierenzyste, eine Milzzyste, ein Ganglioneurom, ein Leberadenom, ein benignes Hämangioendotheliom, ein muzinöses Zystadenom, ein Lymphangiom, eine Peliosis hepatis sowie eine fokal noduläre Hyperplasie (siehe Abb. 9).

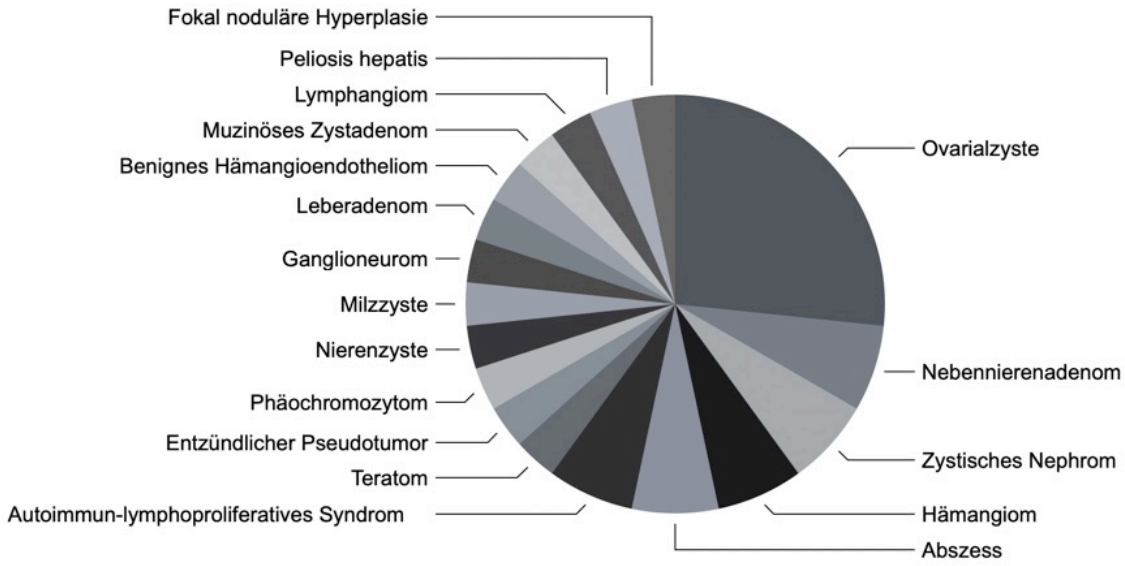


Abb. 9: **Die Tumorverteilung der benignen Tumoren (n = 30) in der Studiengruppe.**

3.3.2 Bildung von Subanalysen der benignen Tumoren

Zur Analyse und zum Vergleich der verschiedenen Tumorentitäten haben wir es für sinnvoll erachtet, weitere Teilanalysen durchzuführen. Dafür wurde die Gruppe der benignen Raumforderungen in 16 solide und 14 zystische Tumore unterteilt.

Zu den zystischen Raumforderungen gehörten acht Ovarialzysten, die Milz- sowie die Nierenzyste, das muzinöse Zystadenom, das Lymphangiom und die zwei zystischen Nephrome. Diese wurden bei einzelnen Analysen ausgeschlossen, dies wird an den entsprechenden Stellen durch die Angabe, dass solide benigne Tumore verglichen werden, angegeben.

3.3.3 Metastasen

Zusätzlich haben wir insgesamt bei neun Kindern zehn Metastasen zusätzlich zu den eigentlichen Tumoren zum Zeitpunkt der Untersuchung detektieren können.

Bei einem Kind mit Neuroblastom wurde eine Lebermetastase sowie eine Lymphknotenmetastase erfasst. Weitere Lymphknotenmetastasen konnten bei drei weiteren Kindern mit Neuroblastom, zwei Kindern mit Nephroblastomen und einem Kind, das an einem cholangiozellulärem Karzinom erkrankt war, untersucht werden. Darüber hinaus wurden ein Tumorthrombus bei einer Patientin, die an einem Nephroblastom erkrankt war sowie ein Pfortaderthrombus bei einem Kind mit Hepatoblastom im Datensatz aufgezeichnet.

3.3.4 Pathologische Befunde

Insgesamt lag bei 46 der 59 Raumforderungen eine gesicherte pathologische Diagnose zum Zeitpunkt der Auswertung vor. Die malignen Raumforderungen waren alle histologisch gesichert.

Bei neoadjuvanten Behandlungen, wie beispielsweise bei den Nephroblastomen, wurden zehn histologische Beurteilungen erst nach der neoadujuvanten Chemotherapie gewonnen.
Bei den benignen Raumforderungen wurden 17 Raumforderungen histologisch untersucht. Die anderen Patienten erhielten Verlaufskontrollen oder weiterführende, ergänzende Diagnostik mit beispielsweise Kontrastmittelsonographie. Das Lymphangiom wurde zytopathologisch gesichert.

Bei der Betrachtung der weiteren Subanalysen waren von den soliden benignen Tumoren acht histologisch gesichert. Dazu gehörten die zwei Abszesse, die zwei Nebennierenadenome, das Teratom, der entzündliche Pseudotumor, das Ganglioneurom und eine autoimmun-lymphoproliferative Erkrankung.

3.4 MRT-Untersuchung und Untersuchungsprotokolle

Alle MRT-Untersuchungen wurden im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf angefertigt. Die Aufnahmen wurden mit zwei 1,5 MRT Magnetom Avanto 1,5 Tesla von Siemens durchgeführt (MAGNETOM Avanto, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland). Sechs Untersuchungen im MRT 1 und der Großteil der 50 Untersuchungen wurde mit dem MRT 3 aufgenommen.

Da im Zeitraum der retrospektiven Studie von 2008 bis 2014 noch kein einheitliches Protokoll für die diffusionsgewichteten Sequenzen an der Universitätsklinik eingeführt war, variieren einige Einstellungen der Untersuchungen.

Zu den Sequenzen gehörten axiale und koronare T2/T1 gewichtete True-Fast-Imaging-Bildgebung mit stationärer Präzession (TrueFISP), axiale T2-gewichtetet Half-Fourier-Aufnahme-*Single-Shot*-Turbo-Spin-Echo-Sequenzen (HASTE) mit Fettsättigung (koronar und axial) und ohne Fettsättigung (koronar), T1-gewichtete TurboFlash-Sequenzen vor (axial) und nach (axial und koronar, mit Fettsättigung) intravenöse Injektion von 0,1 mmol Gd/kg makrocyclischem Gadolinium-Kontrastmittel.

Einzel-Echo-Planar *DWI* Sequenzen wurden vor der Kontrastmittelinjektion (Atemanhalten oder Atmungstriggerung) mit den folgenden Parametern erfasst.

Die Repetitionszeit (*engl. TR= repetiton time*) lag im Bereich zwischen minimal 3000 und maximal 10065 Millisekunden (mit einer Standardabweichung von 1296 ms). Die Mehrzahl der Echozeiten lag zwischen 3000 und 5200 ms, eine Repetitionszeit betrug 10065 ms.

Die Echozeit (*engl. TE=echo time*) betrug zwischen 75 und 84 Millisekunden mit einer Standardabweichung von 2,77 ms. Der Anregungswinkel lag bei 90°.

Für die diffusionsgewichteten Sequenzen wurden in der Mehrzahl der Untersuchungen, also bei 52 Untersuchungen und entsprechend bei 55 der analysierten Raumforderungen drei b-Werte verwendet (b= 50 s/mm^2, 400 s/mm^2 und 800 s/mm^2).

Bei einer Untersuchung wurden vier b-Werte verwendet, diese betrugen b=0 s/mm^2,50 s/mm^2, 400 s/mm^2 und 800 s/mm^2 und bei drei weiteren Untersuchungen wurden 16b-

Werte in Schritten von 50 s/mm^2 benutzt, um die *ADC*-Karten zu generieren (b=0, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750 s/mm^2).

Die Schichtdicke der Aufnahmen lag zwischen vier bis sechs Millimetern (Median = 6 mm). Während der Abstand der einzelnen Bilder zwischen minimal 4,8mm bis maximal 7,8 mm gewählt wurde (Median: 7,8 mm).

Bei 47 Untersuchungen wurden die diffussionsgewichteten Sequenzen koronar aufgenommen und neun Untersuchungen wurden transversal durchgeführt.

Die *ADC*-Karten wurden automatisch unter Verwendung der Standard-Nachbearbeitung des Scanners erstellt.

3.5 Auswertung und Messungen der MRT-Sequenzen

Zur Bildanalyse wurde das Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem IDS7 (Sectra AS, Linköping, Schweden) verwendet.

Die MRT- Datensätze wurden retrospektiv durch Dr. med. Dirk Klee und mich im Konsensus ausgewertet. Dr. med. Dirk Klee ist Oberarzt in der Kinderradiologie des Universitätsklinikum Düsseldorf und Facharzt für diagnostische Radiologie, Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin und Kinderradiologe mit 12 Jahren Erfahrung.

Um die Tumoren ausreichend zu charakterisieren und auf Besonderheiten zu achten, haben wir nicht nur die diffusionsgewichteten Bilder und *ADC*-Karte ausgewertet, sondern auch die weiteren Sequenzen begutachtet.

Zunächst wurde die Lokalisation des Tumors bestimmt. In den Standardsequenzen, also im T1- oder T2-gewichteten Bild, wurde die maximale Tumorausdehnung in allen drei Ebenen bestimmt. Bei einigen Patienten haben wir auf die Größenbestimmung jedoch aufgrund der Eigenschaft der Erkrankung verzichtet. So ist es bei lymphoproliferativen Erkrankungen oder auch bei diffusem Befall wie beispielsweise der Peliosis hepatis aufgrund der Ausbreitung nicht sinnvoll, die Größenbestimmung durchzuführen.

52 der 56 Patienten erhielten ergänzend zur nativen MRT-Untersuchung Kontrastmittel. In diesen Fällen wurde zur vollständigen Charakterisierung des Tumors und damit zur

besseren Begutachtung das Kontrastmittel-*Enhancement* der Raumforderung beurteilt.

Die Diffusionswichtung und die *ADC*-Karte wurden zunächst rein visuell betrachtet, um einen ersten Überblick zu erhalten.

Anschließend wurden, möglichst im soliden Tumoranteil, drei Messungen durchgeführt. Dafür war die vorige Beurteilung des Tumors auf zystische, nekrotische oder eingeblutete Areale entscheidend, worauf insbesondere in der T2-Sequenz geachtet wurde. Die Raumforderungen wurden mittels *ROI*s („*region of interest*“) analysiert. Aus den drei Messungen an verschieden soliden Stellen in verschiedenen Ebenen wurde jeweils ein Mittelwert berechnet. Die gebildeten Mittelwerte wurden miteinander verglichen.

Falls die Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits Metastasen aufwiesen, wurde in diesen auch jeweils eine Messung mittels *ROI*s durchgeführt.

Um zu überprüfen ob sich eine Normalisierung der Messwerte auf die Sensitivität und Spezifizität auswirkt, bildeten wir eine Ratio der *ADC*-Werte zu nicht betroffenen Organen. Hierzu wurden ergänzende Messungen im Urin innerhalb der Harnblase sowie der Gallenflüssigkeit innerhalb der Gallenblase durchgeführt.

Die *ROI*s in den Referenzorganen wurden so ausgewählt, dass es unwahrscheinlich war Regionen mit *Sludge*, Sediment oder Konkrementen zu messen, da diese die *ADC*-Werte beeinflussen.

Bei zehn Sequenzen war eine Messung in der Harnblase leider nicht möglich. In vier Fällen war sie nicht gefüllt und in sechs Fällen nicht im *DWI*-Datensatz enthalten.
Die Messungen in der Gallenblase konnten bei 55 Kindern erhoben werden, lediglich eine Untersuchung musste ausgeschlossen werden.

3.6 Statistische Auswertung

Die Datenauswertung und Analyse erfolgte mit dem Programm *SPSS* (*Statistical Package for the Social Sciences 23.0 IBM, Armonk, NY,* Vereinigte Staaten von Amerika) und Microsoft Excel (Microsoft Office 2019, Redmond, *WA,* Vereinigte Staaten von Amerika).

Nach Durchführung des Kolmogorov-Smirnov-Tests durfte nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden. Deswegen wurde der non-parametrische Mann-Whitney-U-Test zweiseitig verwendet. Ergebnisse mit einer Signifikanz von $p < 0,05$ wurden als signifikant gewertet.

4 Ergebnisse

Insgesamt wurden 56 Untersuchungen ausgewertet. 59 Raumforderungen wurden analysiert, wobei bei drei Patienten jeweils zwei abdominelle Raumforderungen vermessen wurden.

Die Nullhypothese lautet, dass es keinen Unterschied in den *ADC*-Mittelwerten zwischen malignen und benignen abdominellen Tumoren bei pädiatrischen Patienten gibt.
Bei den Tests wurden Ergebnisse mit $p < 0,05$ als signifikant erachtet und Mittelwerte sowie Standardabweichungen der Messungen angegeben.

Der niedrigste durchschnittliche *ADC*-Wert wurde bei einem B-Zell-Lymphom mit 0,31 * 10^{-3} mm^2/s gemessen und den höchsten *ADC*-Wert wies eine Ovarialzyste mit 3,19 * 10^{-3} mm^2/s) auf.

Die *ADC*- Mittelwerte der benignen Raumforderungen lagen zwischen minimal 0,75 * 10^{-3} mm^2/s beim entzündlichen Pseudotumor und maximal 3,19 * 10^{-3} mm^2/s bei einer Ovarialzyste. Der Mittelwert betrug insgesamt 1,93 * 10^{-3} mm^2/s mit einer Standardabweichung von 0,86 * 10^{-3} mm^2/s (Median= 1,61 * 10^{-3} mm^2/s).
Die soliden benignen Tumoren hatten einen Mittelwert von 1,34 * 10^{-3} mm^2/s mit einer Standardabweichung von 0,47 * 10^{-3} mm^2/s.

Im Vergleich dazu lagen die *ADC*-Mittelwerte der malignen Raumforderungen im Bereich zwischen 0,31 * 10^{-3} mm^2/s bei einem B-Zell-Lymphom und 1,16 * 10^{-3} mm^2/s bei dem cholangiozellulärem Karzinom. Ihr Mittelwert war deutlich niedriger als der Mittelwert der benignen Raumforderungen und lag bei durchschnittlich 0,77 * 10^{-3} mm^2/s mit einer Standardabweichung von 0,21 * 10^{-3} mm^2/s (Median= 0,77 * 10^{-3} mm^2/s).

In der nachfolgenden Tabelle 1 sind die einzelnen untersuchten Raumforderungen mit ihren *ADC*-Mittelwerten und der dazugehörigen Standardabweichung bei mehreren analysierten Tumoren angegeben.

Solide benigne Tumore (n)	***ADC*-MW ± *SD* (* $10^{-3}mm^2/s$)**	**Zystische benigne Tumore (n)**	***ADC*-MW ± *SD* (* $10^{-3}mm^2/s$)**	**Maligne Tumore (n)**	***ADC*-MW ± *SD* (* $10^{-3}mm^2/s$)**
Nebennierenadenome (2)	1.28 ± 0.49	Ovarialzyste (8)	2.66 ± 0.76	Neuroblastom (9)	0.8 ± 0.03
Phäochromozytom (1)	1.28	Nierenzyste (1)	2.78	Nephroblastom (6)	0.75 ± 0.2
Ganglioneurom (1)	2.55	Milzzyste (1)	2.58	Non-Hodgkin Lymphom (4)	0.49 ± 0.12
Leberadenom (1)	1.6	Zystische Nephrome (2)	2.14 ± 1.12	Hodgkin Lymphom (2)	0.79 ± 0.16
Hämangiom (2)	1.46 ± 0.17	Muzinöse Zystadenom (1)	2.96	Hepatoblastom (3)	0.85 ± 0.13
Benignes Hämangioendotheliom (1)	1.9	Lymphangiom(1)	2.58	Akute lymphatische Leukämie (1)	0.41
Fokal noduläre Hyperplasie (1)	1.16			Nebennierenkarzinom (1)	1.05
Peliosis hepatis (1)	1.6			Rhabdomyosarkom (1)	0.89
Teratom (1)	1.09			Cholangiozelluläres Karzinom (1)	1.16
Abszess (2)	1.04 ± 0.27			Epitheloides Hämangioendotheliom (1)	1.12
Entzündlicher Pseudotumor (1)	0.75				
Autoimmun-lymphoproliferative Syndrome (2)	0.94 ± 0.11				

Tabelle 1: **Übersicht der benignen (n = 30) und malignen (n = 29) abdominellen Tumoren**. Jede Entität wird mit der Fallzahl in Klammern und den entsprechenden *ADC*-Mittelwerten sowie der Standardabweichung. n = Anzahl. *ADC = Apparent diffusion coefficient*. *SD = Standard Deviation* / Standardabweichung.

4.1 Vergleich der *ADC*-Mittelwerte

4.1.1 *ADC*-Mittelwerte aller benignen und malignen Tumoren

Der Mann-Whitney-U-Test zeigte, dass die *ADC*-Mittelwerte der benignen Läsionen (Mittelwert 1,93 * 10^{-3} mm^2/s ± 0,86 * 10^{-3} mm^2/s) signifikant höher waren als die *ADC*-Mittelwerte der Patienten mit malignen Läsionen (Mittelwert 0,77 * 10^{-3} mm^2/s, ± 0,21 * 10^{-3} mm^2/s), U = 57,00, z = -5,73, p < 0,01, zweiseitig getestet. (siehe Abb. 10). Der Median der benignen Läsionen lag bei 1,61 * 10^{-3} mm^2/s und Median der malignen Läsionen bei 0,77 * 10^{-3} mm^2/s.

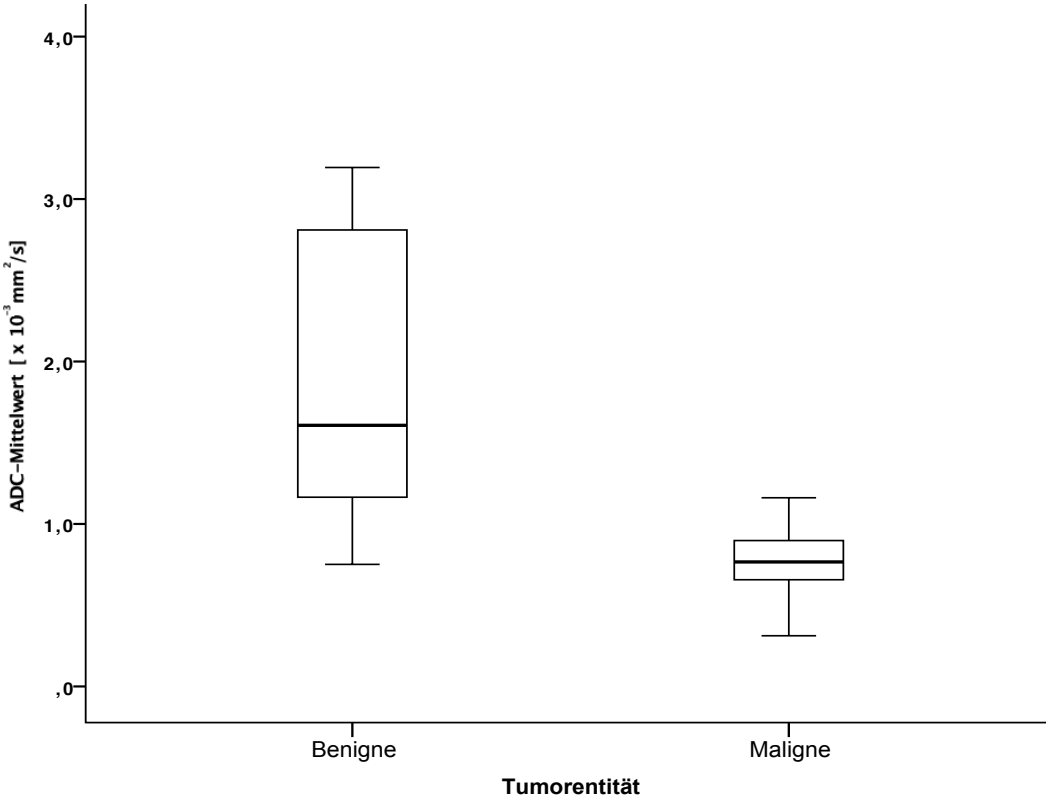


Abb. 10: ***ADC*-Mittelwerte aller Tumorentitäten.** Die Unterteilung erfolgt in benigne (n = 30) und maligne (n = 29) Tumore. Die X-Achse beschreibt die Gruppen. Die Y-Achse zeigt den *ADC*-Mittelwert (* 10^{-3} mm^2/s) an. Die Box entspricht den mittleren 50% der Daten. Die Antennen zeigen Werte innerhalb des oberen und unteren Quartils. Der Querstrich der Box entspricht dem Median. Ausreißer werden gesondert als Kreis aufgeführt.

4.1.2 *ADC*-Mittelwerte von soliden benignen und malignen Tumoren

Der Vergleich der *ADC*-Mittelwert von soliden benignen und malignen Tumoren zeigte nach Durchführung des Mann-Whitney-U-Testes auch einen signifikanten Unterschied. Die *ADC*-Mittelwerte der soliden benignen Tumoren (Mittelwert 1,34 * 10^{-3} mm^2/s ± 0,47 * 10^{-3} mm^2/s) waren signifikant höher als die *ADC*-Mittelwerte der malignen Tumoren (Mittelwert 0,77 * 10^{-3} mm^2/s ± 0,21 * 10^{-3} mm^2/s), U = 46,00, $p < 0,01$, zweiseitig getestet (siehe Abb. 11).
Der Median der benignen soliden Tumoren lag bei 1,26 * 10^{-3} mm^2/s, während er bei den malignen Tumoren bei 0,77 * 10^{-3} mm^2/s lag. (U = 46, z = -4,410, $p < 0,05$).

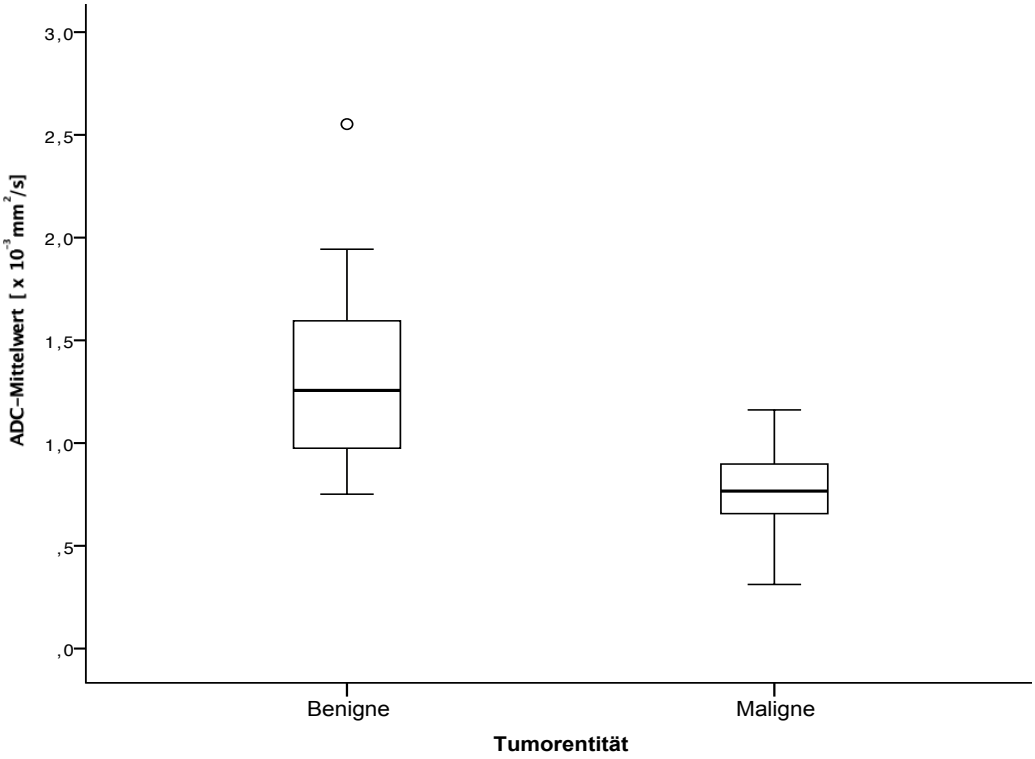


Abb. 11: ***ADC*-Mittelwerte solider Tumorentitäten.** Die Unterteilung erfolgt in benigne (n = 16) und maligne (n = 29) Tumore. Die X-Achse beschreibt die Gruppen. Die Y-Achse zeigt den *ADC*-Mittelwert (* 10^{-3} mm^2/s) an. Die Box entspricht den mittleren 50% der Daten. Die Antennen zeigen Werte innerhalb des oberen und unteren Quartils. Der Querstrich der Box entspricht dem Median. Ausreißer werden gesondert als Kreis aufgeführt. o = Ganglioneurom.

4.2 Vergleich bezogen auf die *ADC*-Werte der Harnblase

4.2.1 Ratio der *ADC*-Werte aller Tumoren zur Harnblase

Die Ratio der benignen Tumoren zur Harnblase (n = 25) lag bei 0,67 mit einer Standardabweichung von 0,28 (Min. = 0,3, Max. = 1,05, Median = 0,74). Die Ratio der malignen Tumoren (n = 24) in Bezug auf die Harnblase betrug 0,26 mit einer Standardabweichung von 0,06 (Min. = 0,14, Max. = 0,36, Median = 0,27) (siehe Abb. 12).

Da auch diese Daten nicht normalverteilt sind, wurde auch hier ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Er zeigte, dass die Ratio der *ADC*-Werte der benignen Läsionen bezogen auf die Harnblase signifikant höher als die Ratio der *ADC*-Werte der malignen Läsionen bezogen auf die Harnblasenwerte waren, U = 25,00, z = -5,50, p < 0,01, zweiseitig getestet.

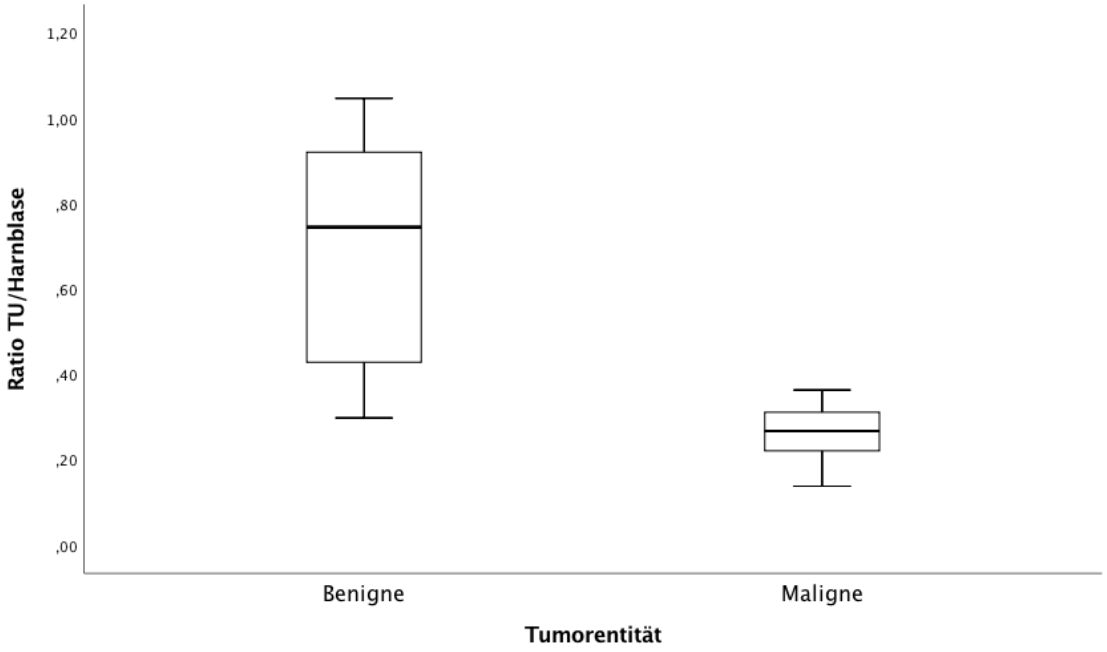


Abb. 12: **Ratio aller Tumorentitäten bezogen auf die entsprechenden *ROI*-Messungen in der Harnblase.** Die X-Achse beschreibt die Gruppen unterteilt in maligne (n=24) und benigne (n=25) Tumoren. Die Y-Achse zeigt die Ratio an. Die Box entspricht den mittleren 50% der Daten. Die Antennen zeigen Werte innerhalb des oberen und unteren Quartils. Der Querstrich der Box entspricht dem Median. Ausreißer werden gesondert als Kreis aufgeführt.

4.2.2 Ratio der *ADC*-Werte der soliden benignen und malignen Tumoren zur Harnblase

Die Ratio der benignen soliden Tumoren in Bezug auf die Harnblase (n= 11) lag bei 0,44 mit einer Standardabweichung von 0,13 (Min. = 0,3, Max. = 0,74, Median = 0,43).
Die Ratio der malignen Tumoren in Bezug auf die Harnblase (n= 24) lag bei 0,26 im Mittelwert mit einer Standardabweichung von 0,06 (Min. = 0,14, Max. = 0,63, Median = 0,27) (siehe Abb. 13).

Die Mann-Withney-U-Testung (U = 19,00, z = -4,015, zweiseitig getestet) ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Ratio mit $p < 0,01$.

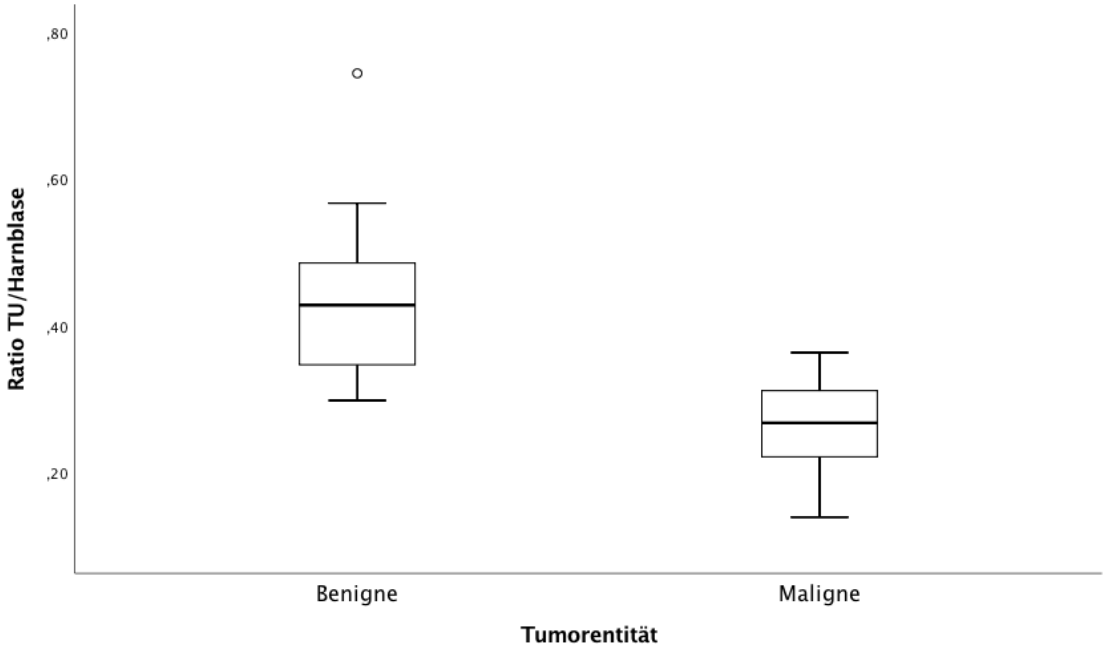


Abb. 13: **Ratio solider Tumorentitäten bezogen auf die entsprechenden *ROI*-Messungen in der Harnblase.** Die X-Achse beschreibt die Gruppen unterteilt in maligne (n = 24) und benigne (n = 11) Tumoren. Die Y-Achse zeigt die Ratio an. Die Box entspricht den mittleren 50% der Daten. Die Antennen zeigen Werte innerhalb des oberen und unteren Quartils. Der Querstrich der Box entspricht dem Median. Ausreißer werden gesondert als Kreis aufgeführt. o = Ganglioneurom.

4.3 Vergleich der Ratio bezogen auf die *ADC*-Werte der Gallenblase

4.3.1 Ratio der *ADC*-Werte aller Tumoren zur Gallenblase

Zum Vergleich der Ratio aus den *ADC*-Mittelwerten der Tumoren und Gallenblasen wurde der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

Die Ratio der benignen Tumoren (n = 30) wiesen einen Mittelwert von 0,65 mit einer Standardabweichung von 0,3 (Min. = 0,24, Max. = 1,26, Median = 0,59) auf. Die Ratio der *ADC*-Mittelwerte der malignen Tumoren (n = 28) lag im Mittelwert bei 0,27 mit einer Standardabweichung von 0,08 (Min. = 0,1, Max. = 0,46. Median = 0,27) (siehe Abb. 14). Die Ratio der *ADC*-Mittelwerte der benignen Tumore sind signifikant höher als die der malignen Tumore. Der Vergleich zeigte einen signifikanten Unterschied von $p < 0,01$ zwischen den Ratio der beiden Untersuchungsgruppen ($U = 72,00$, $z = -5,415$, zweitseitig getestet).

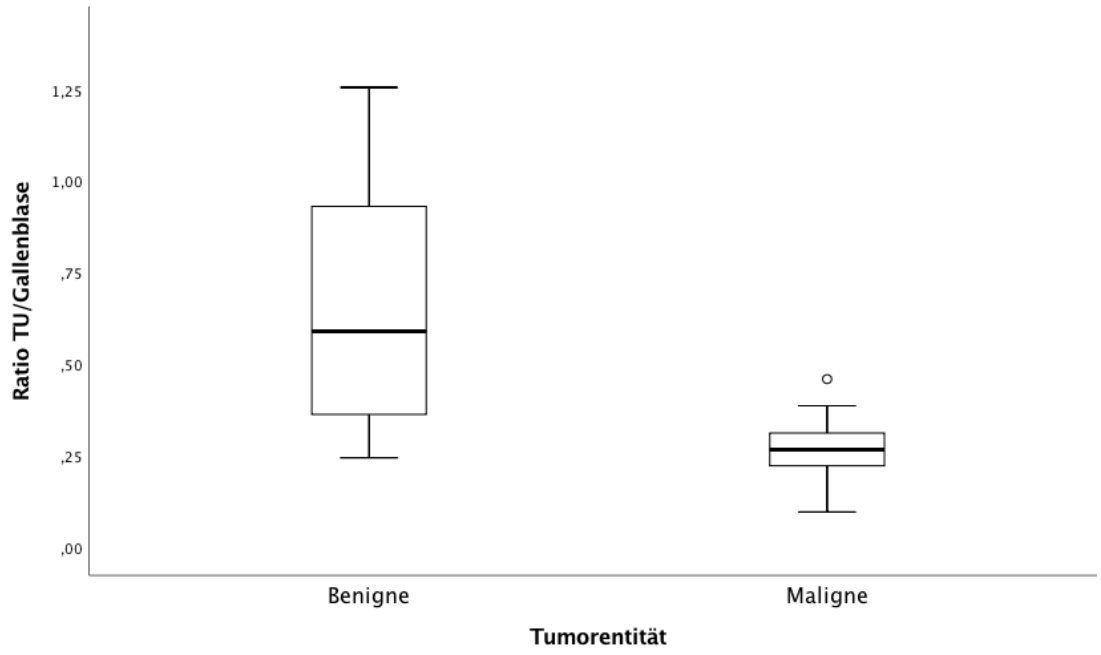


Abb. 14: **Ratio aller Tumorentitäten bezogen auf die entsprechenden *ROI*-Messungen in der Gallenblase.** Die X-Achse beschreibt die Gruppen unterteilt in maligne und benigne Tumoren. Die Y-Achse zeigt die Ratio an. Die Box entspricht den mittleren 50% der Daten. Die Antennen zeigen Werte innerhalb des oberen und unteren Quartils. Der Querstrich der Box entspricht dem Median. Ausreißer werden gesondert als Kreis aufgeführt. o = Nephroblastom.

4.3.2 Ratio der *ADC*-Werte der soliden benignen und malignen Tumoren zur Gallenblase

Der Vergleich der Ratio zwischen Tumor und Gallenblase wurde mittels Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.
Die Ratio der soliden benignen Raumforderungen (n = 16) betrug 0,45 mit einer Standardabweichung von 0,16 (Min. = 0,24, Max. = 0,8, Median = 0,43).
Die Ratio der malignen Raumforderungen (n = 28) lag bei 0,27 mit einer Standardabweichung von 0,08. (Min. = 0,1, Max. = 0,46, Median = 0,27) (siehe Abb. 15).

Der Vergleich erbrachte einen signifikanten Unterschied von $p < 0,01$ ($U = 56$, $z = -4,099$, zweizeitig getestet).

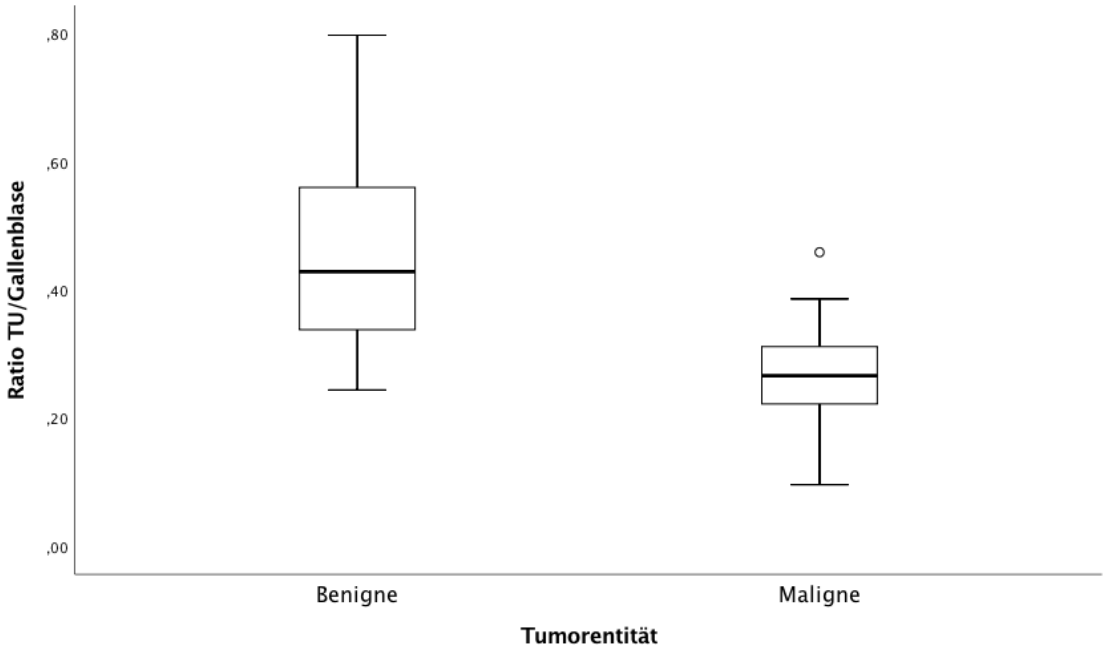


Abb. 15: **Ratio solider Tumorentitäten bezogen auf die entsprechenden *ROI*-Messungen in der Gallenblase.** Die X-Achse beschreibt die Gruppen unterteilt in maligne und benigne Tumoren. Die Y-Achse zeigt die Ratio an. Die Box entspricht den mittleren 50% der Daten. Die Antennen zeigen Werte innerhalb des oberen und unteren Quartils. Der Querstrich der Box entspricht dem Median. Ausreißer werden gesondert als Kreis aufgeführt. o = Nephroblastom.

4.4 *ROC*-Kurve mit Bestimmung der *Cut-off*-Wert

4.4.1 Cut-off-Wert nach der *Closest to top left*-Methode des Gesamtkollektives

Die ROC-Analyse zeigte einen optimalen *Cut-off*-Wert von 0,99 * 10^{-3} mm^2/s mit einer Sensitivität von 83,3 % und einer Spezifität von 86,2 % zur Unterscheidung zwischen malignen und benignen abdominellen Raumforderungen nach der Bestimmung der *Closest to top left*-Methode (siehe Abb. 16).

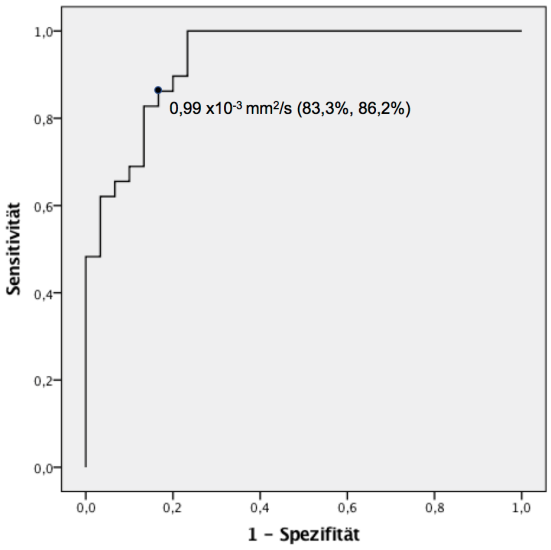


Abb. 16: ***ROC*-Kurve der *ADC*-Werte aller Tumorentitäten nach *Closest to top left*-Methode.** Die X-Achse beschreibt die nach rechts abnehmende Spezifität. Die Y-Achse beschreibt die zunehmende Sensitivität. Die Markierung legt den *Cut-off*-Wert nach der *Closest to top left*-Methode fest.

4.4.2 *Cut-off*-Wert nach Youden des Gesamtkollektives

Die Bestimmung nach Youden erbrachte einen optimalen *Cut-off*-Wert für die Unterscheidung im Gesamtkollektiv von 1,16 * 10^{-3} mm^2/s. Hier lag die Sensitivität bei 100 % und die Spezifität bei 76,7 % (siehe Abb. 17).

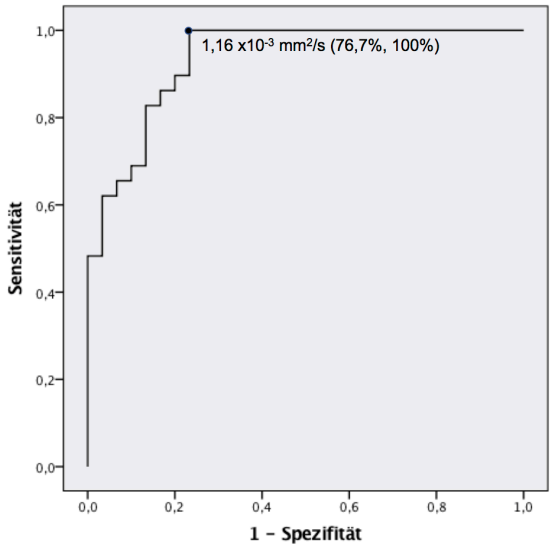


Abb. 17: ***ROC*-Kurve der *ADC*-Werte aller Tumorentitäten nach Youden.** Die X-Achse beschreibt die nach rechts abnehmende Spezifität. Die Y-Achse beschreibt die zunehmende Sensitivität. Die Markierung legt den *Cut-off*-Wert nach Youden fest.

4.4.3 *Cut-off*-Wert nach der *Closest to top left*-Methode der soliden benignen und malignen Tumoren

Die Bestimmung nach *Closest to top left* - Methode erbrachte einen optimalen *Cut-off*-Wert von 0,92 * 10^{-3} mm^2/s zwischen den soliden benignen und maligen Tumoren. Hier lag die Sensitivität bei 82,8 % und die Spezifität bei 81,2 % (siehe Abb. 18).

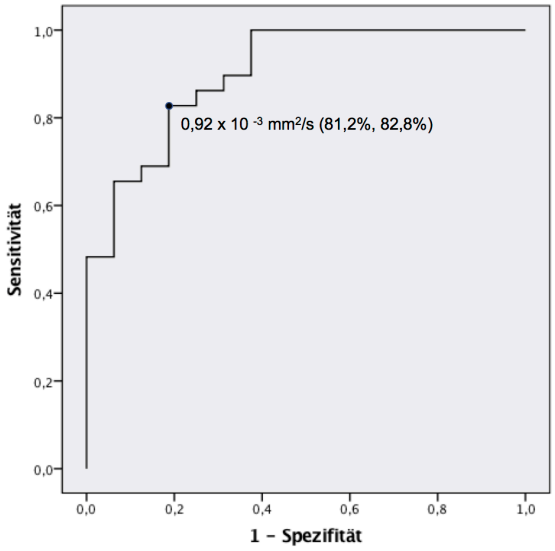


Abb. 18: ***ROC*-Kurve der *ADC*-Werte solider Tumorentitäten nach *Closest to top left*-Methode.** Die X-Achse beschreibt die nach rechts abnehmende Spezifität. Die Y-Achse beschreibt die zunehmende Sensitivität. Die Markierung legt den *Cut-off*-Wert nach der *Closest to top left*-Methode fest.

4.4.4 *Cut-off*-Wert nach Youden der soliden benignen und malignen Tumoren

Die *ROC*-Analyse zeigte einen optimalen *Cut-off*-Wert von 1,16 * 10^{-3} mm^2/s mit einer Sensitivität von 100 % und einer Spezifität von 62,5 % zur Unterscheidung zwischen soliden benignen und malignen abdominellen Raumforderungen entsprechend der Bestimmung nach Youden (siehe Abb. 19).

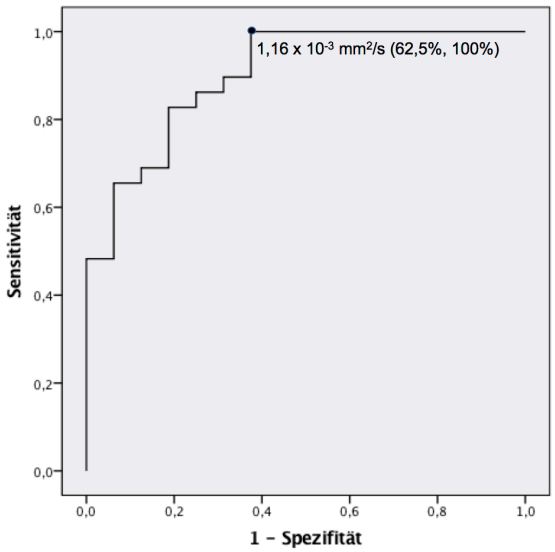


Abb. 19: ***ROC*-Kurve der *ADC*-Werte solider Tumorentitäten nach Youden.** Die X-Achse beschreibt die nach rechts abnehmende Spezifität. Die Y-Achse beschreibt die zunehmende Sensitivität. Die Markierung legt den *Cut-off*-Wert nach Youden fest.

4.4.5 *Cut-off*-Wert nach der *Closest to top left*-Methode der Ratio solider benigner und maligner Tumore zur Harnblase

Der *Cut-off*-Wert der Ratio solider benigner und maligner Tumoren im Vergleich zur Harnblase betrug 0,33 * 10^{-3} mm^2/s mit einer Sensitivität von 91,7 % und einer Spezifität von 81,8 % (siehe Abb. 20).

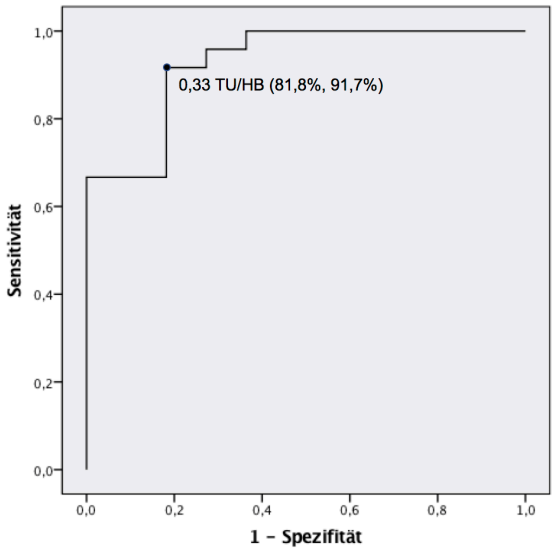


Abb. 20: ***ROC*-Kurve der Ratio solider Tumoren und der Harnblase nach *Closest to top left*-Methode.** Die X-Achse beschreibt die nach rechts abnehmende Spezifität. Die Y-Achse beschreibt die zunehmende Sensitivität. Die Markierung legt den *Cut-off*-Wert nach der *Closest to top left*-Methode fest.

4.4.6 *Cut-off*-Wert nach Youden der Ratio solider benigner und maligner Tumore zur Harnblase

Der optimale *Cut-off*-Wert nach der Youden-Methode lag bei der ROC-Analyse der Ratio zwischen solidem Tumor und Harnblase bei 0,39 * 10^{-3} mm^2/s mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 63,6% zur Unterscheidung zwischen malignen und benignen soliden abdominellen Raumforderungen (siehe Abb. 21).

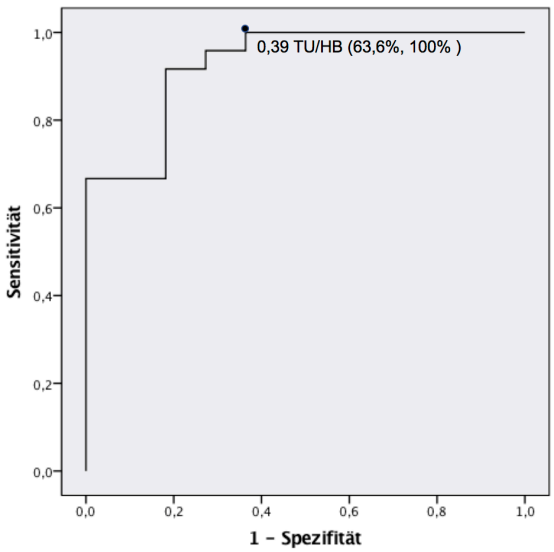


Abb. 21: ***ROC*-Kurve der Ratio solider Tumoren bezogen auf die Harnblase nach der Youden Methode.** X-Achse beschreibt die nach rechts abnehmende Spezifität. Die Y-Achse beschreibt die zunehmende Sensitivität. Die Markierung legt den *Cut-off*-Wert nach Youden fest.

4.4.7 *Cut-off*-Wert nach der *Closest to top left*-Methode der Ratio solider benigner und maligner Tumore zur Gallenblase

Die Bestimmung nach der *Closest to top left*-Methode erbrachte einen optimalen *Cut-off*-Wert von 0,34 * 10^{-3} mm^2/s der Ratio solider benigner und maligner Tumoren zur Gallenblase. Hier lag die Sensitivität bei 85,7 % und die Spezifität bei 68,7 % (siehe Abb. 22).

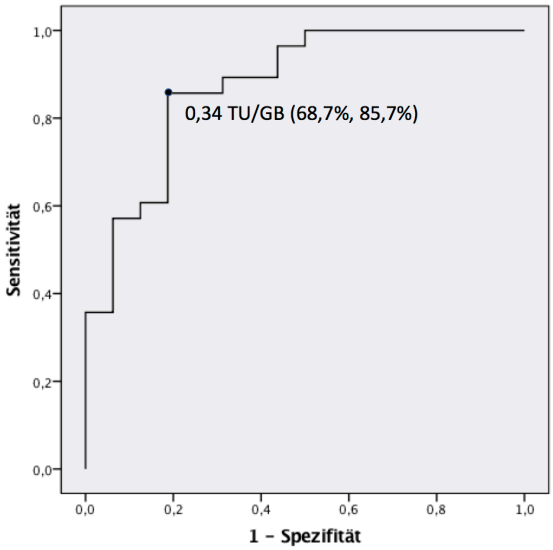


Abb. 22: ***ROC*-Kurve mit *Cut-off*-Wert der Ratio solider Tumoren bezogen auf die Gallenblase nach der *Closest-to-top-left*-Methode.** Die X-Achse beschreibt die nach rechts abnehmende Spezifität. Die Y-Achse beschreibt die zunehmende Sensitivität. Die Markierung legt den *Cut-off*-Wert nach der *Closest to top left*-Methode fest.

4.4.8 Cut-off-Wert nach Youden der Ratio solider benigner und maligner Tumore zur Gallenblase

Die *ROC*-Analyse zeigte einen optimalen *Cut-off*-Wert von 0,46 * 10^{-3} mm^2/s mit einer Sensitivität von 100 % und einer Spezifität von 50 % zur Unterscheidung zwischen maligne und benignen soliden abdominellen Raumforderungen zur Gallenblase entsprechend der Bestimmung nach der Youden Methode (siehe Abb. 23).

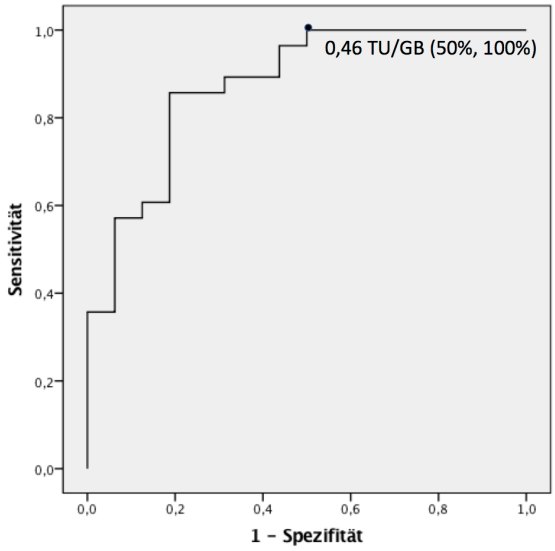


Abb. 23: ***ROC*-Kurve mit *Cut-off-Wert* der Ratio solider Tumoren bezogen auf die Gallenblase nach Youden.** X-Achse beschreibt die nach rechts abnehmende Spezifität. Die Y-Achse beschreibt die zunehmende Sensitivität. Die Markierung legt den *Cut-off*-Wert nach Youden fest.

4.5 Vergleich der histologisch gesicherten Tumoren

4.5.1 *ADC*-Werte der histologisch gesicherten Tumoren

Insgesamt wurde der ADC-Mittelwert von 46 Raumforderungen analysiert. Der *ADC*-Mittelwert der benignen histologisch gesicherten Tumoren (n = 17) lag bei 1,79 * 10^{-3} mm^2/s mit einer Standardabweichung von 0,89 * 10^{-3} mm^2/s (Min. = 0,75 * 10^{-3} mm^2/s, Max. = 3 * 10^{-3} mm^2/s, Median = 1,34 * 10^{-3} mm^2/s).

Die *ADC*-Mittelwerte der malignen Tumoren (n = 29) betrug 0,77 * 10^{-3} mm^2/s mit einer Standardabweichung von 0,21 * 10^{-3} mm^2/s. (Min. = 0,31 * 10^{-3} mm^2/s, Max. = 1,16 * 10^{-3} mm^2/s, Median = 0,77 * 10^{-3} mm^2/s) (siehe Abb. 24).

Beim Vergleich der *ADC*-Werte der beiden Patientenkollektive zeigte sich ein signifikanter Unterschied von $p < 0,01$, getestet mit dem Mann-Whitney-U-Test (U = 48,0, z = -4,517, zweiseitig getestet).

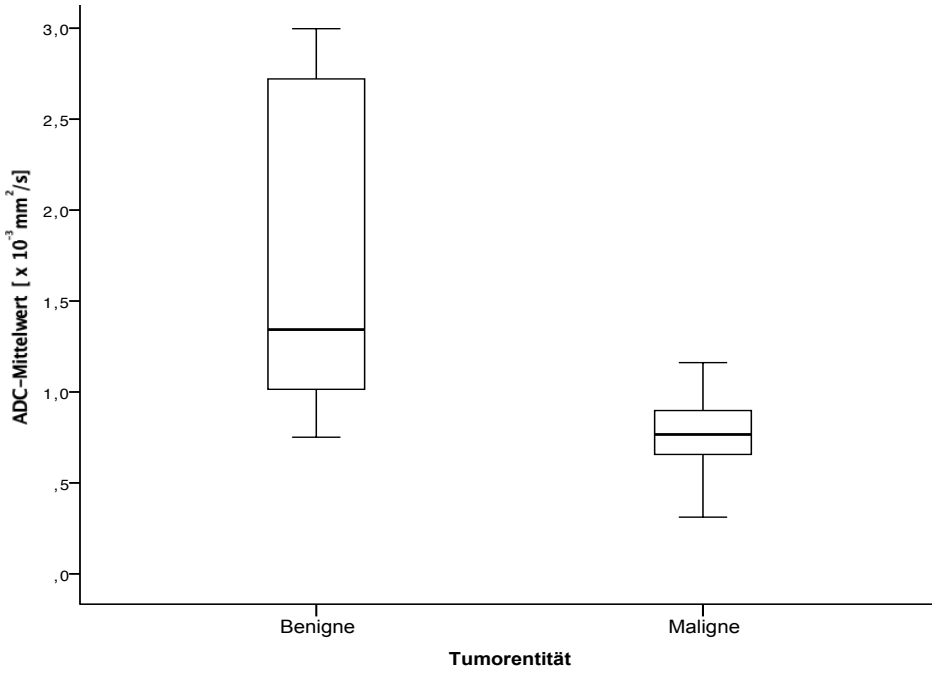


Abb. 24: ***ADC*-Mittelwerte der histologisch gesicherten benignen und malignen Tumorentitäten.** Es werden 29 maligne und 17 benigne Tumoren verglichen. Die X-Achse beschreibt die Gruppen. Die Y-Achse zeigt den *ADC*-Mittelwert (* 10^{-3} mm^2/s) an. Die Box entspricht den mittleren 50% der Daten. Die Antennen zeigen Werte innerhalb des oberen und unteren Quartils. Der Querstrich der Box entspricht dem Median. Ausreißer werden gesondert als Kreis aufgeführt.

4.5.2 Ratio der *ADC*-Werte der histologisch gesicherten Tumoren zur Harnblase

Die Mittelwerte der Ratio der *ADC*-Mittelwerte bezogen auf die Harnblase der benignen histologischen Tumoren lag bei 0,62 mit einer Standardabweichung von 0,29 (Min. = 0,30, Max. = 1,05, Median = 0,45) und die der malignen histologisch gesicherten Tumoren lag bei 0,26 mit einer Standardabweichung von 0,06 (Min. 0,14 und Max. 0,36, Median = 0,27) (siehe Abb. 25). Es sind 15 benigne und 24 maligne Raumforderungen in die Berechnung eingegangen.

Der Vergleich der Ratio histologisch gesicherter Tumore zur Harnblase ergab der Mann-Whitney-U-Test (U = 17,0, z = -4,705, zweiseitig getestet) einen signifikanten Unterschied ($p < 0,01$) zwischen benignen und malignen Tumoren.

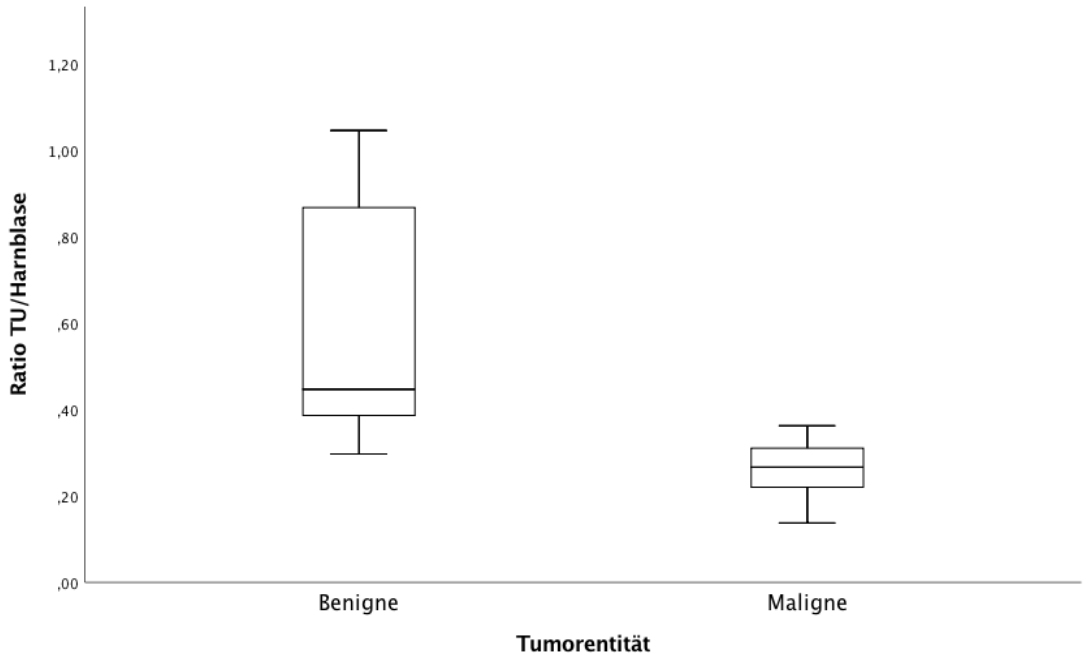


Abb. 25: **Ratio der histologisch gesicherten Tumorentitäten bezogen auf die Harnblase**. Verglichen wurden 24 maligne und 15 benigne Tumoren. Die X-Achse beschreibt die Gruppen. Die Y-Achse zeigt die Ratio an. Die Box entspricht den mittleren 50% der Daten. Die Antennen zeigen Werte innerhalb des oberen und unteren Quartils. Der Querstrich der Box entspricht dem Median. Ausreißer werden gesondert als Kreis aufgeführt.

4.5.3 Ratio der *ADC*-Werte der histologisch gesicherten Tumoren zur Gallenblase

Auch bei dem Vergleich der entsprechenden Ratio mit den *ADC*-Werten der Gallenblase konnte dieser signifikante Unterschied mittels Mann-Whitney-U-Test ($p < 0,01$) gezeigt werden ($U = 58,0$, $z = -4,214$, zweiseitig getestet).

Hier sind 17 benigne und 28 maligne histologisch gesicherte Raumforderungen in die Berechnung eingegangen. Die benignen Tumoren zeigten als Mittelwert eine Ratio von 0,59 mit einer Standardabweichung von 0,29 (Min. = 0,24, Max. = 1,04, Median = 0,47). Die malignen Tumoren zeigten als Mittelwert eine Ratio von 0,27 mit einer Standardabweichung von 0,08 (Min. = 0,1, Max. 0,46, Median = 0,27) (siehe Abb. 26).

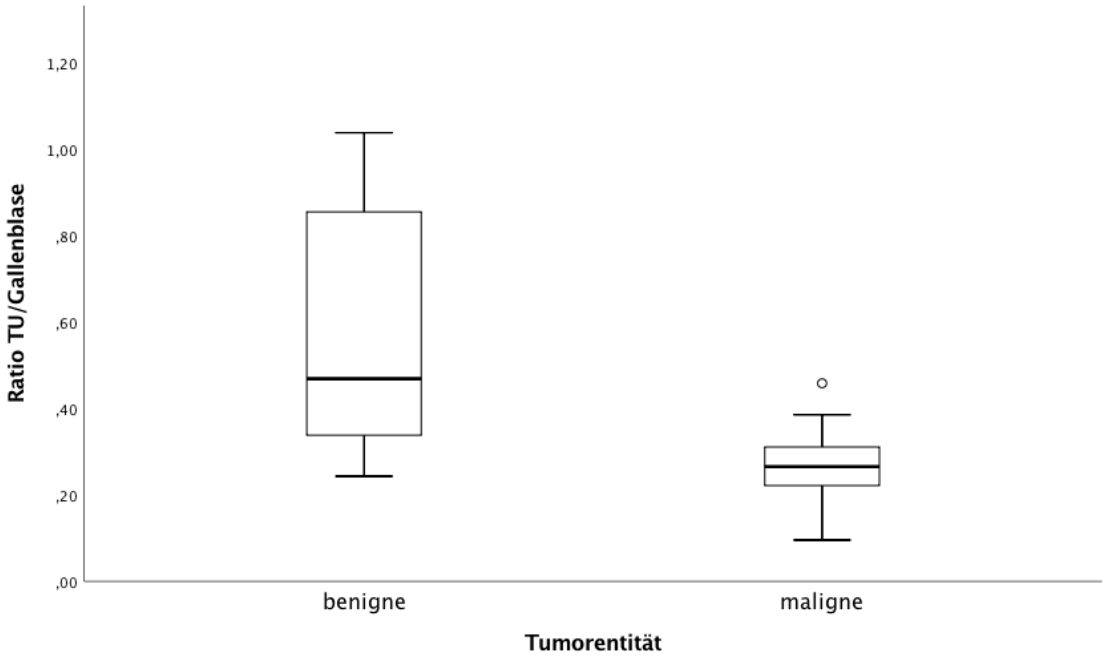


Abb. 26: **Ratio der histologisch gesicherten Tumoren bezogen auf die Gallenblase**. Verglichen wurden 28 maligne und 17 benigne Tumoren. Die X-Achse beschreibt die Gruppen. Die Y-Achse zeigt die Ratio an. Die Box entspricht den mittleren 50% der Daten. Die Antennen zeigen Werte innerhalb des oberen und unteren Quartils. Der Querstrich der Box entspricht dem Median. Ausreißer werden gesondert als Kreis aufgeführt.
o = Nephroblastom.

4.5.4 *ADC*-Werte der histologisch gesicherten soliden Tumoren

Die histologisch gesicherten benignen Läsionen (n = 9) hatten eine mittleren *ADC*-Wert von 1,26 * 10^{-3} mm^2/s mit einer Standardabweichung von 0,55 * 10^{-3} mm^2/s (Min. = 0,75 * 10^{-3} mm^2/s, Max. = 2,55 * 10^{-3} mm^2/s, Median = 1,09 * 10^{-3} mm^2/s).

Die ADC-Mittelwerte der malignen Läsionen betrug 0,77 * 10^{-3} mm^2/s, mit einer Standardabweichung von 0,21 * 10^{-3} mm^2/s (Min. = 0,31 * 10^{-3} mm^2/s, Max. = 1,16 * 10^{-3} mm^2/s, Median 0,77 * 10^{-3} mm^2/s (siehe Abb. 27).

Der Mann-Whitney-U-Test zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen mit $p < 0,01$ (U = 37,00, z = -3,210, zweiseitig getestet).

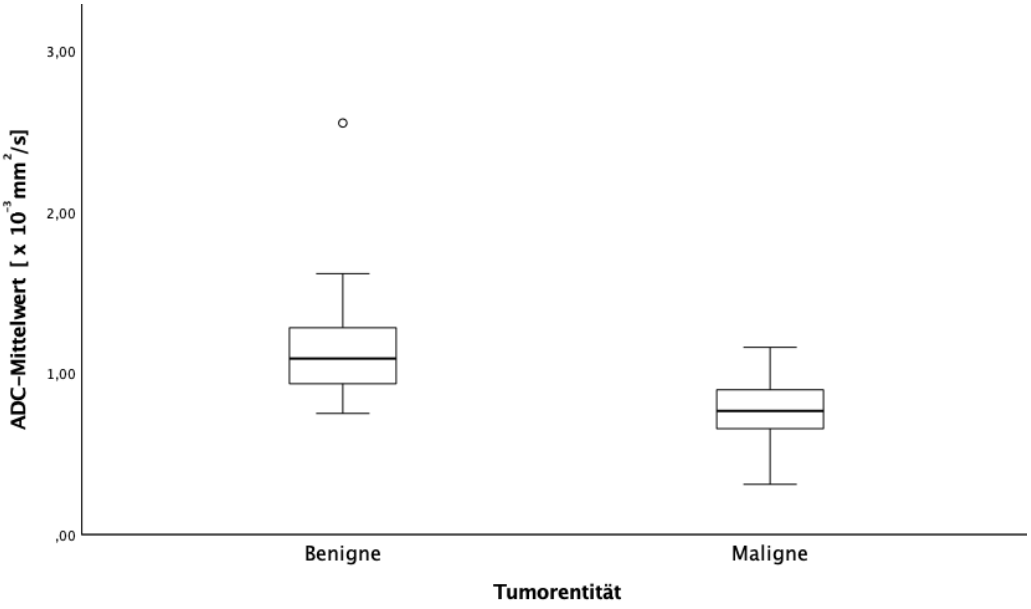


Abb. 27 *ADC*-Mittelwerte der histologisch gesicherten soliden benignen und malignen Tumorentitäten. Es werden 29 maligne und 9 benigne solide Tumoren verglichen. Die X-Achse beschreibt die Gruppen. Die Y-Achse zeigt den *ADC*-Mittelwert (* 10^{-3} mm^2/s) an. Die Box entspricht den mittleren 50% der Daten. Die Antennen zeigen Werte innerhalb des oberen und unteren Quartils. Der Querstrich der Box entspricht dem Median. Ausreißer werden gesondert als Kreis aufgeführt. o = Ganglioneurom

4.5.5 Ratio der *ADC*-Werte der histologisch gesicherten soliden Tumoren zur Harnblase

Die Ratio der benignen soliden histologisch gesicherten Raumforderungen (n = 7) in Bezug auf die Harnblase lag im Mittel bei 0,43 mit einer Standardabweichung von 0,15 (Min. = 0,30, Max. = 0,74, Median = 0,41).

Die Ratio der malignen histologisch gesicherten Raumforderungen (n= 24) in Bezug auf die Harnblase lag im Mittel bei 0,26 mit einer Standardabweichung von 0,06 (Min. = 0,14, Max. = 0,36, Median = 0,27) (siehe Abb. 28).

Die Testung mittels Mann-Whitney-U-Test ergab auch hier einen signifikanten Unterschied mit $p < 0,01$ ($U = 11$, $z = -3,449$, zweiseitig getestet).

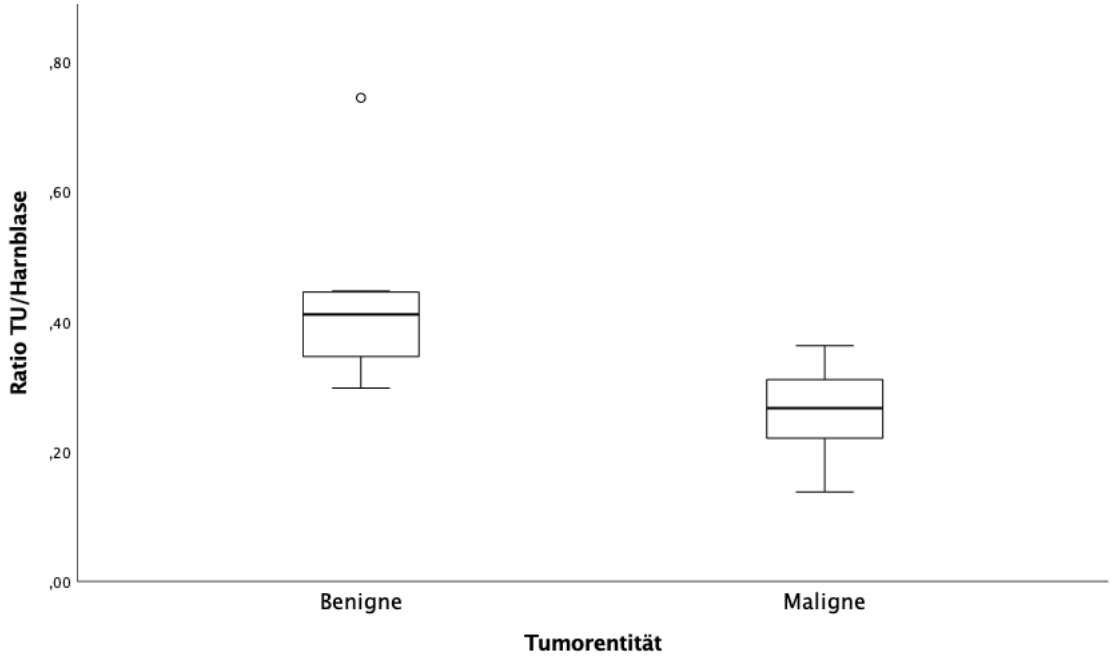


Abb. 28: **Ratio der histologisch gesicherten soliden benignen und malignen Tumoren bezogen auf die Harnblase**. Verglichen wurden 24 maligne und 7 benigne Tumoren. Die X-Achse beschreibt die Gruppen. Die Y-Achse zeigt die Ratio an. Die Box entspricht den mittleren 50% der Daten. Die Antennen zeigen Werte innerhalb des oberen und unteren Quartils. Der Querstrich der Box entspricht dem Median. Ausreißer werden gesondert als Kreis aufgeführt. o = Ganglioneurinom

4.5.6 Ratio der *ADC*-Werte der histologisch gesicherten soliden benignen und malignen Tumoren zur Gallenblase

Die Ratio der benignen soliden histologisch gesicherten Raumforderungen in Bezug auf die Gallenblase lag bei einem Mittelwert von 0,42 mit einer Standardabweichung von 0,17. (Max. = 0,80 und Min. = 0,24, Median = 0,35).

Für die Ratio der malignen histologisch gesicherten Raumforderungen in Bezug auf die Gallenblase wurde ein Mittelwert von 0,27 mit einer Standardabweichung von 0,08. (Max. = 0,1 und Min. =0,46, Median =0,27) ermittelt (siehe Abb. 29).

Der p-Wert betrug $p < 0,01$ und zeigte somit auch ein signifikantes Ergebnis ($U = 42,0$, $z = -2,974$, zweiseitig getestet).

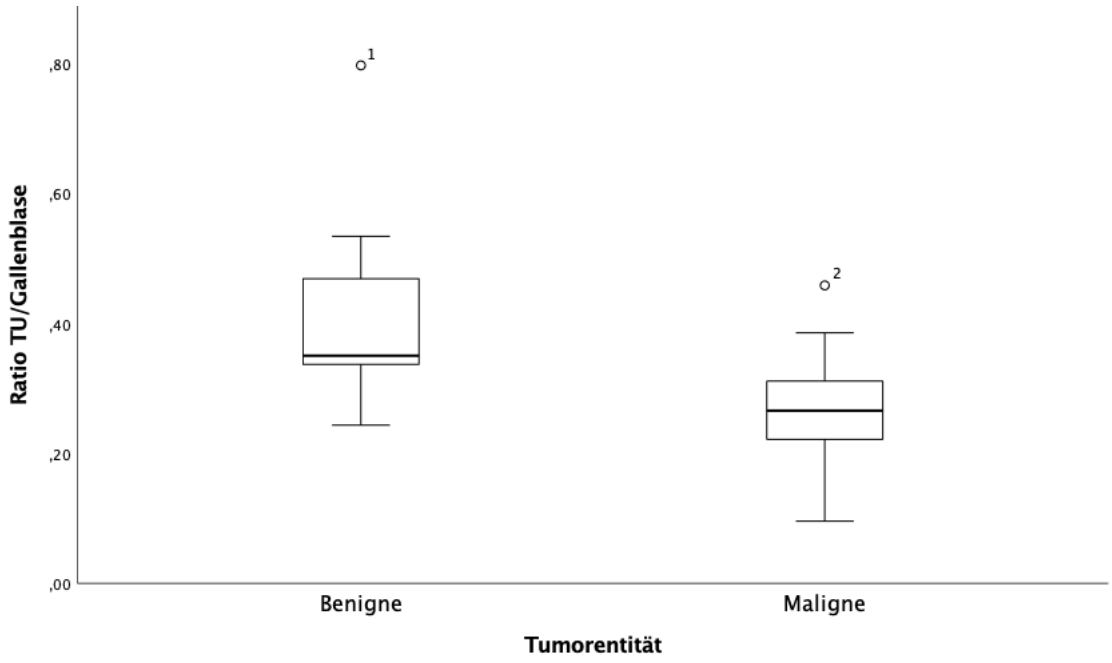


Abb. 29: **Ratio der histologisch gesicherten soliden benignen und malignen Tumoren bezogen auf die Gallenblase**. Verglichen wurden 28 maligne und 9 benigne Tumoren. Die X-Achse beschreibt die Gruppen. Die Y-Achse zeigt die Ratio an. Die Box entspricht den mittleren 50% der Daten. Die Antennen zeigen Werte innerhalb des oberen und unteren Quartils. Der Querstrich der Box entspricht dem Median. Ausreißer werden gesondert als Kreis oder Stern aufgeführt. o^1 = Ganglioneurinom und o^2 = Nephroblastom

4.6 Vergleich maligner Tumoren und Metastasen

Insgesamt konnten ergänzend zehn Metastasen ausgewertet werden. Bei ihnen lag der Mittelwert bei 0,87 * 10^{-3} mm^2/s mit einer Standardabweichung von 0,2 * 10^{-3} mm^2/s. Der Median betrug 0,82 * 10^{-3} mm^2/s.

Den niedrigsten Wert 0,58 * 10^{-3} mm^2/s zeigte der Pfortadertumorthrombus bei einem Kind mit Hepatoblastom und der höchste Wert wurde bei der Lymphknotenmetastase des cholangiozellulären Karzinoms mit 1,31 *10^{-3} mm^2/s gemessen.

Beim Vergleich der *ADC*-Mittelwerte der malignen Tumoren und der Metastasen (n = 10) zeigte sich im Mann-Whitney-U-Test kein signifikanter Unterschied (U = 113,50, z = -1,013, p = 0,311).

5 Diskussion

5.1 MRT-Bildgebung

MRT-Untersuchungen haben sich in den letzten Jahren zunehmend im klinischen Alltag etabliert und sind bei vielen Fragestellungen bereits der Goldstandard. Die Magnetresonanztomographie ist der Computertomographie vor allem bei pädiatrischen Patienten vorzuziehen, da sie Aufnahmen ohne ionisierende Strahlung generiert (Graf et al. 2016). Auch der sehr gute Weichteilkontrast (Wattjes et al. 2017) ist für die Beurteilung von Geweben und pathologischen Prozessen hilfreich.

Zudem hat die Computertomographie bei onkologischen Fragestellungen oft eine unzureichende Spezifität. So ist die Unterscheidung zwischen radiogen induzierten Narben und aktivem Tumorgewebe in vielen Fällen deutlich erschwert (Engelbrecht et al. 2008).

Kinder weisen im Vergleich zu Erwachsenen eine höhere Strahlenempfindlichkeit auf (Huang et al. 2014). Vor allem Gewebe mit hohen Mitose-Raten sind somit gefährdeter, Strahlenschäden zu entwickeln. Die Strahlung kann den DNA-Metabolismus stören (Alzen & Benz-Bohm 2011). Durch die hohe Anzahl an Zellteilungen ist das Risiko für strahleninduzierten Schäden im Wachstumsalter erhöht (Brenner & Hall 2007; Hojreh & Prosch 2012).

Auch der Wassergehalt der unterschiedlichen Gewebe im Kindesalter ist im Vergleich zum Erwachsenenalter höher. Hierdurch wird mehr Strahlung absorbiert und gestreut., so dass im Vergleich zu einem Erwachsenen mehr Strahlung benötigt wird, um die gleichen Gewebeschichten zu durchdringen (Alzen & Benz-Bohm 2011).

Bei in *vitro* Versuchen mit Blutproben von Neugeborenen und Kindern unter fünf Jahren konnte nachgewiesen werden, dass die kindlichen Blutproben nach einer 1-Gy-Strahlenexposition eine höhere Chromosomenabberationsrate als die der Erwachsenen aufwiesen (Gomolka et al. 2018). Die Wahrscheinlichkeit, dass genetische Veränderungen entstehen, die vererbt werden oder auch bei dem betroffenen Patienten im Laufe des Lebens zu Krebs führen können, steigt mit der verabreichten Strahlendosis (Vock 2002). Kreuzer et al. beschrieben, dass es einen Zusammenhang zwischen der Sterblichkeit an malignen Tumoren und ionisierender Strahlung im Niedrigdosisbereich

in der Anamnese gibt (Kreuzer 2017). Kinder haben ein höheres Risiko, im Laufe ihres Lebens an einem strahleninduzierten Zweittumor zu erkranken (Hall 2002). Die insgesamt statistisch längere Lebenswartung bietet einen größeren Zeitraum für die Manifestation der Malignome (Power et al. 2016). Auch wenn das durch die Bildgebung verursachte Strahlungsrisiko und das damit verbundene Krebsrisiko für jeden einzelnen, verglichen mit dem Gesamtrisiko eine maligne Erkrankung anderen Ursprungs im Laufe des Lebens zu entwickeln, gering ist (Prokop 2005), sollte es trotzdem stets das Ziel in diagnostischen Verfahren sein, strahleninduzierte Todesfälle zu verhindern.

Im Anschluss an eine Therapie sind bildgebende Verlaufskontrollen im Rahmen der Nachsorge ein wichtiger Bestandteil, um Rezidive frühzeitig zu erkennen und das Langzeitüberleben zu sichern. Die Kontrollen mittels MRT stellen entsprechend dem oben genannten Sachverhalt für die betroffenen Patienten kein zusätzliches Gesundheits- bzw. Malignomrisiko dar und sollten unter diesem Aspekt bevorzugt werden.

Aufgrund der oben genannten Risiken der ionisierenden Strahlung, stellen MRT Kontrollen daher den Schwerpunkt in der Nachsorge durch Bildgebung dar. Das deutlich geringere Nebenwirkungspotential sollte dennoch erwähnt werden. Soweit keine negativen Effekte der Magnetfelder bekannt sind, wurde in den letzten Jahren der Einsatz des toxischen paramagnetischen Schwermetalls Gadolinium kritisch hinterfragt. Seit Ende der 1980er in den Vereinigten Staaten von Amerika in Form von linearen gadolinumhaltigen Kontrastmitteln appliziert, sind solche Verbindungen recht instabil. Dies führt zur Freisetzung der toxischen Gadolinumionen und Anreicherung im Körper. Mittlerweile wird konsequent die Gabe der stabileren makrozyklischen Gadoliniumchelate empfohlen (Elbeshlawi & AbdelBaki 2018). In ihrem Beschluss von 2017 schränkte die Europäische Arzneimittelkommission sogar die Zulassung von linearen gadolinumhaltigen Kontrastmitteln in der MRT ein (Kanda et al. 2017; Klee et al. 2017).

Zu den Nebenwirkungen zählen akute allergische Reaktionen, nephrogene systemische Fibrose und Ansammlungen von Gadolinium bei ansonsten gesunden Kindern im Gehirn mit bisher noch unbekannten Langzeitfolgen, die möglicherweise erst in den nächsten Jahrzehnten erkannt werden (Elbeshlawi & AbdelBaki 2018; Marckmann et al. 2006). Daher sollte trotz der Wertigkeit der MRT in der Nachsorge insbesondere die Gabe von Kontrastmitteln stets kritisch hinterfragt werden.

Die hohen Kosten sind immer noch ein viel diskutiertes Thema beim Einsatz der Magnetresonanztomographen. Die Kosten für MRT-Geräte, der Service und auch die Standortkosten sind jedoch in den letzten Jahren deutlich gesunken. Im Zeitraum von 1984 bis 2004 sind die durchschnittlichen Kosten um 70% gefallen (Semelka et al. 2007). Auch diese Entwicklung hält weiter an, so dass der Einsatz im klinischen Alltag deutlich besser umsetzbar und ökonomischer wird und die Magnetresonanztomographie bereits in vielen radiologischen Instituten und bei vielen Fragestellungen etabliert ist.

Spannend bleibt daher fortwährend neue Einsatzbereiche für das MRT zu eruieren und bereits etablierte Indikationen in ihrer diagnostischen Wertigkeit zu verfeinern. Insbesondere von der Diffusionswichtung können Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder Allergien gegen gadolinumhaltige Kontrastmittel profitieren, weil sie einen hohen Weichteilkontrast bereits ohne Kontrastmittelgabe liefern (Bittencourt et al. 2011; Scheffel et al. 2012).

Die Ergebnisse dieser Arbeit erweitern das Spektrum an diagnostischen Untersuchungen im pädiatrischen Bereich für benigne und maligne Raumforderung.

5.2 Patientenkollektiv und methodisches Vorgehen

Trotz des wissenschaftlichen Bestrebens nach einer möglichst großen Studienpopulation ist zu beachten, dass die Inzidenz der abdominellen Tumoren gering ist. Die bisher veröffentlichten Studien, die sich auch mit abdominellen kindlichen Bauchtumoren beschäftigt haben, umfassen 26 und 68 Kinder. In unserer Studie konnten 56 Kinder eingeschlossen werden. Somit ist die untersuchte Probandenzahl im Vergleich zu bisherigen Untersuchungen als relativ groß einzuordnen.

Die Inzidenz der malignen Tumoren bei Kindern im Alter bis 15 Jahre liegt bei 16,8 Fällen pro 100.000 Kindern (Kaatsch et al. 2017). Diese deutsche Statistik umfasst jedoch alle malignen kindlichen Tumoren und macht keine Unterscheidung bezüglich der Entitäten und Lokalisationen. Eine österreichische Arbeit aus dem Jahr 2012 beschreibt, dass etwa 20% der malignen Tumorerkrankungen bei Kindern primär abdominellen Ursprungs sind (Breuer & Kronberger-Vollnhofer 2012).

Unsere Arbeit hat das Ziel, die Bedeutung des *ADC*-Wertes zur Differenzierung der pädiatrischen abdominellen Raumforderungen zu eruieren und somit die Begründung für den regelhaften Einsatz zu liefern. Es war ein retrospektives Studiendesigne aufgrund der geringen Inzidenz der abdominellen kindlichen Tumoren notwendig.

Ein Nachteil des retrospektiven Studiendesigns ist das Fehlen der standardisierten Untersuchungsprotokolle. Dies hat zur Folge, dass nicht alle Parameter bei den durchgeführten Sequenzen identisch waren. Wie bei allen, bisher nicht etablierten diagnostischen Verfahren zu erwarten, existiert zum Studienzeitpunkt noch kein einheitliches Protokoll für diese Untersuchung. Bei einzelnen Scans wurden unterschiedliche b-Werte verwendet. Wobei wir auf einen vergleichbaren Bereich geachtet haben.

Trotzdem ist unsere Studie in ihrem Forschungsbereich unseres Wissens die größte bisher veröffentlichte Studie bei Kindern und Jugendlichen, bei der alle Untersuchungen mit 1,5 Tesla-MRTs durchgeführt wurden.

Unsere Ergebnisse können helfen die Grundlage sowie den Anstoß zu liefern, um in der Zukunft allgemeingültige Referenzwerte und Protokolle festzulegen. Eine rasche und präzise Diagnostik ist gerade bei seltenen kindlichen abdominellen Tumorerkrankungen wichtig und eine zügige Therapie für die Prognose entscheidend.

Um in Zukunft allgemeingültige Standards und Referenzwerte für die MRT und die Diffusionswichtung besser zu definieren, sind multizentrische Studien erstrebenswert.

5.3 Die Diffusionswichtung und der *ADC*-Wert

5.3.1 Der *ADC*-Wert zur Detektion und Differenzierung abdomineller Raumforderungen

Die Studie konnte zeigen, dass *DWI* und insbesondere der *ADC*-Wert benigne und maligne kindliche Bauchtumore unterscheiden kann. Die malignen Raumforderungen weisen deutlich niedrigere *ADC*-Werte als die benignen Raumforderungen auf.

Die diffusionsgewichteten Sequenzen als Teil der funktionellen Bildgebungen liefern uns wichtige Informationen über die Gewebezellularität und die Zellmembranintegrität (Morani et al. 2013). Sie können als in *vivo*-Verfahren die Diffusion von Wassermolekülen abbilden.

Die Diffusionswichtung stellt Tumore meist in hoher Signalintensität, also hyperintens, dar. So kann sie bereits bei der Bildbetrachtung zur Detektion raumfordernder Prozesse nützlich sein.

Da sich aber auch flüssigkeitsgefüllte Bezirke, wie Zysten, aufgrund ihrer langen T2-Relaxationszeit bei hohen b-Werten hell darstellen, liefert die *ADC*-Karte und insbesondere der *ADC*-Wert genauere Informationen zur Charakterisierung der Läsion als reine *DWI*. In den *ADC*-Karten stellen sich die Zysten weiterhin hell dar, während Bereiche mit echter Restriktion hier dunkel erscheinen (Scheffel et al. 2012; Qayyum 2009).

Die Ergebnisse unserer Analyse unterstützen den klinischen Eindruck, dass die diffusionsgewichteten Sequenzen hilfreich bei der Beurteilung von pädiatrischen Tumorpatienten sind. Die Studienlage im Bereich der Diffusionswichtung bei Kindern und Jugendlichen mit abdominellen Raumforderungen ist noch nicht sehr umfangreich und auch die Patientenkollektive im Rahmen der einzelnen Studien sind relativ klein. So beschäftigten sich zwei weitere retrospektive Studien (mit 26 und 68 Kindern) mit den *ADC*-Werten von abdominellen kindlichen Tumoren.

Der *ADC*-Mittelwert der benignen Raumforderungen unserer Studienpopulation war 1,9 ± 0,85 * 10^{-3} mm^2/s und der *ADC*-Wert rein soliden benignen Tumoren war 1,33 ± 0,47 * 10^{-3} mm^2/s.

Im Vergleich dazu sind in der Literatur für die benignen Raumforderungen *ADC*-Mittelwerte von 1,68 ± 0,54 * 10^{-3} mm^2/s von Gawande et al. (Gawande et al. 2013) und 2,28 ± 1,00 * 10^{-3} mm^2/s für benigne Raumforderungen bei Kocaoglu et al. beschrieben worden (Kocaoglu et al. 2010).

Im Gegensatz zu den benignen Raumforderungen, lag der durchschnittliche *ADC*-Wert der malignen Tumoren mit 0,7 ± 0,21 * 10^{-3} mm^2/s in unserer Studie deutlich niedriger. Die Vergleichswerte in weiteren veröffentlichen Publikationen dokumentierten *ADC*-Werte von 1,07 ± 0,34 * 10^{-3} mm^2/s (Gawande et al. 2013) und 0,84 ± 1,7 * 10^{-3} mm^2/s (Kocaoglu et al. 2010) und somit ebenfalls niedrigere Werte.

Die hier vorliegenden Ergebnisse, dass *DWI* Sequenzen und *ADC*-Werte für die Unterscheidung von malignen und benignen kindlichen Bauchtumoren verwendet werden können, werden von beiden Studien gestützt. Durch Untersuchung konnten wir nachweisen, dass die *ADC*-Werte von benignen und malignen abdominellen Raumforderungen bei pädiatrischen Patienten sich signifikant unterscheiden und damit auch in der Diagnostik hilfreich sein könnten.

Dennoch gibt es einen Bereich, in dem es zu Überlappungen zwischen den *ADC*-Werten der benignen und malignen Raumforderungen kommt, was zu einer Einschränkung der Spezifität führt.

Auch die Ergänzung der gebildeten Ratio bezogen auf die Gallen- und Harnblase können diese Einschränkung der Methode nicht sicher ausschließen. In dieser Überlappung der *ADC*-Wert isoliert nicht ausreichend für die Einschätzung der Entität. Eine notwendige sichere Unterscheidung ist nicht möglich. Dieses Problem, der überschneidenden *ADC*-Werte zwischen benignen und malignen Läsionen wurde auch von Caro-Dominguez bei pädiatrischen Lebertumoren beschrieben (Caro-Dominguez et al. 2018).

In unseren Studien betraf es bei den malignen Tumoren seltene Entitäten, wie das Nebennierenzellkarzinom, das maligne Hämangioendotheliom und das Cholangiozelluläre Karzinom. In der Gruppe der benignen Raumforderungen ist der entzündlichen Pseudotumor der benigne Tumor mit auffällig niedrigen *ADC*-Werten.

Somit lässt sich feststellen, dass der *ADC*-Wert ein guter zusätzlicher Parameter ist, die häufigen malignen pädiatrischen abdominellen Tumore, wie beispielsweise das

Nephroblastom, Neuroblastom, Lymphom oder auch das Hepatoblastom, von gutartigen Raumforderungen abzugrenzen.

Mit einer Normalisierung der *ADC*-Werte bezogen auf die Messung der Harnblase konnte eine Sensitivität von 91,7 % und eine Spezifität von 81,8 % erreicht werden bei einem *Cut-off*-Wert von 0,33.

Soweit uns bekannt ist, ist dies der erste Nachweis, dass die Normalisierung bezogen auf die Harnblase zu einer deutlichen Steigerung der Spezifität führt.

DWI und *ADC* sind somit eine geeignete Zusatzmodalität bei der Beurteilung der MRT in Verbindung mit etablierten bildgebenden Merkmalen, wie der Signalintensität der Raumforderungen in verschiedenen MRT-Sequenzen oder auch dem Kontrastmittelverhalten nach Gadoliniumgabe (Lonergan et al. 2002; Jha et al. 2009; Navarro et al. 2009).

Die Normalisierung der *ADC*-Werte bezogen auf die Harnblase liefern eine höhere Spezifität und Sensitivität. Bei Berücksichtigung der biologischen Varianz und anderer durch das Bilderfassungsprotokoll eingeführte Fehler sowie technischer Probleme, sollten durch die Normalisierung auf gesundes Gewebe der interindividuelle Fehler sowie die Varianz verringert werden können. Dies bietet einen neuen Ansatz für weiterführende Studien, um einen gültigen *ADC*-Cut-off-Wert für pädiatrische Tumore festzulegen.

In unserer Studienpopulation mussten 10 Patienten ausgeschlossen werden, da die Harnblase in den Scans nicht abgebildet oder nicht ausreichend gefüllt war.

Die niedrige Sensitivität und Spezifität bei der Normalisierung in Bezug auf die Gallenblase ist wahrscheinlich auf eine größere Abweichung zwischen dem Volumen der Gallenblase und auch der Gallenflüssigkeitszusammensetzung zurückzuführen. Jedoch konnte auch durch die Normalisierung in Bezug auf die Gallenblase bei der *ROC* Analyse nach *Closest-to-top-left* eine Verbesserung der Spezifität in unserer Studie erreicht werden.

Es lässt also den Schluss zu, dass die Normalisierung der *ADC*-Werte zu einer Verbesserung der Spezifität und Sensitivität führt. Grundvoraussetzung hierfür sind jedoch optimale Scanbedingungen und eine bestmögliche Patientenvorbereitung.

5.3.2 Besonderheiten und Fehlerquellen des *ADC*-Wertes

Trotz der gezeigten Einsatzmöglichkeiten des *ADC*-Wertes bei der Differenzierung von malignem und benignem Gewebe sind spezifische Besonderheiten und Fehlerquellen zu beachten.

Es müssen zystische und nekrotische Anteile des Tumors identifiziert werden. Im Allgemeinen empfehlen wir die Messungen stets in den soliden Anteilen maligner Tumore zur Sicherstellung korrekter Messwerte durchzuführen. So konnten wir auch in unseren Auswertungen einen Unterschied des *ADC*-Mittelwerts feststellen, der eine potentielle Fehlerquelle darstellt. So betrug der Mittelwert bei den zystischen Anteilen eines Malignoms deutlich erhöht 2,3 ± 0,41 * 10^{-3} mm^2/s (minimal 1,84 * 10^{-3} mm^2/s bis maximal 2,82 * 10^{-3} mm^2/s) und wäre somit eher den benignen Raumforderungen zuzuordnen. Die korrekte Messung in den soliden Anteilen des Tumors ergab den zu erwarteten *ADC*-Mittelwert von 0,77 * 10^{-3} mm^2/s ± 0,21 * 10^{-3} mm^2/s.

Eine weitere kritisch zu erwähnende Gewebeveränderung in Zusammenhang mit dem *ADC*-Wert stellen Abszesse dar. Diese fallen bei der genaueren Betrachtung der Untergruppen benigner Raumforderung insbesondere aufgrund der relativ niedrigen *ADC*-Werte auf. Dies ist durch die visköse Qualität und der daraus folgend verminderten Diffusion zu erklären (Scheffel et al. 2012).

In unserer Studie stellten wir bei Abszessen *ADC*-Mittelwerte von 1,23 * 10^{-3} mm^2/s und 0,85 * 10^{-3} mm^2/s im Grenzbereich zwischen Malignität und Benignität fest. Ähnliche Werte wurden auch in den Studien von Kocaoglu et al. und Gewande et al. beobachtet (Leberabszesses: 0,6 * 10^{-3} mm^2/s, retroperitonealen Abszesses: 0,64 * 10^{-3} mm^2/s, Leber- und Nierenabszesse: 1,2 * 10^{-3} mm^2/s (Gawande et al. 2013; Kocaoglu et al. 2010).

Um den Abszess nun von Tumorgewebe zu unterscheiden, sollten *DWI* in Zusammenschau mit den Standard-MRT-Sequenzen (insbesondere T2) betrachtet werden. Die soliden Tumoren stellen sich in der T2-gewichteten Sequenz hypointens dar, die Abszesse als flüssigkeitsgefüllte Räume hyperintens.

Der Abszess ist also eine mögliche Fehlerquelle der Diffusionswichtung (Feuerlein et al. 2009) und sollte immer unter Zusammenschau aller Befunde differentialdiagnostisch vor der Diagnose eines Malignoms ausgeschlossen werden.

Der seltenere entzündliche Pseudotumor sollte ebenfalls aufgrund der durch uns beschriebenen niedrigeren *ADC*-Werte von 0,75 * 10^{-3} mm^2/s als benigne Veränderungen in Betracht gezogen werden.

5.3.3 Der *ADC*-Wert in der Therapie onkologischer Erkrankungen

Der *ADC*-Wert eröffnet neue Möglichkeiten in der Verlaufskontrolle onkologischer Therapie. So verändert sich dieser Wert maßgeblich im Rahmen einer Chemotherapie durch die Entstehung von Nekrosen, welche ein wichtiger prognostischer Faktor für das Überleben von Krebspatienten sind (Picci et al. 1997).

Ein Wirkmechanismus der Chemotherapeutika ist die Verursachung von DNA-Schäden in den Tumorzellen, die über einen Signalweg den apoptotischen Zelluntergang einleiten (Elmore 2016). Auch die Radiotherapie stoppt das Wachstum oder leitet den Zelltod ein (Shiao & Coussens 2010).

Die Chemo- und auch die Radiotherapie führen somit über induzierte Nekrosen zu Änderungen auf zellulärer Ebene, was mit einer verminderten Dichte des Tumorgewebes einhergeht. Hierdurch kommt es zu einer Zunahme der Diffusibilität und damit im Endeffekt einer Erhöhung des *ADC*-Wertes (Stattaus 2014; Fu et al. 2015). Verglichen mit dem *ADC*-Wertes des vitalen Tumorgewebes weisen hieraus folgend nekrotische Bereiche höhere *ADC*-Werte auf (Herneth et al. 2003). Gawande et al. zeigten diesen Effekt in ihrer Studie, die nekrotischen Anteile eines Malignoms wiesen mit *ADC*-Werte von 2,9 * 10^{-3} mm^2/s deutlich höhere *ADC*-Mittelwerte als die soliden Anteile mit 1,07 * 10^{-3} mm^2/s auf (Gawande et al. 2013).

Die Bedeutung des ADC-Wertes zur Verlaufskontrolle einer Tumorerkrankung wurde zunächst 1997 in einem Tierversuch gezeigt. Chenevert et al. waren in der Lage, einen Anstieg des *ADC*-Wertes unter Chemotherapie mit einer Verringerung der Zellzahl in

Verbindung zu bringen. Bei erneutem Tumorwachstum nahm der *ADC*-Wert wiederrum ab (Chenevert et al. 1997).

Beim Menschen publizierte Chenevert drei Jahre später eine vergleichbare Dynamik bei Hirntumoren (Chenevert et al. 2000). In den darauffolgenden Jahrzehnten folgten weitere Tumorentitäten, die ebenfalls Veränderungen des *ADC*-Wertes unter chemotherapeutischer Behandlung beschrieben. Hierzu gehörten Osteo- und Ewing-Sarkome (Degnan et al. 2018), Neuroblastome (Demir et al. 2015) und metastasierte Mamma-Karzinomen (Theilmann et al. 2004).

Diese Feststellungen führten zu der Frage, ob der *ADC*-Wert eine prädiktive Bedeutung in der onkologischen Therapie besitzt. Hierzu leitete Horger et al. eine prospektive Studie bei Patienten mit Lymphomerkrankungen. Bei *Non-Respondern* ließ sich keine Änderung des *ADC*-Wertes feststellen, somit postulierte Horger, dass der *ADC*-Wert womöglich Hinweise für das Ansprechen in der ersten Woche nach Therapiebeginn liefern und für eine Einschätzung des weiteren Verlaufs genutzt werden könnte (Horger et al. 2012).

Von mindestens gleichermaßen großem Interesse ist die Frage, ob der *ADC*-Wert bereits vor Beginn der Therapie eine Einschätzung auf die Wirksamkeit und somit den Erfolg zulässt. Koh et al., konnten in ihrer Studie zeigen, dass maligne Tumore bzw. Metastasen mit initial höheren *ADC*-Werten häufig schlechter auf Chemotherapie ansprachen (Koh et al. 2007). Ein möglichen Erklärungsansatz liefert Qayyum et al., die vermuteten, dass die höheren *ADC*-Werte durch nekrotische Areale erklärt werden können. Dies hätte die Konsequenz, dass die schlechtere Perfusion solcher Areale mit einem allgemein schlechteren Ansprechen vergesellschaftet ist (Qayyum 2009).

Bei Gliomen wiederrum liefert der *ADC*-Wert ein zusätzliches Unterscheidungskriterium in der wichtigen Differenzierung zwischen therapieinduzierten Strahlennekrosen und Rezidiven im Verlauf der Therapie (Hein 2002).

Diese Auswirkung der Chemo- und Radiotherapie auf den *ADC*-Wert des Tumorgewebes war der Grund, Patienten mit malignen Tumoren, die bereits vorbehandelt waren, in unserer Studie konsequent auszuschließen und wir verkleinerten damit die Studienkohorte dieser ohnehin bereits seltenen Erkrankungen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass der *ADC*-Wert in einer Vielzahl von Tumorerkrankungen eine diagnostische Wertigkeit sowohl zur Diagnosefindung der Erkrankung als auch im Verlauf besitzt. Um diesen *ADC*-Wert optimal zu nutzen, sind weiterhin verlässliche Referenzwerte unumgänglich. In dieser Arbeit konnten für seltene Tumorentitäten des Kindes anhand von statistischer Analyse mögliche Cut-off-Werte für maligne und benigne Tumoren identifiziert werden. Durch weitere Studien mit größeren Kohorten bleibt nun zu eruieren, wie genau der *ADC*-Wert in der Primärdiagnostik und als Verlaufsparameter bei kindlichen Tumorerkrankungen angewendet werden kann.

5.4 Schlussfolgerungen

Die MRT-Bildgebung ist ein Teil der modernen pädiatrischen Tumordiagnostik. Als schnittbildbegebendes Verfahren mit einem sehr guten Weichteilkontrast, das ohne den Einsatz von ionisierender Strahlung arbeitet, bietet die Magnetresonanztomographie sehr viele Vorteile. Im Vergleich zum konventionellen Röntgen und besonders im Vergleich zur Computertomographie sind die Patienten keiner zusätzlichen Strahlenexposition ausgesetzt.

Durch die gut dokumentierten Aufzeichnungen können Verlaufskontrollen auch durch unterschiedliche Untersucher ausgewertet und gut verglichen werden.
Die technischen Weiterentwicklungen der letzten Jahre haben die Bildqualitäten deutlich verbessert und die Untersuchungszeiten drastisch reduziert.

Initial in der Schlaganfalldiagnostik eingesetzt, hat die Diffusionswichtung seit Mitte der 90er Jahre auch Einzug in andere Anwendungsgebiete mit unterschiedlichen Fragestellungen erhalten.

Ziel unserer Studie war es, den Stellenwert des *DWI* und insbesondere des *ADC*-Wertes bei pädiatrischen Patienten mit abdominellen Raumforderungen zu klären. Unsere Ergebnisse belegen, dass die *ADC*-Werte der kindlichen Bauchtumoren im Vergleich von malignen zu benignen Tumoren sich signifikant voneinander unterscheiden.
Unsere Daten geben Hinweise, dass das *DWI* einen Beitrag zur Unterscheidung von malignen und benignen abdominellen Raumforderungen leisten kann. Sie ist ein hilfreiches diagnostisches Instrument.

Die diffusionsgewichtete Bildgebung und der *Apparent Diffusion Coefficient* können somit zur Diagnostik und Differenzierung von kindlichen Bauchtumoren eingesetzt werden. Sie sollten feste Bestandteile in den abdominellen Untersuchungsprotokollen bilden. Auch die Ratio der Tumore bezogen auf die Harnblase und auf die Gallenblase des entsprechenden Patienten zeigten signifikante Unterschiede zwischen malignen und benignen Raumforderungen und ist eine sinnvolle Ergänzung.

Der mögliche Einsatz des *ADC*-Wertes bei der Beurteilbarkeit der Tumortherapie war in den letzten Jahren das Thema in verschiedenen Studien. Er kann als Parameter für das frühe Therapieansprechen während der Chemotherapie dienen. Zudem gaben einzelne Studien Anhalt dafür, dass sie auch vor Therapiebeginn einen prognostischen Nutzen liefern.

Die Heterogenität des Patientenkollektives und die relativ niedrige Inzidenz der kindlichen abdominellen Tumoren machen koordinierte multizentrische Studien erforderlich, um in Zukunft validere Referenzwerte für verschiedenen Tumorentitäten zu bestimmen. Dafür sind prospektive Studien mit größeren Kohorten und festgelegten Untersuchungsprotokollen notwendig.

Unsere Ergebnisse erweitern die differentialdiagnostische Aussage.

6 Literatur- und Quellenverzeichnis

Alzen, G. & Benz-Bohm, G., 2011. Radiation protection in pediatric radiology. *Deutsches Arzteblatt international*, 108(24), pp.407–414.

Baltzer, P.A.T., Ba-Ssalamah, A. & Herold, C., 2015, Abdominelle Magnetresonanztomographie. *Der Radiologe*, 55(12), pp.1043–1044.

Bittencourt, L.K., Matos, C. & Coutinho, A.C., 2011. Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging in the Upper Abdomen: Technical Issues and Clinical Applications. *Magnetic Resonance Imaging Clinics*, 19(1), pp.111–131.

Breitenseher, M., Pokieser, P. & Lechner, G., 2012. *Lehrbuch der radiologisch-klinischen Diagnostik*, Breitenseher Publisher.

Brenner, D.J. & Hall, E.J., 2007. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *The New England journal of medicine*, 357(22), pp.2277–2284.

Breuer, S. & Kronberger-Vollnhofer, M., 2012. Abdominelle Tumoren im Kindes- und Jugendalter. *Pädiatrie & Pädologie*, 47(2), pp.16–21.

Bücheler, E., Lackner, K.-J. & Thelen, M., 2006. *Einführung in die Radiologie: Diagnostik und Interventionen* 11 ed., Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Caro-Dominguez, P., Gupta, A.A. & Chavhan, G.B., 2018. Can diffusion-weighted imaging distinguish between benign and malignant pediatric liver tumors? *Pediatric radiology*, 48(1), pp.85–93.

Carr, H.Y. & Purcell, E.M., 1954. Effects of Diffusion on Free Precession in Nuclear Magnetic Resonance Experiments. *Physical Review*, 94(3), pp.630–638.

Chenevert, T.L. et al., 2000. Diffusion magnetic resonance imaging: an early surrogate marker of therapeutic efficacy in brain tumors. *Journal of the National Cancer Institute*, 92(24), pp.2029–2036.

Chenevert, T.L., McKeever, P.E. & Ross, B.D., 1997. Monitoring early response of experimental brain tumors to therapy using diffusion magnetic resonance imaging. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 3(9), pp.1457–1466.

Creutzig, U. et al., 2003. Krebserkrankungen bei Kindern. *Deutsches Arzteblatt international*, (13), pp.842–852.

Degnan, A.J., Chung, C.Y. & Shah, A.J., 2018. Quantitative diffusion-weighted magnetic resonance imaging assessment of chemotherapy treatment response of pediatric osteosarcoma and Ewing sarcoma malignant bone tumors. *Clinical imaging*, 47, pp.9–13.

Demir, S. et al., 2015. Variations in apparent diffusion coefficient values following chemotherapy in pediatric neuroblastoma. *Diagnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey)*, 21(2), pp.184–188.

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin DGKJ, G.F.P.O.U.H.G., 2016. S1-Leitlinie 025/004: Nephroblastom (Wilms-Tumor). Available at: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-004l_S1_Nephroblastom_Wilms-Tumor_2016-06.pdf [Accessed December 21, 2020].

Eggert, A., 2016. Aktuelle Entwicklungen der pädiatrischen Onkologie – Neue Therapieoptionen, Versorgungskonzepte und Nachsorge. *Der Klinikarzt*, 44(12), pp.635–642.

Elbeshlawi, I. & AbdelBaki, M.S., 2018. Safety of Gadolinium Administration in Children. *Pediatric Neurology*, 86, pp.27–32.

Elmore, S., 2016. Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death. *Toxicologic Pathology*, 35(4), pp.495–516.

Engelbrecht, V. et al., 2008. Verlaufskontrolle und Rezidivdiagnostik maligner Kopf- und Halstumoren nach Radiochemotherapie. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*, 162(04), pp.304–310.

Erdmann, F. et al., 2020. German Childhood Cancer Registry - Annual Report 2019 (1980-2018). *Deutsches Kinderkrebsregister*.

Feuerlein, S. et al., 2009. Pitfalls in abdominal diffusion-weighted imaging: how predictive is restricted water diffusion for malignancy. *AJR. American journal of roentgenology*, 193(4), pp.1070–1076.

Freitag, M.T. et al., 2016. Ausgewählte klinisch etablierte und wissenschatliche Techniken der diusionsgewichteten MRTSelected clinically established and scientiic techniques o diusion-weighted MRI. *Der Radiologe*, 56(2), pp.137–147.

Gawande, R.S. et al., 2013. Role of diffusion-weighted imaging in differentiating benign and malignant pediatric abdominal tumors. *Pediatric radiology*, 43(7), pp.836–845.

Gomolka, M. et al., 2018. Age dependent differences in DNA damage after in vitro CT exposure. *International journal of radiation biology*, pp.1–29.

Graf, N., Furtwängler, R. & Stein, R., 2016. Nierentumoren beim Kind. In *Die Urologie*. Berlin, Heidelberg: Springer, Berlin, Heidelberg, pp. 2025–2038.

Hall, E.J., 2002. Lessons we have learned from our children: cancer risks from diagnostic radiology. *Pediatric radiology*, 32(10), pp.700–706.

Hawkes, N., 2019. Cancer survival data emphasise importance of early diagnosis. *BMJ*, 364, p.l408.

Hein, P.A., 2002. Diffusion-Weighted Imaging in the Follow-up of Treated High-Grade Gliomas: Tumor Recurrence versus Radiation Injury. *Journal of Clinical Oncology*, 20(2), pp.396–404.

Herneth, A.M., Guccione, S. & Bednarski, M., 2003. Apparent Diffusion Coefficient: a quantitative parameter for in vivo tumor characterization. *European journal of radiology*, 45(3), pp.208–213.

Hojreh, A. & Prosch, H., 2012. Dose optimization in CT examination of children. *Der Radiologe*, 52(10), pp.927–933.

Horger, M. et al., 2012. Diffusionsgewichtete Ganzkörper-MRT-Bildgebung (DW-GK-MRT) mit "apparentem Diffusionskoeffizient (ADC) Kartierung" beim Monitoring des Frühansprechens von Patienten mit Lymphomerkrankungen. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*, 184(S 01), p.WI_PO6.

Huang, W.-Y. et al., 2014. Paediatric head CT scan and subsequent risk of malignancy and benign brain tumour: a nation-wide population-based cohort study. *British Journal of Cancer*, 110(9), pp.2354–2360.

Jha, P. et al., 2009. Pediatric liver tumors--a pictorial review. *European radiology*, 19(1), pp.209–219.

Kaatsch, P., 2018. Epidemiologie von Krebserkrankungen im Kindesalter. In *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie*. Berlin, Heidelberg: Springer, Berlin, Heidelberg, pp. 163–168.

Kaatsch, P. et al., 2013. *Krebs in Deutschland 2009/2010*, Berlin: Robert Koch-Institut.

Kaatsch, P. et al., 2017. *Krebs in Deutschland | 2013/2014* 11 ed., Robert Koch-Institut.

Kalkmann, J., Lauenstein, T. & Stattaus, J., 2011. Whole-body diffusion-weighted imaging in oncology. *Der Radiologe*, 51(3), pp.215–219.

Kanda, T. et al., 2017. Distribution and chemical forms of gadolinium in the brain: a review. *The British Journal of Radiology*.

Kauffmann, G.W., Moser, E. & Sauer, R., 2006. *Radiologie* 3rd ed., München: Elsevier.

Klee, D. et al., 2017. Informationen der Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie zur Verwendung von gadoliniumhaltigem Kontrastmittel für die Kernspintomografie im Kindes- und Jugendalter. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*, 189(09), pp.817–819.

Kocaoglu, M. et al., 2010. Pediatric abdominal masses: diagnostic accuracy of diffusion weighted MRI. *Magnetic resonance imaging*, 28(5), pp.629–636.

Koh, D.-M. et al., 2007. Predicting Response of Colorectal Hepatic Metastasis: Value of Pretreatment Apparent Diffusion Coefficients. *American Journal of Roentgenology*, 188(4), pp.1001–1008.

Koh, D.-M., Collins, D.J. & Orton, M.R., 2011. Intravoxel incoherent motion in body diffusion-weighted MRI: reality and challenges. *AJR. American journal of roentgenology*, 196(6), pp.1351–1361.

Koletzko, B., 2007. *Kinder- und Jugendmedizin* 13 ed. B. Koletzko, ed., Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.

Kreuzer, M., 2017. Cancer risk from low-dose ionizing radiation. *Der Radiologe*, 57(7), pp.517–518.

Kuhnke, M. et al., 2012. Diffusion-weighted MRI - how many B-values are necessary? *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*, 184(4), pp.303–310.

Kukuk, G.M. et al., 2017. Diffusionsbildgebung: Technik und klinische Anwendung. *Radiologie up2date*, 17(01), pp.83–103.

Lemaitre, G. et al., 2015. Computer-Aided Detection and diagnosis for prostate cancer based on mono and multi-parametric MRI: A review. *Computers in Biology and Medicine*, 60, pp.8–31.

Lonergan, G.J. et al., 2002. Neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, and ganglioneuroma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 22(4), pp.911–934.

Marckmann, P. et al., 2006. Nephrogenic Systemic Fibrosis: Suspected Causative Role of Gadodiamide Used for Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging. *Journal of the American Society of Nephrology*, 17(9), pp.2359–2362.

Mentzel, H.J., 2010. Diffusionsuntersuchungen und ihre Anwendungen. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*, 182(S 01), p.WS109_2.

Morani, A.C. et al., 2013. Abdominal applications of diffusion-weighted magnetic resonance imaging: Where do we stand. *World Journal of Radiology*, 5(3), pp.68–80.

Navarro, O.M., Laffan, E.E. & Ngan, B.-Y., 2009. Pediatric soft-tissue tumors and pseudo-tumors: MR imaging features with pathologic correlation: part 1. Imaging approach, pseudotumors, vascular lesions, and adipocytic tumors. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 29(3), pp.887–906.

Nitz, W.R. et al., 2007. *Praxiskurs MRT* 1st ed., Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Picci, P. et al., 1997. Chemotherapy-induced tumor necrosis as a prognostic factor in localized Ewing's sarcoma of the extremities. *Journal of Clinical Oncology*, 15(4), pp.1553–1559.

Power, S.P. et al., 2016. Computed tomography and patient risk: Facts, perceptions and uncertainties. *World Journal of Radiology*, 8(12), p.902.

Prokop, M., 2005. Cancer screening with CT: dose controversy. *European Radiology Supplements*, 15(S4), pp.d55–d61.

Qayyum, A., 2009. Diffusion-weighted imaging in the abdomen and pelvis: concepts and applications. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 29(6), pp.1797–1810.

Rummeny, E.-J., Reimer, P. & Heindel, W., 2006. *Ganzkörper-MR-Tomographie* 2nd ed., Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Scheffel, H. et al., 2012. *Praxisbuch MRT Abdomen und Becken*, Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.

Schick, F., 2007. The bases of magnetic resonance tomography. *Der Radiologe*, 47(S1), pp.S7–S26.

Schmid-Tannwald, C., Reiser, M.F. & Zech, C.J., 2011. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of the abdomen. *Der Radiologe*, 51(3), pp.195–204.

Semelka, R.C. et al., 2007. Imaging strategies to reduce the risk of radiation in CT studies, including selective substitution with MRI. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*, 25(5), pp.900–909.

Shiao, S.L. & Coussens, L.M., 2010. The Tumor-Immune Microenvironment and Response to Radiation Therapy. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 15(4), pp.411–421.

Theilmann, R.J. et al., 2004. Changes in water mobility measured by diffusion MRI predict response of metastatic breast cancer to chemotherapy. *Neoplasia*, 6(6), pp.831–837.

Vassal, G. et al., 2014. Challenges for children and adolescents with cancer in Europe: The SIOP-Europe agenda. *Pediatric Blood & Cancer*, 61(9), pp.1551–1557.

Vock, P., 2002. CT radiation exposure in children: Consequences of the American discussion for Europe. *Der Radiologe*, 42(9), pp.697–702.

Wameling, J. & Billebaut, B., 2018. Magnetresonanztomographie (MRT). In *Fachwissen MTRA*. Für Ausbildung, Studium und Beruf. Berlin, Heidelberg: Springer, Berlin, Heidelberg, pp. 169–193.

Wattjes, M.P., Fischmann, A. & Fischer, D., 2017. Bildgebung primärer Muskelerkrankungen. *Der Radiologe*, 57(12), pp.1005–1011.

Weishaupt, D., Köchli, V.D. & Marincek, B., 2013. *Wie funktioniert MRI?* Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.

Danksagung

Ich möchte einen großen Dank an alle aussprechen, die mich bei meiner Dissertation unterstützt haben.

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Professor Antoch und Herrn Dr. Klee, die mir diese Arbeit erst ermöglicht haben und mich während des gesamten Prozesses begleiteten. Die vielen Ratschläge und wissenschaftliche Expertise waren von unschätzbarem Wert.

Ich bedanke mich bei den Mitarbeitern des Institutes für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und der Klinik für Kinder-Onkologie und Hämatologie des Universitätsklinikums Düsseldorf.

Zuletzt danke ich meiner Familie und meinem Ehemann, die mich auf meinem Weg stets begleiten.