

Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

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

Die Nutzung des *Apparent diffusion coefficient (ADC)* zur Differenzierung von Hirntumoren der  
hinteren Schädelgrube bei Kindern

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Jasmin Mennenga

2022

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Andreas Saleh, MBA

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Michael Sabel

## Zusammenfassung

ZNS- und sonstige intrakranielle und intraspinale Tumoren stellen mit ca. 24 % nach den Leukämien (ca. 33 %) die zweitgrößte Gruppe aller Malignome im Kindesalter dar. Kindern mit einem Hirntumor in der hinteren Schädelgrube und ihren Eltern kann anhand der derzeitigen diagnostischen Möglichkeiten (klassische Magnetresonanztomographie, Magnetresonanz-Spektroskopie, Computertomographie, Angiographie und Positronen-Emissions-Tomographie) vor einer Operation oder einer bioptischen Probenentnahme keine sichere Auskunft über die Tumorentität gegeben werden. Die Herkunft des Tumors stellt jedoch einen entscheidenden Faktor für die Prognose des Kindes dar. Die vorliegende Arbeit zeigt, dass nur in ca. 44 % der Fälle von Kindern mit einem Hirntumor in der besagten Lokalisation mithilfe der konventionell verwendeten Verfahren eine einzige und sich als richtig herausstellende Verdachtsdiagnose gestellt werden kann. Um die Raten der Sensitivität, Spezifität, des positiv und negativ prädiktiven Wertes für die präoperative Diagnostik von kindlichen Hirntumoren in der hinteren Schädelgrube zu erhöhen, werden neue Verfahren und Methoden der präoperativen Diagnostik benötigt. Zu diesem Zweck wurde die Stellung der Diffusions-gewichteten Bilder (*DWI - diffusion-weighted-images*) der Magnetresonanztomographie und der hieraus erstellten *ADC (apparent diffusion coefficient)*-Karten in dieser Arbeit retrospektiv untersucht. Es wurden 27 Patienten mit einem neuropathologisch gesicherten Hirntumor in der hinteren Schädelgrube und verwendbaren prätherapeutischen MRT-Untersuchungen (Alter zwei Monate bis 16 Jahre; 13 w, 14 m) ausgewertet. Durch den Vergleich der *ADC*-Werte der verschiedenen Tumoren untereinander wurde untersucht, ob sich die *ADC*-Werte der verschiedenen Tumorentitäten signifikant unterscheiden und eine Möglichkeit zur präoperativen Diagnostik darstellen. Zur Messung der *ADC*-Werte wurden *ROIs (region of interest)* manuell in den soliden Anteil des jeweiligen Tumors ohne Einhaltung einer definierten Größe in den *ADC*-Karten eingezeichnet. Dies erfolgte pseudoanonymisiert durch die Autorin dieser Arbeit gemeinsam mit einem Facharzt für Kinderradiologie. Diese Vorgehensweise wurde gewählt, da die Messung für den klinischen Alltag möglichst einfach und schnell durchzuführen sein soll. Es konnte nachgewiesen werden, dass es einen signifikanten Unterschied in den *ADC*-Werten von Astrozytomen zu Medulloblastomen ( $p < 0,001$ ) und von Medulloblastomen zu Ependymomen ( $p = 0,03$ ) gibt. Kein signifikanter Unterschied konnte zwischen Astrozytomen und Ependymomen ( $p = 0,09$ ) gefunden werden. Es gelang zudem *cut-off*-Werte zu erstellen: Astrozytome weisen gegenüber Medulloblastomen und Ependymomen *ADC*-Werte über  $1,235 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  auf; Medulloblastome zeigen *ADC*-Werte kleiner  $0,949 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  in Gegenüberstellung zu Astrozytomen und Ependymomen. Die Raten für Sensitivität, Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Wert konnten mithilfe der Nutzung der *ADC*-Werte deutlich gesteigert werden. Somit stellt die Auswertung diffusions-gewichteter Bilder kindlicher Hirntumoren in der hinteren Schädelgrube einen Gewinn für die präoperative Diagnosestellung dar.

## Abstract

CNS and other intracranial and intraspinal tumors represent the second largest group of all malignancies in childhood (approx. 24%) after leukemias (approx. 33%). Children with a brain tumor in the posterior fossa and their parents cannot be given reliable information about the tumor entity on the basis of the current diagnostic possibilities (classical magnetic resonance imaging, magnetic resonance spectroscopy, computed tomography, angiography and positron emission tomography) before surgery or bioptic sampling. However, the origin of the tumor represents a crucial factor for the prognosis of the child. This dissertation shows that only in about 44% of the cases of children with a brain tumor in the posterior fossa a single and proving to be correct tentative diagnosis can be made with the help of the conventionally used diagnostic procedures. In order to increase the rates of sensitivity, specificity, positive and negative predictive value for preoperative diagnosis of childhood brain tumors in the posterior fossa, new procedures and methods of preoperative diagnosis are needed. For this purpose, the position of diffusion-weighted images (DWI) of magnetic resonance imaging and ADC (apparent diffusion coefficient) maps generated from them were retrospectively investigated in this work. Twenty-seven patients with a neuropathologically confirmed brain tumor in the posterior fossa and usable pretherapeutic MRI scans (ages two months to 16 years; 13 w, 14 m) were evaluated. By comparing the ADC values of the different tumors with each other, it was examined whether the ADC values of the different tumor entities differ significantly and represent a possibility for preoperative diagnosis. To measure the ADC values, regions of interest (ROI) were manually drawn into the solid portion of each tumor without adherence to a defined size in the ADC maps. This was done in a pseudo-anonymized manner by the author of this work together with a specialist in pediatric radiology. This procedure was chosen because the measurement should be as simple and fast as possible for the clinical routine. It could be shown that there is a significant difference in ADC values from astrocytomas to medulloblastomas ( $p < 0,001$ ) and from medulloblastomas to ependymomas ( $p = 0,03$ ). No significant difference could be found between astrocytomas and ependymomas ( $p = 0,09$ ). It was also possible to establish cut-off values: astrocytomas show ADC values higher than  $1,235 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  compared to medulloblastomas and ependymomas; medulloblastomas show ADC values lower than  $0,949 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  in comparison to astrocytomas and ependymomas. The rates for sensitivity, specificity, positive and negative predictive value could be increased by using ADC values. Thus, the evaluation of diffusion-weighted images of childhood brain tumors in the posterior fossa represents an enrichment for preoperative diagnosis.

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Drehimpuls und daraus resultierendes magnetisches Moment eines Protons .....	10
Abb. 2: transversale Magnetisierung .....	11
Abb. 3: T1-Relaxation .....	12
Abb. 4: T2- und T2*-Relaxation.....	13
Abb. 5: Applizierte Gradienten und ihre Auswirkung auf die Phasen der <i>Spins</i> .....	14
Abb. 6: Entstehung der <i>ADC</i> -Karten.....	15
Abb. 7 Entwicklung des Patientenguts.....	23
Abb. 8 graphische Darstellung der Trefferquote der radiologischen Verdachtsdiagnose.....	28
Abb. 9 Punktdiagramm der Werte für das Alter der Kinder bei Diagnosestellung aufgeteilt nach Tumorentitäten und dazugehörige Mittelwerte und Standardabweichungen .....	30
Abb. 10 Punktdiagramm der Werte der maximalen Tumordurchmesser aufgeteilt nach Tumorentitäten und dazugehörige Mittelwerte und Standardabweichungen .....	32
Abb. 11 Punktdiagramm der Werte der Dauer der Anamnese in Tagen aufgeteilt nach Tumorentitäten und dazugehörige Mittelwerte und Standardabweichungen .....	37
Abb. 12 Punktdiagramm der Mittelwerte der <i>ADC</i> -Werte aller pilozytischen Astrozytome, Medulloblastome und Ependymome mit den Mittelwerten und der Standardabweichung der einzelnen Tumorentitäten .....	40
Abb. 13 <i>ROC</i> -Kurve zum Vergleich der absoluten <i>ADC</i> -Werte von Astrozytomen mit den absoluten <i>ADC</i> -Werten von Medulloblastomen und Ependymomen mit Trendkurve und Bestimmung des <i>cut-off</i> -Wertes mit Spezifität und Sensitivität, sowie Angabe der <i>AUC</i> (Area under the curve).....	42
Abb. 14 <i>ROC</i> -Kurve zum Vergleich der absoluten <i>ADC</i> -Werte von Medulloblastomen mit den absoluten <i>ADC</i> -Werten von Astrozytomen und Ependymomen und Bestimmung des <i>cut-off</i> -Wertes mit Sensitivität und Spezifität, sowie Angabe der <i>AUC</i> (Area under the curve).....	43

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Gegenüberstellung der diagnostischen Kriterien kindlicher Hirntumoren in der hinteren Schädelgrube.....	18
Tabelle 2 Vierfeldertafel zur Berechnung von Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktivem Wert konventioneller MRT-Kriterien einer Tumorentität in Gegenüberstellung der anderen Tumorentitäten .....	27
Tabelle 3 Vergleich der radiologischen Verdachtsdiagnosen mit den neuropathologisch eindeutig diagnostizierten Diagnosen.....	28
Tabelle 4 Alter der Kinder zum Zeitpunkt der Diagnosestellung .....	29
Tabelle 5 Spanne und Mittelwerte des Alters der Kinder zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.....	29
Tabelle 6 Lokalisation der Tumoren in der hinteren Schädelgrube und Ursprung.....	31
Tabelle 7 maximaler Tumordurchmesser der einzelnen Tumoren.....	32
Tabelle 8 Spanne und Mittelwerte des maximalen Tumordurchmessers der Tumoren .....	32
Tabelle 9 Durchwachsen des Foramen magnum und der Foramina laterales .....	33
Tabelle 10 Kontrastmittel-Anreicherung der Tumoren .....	34
Tabelle 11 Einblutungen der Tumoren.....	35
Tabelle 12 zystische Anteile der Tumoren .....	35
Tabelle 13 Dauer der Anamnese (Tage).....	36
Tabelle 14 Spanne und Mittelwert der Dauer der Anamnese in Tagen .....	37
Tabelle 15 Befunde der neuropathologischen Untersuchung von Tumorgewebe: Zell- und Gefäßdichte.....	38
Tabelle 16 Daten der ADC-Werte der Tumoren.....	40
Tabelle 17 Zusammenfassung der ADC-Werte der Tumoren, des normalen Cerebellums/der Gegenseite, des frontalen Marklagers, des Liquors und der Zysten.....	41
Tabelle 18 Vierfeldertafel zur Berechnung von Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktivem Wert der Verdachtsdiagnose nach Berücksichtigung des ADC-Wertes einer Tumorentität in Gegenüberstellung der anderen Tumorentitäten.....	41
Tabelle 19 Gegenüberstellung der Verdachtsdiagnose nach Berücksichtigung des <i>ADC-cut-off</i> -Wertes von $1,235 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ zur Differenzierung zwischen der Gruppe der Astrozytome mit der Gruppe der Medulloblastome und Ependymome und der histopathologisch gesicherten Diagnose .....	42
Tabelle 20 Gegenüberstellung der Verdachtsdiagnose nach Berücksichtigung des <i>ADC-cut-off</i> -Wertes von $0,949 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ zur Differenzierung zwischen der Gruppe der Medulloblastome mit der Gruppe der Astrozytome und Ependymome und der histopathologisch gesicherten Diagnose .....	44
Tabelle 21 Arbeiten zur Differenzierung von <i>low</i> - und <i>high-grade</i> Tumoren mithilfe diffusionsgewichteter Bilder (53) (57) (58) (61) (64) (65) (66) .....	48

Tabelle 22 Arbeiten zur Differenzierung von Tumoren der hinteren Schädelgrube bei Kindern mithilfe diffusions-gewichteter Bilder (54) (55) (56) (68) (70) (72) (73) (76) .....	53
Tabelle 23 Anamnese der Kinder mit Tumor in der hinteren Schädelgrube (Teil 1) .....	64
Tabelle 24 Anamnese der Kinder mit Tumor in der hinteren Schädelgrube (Teil 2) .....	65
Tabelle 25 Anamnese der Kinder mit Tumor in der hinteren Schädelgrube (Teil 3) .....	66
Tabelle 26 MRT-Methodik: erstellte Sequenzen pro Patient (Teil 1).....	67
Tabelle 27 MRT-Methodik: erstellte Sequenzen pro Patient (Teil 2).....	68

## Abkürzungsverzeichnis

<b>ADC</b>	<i>Apparent diffusion coefficient</i>
<b>AUC</b>	<i>Area under the curve</i>
<b>CT</b>	Computertomographie
<b>DD</b>	Differentialdiagnose
<b>DWI</b>	<i>Diffusion-weighted-imaging</i> = Diffusions-gewichtete Bildgebung
<b>FLAIR</b>	<i>Fluid attenuated inversion recovery</i>
<b>GFAP</b>	<i>glial fibrillary acid protein</i>
<b>HF</b>	Hochfrequenz
<b>KM</b>	Kontrastmittel
<b>MBP</b>	<i>myelin basic protein</i>
<b>MRA</b>	Magnetresonanztomographische Angiographie
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>MW</b>	Mittelwert
<b>NF</b>	Neurofibromatose
<b>Olig</b>	<i>oligodendroglial lineage</i>
<b>OP</b>	Operation
<b>PACS</b>	<i>Picture Archiving and Communication System</i>
<b>PDGFR</b>	<i>platelet-derived growth factor receptor</i>
<b>PET</b>	Positronenemissionstomographie
<b>PFS</b>	<i>progression-free-survival</i> = Progressions-freies Überleben
<b>PNET</b>	primitive neuroektodermale Tumoren
<b>PWI</b>	<i>Perfusion-weighted-imaging</i> = Perfusions-gewichtete Bildgebung
<b>ROC</b>	<i>Receiver-Operating-Characteristics</i>
<b>ROI</b>	<i>region-of-interest</i>
<b>SD</b>	Standardabweichung
<b>TSE</b>	<i>Turbo-Spin-Echo</i>
<b>WHO</b>	<i>World Health Organization</i>

## Inhalt

Zusammenfassung.....	I
Abstract .....	II
Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	VI
1 Einleitung.....	1
1.1 Einführung in die Problemstellung.....	1
1.2 Tumoren der hinteren Schädelgrube bei Kindern.....	1
1.2.1 Pilozytisches Astrozytom.....	2
1.2.2 Medulloblastom .....	4
1.2.3 Ependymom .....	7
1.3 Diffusions-gewichtete Magnetresonanztomographie .....	10
1.4 Differentialdiagnose von Tumoren der hinteren Schädelgrube bei Kindern.....	16
1.4.1 Diagnostik des pilozytischen Astrozytoms .....	16
1.4.2 Diagnostik des Medulloblastom.....	17
1.4.3 Diagnostik des Ependymoms .....	17
1.4.4.Gegenüberstellung der nichtinvasiven Diagnostik von pilozytischen Astrozytomen, Medulloblastomen und Ependymomen in der hinteren Schädelgrube und ihre Wertigkeit .....	18
1.5 Fragestellung und Hypothese .....	20
2 Methode.....	21
2.1 Ethikvotum .....	21
2.2 Patienten .....	21
2.3 Magnetresonanztomographische Untersuchungstechnik.....	23
2.4 Neuropathologische Untersuchungstechnik.....	24
2.5 Auswertung .....	24
2.5.1 Aufnahme der Daten aus magnetresonanztomographischen Bildern.....	24
2.5.2 Aufnahme der anamnestischen Daten.....	25
2.5.3 Diagnosesicherung durch neuropathologische Befunde .....	26
3 Ergebnisse .....	27
3.1 Alter der Patienten und konventionelle MRT-Kriterien der Tumore .....	27
3.1.1 Alter der Patienten.....	28
3.1.2 Lokalisation und Ursprung .....	30

3.1.3 maximaler Tumordurchmesser .....	31
3.1.4 Durchwachsen des Foramen magnum und/oder der Foramina laterales .....	33
3.1.5 Kontrastmittel-Anreicherung .....	33
3.1.6 Einblutungen .....	34
3.1.7 Zysten .....	35
3.2 Anamnestische Kriterien der Tumore .....	36
3.3 Darstellung der Tumoren in der neuropathologischen Untersuchung.....	37
3.4 Diffusivität der Tumore .....	38
4 Diskussion.....	45
4.1 Stellungnahme zur Hypothese .....	45
4.2 Kritische Betrachtung des methodischen Vorgehens .....	55
4.3 Kritische Wertung des Stellenwertes der diffusionsgewichteten MRT zur Differentialdiagnose von Tumoren der hinteren Schädelgrube .....	56
5 Literaturverzeichnis.....	58
6 Anhang .....	64

# 1 Einleitung

## 1.1 Einführung in die Problemstellung

Kindern mit einem Hirntumor in der hinteren Schädelgrube und ihren Eltern kann anhand der derzeitigen diagnostischen Möglichkeiten vor einer Operation (OP) oder einer bioptischen Probenentnahme keine sichere Auskunft über die Tumorentität gegeben werden. Die Herkunft des Tumors stellt jedoch einen entscheidenden Faktor für die Prognose des Kindes dar. Maßgeblich ist unter anderem, ob bereits eine Liquoraussaat der Tumorzellen vorliegt oder nicht. Ist die Tumorentität vor der OP bekannt, so wird im Falle eines häufig metastasierenden Tumors eine präoperative spinale Diagnostik durchgeführt. Abhängig vom Grad der Metastasierung kann dann postoperativ sofort mit dem jeweiligen Therapie-Konzept begonnen werden (siehe Abschnitt 1.2 „Tumoren der hinteren Schädelgrube bei Kindern“). So beeinflusst die Gewissheit des Vorliegens einer bestimmten Tumorentität sowohl das direkt auf die Operation folgende therapeutische Vorgehen als auch in großem Maße die emotionale Verfassung des Kindes und seiner Eltern vor der Operation.

Bisher stehen für die präoperative Differenzierung der Tumoren als diagnostische Instrumente die klassische Magnetresonanztomographie (MRT), die Magnetresonanz-Spektroskopie (MRS), die Computertomographie (CT), die Angiographie und die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zur Verfügung. Keines dieser Verfahren eignet sich jedoch zur unzweifelhaften Unterscheidung der verschiedenen Tumoren (siehe Abschnitt 1.4 „Differentialdiagnose von Tumoren der hinteren Schädelgrube bei Kindern“).

Ein weiterer Ansatz ist die mögliche Differenzierung der unterschiedlichen Tumoren anhand ihres Diffusionskoeffizienten. Dieser wird durch Diffusions-gewichtete Sequenzen im MRT gemessen und in Parameter-Bildern, sogenannten *ADC*-Karten, abgebildet. In der klinischen Routine wird die Technik der Diffusions-Wichtung in der Diagnostik akuter Schlaganfälle eingesetzt (siehe Abschnitt 1.3 „Diffusions-gewichtete Magnetresonanztomographie“). Die Nutzung des *Apparent diffusion coefficient (ADC)* zur Differenzierung von Hirntumoren der hinteren Schädelgrube bei Kindern wird in dieser Arbeit untersucht.

## 1.2 Tumoren der hinteren Schädelgrube bei Kindern

ZNS- und sonstige intrakranielle und intraspinale Tumoren stellen mit ca. 24 % nach den Leukämien (ca. 33 %) die zweitgrößte Gruppe aller Malignome im Kindesalter dar (in Deutschland im Zeitraum 2004-2013). Unterteilt werden diese Tumoren in: Ependymome und Tumoren des Plexus choroideus (ca. 10 %), Astrozytome (ca. 47 %), intrakranielle und intraspinale embryonale Tumoren (ca. 18 %), andere Gliome (ca. 9 %), andere spezifizierte intrakranielle und intraspinale Tumoren (ca. 14 %) und nicht spezifizierte intrakranielle und intraspinale Tumoren (ca. 2 %) (1). Ungefähr die Hälfte aller

intrakraniellen Tumoren bei Kindern sind infratentorielle Tumoren. Den Großteil dieser in der hinteren Schädelgrube lokalisierten Tumoren bilden Astrozytome, Medulloblastome/PNET (primitive neuroektodermale Tumoren) und Ependymome (2).

### 1.2.1 Pilozytisches Astrozytom

Epidemiologie: Astrozytome haben mit ca. 47 % den größten Anteil an Hirntumoren im Kindesalter. Die kumulative Inzidenz für ein Astrozytom liegt in der deutschen Wohnbevölkerung bei ca. 271/1.000.000 Kinder unter 15 Jahre (1). Die meisten Neuerkrankungen treten im Alter zwischen vier und zehn Jahren auf, wobei das mittlere Alter bei Diagnose-Stellung bei ca. sechs Jahren liegt (2). Es besteht ein leichter geschlechtsspezifischer Unterschied in der Erkrankungshäufigkeit mit einem Verhältnis von 1,1 zwischen männlich und weiblich (m/f) (1). Astrozytome können sowohl supratentoriell als auch infratentoriell auftreten. An allen infratentoriell gelegenen Tumoren der hinteren Schädelgrube bei Kindern tragen die zerebellären Astrozytome einen Anteil von über 25 % (3). Sie lassen sich noch weiter anhand verschiedener von der *WHO* (*World Health Organization* - Weltgesundheitsorganisation) festgelegter Malignitätsgrade einteilen. Das juvenile pilozytische Astrozytom (*WHO*-Grad I) macht ca. 80 % der zerebellären Astrozytome aus (2). Der größte Anteil der pilozytischen Astrozytome entsteht sporadisch, ohne dass der Grund für das Entstehen des Tumors bekannt ist (4). Als genetische Mutation, die mit einem gehäuften Auftreten des Tumors assoziiert ist, ist die Neurofibromatose Typ 1 (NF 1) bekannt. In ca. 15 % der Fälle erkranken Patienten mit NF 1 an einem pilozytischen Astrozytom, das bei der Mehrheit der Betroffenen im Verlauf des Nervus opticus liegt, jedoch auch infratentoriell vorkommt (5).

Klinik: Die Lokalisation, die Größe und die Wachstumsgeschwindigkeit eines Tumors bestimmen entscheidend das klinische Erscheinungsbild. Da pilozytische Astrozytome eher langsam wachsende Tumoren sind (2), entwickeln sich die Symptome meist über Wochen und Monate (3). Bei Lage in der hinteren Schädelgrube kommt es durch Verlegung des Ventrikelsystems im Bereich des Aquädukts, des vierten Ventrikels oder des Zentralkanals relativ häufig zu einem erhöhten intrakraniellen Druck. Die auftretenden Symptome können unterteilt werden in allgemeine Zeichen als Folge der Steigerung des intrakraniellen Druckes und lokale Zeichen, die abhängig von der genauen Lage des Tumors eintreten können (6). Allgemeine Zeichen sind Kopfschmerzen, Erbrechen und Visusstörungen im Sinne von Visusverlust oder dem Sehen von Doppelbildern; lokale Zeichen äußern sich in Ataxie, Hypotonie der Muskulatur, Nystagmus, Kopfschiefhaltung und Nackensteifigkeit. Die Art der Ataxie kann einen Hinweis auf die Lokalisation des Tumors geben. Zeigt sich beim Patienten eine Rumpfataxie (breitbasiger, torkelnder Gang, Fallneigung beim Sitzen und Stehen), so liegt der Tumor eher im Bereich des Kleinhirnwurms (*Vermis cerebelli*); ist die Symptomatik die einer Gliedataxie (Intentionstremor, Dysdiadochokinese, Hypermetrie), so wird der Tumor eher im Bereich der Kleinhirnhemisphären liegen (6).

Pathologie: Das pilozytische Astrozytom ist ein von der Astroglia ausgehender, meist gut abgegrenzter, eher langsam wachsender Tumor, der häufig zystische Anteile aufweist (5). Histologisch zeigt er ein biphasisches Wachstumsmuster, in dem kompakte Areale mit Astrozyten, die längliche „piloide“ Ausläufer haben, neben locker gepackten Anteilen mit eher multipolaren Zellen und mikrozystischen Regionen liegen. Konstant auftretende Befunde sind Rosenthal-Fasern, eosinophile granuläre Körperchen und hyaline Tröpfchen, die jedoch alle in ihrer Anzahl sehr stark variieren können (4) und nicht spezifisch für das pilozytische Astrozytom sind (5). In der Immunhistochemie zeigt sich das pilozytische Astrozytom vor allem in den kompakten Anteilen *GFAP (glial fibrillary acid protein)*-positiv. Weitere immunhistochemische Marker wie *MBP (myelin basic protein)*, *PDGFR (platelet-derived growth factor receptor)*-alpha, *Olig-1* und *Olig-2 (oligodendroglial lineage)* zeigen zum Teil Korrelationen zum Proliferations-Index und zum Progressions-freien Überleben. Zur Abgrenzung zu stärker infiltrativ wachsenden Astrozytomen eignet sich der Ausschluss von intratumoralen anti-Neurofilament-positiven Prozessen (4). Eine Aussaat der Tumorzellen ist bei pilozytischen Astrozytomen des Kleinhirns sehr selten (2).

Diagnostik: Die zur Diagnostik des pilozytischen Astrozytoms anhand von bildgebenden Verfahren angewandten Kriterien werden im Abschnitt 1.4 „Differentialdiagnose von Tumoren der hinteren Schädelgrube bei Kindern“ aufgeführt.

Therapie: Grundlage der individuellen Therapie eines Tumors ist die genaue Kenntnis seiner histologischen Diagnose. Um diese zu erlangen, muss eine mikroskopische Untersuchung des Tumorgewebes erfolgen. Zur Gewinnung dieses Gewebes gibt es zwei Möglichkeiten. Zum einen die stereotaktische Biopsie, zum anderen die offene Operation, die gleichzeitig auf eine komplette Resektion des Tumors abzielt (7). Bei pilozytischen Astrozytomen des Kleinhirns wird operativ sofort die vollständige Tumorexstirpation beabsichtigt. Beim Großteil der Kinder kann dieses Ziel erreicht werden und in ca. 90 % der Fälle kann nach der Operation von einer Heilung gesprochen werden (6). Die weitere Behandlung ist abhängig von der Lokalisation des Tumors, dem Alter des Kindes und dem Vorhandensein oder Fehlen einer Neurofibromatose Typ 1 (8) (9). Wird die radikale Tumorentfernung z.B. durch zu enge Verbindung zum Hirnstamm verhindert, so ist eine Bestrahlung des erkrankten Gewebes möglich (6). Bei Kindern wird im Allgemeinen im Alter unter drei Jahren von einer Bestrahlung aufgrund von zu starken die Hirnentwicklung betreffenden Nebenwirkungen abgesehen (10). Im Behandlungs-Protokoll „SIOP – LGG 2004“ (gültig zum Zeitpunkt der Therapie des in dieser Arbeit ausgewerteten Patientenguts) wird die Altersgrenze für eine Radiotherapie bei acht Jahren gezogen (8) (9). Ausnahmen bei jüngeren Kindern können gemacht werden, wenn es sich um einen sehr kleinen Tumor handelt, der gut mit Brachytherapie zu erreichen ist, sodass das restliche Hirngewebe geschont werden kann. Bei größeren und schlechter zu erreichenden Tumoren ist in diesem Alter die Chemotherapie indiziert. Kinder im

Alter über acht Jahren erhalten als primäre Therapie nach der Operation zunächst Radiotherapie (8) (9). Als Alternative oder bei bereits vorhandener Metastasierung des Tumors kann die Chemotherapie eingesetzt werden (8) (9).

Prognose: Werden alle Astrozytome (*WHO*-Grad I bis IV) zusammen ausgewertet, so ergibt sich eine 5-Jahres-Überlebensrate von 81 %, eine 10-Jahres-Überlebensrate von 79 % und eine 15-Jahres-Überlebensrate von 77 % (1). Sieht man von den höhergradigen Astrozytomen ab, so ist die Prognose für Kinder mit pilozytischem Astrozytom insgesamt noch besser. Nach kompletter Tumorresektion liegt die Rate der Patienten, die nach 25 Jahren noch am Leben sind bei über 95 %. Im Falle eines Rezidivs tritt dies meist innerhalb der ersten drei Jahre auf. Bleibt ein Resttumor zurück, so besteht zu 30-100 % das Risiko einer Tumorprogression. Ist der Resttumor sehr klein, besteht die Möglichkeit, dass er stabil bleibt oder sich sogar zurückbildet. Generell wird das Progressions-freie Überleben (*PFS – progression-free-survival*) durch das Ausmaß der Tumorresektion, die Lokalisation des Tumors und seine histologische Einstufung beeinflusst (3).

### 1.2.2 Medulloblastom

Epidemiologie: Mit ca. 13 % stellen die Medulloblastome die zweitgrößte Gruppe der Hirntumoren im Kindesalter dar. Die kumulative Inzidenz für ein Medulloblastom liegt bei Kindern unter 15 Jahren in der deutschen Wohnbevölkerung bei ca. 75/1.000.000 Kinder (1). Die Diagnosestellung eines Medulloblastoms findet in den meisten Fällen zwischen dem fünften und zehnten Lebensjahr statt, mit der größten Häufigkeit im siebten Lebensjahr (11). Bezogen auf die Gesamtheit aller auftretenden Medulloblastome entfallen ca. 70 % auf Kinder bis zum 16. Lebensjahr (5). Das Medulloblastom zeigt im Vergleich zum pilozytischen Astrozytom einen stärkeren geschlechtsspezifischen Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens; der Quotient m/f liegt bei 2,0 (1). Definierend für ein Medulloblastom sind derzeit sowohl die histologische Einordnung als auch die Lokalisation im Kleinhirn (12); hier liegt der Tumor in ca. 85 % der Fälle im Kleinhirnwurm (*Vermis cerebelli*) (11). Liegt ein Tumor mit demselben histologischen Bild wie dem eines Medulloblastoms im Großhirn oder spinal vor, so wird von einem primitiven neuroektodermalen Tumor (PNET) gesprochen (5). Sowohl die Medulloblastome als auch die primitiven neuroektodermalen Tumoren werden von der *WHO* als *high-grade* Tumoren (*WHO*-Grad IV) eingestuft (13). Die Ätiologie der Medulloblastome ist nicht abschließend geklärt. In den meisten Fällen treten sie sporadisch auf. Bei einigen der Tumoren (ca. 50 % (5)) konnte eine charakteristische Chromosomen-Anomalie gefunden werden; das Isochromosom 17q (11). Weitere Mutationen, die in Medulloblastom-Zellen gefunden wurden, betreffen den Wnt-Signalweg (ca. 15 %) (5). Zudem sind die Medulloblastome mit einigen Keimbahnmutationen, die Tumor-Suppressor-Gene betreffen, verbunden; wie zum Beispiel das Gorlin-Syndrom (auch Gorlin-Goltz-Syndrom oder fokale dermale Hypoplasie genannt), das Turcot-Syndrom, das Li-Fraumeni-Syndrom, das Louis-Bar-Syndrom (auch

Ataxia teleangiectasia oder Boder-Sedgewick-Syndrom genannt) oder das Coffin-Siris-Syndrom (auch Syndrom des fünften Strahls genannt) (14).

Klinik: Die durch Medulloblastome ausgelösten klinischen Symptome gleichen denen bei einem pilozytischen Astrozytom in der hinteren Schädelgrube. Es können sowohl allgemeine, der intrakraniellen Drucksteigerung folgende, als auch lokale, der jeweiligen zerebellären Beteiligung zuzuordnende, Zeichen auftreten. Da Medulloblastome rasch-wachsende Tumoren sind, dauert die Symptomatik bis zur Diagnosestellung meistens weniger als vier Wochen an, in einigen Fällen nur rund eine Woche (6). In der Anfangsphase können die allgemeinen und lokalen Zeichen zunächst noch so schwach oder gar nicht ausgeprägt sein, dass nur unspezifische Zeichen, wie Reizbarkeit, Veränderungen im Verhalten und sich verschlechternde kognitive Leistungen, beispielsweise in der Schule, auf das Vorhandensein eines Tumors hinweisen (14). Treten Ausfälle der Hirnnerven auf, so lässt sich daraus schließen, dass der Boden des IV. Ventrikels von Tumorgewebe infiltriert wurde (15).

Pathologie: Medulloblastome sind gut abgegrenzte, weiche Tumoren, die eher selten Blutungen, Zysten oder Verkalkungen aufweisen (16). Die *WHO* differenziert das Medulloblastom anhand von histologischen Unterschieden in fünf Gruppen: (klassische) Medulloblastome, desmoplastische/noduläre Medulloblastome, Medulloblastome mit extensiver Nodularität, anaplastische Medulloblastome und großzellige Medulloblastome (13). Dicht gepackte, runde bis ovale, zum Teil karottenförmige Kerne, die reich an Chromatin sind, sowie ein hohes Kern-Plasma-Verhältnis (großer Kern, wenig Zytoplasma) sind typisch für klassische Medulloblastome (5). Die desmoplastischen/nodulären Medulloblastome zeichnen sich histologisch durch helle, Retikulinfaser-freie Areale neurozytischer Zellen aus, um die Retikulin-positive Bereiche liegen. In diesen finden sich wenige mitotische Zellen und eine erhöhte Apoptose-Rate (12). Die Medulloblastome mit extensiver Nodularität zeigen eine stark entwickelte knötchenförmige Struktur und neurozytische Differenzierung. Hierbei findet sich kein oder nur ein geringer undifferenzierter internodulärer Bestandteil (12). Zellulärer Pleomorphismus mit hoher Mitose-Rate und auffälligen Apoptosen kennzeichnet die anaplastischen Medulloblastome (14). Die Gruppe der großzelligen Medulloblastome zeigt pleomorphe Zellen mit meist prominenten Nucleoli, die sich größer und Zytoplasma-reicher als beim klassischen Medulloblastom darstellen (14). Die meisten Medulloblastome zeigen in der Immunhistochemie Anhaltspunkte für eine neuronale Differenzierung. Beispielsweise zeigt sich eine positive Immunreaktivität für neuronenspezifische Enolase, Synaptophysin, das neuronale Zelladhäsionsmolekül NCAM und neuronales  $\beta$ III-Tubulin (17). Zudem kann mithilfe des MIB1-Markierungsindex' aufgezeigt werden, wie viele Zellen sich in der Mitose-Phase befinden; bei Medulloblastomen meist mindestens 10 %, teilweise über 50 % der Tumorzellen (17). Medulloblastome haben in der gesamten Gruppe der Hirntumoren bei Kindern die höchste Metastasierungsrate. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung liegen bei 14-43 % der Kinder spinale oder zerebrale

Herde im Subarachnoidalraum vor. Eine extraneurale Metastasierung wurde in sehr seltenen Fällen beschrieben (14).

Diagnostik: Die Kriterien zur diagnostischen Beurteilung bildgebender Verfahren bei Medulloblastomen werden im Abschnitt 1.4 „Differentialdiagnose von Tumoren der hinteren Schädelgrube bei Kindern“ erläutert.

Therapie: Medulloblastome werden mit einer Kombination aus Operation, Bestrahlung und Chemotherapie anhand des HIT-Behandlungsprotokolls "HIT 2000" (gültig zum Zeitpunkt der Therapie des in dieser Arbeit ausgewerteten Patientenguts) behandelt (18). Die chirurgische Tumorentfernung zielt auf eine möglichst vollständige Exstirpation ab (16). Hierbei ist zu beachten, dass eine komplette Tumorentfernung definitionsgemäß einer Resektion in gesundem Gewebe entsprechen würde. Diese radikale Vorgehensweise kann im Gehirn aufgrund der funktionellen Einschränkungen, die sie mit sich bringen würde, nicht angewandt werden. Angestrebt wird eine operationsmikroskopisch vollständige Resektion, bei der im Operationsmikroskop nach Entfernung des Tumors keine Tumormasse mehr sichtbar ist (18). Könnten durch die Operation bleibende Schäden im kindlichen Gehirn provoziert werden, so wird eher ein Teil des Tumors nicht entfernt, als dass neurologische Ausfälle akzeptiert werden (15). Die Operation wird in der Absicht durchgeführt, den Liquorfluss wieder vollständig möglich zu machen, um den intrakraniellen Druck langfristig in einem angemessenen Bereich zu stabilisieren, Strukturen des Hirns, die durch den Druck des Tumors beeinträchtigt wurden, zu entlasten und die Tumorzelllast zu senken (11). Bei Kindern im Alter von über vier Jahren folgt auf die primäre Operation eine konventionell fraktionierte Strahlentherapie. Diese umfasst bei Medulloblastomen sowohl die Bestrahlung des kompletten Gehirns als auch die des Rückenmarks. Der Grund für diese Maßnahme ist die hohe Metastasierungsrate der Tumoren. Zusätzlich zur kraniospinalen Bestrahlung erhalten die Kinder einen *Boost* (Aufsättigung der Strahlendosis) im Bereich des Tumors (15). Bei Kindern mit Medulloblastom, die jünger als vier Jahre sind, wird eine Bestrahlung erst nach vorangegangener Chemotherapie durchgeführt. Hierbei bedingt die Entität des Tumors, ob dieser nur bei Vorliegen eines Resttumors oder auch ohne Nachweis von noch bestehendem Tumorgewebe bestrahlt wird. Generell müssen die Kinder zunächst den 18. Lebensmonat vollendet haben, bevor mit der Bestrahlung begonnen wird (18). Das dritte Element der Therapie eines Medulloblastoms ist die Chemotherapie. Sie erreicht bei dieser Tumorentität Response-Raten von 60-70 %. Damit sind Medulloblastome die am stärksten chemotherapiesensiblen Hirntumoren (15). Die Chemotherapie ist in unterschiedlichem Ausmaß je nach Alter der Patienten in der Therapie des Medulloblastoms vertreten. Bei Kindern ab dem Alter von vier Jahren wird sie parallel zur Strahlentherapie begonnen und als Erhaltungskemotherapie nach Beendigung der Radiatio weitergeführt. Bei jüngeren Kindern unter vier Jahren stellt sie den ersten Schritt der Therapie nach der primären Operation dar (18). Im Falle von metastasierenden

Medulloblastomen oder dem Auftreten eines Rezidivs werden spezielle Behandlungsprotokolle angewendet (18).

Prognose: Die Prognose für Kinder mit Medulloblastom ist von mehreren Faktoren abhängig. Zunächst unterscheiden sich die verschiedenen histologischen Entitäten in ihren individuellen Prognosen sehr voneinander. Das desmoplastische/noduläre Medulloblastom und das Medulloblastom mit extensiver Nodularität haben eine bessere Prognose als das klassische Medulloblastom (6) (5). Eine schlechtere Prognose als die klassische Entität haben das anaplastische und das großzellige Medulloblastom (12). Ein weiterer prognostisch bedeutsamer Faktor ist das Alter der Kinder bei Diagnosestellung. Je jünger die Patienten sind, desto schlechter ist die Prognose. Das liegt zum einen daran, dass Kinder unter drei Jahren keine Strahlentherapie erhalten (11), zum anderen daran, dass in diesem Alter bei Diagnosestellung häufiger eine primäre Metastasierung vorliegt (16). Diese bedeutet für sich schon eine schlechtere Prognose, ebenso wie die unvollständige Entfernung des Tumors in der primären Operation (11). Hieraus ergibt sich, dass *high-risk*-Patienten charakterisiert sind durch: Alter < drei Jahre, Resttumor nach der OP > 1,5 cm und Metastasen bei der Erstdiagnose (12). Zusätzlich kann das Vorhandensein bestimmter molekularer Marker auf eine schlechtere Prognose hinweisen (5). Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Kindern mit Medulloblastom liegt bei ca. 77 %, nach zehn Jahren sind noch ca. 68 % der Kinder am Leben und nach 15 Jahren noch ca. 64 % (1). Rezidive treten im Mittel ca. 14 Monate nach Erstdiagnose auf (14), es kann aber auch nach fünf bis zehn Jahren noch zu Spätrezidiven kommen (16). Sekundärmalignome nach Strahlentherapie, beispielsweise andere Tumoren des ZNS oder Schilddrüsentumoren, zeigen sich in ca. 2-3 % der Fälle (6).

### 1.2.3 Ependyomom

Epidemiologie: Die Ependymome stellen mit ca. 8 % nach den Astrozytomen und den Medulloblastomen die drittgrößte Gruppe der Hirntumoren bei Kindern unter 15 Jahren dar. In der deutschen Wohnbevölkerung liegt die kumulative Inzidenz für ein Ependyomom bei ca. 46/1.000.000 Kinder (1). Die häufigsten Neuerkrankungen treten um das vierte Lebensjahr herum auf und ca. 50 % der Ependymome zeigen sich bei Kindern unter fünf Jahren (19). Jungen entwickeln häufiger ein Ependyomom als Mädchen, wobei der Quotient m/f bei 1,5 liegt (1). Ependymome entstehen aus Ependymzellen, die das Ventrikelsystem und den Spinalkanal auskleiden (6). Aus diesem Grund treten sie sowohl intrakraniell (ca. 90 %) als auch intraspinal (ca. 10 %) auf. Ungefähr zwei Drittel der Ependymome liegen infratentoriell (20). Insgesamt machen die Ependymome ca. 20-30% aller Tumoren der hinteren Schädelgrube bei Kindern aus (19). Nach der Klassifikation der *WHO* werden Ependymome in drei Grade eingeteilt: Subependymome und myxopapilläre Ependymome (*WHO*-Grad I), (niedriggradige maligne) Ependymome (*WHO*-Grad II) und anaplastische Ependymome (*WHO*-Grad III) (13) (16). Nur etwa 20 % der myxopapillären Ependymome und ein sehr geringer Prozentsatz der Subependymome entfallen auf

Kinder (21). Die Frage, ob es genetische Faktoren gibt, die die Entstehung eines Ependymoms bedingen oder wahrscheinlicher machen, ist derzeit noch nicht beantwortet (19). In den meisten Fällen treten sie sporadisch auf (21). Die einzige bekannte Verbindung zu einer genetischen Mutation besteht bei der Neurofibromatose Typ 2. Patienten mit NF 2 entwickeln zu 2-5 % ein spinal lokalisiertes Ependymom (19).

Klinik: Das klinische Erscheinungsbild der Ependymome in der hinteren Schädelgrube bei Kindern ähnelt sehr dem der pilozytischen Astrozytome in dieser Lokalisation und auch der Medulloblastome. Da Ependymome vor allem im frühen Kindesalter auftreten, können die ersten oftmals unspezifischen Symptome von den Kindern meist nicht benannt werden. Sie können sich aber in Form von Lethargie, Reizbarkeit und verringerten sozialen Interaktionen äußern (19). Durch die Lokalisation am vierten Ventrikel oder im Aquädukt entwickeln sich üblicherweise Zeichen eines Hydrozephalus. Bei jüngeren Kindern mit noch nicht geschlossenen Schädelnähten kann dies zu einer Makrozephalie führen (19). Ältere Kinder fallen durch Beschwerden im Sinne der allgemeinen Zeichen einer Hirndrucksteigerung auf. Auch lokale Zeichen können je nach Lage des Tumors in der hinteren Schädelgrube und Invasivität des Tumorwachstums auftreten (6). Durch Infiltration des Hirnstammes oder Tumorwachstum durch die Foramina Luschkae und Magendi oder bis in den Zentralkanal kann es zu Hirnnervendefiziten, Tortikollis oder Meningismus-Zeichen kommen (10) (20). Die Dauer der Symptomatik bis zur Diagnosestellung beträgt meist weniger als sechs Monate, in ca. 50 % der Fälle wird sie mit einem Monat oder weniger angegeben (20).

Pathologie: Da die Mehrheit der Ependymome im Kindesalter den *WHO*-Graden II und III zuzuordnen ist, werden nur diese beiden Entitäten hier näher erläutert. Makroskopisch gesehen, sind die scharf begrenzten Ependymome teilweise mit Zysten versetzt und können Einblutungen, Nekrosen und Verkalkungen enthalten (20) (21). Histologisch werden die Grad II-Ependymome in vier verschiedene Untergruppen aufgegliedert: zelluläre Ependymome, papilläre Ependymome, klarzellige Ependymome und tanyzytische Ependymome (17). Allen gemeinsam ist, dass sie mäßig zellreich sind und einen geringen Mitoseindex aufweisen (20). Mikroskopisch zu sehen sind perivaskuläre Pseudorosetten und echte ependymale Rosetten (15). Das zelluläre Ependymom lässt sich vom anaplastischen Ependymom (*WHO*-Grad III) durch die Abwesenheit von anaplastischen Vorgängen, wie beispielsweise einem hohen Mitoseindex, abgrenzen; für das papilläre Ependymom ist das papilläre Wachstumsmuster namensgebend; ein klares, glykogenhaltiges Zytoplasma in oligodendrogliomartigen Zellen definiert das klarzellige Ependymom; die Gruppe der tanyzytischen Ependymome zeichnet sich durch bipolar-spindeelige Zellen mit langen Fortsätzen aus (17). Der anaplastische Aspekt der Grad III-Ependymome zeigt sich histologisch in einer erhöhten Zellzahl, einem Pleomorphismus der Kerne, verstärktem Vorhandensein von Chromatin, einem erhöhten Mitoseindex und verstärkter Gefäßproliferation, sowie

großflächigen Nekrosen (20). In der Immunhistochemie lässt sich bei Grad II- und Grad III-Ependymomen eine positive Reaktion auf *GFAP*, Protein S100 und Vimentin finden (17) (20) (21). Die Metastasierungsrate der Ependymome liegt mit insgesamt 7-15 % bei Erstdiagnose niedriger als die der Medulloblastome (20). Ein erhöhtes Risiko zur Metastasierung besteht bei infratentoriellen Tumoren, *high-grade* Tumoren, geringerem Alter und einer nicht vollständigen Resektion des Tumors in der primären Operation (19).

Diagnostik: Zur Diagnostik der Ependymome mithilfe von bildgebenden Verfahren werden die verwendeten Kriterien im Abschnitt 1.4 „Differentialdiagnose von Tumoren der hinteren Schädelgrube bei Kindern“ dargelegt.

Therapie: Die therapeutischen Maßnahmen bei einem Ependymom gleichen denen bei einem Medulloblastom (6). Auch sie werden nach dem HIT-Behandlungsprotokoll "HIT 2000" (gültig zum Zeitpunkt der Therapie des in dieser Arbeit ausgewerteten Patientenguts) behandelt (18). Die komplette chirurgische Exstirpation ist die wichtigste Maßnahme. Sie verfolgt dieselben Ziele wie in der Therapie der Medulloblastome (19). Der Anteil an Operationen, bei denen eine vollständige Tumorentfernung gelingt und kein Resttumor verbleibt, liegt bei 50-73 % (19). Der primären Operation folgt bei Kindern im Alter von über vier Jahren eine hyperfraktionierte Bestrahlung der erweiterten Tumorregion. Im Unterschied zur Therapie der Medulloblastome wird die kraniospinale Achse bei Ependymomen nicht mit bestrahlt. Liegt ein Ependymom *WHO*-Grad III vor, so wird zeitgleich zur Bestrahlung eine begleitende Chemotherapie durchgeführt und nach Beendigung der Radiatio schließt sich eine weitere Behandlung mit Chemotherapeutika an (Erhaltungskemotherapie). Wie auch in der Therapie der Medulloblastome folgt der primären Operation bei Kindern unter vier Jahren zunächst die Chemotherapie. Nach dieser wird eine konventionelle Bestrahlung der erweiterten Tumorregion, auch hier ohne Einbeziehung der kraniospinalen Achse, angeschlossen (18).

Prognose: Die 5-Jahres-Überlebensrate für Kinder mit einem Ependymom (*WHO*-Grad I-III) liegt im Durchschnitt bei ca. 79 %, nach zehn Jahren leben noch ca. 72 % der Kinder, nach 15 Jahren noch ca. 67 % (1). Prognostisch wichtige Faktoren bei Ependymomen sind das Ausmaß der möglichen Tumorsektion, das Alter der Kinder, die Lokalisation des Tumors und das Vorhandensein oder die Abwesenheit von Metastasen (19). Kann der Tumor komplett entfernt werden, so verdoppelt sich die Wahrscheinlichkeit nach fünf Jahren noch keinen Progress zu haben (19). Je jünger die Kinder bei der Erstdiagnose sind, desto schlechter ist ihre Prognose. Dies hängt zum einen damit zusammen, dass die Tumoren im Kindesalter häufiger in der hinteren Schädelgrube lokalisiert und eher höheren *WHO*-Graden zuzuordnen sind, was für sich schon eine schlechtere Prognose bedeutet, zum anderen damit, dass der kindliche Körper die Strapazen der Therapie, vor allem der Bestrahlung, nicht so gut verkraftet (21). Ein Unterschied in der Prognose abhängig davon, ob ein *WHO*-Grad II- oder III-Tumor vorliegt, wurde

nicht festgestellt (20). Kommt es zu einem Rezidiv, so tritt dies in den meisten Fällen innerhalb von fünf Jahren ein; wobei im Mittel bis zum Auftreten eines Rezidivs 22 Monate vergehen. Die Lokalisation entspricht üblicherweise dem Ort der Resektion des Primärtumors (19).

### 1.3 Diffusions-gewichtete Magnetresonanztomographie

Der menschliche Körper besteht zu einem großen Prozentsatz aus Wasser. Wasser ( $\text{H}_2\text{O}$ ) besteht aus zwei Wasserstoffatomen ( $^1\text{H}$ ) und einem Sauerstoffatom ( $^{16}\text{O}$ ). Erst durch die Kerne der Wasserstoffatome wird es möglich, ein Bild in einem Magnetresonanztomographen zu erzeugen. Der Kern der Atome besteht aus einem Proton, das positiv geladen ist. Die Hülle ist von einem negativ geladenen Elektron besetzt. In der Summe ist das Atom also elektrisch neutral. Die Protonen besitzen jedoch eine charakteristische physikalische Eigenschaft, die im MRT genutzt wird: den *Spin*. Er ist im Prinzip ein Drall, also eine Art Eigendrehimpuls. Durch diesen *Spin* erhält jedes Proton ein eigenes schwaches Magnetfeld (Abb. 1). Dadurch kann es von anderen Magnetfeldern beeinflusst werden und diese auch seinerseits verändern (22).

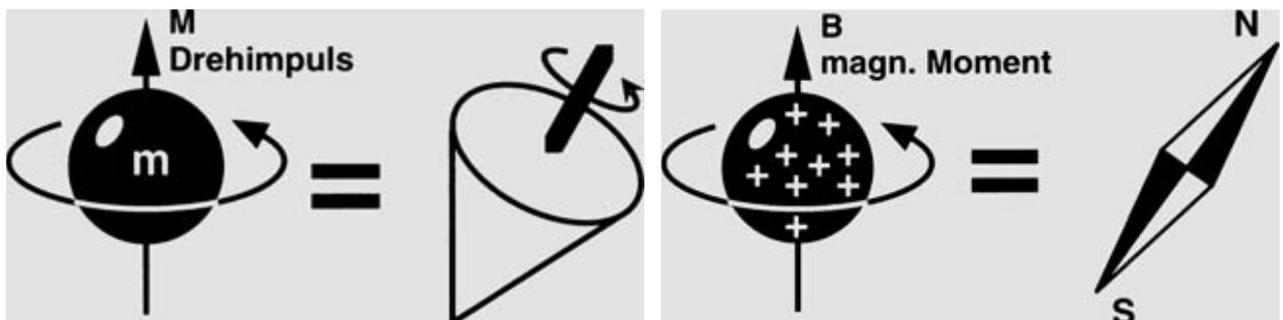
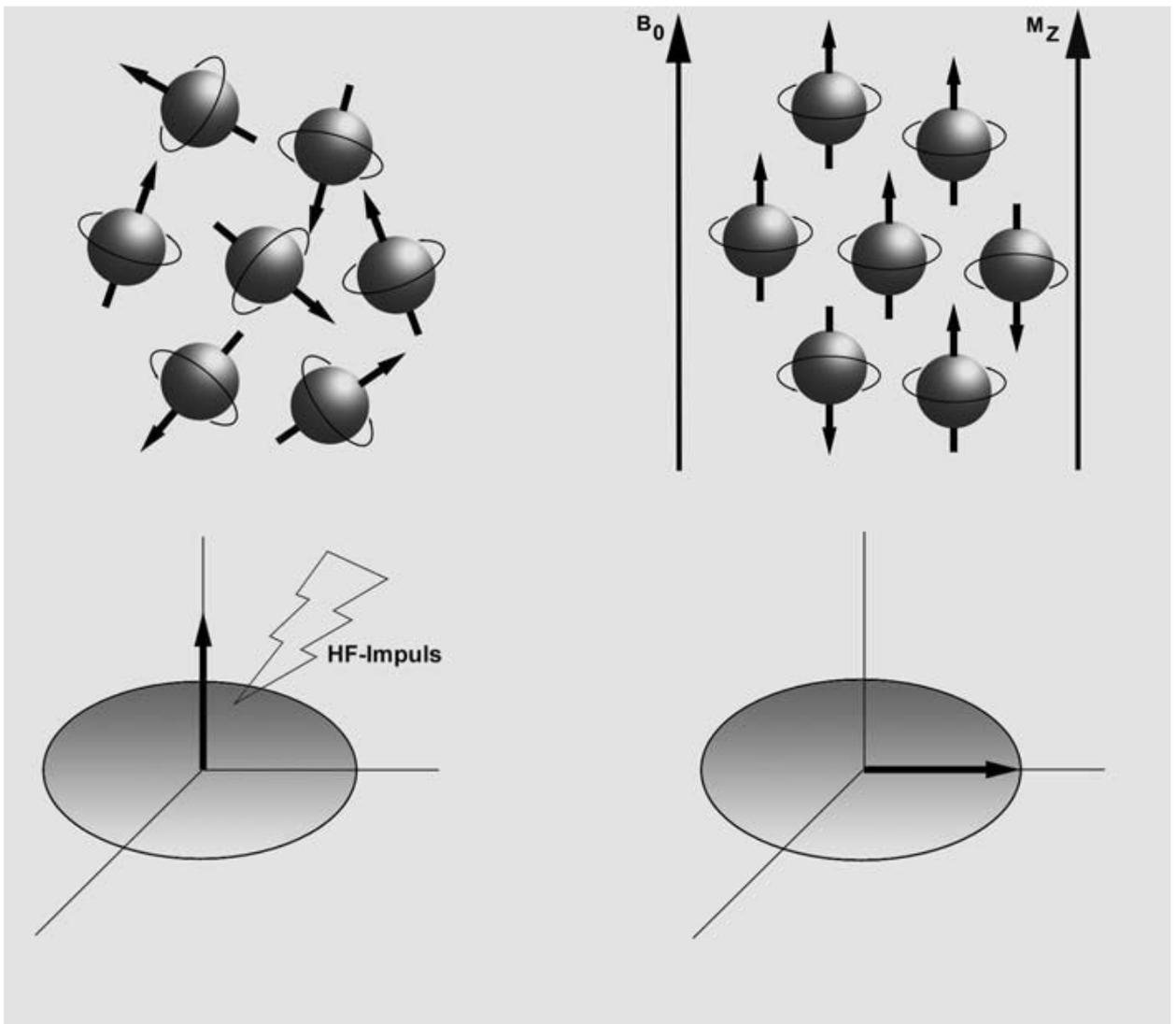


Abb. 1: Drehimpuls und daraus resultierendes magnetisches Moment eines Protons (aus: Weishaupt, D., Köchli, V.D. und Marincek, B. *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanztomographie* Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2009. 987-3-540-89572-5.)

Der MR-Tomograph erzeugt ein starkes statisches Magnetfeld ( $B_0$ ) in der Öffnung, in die der Patient zur Untersuchung gelagert wird (*Gantry*). Bei Hochfeldgeräten handelt es sich um einen supraleitenden Magneten. Er besteht aus einer Spule und einem Kühlmittel (flüssiges Helium), das erst dafür sorgt, dass die Spule supraleitend wird. Der Magnet richtet die Protonen der Wasserstoffatome (auch die Protonen anderer Atome, doch diese können für das Prinzip des MRT vernachlässigt werden, da sie in weit geringerer Anzahl im Körper vorkommen und nicht so empfindlich für die Magnetresonanz sind (23)) nach und nach entlang seiner Achse (genannt z-Achse) aus. Er ordnet demzufolge die schwächeren Magnete, vertreten durch die Protonen, im Körper entlang einer gemeinsamen Richtung an (Abb. 2). Die Ausrichtung der Protonen, bzw. *Spins* ist dann entweder parallel oder antiparallel. Die parallele Orientierung ist energetisch günstiger, somit ist sie auch etwas häufiger (Abb. 2) (24). Nur aus diesem kleinen Überschuss an parallel ausgerichteten *Spins* resultiert die makroskopische Magnetisierung. In diesem Gleichgewichtszustand ist sie jedoch noch nicht direkt messbar (25).

Um ein messbares Signal zu erhalten, müssen die *Spins* mithilfe eines elektromagnetischen Hochfrequenzpulses (HF-Puls) im Radiowellenbereich aus dem Gleichgewicht gebracht werden. Dazu muss die Resonanzbedingung erfüllt sein, das heißt, der HF-Puls muss dieselbe Frequenz besitzen, wie die Präzessionsfrequenz der Wasserstoffprotonen (Larmorfrequenz). Je nach Dauer und Stärke des Pulses wird die makroskopische Magnetisierung nun um einen bestimmten Drehwinkel gekippt (z.B.  $90^\circ$ ) (24). Es entsteht eine transversale Magnetisierung (Abb. 2) (22).

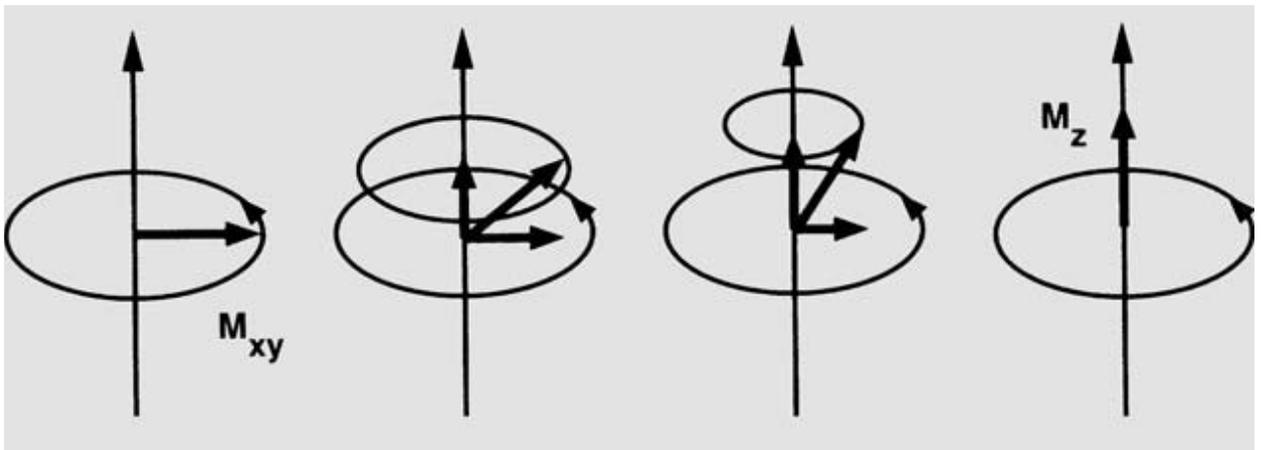


**Abb. 2:** (von links oben nach rechts unten) Ohne äußeres Magnetfeld liegen die *Spins* ungeordnet im Körper vor. Gelangen sie in ein starkes Magnetfeld, wie beispielsweise den MR-Tomographen, so richten sie sich entlang dieses Hauptmagnetfeldes  $B_0$  aus. Es resultiert die Längsmagnetisierung  $M_z$ . Durch einen HF-Puls kann die Längsmagnetisierung in eine **Transversalmagnetisierung umgewandelt werden**. (aus: Weishaupt, D., Köchli, V.D. und Marincek, B. *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanztomographie* Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2009. 987-3-540-89572-5.)

Wenn die *Spins* nun in ihre Gleichgewichtslage entlang der Längsmagnetisierung des MR-Tomographen zurückkehren, geben sie elektromagnetische Strahlung ab. Mithilfe einer Spule kann diese über das faradaysche Induktionsgesetz gemessen werden (24).

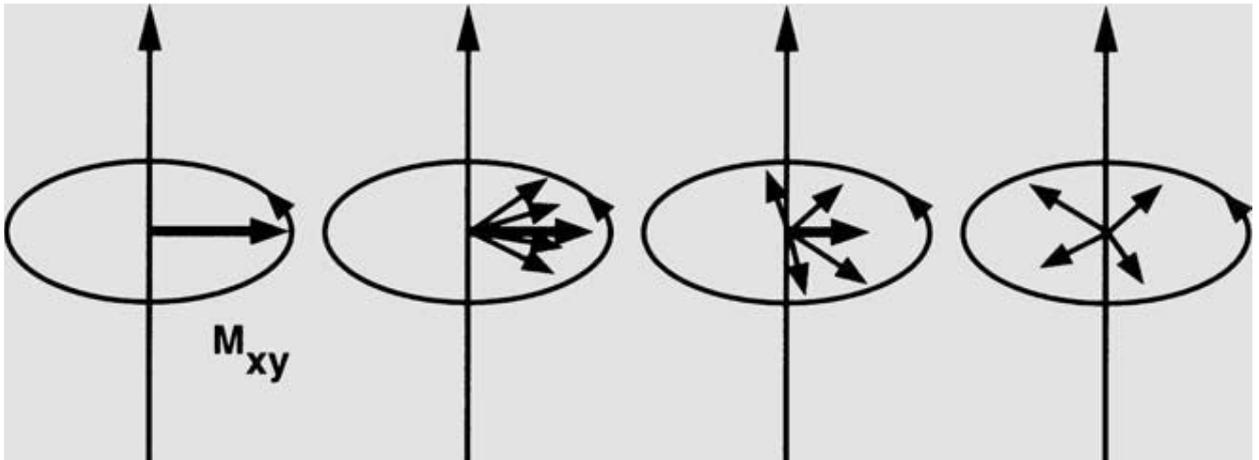
Die Rückkehr in die Gleichgewichtslage, also die Abnahme der angeregten transversalen Magnetisierung, geschieht durch zwei verschiedene Vorgänge. Die longitudinale Relaxation und die transversale Relaxation (22).

Die longitudinale Relaxation beschreibt den Vorgang des „Zurückklappens“ der Magnetisierung in die z-Achse. Ihre Zeitkonstante wird T1 genannt und ist gewebespezifisch (Abb. 3) (22).



**Abb. 3: T1-Relaxation** (aus: Weishaupt, D., Köchli, V.D. und Marincek, B. *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung* Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2009. 987-3-540-89572-5.)

Die transversale Relaxation beruht auf der Tatsache, dass zunächst alle *Spins* „in Phase“ sind. Dies bedeutet, dass sie alle synchrone Präzessionsbewegungen durchführen. Erst durch diese Synchronität wird die transversale Magnetisierung messbar. Nach und nach geraten die *Spins* durch Energieaustausch untereinander (mit der Zeitkonstanten T2) und durch kleine Inhomogenitäten im äußeren Magnetfeld (mit der Zeitkonstanten T2\*) „außer Phase“, präzedieren also nicht mehr synchron (Abb. 4). Dadurch wird die transversale Magnetisierung immer geringer und schließlich gleich Null (22).



**Abb. 4: T2- und T2\*-Relaxation** (aus: Weishaupt, D., Köchli, V.D. und Marincek, B. *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung* Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2009. 987-3-540-89572-5.)

Nach der Anregung durch einen HF-Puls wird also Strahlung emittiert. Ihre Dauer und Stärke ist abhängig von den Gewebeeigenschaften der longitudinalen Relaxation, also der T1-Zeit, der transversalen Relaxation, also der T2/T2\*-Zeit, und der Protonendichte. Diese Parameter, die sich je nach Gewebe unterscheiden, bedingen somit den Kontrast, der im MRT-Bild zu sehen ist (26).

Um ein dreidimensionales Bild zu erhalten, muss jeder Punkt der „Probe“, also des Menschen im MRT, genau definiert sein. Dies geschieht mithilfe von Gradientenspulen. Sie weisen jedem Punkt im Magnetfeld ein räumlich linear variierendes schwaches Magnetfeld zu. So können die jeweils leicht unterschiedlichen Larmorfrequenzen der einzelnen Protonen in genauer Abhängigkeit von ihrer räumlichen Lage differenziert werden. Das MR-Signal wird dann einer Frequenzanalyse unterzogen. So wird jedes Signal genau einem Punkt zugeordnet. Ein räumliches Bild kann rekonstruiert werden (26).

Je nach medizinischer Fragestellung kann nun die Wichtung der bereits genannten Gewebeparameter verändert werden. Hierdurch entstehen unterschiedlich kontrastierte Bilder. Bei nahezu allen klinischen magnetresonanztomographischen Untersuchungen werden sowohl T1- als auch T2-gewichtete Bilder erzeugt, die sich gegenseitig in ihrer diagnostischen Aussagekraft ergänzen.

Ein weiterer Gewebeparameter, der den Kontrast in MRT-Bildern beeinflusst, ist die Diffusion. In Diffusions-gewichteten Bildern (*diffusion-weighted-images – DWI*) ist die Signalstärke eines bestimmten Gewebes oder auch einer Körperflüssigkeit von der mittleren Distanz abhängig, über die ein Wassermolekül pro Zeiteinheit wandert (22). Diese Verschiebung der Moleküle basiert auf der brownischen Molekularbewegung (27).

Zur Akquisition Diffusions-gewichteter Bilder werden in der klinischen Praxis Echoplanar-Sequenzen genutzt. Hierbei werden pro Anregung mehrere Echos durch Hin- und Herschalten des Frequenzgradienten erzeugt (22). Zwischen Anregungspuls und Signalaufnahme wird nun für die Diffusions-

gewichtete Aufnahme ein bipolares Gradientenpaar geschaltet (Abb. 5). Die Moleküle beginnen nach Einschaltung des ersten Gradienten zu dephasieren. Hierbei dephasieren alle *Spins* bedingt durch die zur Ortskodierung eingeschalteten Gradienten ein klein wenig anders. Bewegen sie sich nun in der Zeit bis zum zweiten Gradienten nicht von der Stelle, so sorgt dieser genau entgegengesetzt orientierte Gradient dafür, dass die *Spins* wieder in Phase, sozusagen in ihre Ausgangsposition gelangen. Sie werden fokussiert (Abb. 5). Dies sorgt dafür, dass von ihnen ein starkes Signal ausgeht. Diffundieren die Moleküle nun aber in der Zeit zwischen dem ersten und zweiten Gradienten, bleiben also nicht an einem Ort, so wird die Dephasierung, die sie bisher erfahren haben, nicht komplett aufgehoben. Sie geben also bei der Messung ein schwächeres Signal ab (28).

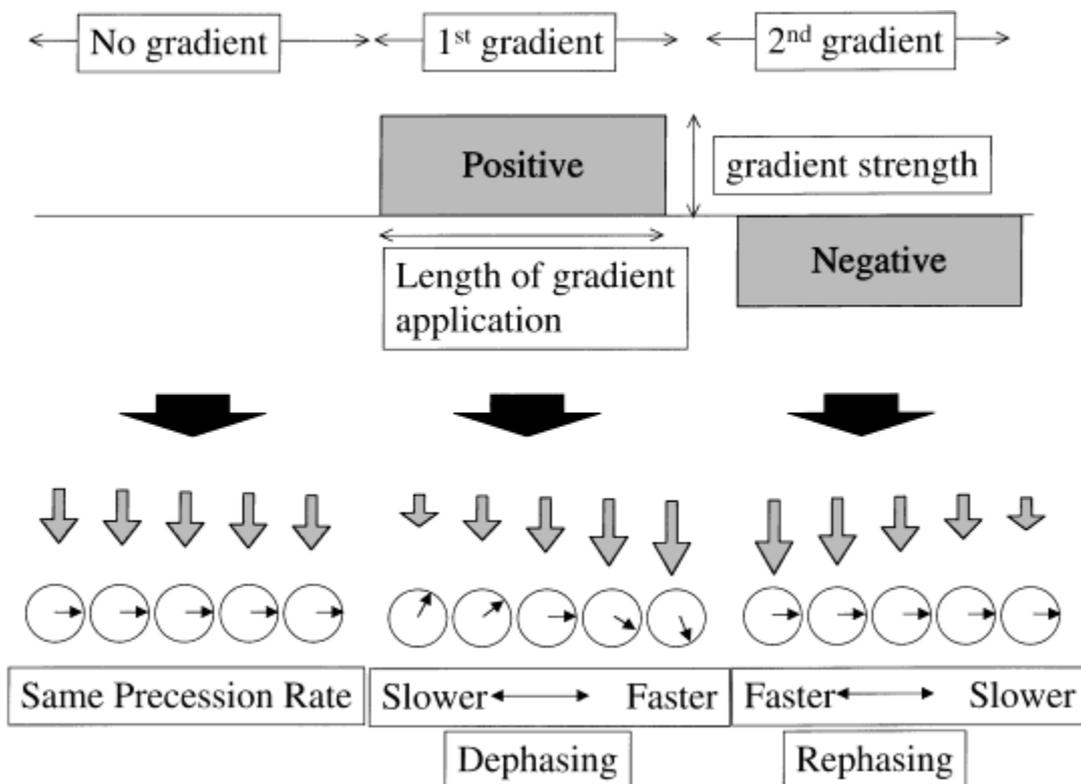


Abb. 5: Diagramm der applizierten Gradienten (oben) und ihrer Auswirkung auf die Phasen der *Spins* (unten). Die Länge der grauen Pfeile zeigt die Stärke des Magnetfeldes an, das während der Anregung durch die Gradienten nicht homogen ist. Nach der ersten Anregung dephasieren die *Spins*. Die zweite Anregung durch den entgegengesetzten Gradienten rephasiert die *Spins* wieder. Diese Rephasierung ist jedoch nur komplett möglich, wenn die Protonen sich in der Zwischenzeit nicht von ihrem ursprünglichen Ort fortbewegt haben. (aus: Mori, S. und Barker, P.B. Diffusion Magnetic Resonance Imaging: Ist Principle and Applications. *The anatomical record*. 1999, Bd. 3, 267, S. 102-109.)

Mit der Diffusions-Bildgebung besteht auch die Möglichkeit, zu erkennen, ob eine anisotrope, also gerichtete Diffusion vorliegt. Hierzu muss der Diffusionsgradient nacheinander in allen drei Raumachsen geschaltet werden. Nur so ist es möglich eine gerichtete Diffusion, die beispielsweise senkrecht zur ursprünglichen Raumebene läuft, auf dem MRT-Bild sichtbar zu machen. Bei isotroper Diffusion, also ungerichteter Diffusion, wie sie beispielsweise in der grauen Substanz des Gehirns vorliegt, bewegen

sich die Moleküle in alle Richtungen in gleichem Maße. Somit ist das Signal nicht davon abhängig, in welcher Raumachse der Diffusionsgradient geschaltet ist (28).

Aus den Diffusions-gewichteten Bildern können andere Einflussfaktoren neben der Diffusivität eliminiert und für jedes Pixel eine Diffusions-Konstante quantitativ ermittelt werden. Um diese Konstante zu erhalten, wird jede Diffusionsmessung mehrmals mit unterschiedlichen b-Werten, aber gleichbleibendem Gradientenfeld durchgeführt. Der b-Wert beschreibt die Empfindlichkeit auf Diffusionseffekte, die eine Sequenz durch das gegebene Gradientenpaar erhält (22). Er stellt im Prinzip die Stärke der Diffusions-Wichtung dar. Das bedeutet, dass je größer der b-Wert ist, desto stärker ist der Kontrast zwischen Gewebe, in dem eine „normale“ Diffusion abläuft, und Gewebe, in dem die Diffusion eingeschränkt ist. Je größer der b-Wert, desto stärker die Diffusions-Wichtung. Aus den Messungen mit unterschiedlichen b-Werten wird dann der apparente Diffusionskoeffizient (*apparent diffusion coefficient* – ADC) bestimmt (Abb. 6). So wird der in den Diffusions-gewichteten Bildern miterfasste T2-Effekt ausgelöscht (28).

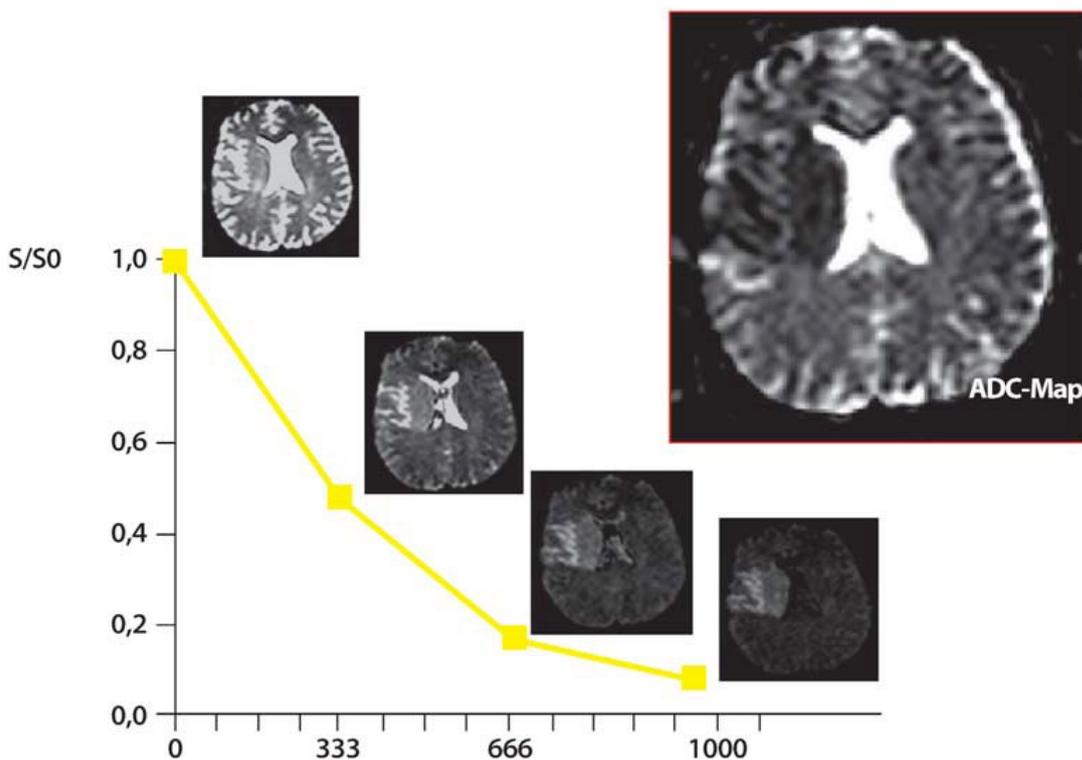


Abb. 6: Im gesunden Gewebe zeigen die Diffusions-gewichteten Bilder ein umso geringeres Signal, je größer der b-Wert ist. Aus der Steigung der Geraden, die beim Verbinden der einzelnen Messwerte entsteht, wird der Diffusionskoeffizient (ADC) berechnet. Aus diesen Werten entstehen dann ADC-Karten (Parameter-Karten), also Bilder, in denen die ADC-Werte „sichtbar“ sind. (aus: Fiebach, J.B. und Schellinger, P.D. Modern magnetic resonance techniques in stroke. *Der Radiologe*. 2003, Bd. 3, 43, S. 251-263.)

## 1.4 Differentialdiagnose von Tumoren der hinteren Schädelgrube bei Kindern

### 1.4.1 Diagnostik des pilozytischen Astrozytoms

MRT: Das pilozytische Astrozytom zeigt sich im magnetresonanztomographischen Bild als relativ große Raumforderung (29), die verschieden stark ausgeprägte zystische Anteile aufweisen kann. In ca. 50 % der Fälle liegen hauptsächlich zystische Tumoren mit wandständigen Knoten vor; stärker solide Tumoren mit zentralen zystischen Anteilen zeigen sich in ca. 40 % der Patienten; nur ca. 10 % der Tumoren stellen sich als gänzlich solide Tumoren dar (30). Lokalisiert sind die pilozytischen Astrozytome infratentoriell typischerweise im Bereich des Kleinhirnwurms (Vermis cerebelli) oder in den Kleinhirnhemisphären (31). In der T1-Wichtung stellen sich die soliden Anteile iso- bis hypointens verglichen mit dem umgebenden Hirngewebe dar (29). Die Signalintensität der zystischen Anteile variiert abhängig vom Protein-Gehalt des Inhalts von hypointens bis hyperintens im Vergleich zum Liquor (32). In der T2-Wichtung zeigt sich der Tumor in beiden Anteilen (solide und zystisch) hyperintens (jeweils im Vergleich zum umgebenden Hirngewebe oder zum Liquor) (29). In T1-gewichteten MRT-Bildern nach Applikation eines Kontrastmittels stellen sich die soliden Anteile Kontrastmittel-anreichernd dar. Dabei gibt es sowohl Tumoren, die das Kontrastmittel homogen aufnehmen (32), als auch Tumoren, die es heterogen anreichern (29). In zystischen Anteilen zeigt sich in einigen Fällen eine Kontrastmittel-Aufnahme der Wand der Zyste (29) (4); die wandständigen Knoten bei hauptsächlich zystischen Tumoren reichern das Kontrastmittel typischerweise sehr stark und homogen an (4). Die Magnetresonanztomographie zeigt im soliden Anteil der pilozytischen Astrozytome hohe Werte für Cholin und Laktat, niedrige Werte für N-Acetyl-Aspartat (NAA) (29).

CT: In computertomographischen Bildern zeigen sich die soliden Anteile des Tumors weniger dicht (hypodens) als das umgebende Hirngewebe, aber ebenso wie auch die zystischen Anteile dichter (hyperdens) im Vergleich zum Liquor. Auch hier ist die Präsentation der Zysten von ihrem Protein-Gehalt abhängig (30). Ein umgebendes Ödem ist meist nur leicht oder gar nicht zu identifizieren (29). Zudem sind Verkalkungen und Einblutungen eher selten zu finden (4). Wird ein Kontrastmittel injiziert, so wird es in ca. drei Viertel der Fälle in den soliden Anteilen des Tumors angereichert, beispielsweise auch in wandständigen Knoten oder der teilweise tumorösen Zystenwand. Zysten, die kein Tumorgewebe enthalten, reichern kein Kontrastmittel an (30).

Angiographie: In der Angiographie stellen sich pilozytische Astrozytome als avaskuläre Tumoren dar. Gelegentlich können in soliden Anteilen Gefäßneubildungen beobachtet werden (29).

Nuklearmedizin (PET): Eine erhöhte Aufnahme von FDG ( $^{18}\text{F}$  - Fluordesoxyglucose) in Positronen-Emissions-Tomographischen-Untersuchungen der pilozytischen Astrozytome lässt auf einen erhöhten Stoffwechsel in den Tumoren schließen (29).

### 1.4.2 Diagnostik des Medulloblastom

MRT: Die ein bis drei cm großen Medulloblastome (29) sind auf MRT-Bildern meist als homogene Tumoren zu sehen, die vom Kleinhirnwurm ausgehen und den vierten Ventrikel ausfüllen (33). Oftmals ist das Dach des vierten Ventrikels nicht klar abzugrenzen (34). Bei sehr jungen Kindern kann manchmal ein „weintraubenartiges“ Erscheinungsbild beobachtet werden, wenn die histologische Variante eines Medulloblastoms mit extensiver Nodularität vorliegt (12). Zysten treten selten auf (32). In T1-gewichteten Bildern stellen sich Medulloblastome hypointens im Vergleich zum umgebenden Gewebe dar; in Bildern mit T2-Wichtung kann der Tumor hypo- bis isointens (31) (33), aber auch hyperintens auffallen (32). Die Kontrastmittel-Anreicherung nach Applikation ist nicht einheitlich; meist zeigt sich eine starke Kontrastmittel-Aufnahme, in einigen Fällen wird eher ein heterogen fleckiges Aufnahme-Muster sichtbar und teilweise kann die Anreicherung auch komplett wegbleiben (30). Ähnliche Werte wie beim pilozytischen Astrozytom zeigen sich in der Magnetresonanz-Spektroskopie der Medulloblastome: stark erniedrigtes N-Acetyl-Aspartat (NAA) und stark erhöhtes Cholin (29).

CT: Die Bildgebung mithilfe des Computertomographen stellt Medulloblastome als hyper- oder isodense Massen dar. In den meisten Fällen sind sie von einem leichten Ödem umgeben (31). Zysten sind als hypodense Strukturen zu erkennen. Verkalkungen und Einblutungen sind eher selten zu sehen (30). Auf Aufnahmen mit appliziertem Kontrastmittel werden ca. 90 % der Medulloblastome als homogen Kontrastmittel-aufnehmende Tumoren sichtbar, in seltenen Fällen tritt ähnlich wie in MRT-Aufnahmen eine heterogene Anreicherung auf (29).

Angiographie: Die Angiographie zeigt bei Medulloblastomen eine avaskuläre bis hypovaskuläre Struktur in der hinteren Schädelgrube (29).

### 1.4.3 Diagnostik des Ependymoms

MRT: Ependymome zeigen sich in der magnetresonanztomographischen Diagnostik meist als relativ große Strukturen, wobei sie in vielen Fällen den vierten Ventrikel ausfüllen und durch die Foramina Luschkae und das Foramen Magendi wachsen (32). Häufig lassen sie sich vom Boden des vierten Ventrikels nicht abgrenzen (34). Sie können sowohl ein homogenes als auch ein heterogenes Erscheinungsbild haben. Auf T1-gewichteten Bildern sind sie meist als hypointense Masse zu erkennen (31), auf T2-gewichteten Bildern zeichnen sie sich eher iso- bis hyperintens ab (29). Die relativ häufig zu findenden Verkalkungen sind bei T1-Wichtung als hyperintense, bei T2-Wichtung als hypointense Veränderungen zu erkennen (29). Weitere Strukturen, die für ein heterogenes Bild des Tumors sorgen, sind Zysten, Nekrosen, umgebende Ödeme und mögliche Einblutungen (35). Zysten stellen sich sowohl in T1- als auch in T2-gewichteten Bildern hyperintens im Vergleich zum Liquor dar (29). Auch Kontrastmittel-Anreicherungen erscheinen eher heterogen (30). Magnetresonanz-Spektroskopische Untersuchungs-

Ergebnisse von Ependymomen kommen denen von pilozytischen Astrozytomen sehr nahe. Es zeigen sich erniedrigtes N-Acetyl-Aspartat (NAA), erhöhtes Cholin und erhöhtes Laktat (29).

CT: Ependymome erscheinen auf computertomographischen Bildern als Raumforderungen mit heterogener Dichte (30), wobei der solide Anteil meist isodens zum umgebenden Hirngewebe erscheint (33). Die eher hyperdensen Anteile stellen meist Verkalkungen oder Einblutungen dar (30). Wird Kontrastmittel appliziert, so reichert sich dieses ähnlich wie auf MRT-Bildern eher inhomogen an (29).

Angiographie: Angiographisch zeigen die Ependymome eine Vielfalt von avaskulären bis hypervaskulären Strukturen (29).

Nuklearmedizin (PET): Die Positronen-Emissions-Tomographie zeigt in Ependymomen eine verstärkte Aufnahme von FDG.

#### 1.4.4. Gegenüberstellung der nichtinvasiven Diagnostik von pilozytischen Astrozytomen, Medulloblastomen und Ependymomen in der hinteren Schädelgrube und ihre Wertigkeit

Die dargestellten diagnostischen Methoden haben in der Routinediagnostik bei Verdacht auf einen Hirntumor und in der darauffolgenden Differenzierung der Tumorentitäten unterschiedliche Wertigkeiten.

Tabelle 1 Gegenüberstellung der diagnostischen Kriterien kindlicher Hirntumoren in der hinteren Schädelgrube.

	Kriterium	Astrozytom	Medulloblastom	Ependymom
<b>MRT</b>	<b>Lokalisation/ Ursprung</b>	Vermis cerebelli, Kleinhirnhemisphären	Vermis cerebelli, Dach des vierten Ventrikels	Boden des vierten Ventrikels
	<b>T1-Wichtung</b>	hypo- bis isointens	hypointens	hypointens
	<b>T2-Wichtung</b>	hyperintens	hypo- bis hyperintens	iso- bis hyperintens
	<b>KM-Anreicherung</b>	homogen oder heterogen	homogen, heterogen oder überhaupt nicht	eher heterogen
	<b>Zysten</b>	sehr häufig	sehr selten	sehr häufig
<b>MRS</b>	<b>Cholin</b>	↑↑	↑↑	↑
	<b>Laktat</b>	↑↑	-	↑
	<b>NAA (N-Acetyl Aspartat)</b>	↓↓	↓↓	↓
<b>CT</b>	<b>Dichte</b>	hypodens	hyper- bis isodens	isodens
	<b>KM-Anreicherung</b>	in ca. ¼ der Fälle	homogen (in 90 %)	eher heterogen
	<b>Verkalkungen</b>	selten	selten	häufig
	<b>Einblutungen</b>	selten	selten	häufig
<b>Angiographie</b>	<b>Gefäßdichte</b>	avaskulär	avaskulär bis hypovaskulär	avaskulär bis hypervaskulär
<b>PET</b>	<b>FDG-Stoffwechsel</b>	erhöht	-	erhöht

Die in magnetresonanztomographischen Bildern beurteilte Lokalisation und Wachstumsart der Tumoren lässt zwar in Fällen, in denen ein ganz typisches Bild vorliegt, eine Verdachtsdiagnose zu, jedoch

zeigt nicht jeder Tumor in der hinteren Schädelgrube das eigentlich erwartete Verhalten in Bezug auf sein Wachstum und seinen Ursprungsort.

Die Signalintensitäten der Tumoren in T1- und T2-gewichteten MRT-Bildern können zum einen innerhalb einer Tumorentität variieren und zum anderen wird deutlich, dass sie sich im Vergleich der Tumoren untereinander nicht voneinander unterscheiden (29) (31) (32) (33) (Tabelle 1). So kann beispielsweise eine hypointense Raumforderung in der T1-Wichtung auf jede der drei Entitäten hinweisen und auch eine hyperintense Raumforderung in der T2-Wichtung lässt es nicht zu, die Tumoren voneinander abzugrenzen. Daher kann auch dieses diagnostische Mittel nicht zur Differenzierung eingesetzt werden.

Eine MRT-Aufnahme mit Kontrastmittel-Applikation ist bei der primären Diagnostik zur Abgrenzung eines Hirntumors zum umgebenden Hirngewebe und zur Feststellung der Ausdehnung des Tumors hilfreich (7), jedoch weniger bei der Differenzierung der Tumoren untereinander. Denn grundsätzlich reichern alle drei Tumorentitäten in nahezu allen Fällen Kontrastmittel an (29) (30) (32) (36). Hierbei ist das Anreicherungsmuster jedoch nicht so signifikant verschieden, dass aus diesem ein Rückschluss auf die Herkunft des Tumors gezogen werden kann (Tabelle 1).

Ein Merkmal, das Ependymome von Astrozytomen und Medulloblastomen unterscheidet, sind Verkalkungen innerhalb des Tumors. Da sie bei ca. 50 % der Ependymome vorhanden sind (10), jedoch nur selten in Astrozytomen und Medulloblastomen zu finden sind (4) (30), ist das Vorliegen eines Ependymoms wahrscheinlich, wenn Verkalkungen detektiert werden können. Um Verkalkungen sicher zu identifizieren, wird eine computertomographische Untersuchung benötigt. Diese ist jedoch heute fast nur noch indiziert, wenn notfallmäßig eine Bildgebung benötigt wird. In den meisten anderen Fällen wird eine magnetresonanztomographische Untersuchung unter anderem aus Gründen des Strahlenschutzes vorgezogen (37). Somit wird die Differentialdiagnose auch in diesem Punkt erschwert.

Die Magnetresonanz-Spektroskopischen-Untersuchungen haben eine geringe Aussagekraft zur Differenzierung der Tumorentitäten. Sie können eher zur postoperativen Abgrenzung zwischen Resttumor und operationsbedingten Veränderungen genutzt werden (33).

Auch die Magnetresonanztomographische Angiographie (MRA) spielt eine eher untergeordnete Rolle in der Unterscheidung der verschiedenen Tumoren in der hinteren Schädelgrube bei Kindern. Sie wird vorrangig genutzt, um große hämorrhagische Tumoren von arteriovenösen Malformationen abzugrenzen (33).

Die Positronen-Emissions-Tomographie dient weniger der Unterscheidung zwischen verschiedenen Tumorentitäten als mehr der Abgrenzung von Tumorgewebe zu strahlenbedingten Nekrosen (29).

Die Positronen-Emissions-Tomographie, die Magnetresonanz-Spektroskopie und die Angiographie werden allesamt nicht primär zur Routinediagnostik bei Verdacht auf einen Hirntumor durchgeführt. Lediglich zur Abklärung spezieller Differentialdiagnosen (z.B.: strahlenbedingte Nekrose, postoperative Veränderung) werden sie eingesetzt (7).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass mit den heute zur Verfügung stehenden und durchgeführten präoperativen diagnostischen Methoden eine sichere Differenzierung der verschiedenen Tumorentitäten nicht möglich ist.

### **1.5 Fragestellung und Hypothese**

Die vorliegende Arbeit dient der Bestimmung der Wertigkeit des *ADC*-wertes im Rahmen der Differentialdiagnose von Hirntumoren in der hinteren Schädelgrube bei Kindern.

Wie im Abschnitt 1.4 „Differentialdiagnose von Tumoren der hinteren Schädelgrube bei Kindern“ beschrieben, sind die bisherigen Möglichkeiten zur Differenzierung der Tumoren nicht eindeutig genug, um eine sichere präoperative Diagnose zu stellen.

Durch den Vergleich der *ADC*-Werte der verschiedenen Tumoren untereinander, sowie durch den Vergleich der konventionellen MRT-Bilder und anamnestischen Daten der Patienten mit der Auswertung der jeweiligen *ADC*-Werte im Diffusions-gewichteten Bild, wird untersucht, ob sich die *ADC*-Werte der verschiedenen Tumorentitäten signifikant unterscheiden und eine Möglichkeit zur präoperativen Diagnostik darstellen.

Hypothese: Hirntumoren mit Lokalisation in der hinteren Schädelgrube bei Kindern sind anhand ihres unterschiedlichen *ADC*-wertes voneinander zu differenzieren.

## 2 Methode

### 2.1 Ethikvotum

Für diese Arbeit wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unter dem Vorsitz von Professor Dr. med. Thomas Hohlfeld im Auftrag der Kommission durch Professor Dr. Klaus-Dietrich Kröncke ein positives Ethikvotum erstellt. Es bestanden keine ethischen oder rechtlichen Bedenken gegen die Durchführung der Studie (Studiennummer: 5100).

### 2.2 Patienten

In die Studie wurden alle Patienten der Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und Klinische Immunologie (Direktor: Prof. Dr. Arndt Borkhardt) der Universitätsklinik Düsseldorf eingeschlossen. In der Datenbank sind alle Patienten erfasst, die in der Kinderklinik aufgrund einer Erkrankung, die in den Bereich der Kinder-Onkologie, -Hämatologie oder -Immunologie fällt, aufgenommen wurden. Als Suchkriterien für die Patienten, die in die Studie übernommen werden sollten, wurden „Lokalisation Gehirn“ und „Diagnosestellung im Zeitraum 2004 bis 15. April 2011“ gewählt. So entstand eine Kohorte mit 195 Patienten im Alter von Null Lebenstagen bis 28 Jahren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.

In der Datenbank wurden der Patientennamen, das Geburtsdatum, das Datum der Erstdiagnose, die neuropathologische Diagnose und die Lokalisation erfasst.

Kriterien zur Aufnahme in die Untersuchung waren:

- Hirntumor in der hinteren Schädelgrube (durch eine neuropathologische Untersuchung von Tumorgewebe nach Operation oder Biopsie des Tumors gesichert und nach der *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System* (38) klassifiziert)
- prätherapeutische MRT-Bildgebung mit *DWI*-Sequenz und computergenerierter *ADC*-Karte

Eine prätherapeutische *DWI*-Sequenz lag nicht vor, wenn sie:

- erst nach Resektion (zur Darstellung eines eventuell verbliebenen Resttumors),
- unter oder nach Chemotherapie,
- unter Antikörper-Gabe,
- erst nach Bestrahlung oder
- erst bei Rezidiv (nach Knochenmarkstransplantation)

angefertigt wurde.

Ausschlusskriterien bei Hirntumoren in der hinteren Schädelgrube mit prätherapeutischer MRT-Bildgebung mit *DWI*-Sequenz waren:

- Hirnstammtumoren (Ponsgliome)
- MRT-Bilder und *DWI*-Sequenzen, die ausschließlich auf Film (also nicht digital) erfasst waren (da sie nicht elektronisch ausgewertet werden konnten)

Aus den verschiedensten Gründen schied ein Großteil der Patienten für die Auswertung aus (Abb. 7).

Insgesamt 117 Patienten waren nicht an einem Hirntumor der hinteren Schädelgrube erkrankt. 81 dieser Patienten hatten einen Hirntumor, der nicht infratentoriell lokalisiert war. Weitere 32 Patienten hatten andere Erkrankungen im Bereich des Gehirns, bzw. Schädels (Bsp.: Parotitis, Akute lymphatische Leukämie). Vier Patienten waren nicht im Bildarchivierungsprogramm der Uniklinik Düsseldorf, dem sogenannten "*PACS-System*" (*Picture Archiving and Communication System*) oder dem Radiologie-Informationssystem (RIS) zu finden. Somit konnten diese Patienten aufgrund fehlender Daten nicht in die Studie aufgenommen werden.

Es verblieben 78 Patienten mit einem Hirntumor in der hinteren Schädelgrube.

51 dieser Patienten konnten aus folgenden Gründen nicht in die Studie einbezogen werden. Bei 32 Patienten lag keine prätherapeutische *DWI*-Sequenz vor. Zwölf Patienten wurden aufgrund der Diagnose eines Ponsglioms ausgeschlossen, da diese Tumoren ein pathognomonisches Erscheinungsbild in regulären MRT-Sequenzen aufweisen. Bei vier Patienten lag kein neuropathologischer Befund zur Sicherung der Diagnose vor. Drei Patienten wurden aufgrund fehlender Daten bei Unauffindbarkeit im "*PACS-System*" oder im RIS (s.o.) aus der Studie ausgeschlossen.

Für die endgültige Untersuchung verblieben 27 Patienten mit einem neuropathologisch gesicherten Hirntumor in der hinteren Schädelgrube und verwendbaren prätherapeutischen MRT-Untersuchungen. Diese Patienten waren zum Zeitpunkt der jeweils ausgewerteten Untersuchung im Alter von zwei Monaten bis 16 Jahren. 13 Patienten sind weiblichen, 14 Patienten sind männlichen Geschlechts.

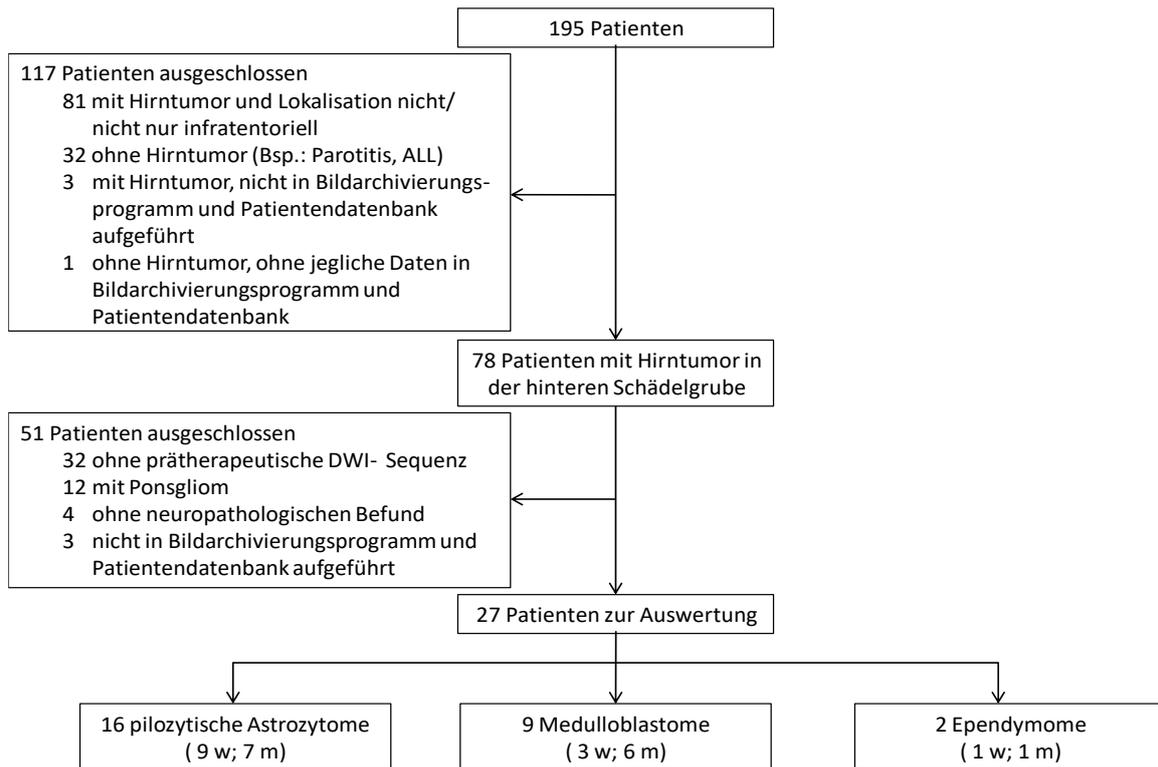


Abb. 7 Entwicklung des Patientenguts

### 2.3 Magnetresonanztomographische Untersuchungstechnik

Die Daten der 27 Patienten wurden retrospektiv ausgewertet. Die Patientendaten wurden an sechs verschiedenen Magnetresonanztomographen unter Verwendung einer Standard-Kopf-Spule (Empfangs-Spule) erhoben: SIEMENS MAGNETOM Avanto 1,5 T (acht Untersuchungen im "MRT 1" des Universitätsklinikum Düsseldorf, sieben Untersuchungen im "MRT 3" des Universitätsklinikum Düsseldorf, zwei Untersuchungen im MRT des HELIOS Klinikum Wuppertal); SIEMENS MAGNETOM Sonata 1,5 T (vier Untersuchungen im "MRT 4" des Universitätsklinikum Düsseldorf); SIEMENS MAGNETOM Trio 3 T (fünf Untersuchungen im "MRT 2" des Universitätsklinikum Düsseldorf); GE MEDICAL SYSTEMS Signa Excite 1,5 T (eine Untersuchung im MRT des Röntgeninstituts Kaiserswerther Str. in Düsseldorf). Bei jeder Untersuchung wurden mehrere Sequenzen akquiriert: T2-gewichtete TSE-Sequenz nativ, T1-gewichtete TSE-Sequenz nativ und/oder mit Kontrastmittel (KM), *DWI*-Sequenz nativ, *FLAIR*-Sequenz (*fluid attenuated inversion recovery*) nativ oder mit KM. Als Kontrastmittel wurden Gadolinium-haltige Lösungen (Meglumin-Gadoterat (Dotarem®), Dimeglumin-Gadopentetat (Magnevist®), Gadoteridol (Prohance®)) in Standard-Dosierung (0,1 mmol/kg KG = 0,2 ml/kg KG) appliziert. Da es in der Literatur keinen Hinweis darauf gibt, dass nach Applikation unterschiedlicher Kontrastmittel relevante Unterschiede für die klinische Interpretation der Hirntumoren bestehen, wird in der weiteren Arbeit nicht zwischen verschiedenen Kontrastmitteln differenziert. Zwei Patienten erhielten keine Aufnahme mit Kontrastmittel. In einem Fall wurde ein nächtliches Notfall-MRT erstellt, auf das die sofortige

Operation folgte, im anderen Fall war bereits auswärts eine computertomographische Bildgebung mit Kontrastmittel-Applikation durchgeführt worden.

Die Diffusions-gewichtete Sequenz wurde unter Verwendung einer *Single-Shot* Echoplanar *Spin*-Echo-Technik gefahren. SIEMENS MAGNETOM Avanto: drei Diffusions-Wichtungen; b-Werte 0 s/mm<sup>2</sup>, 500 s/mm<sup>2</sup> und 1000 s/mm<sup>2</sup>. SIEMENS MAGNETOM Sonata: drei Diffusions-Wichtungen; b-Werte 0 s/mm<sup>2</sup>, 500 s/mm<sup>2</sup> und 1000 s/mm<sup>2</sup>. SIEMENS MAGNETOM Trio: drei Diffusions-Wichtungen; b-Werte 0 s/mm<sup>2</sup>, 500 s/mm<sup>2</sup> und 1000 s/mm<sup>2</sup> (bei zwei Patienten nur 0 s/mm<sup>2</sup> und 1000 s/mm<sup>2</sup>). GE MEDICAL SYSTEMS Signa Excite: drei Diffusions-Wichtungen; b-Werte 0 s/mm<sup>2</sup>, 500 s/mm<sup>2</sup> und 1000 s/mm<sup>2</sup>.

Aus den Daten der Diffusions-gewichteten Bilder wurden *ADC*-Karten erstellt (siehe S. 15).

## 2.4 Neuropathologische Untersuchungstechnik

Die neuropathologische Untersuchung von potenziellem Tumorgewebe nach stereotaktischer Biopsie oder offener Operation wurde nach einem Standard-Verfahren für alle primären Hirntumoren durchgeführt. Zunächst wurde mit einer makroskopischen Beschreibung des Gewebes begonnen. Darauf folgte die Einbettung des Materials in Paraffin und die primäre Färbung. Hierbei wurden von allen Präparaten drei Färbungen angefertigt: Hämatoxylin-Eosin, Masson-Trichrom und Silberfärbung nach Tibor-Pap. Nach deren Evaluation wurden entsprechend weitere immunhistochemische Färbungen durchgeführt. Die Klassifikation der Tumoren erfolgte nach der *WHO*-Klassifikation der Tumoren des Zentralnervensystems (38).

## 2.5 Auswertung

### 2.5.1 Aufnahme der Daten aus magnetresonanztomographischen Bildern

Die Analyse der magnetresonanztomographischen Bilder erfolgte nach folgenden Kriterien:

- Untersuchungsdatum
- Erstuntersuchung (0= nein; 1= ja)
- Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung (Jahre, Monate)
- radiologische Verdachtsdiagnose
- Lokalisation
- Ursprung (oben/ unten/ anders/ unklar)
- maximaler Tumordurchmesser (in cm)
- Durchwachsen des Foramen magnum (0= nein; 1= ja; 2= fraglich)
- Durchwachsen der Foramina laterales (0= nein; 1= ja; 2= fraglich)
- Hydrocephalus (0= nein; 1= ja)

- KM-Anreicherung (0= nein; 1= ja)
- Einblutungen (0= nein; 1= ja)
- zystische Anteile (0= nein; 1= ja)
- Mittelwert (MW) ADC Zyste
- Standardabweichung (SD) ADC Zyste
- Mittelwert ADC Tumor (solider Anteil)
- Standardabweichung ADC Tumor (solider Anteil)
- Mittelwert ADC normales Cerebellum/ Gegenseite
- Standardabweichung ADC normales Cerebellum/ Gegenseite
- Mittelwert ADC frontales Marklager
- Standardabweichung ADC frontales Marklager
- Mittelwert ADC Liquor
- Standardabweichung ADC Liquor

Zur Messung der ADC-Werte wurden *ROIs (region of interest)* manuell in die auszuwertenden Bereiche des Gehirns in den ADC-Karten eingezeichnet. Die Messung im Tumorgewebe erfolgte im soliden Anteil der Tumoren, welcher frei von Einblutungen, Zysten, Nekrosen oder Verkalkungen war. Für die Messungen in gesunden Anteilen des Gehirns (Cerebellum/Gegenseite, frontales Marklager, Liquor) wurden Areale komplett frei von Pathologien gewählt. Die Auswahl der repräsentativ erscheinenden Anteile erfolgte mithilfe der korrelierenden T1- und T2-gewichteten sowie Kontrastmittelgestützten Sequenzen. Dies erfolgte durch die Autorin dieser Arbeit gemeinsam mit einem Facharzt für Kinderradiologie. Die Messungen wurden im *PACS (Picture Archiving and Communication System)* von Sectra (Sectra AB, Teknikringen 20, S-583 30 Linköping, SWEDEN) vorgenommen.

Die weiteren Daten, die verschiedene Charakteristika des Tumors beschreiben (z.B. Lokalisation, Größe, Kontrastmittel-Anreicherung), wurden aus den jeweils vorhandenen anderen Sequenzen (z.B. T1- und T2-gewichtete Sequenzen) erhoben.

Die radiologische Verdachtsdiagnose entstammte dem jeweils zum Zeitpunkt der Untersuchung erstellten Befund zu den vorliegenden Bildern.

### 2.5.2 Aufnahme der anamnestischen Daten

Zur Gewinnung der anamnestischen Daten wurden die Arztbriefe der Patienten genutzt. Es wurde notiert, ob und in welcher Art sich folgende Symptome vor Diagnosestellung zeigten:

- Hydrocephalus
- Stauungspapillen

- Übelkeit/Erbrechen
- Kopfschmerzen
- Anfälle
- fokale Neurologie
- psychische Veränderungen
- sonstige Auffälligkeiten

Des Weiteren wurde dokumentiert, wie lange die Symptome bestanden, bevor es zur Diagnosestellung kam. Dieser Zeitraum ist nicht in allen Fällen den Arztbriefen zu entnehmen gewesen. In einigen Fällen waren nur sehr ungenaue Angaben vorhanden. Dokumentiert wurden lediglich exakt zu ermittelnde Zahlenwerte.

Für die statistische Auswertung und Darstellung der Grafiken wurde Microsoft Excel 2007 verwendet.

Zur Bestimmung des Signifikanz-Niveaus der Differenz der *ADC*-Werte zwischen den verschiedenen Tumorentitäten wurde der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Als Nullhypothese wurde angenommen, dass zwischen den *ADC*-Werten der verschiedenen Tumoren kein signifikanter Unterschied besteht. Ein p-Wert kleiner 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen, ein p-Wert kleiner als 0,01 als hochsignifikant.

### **2.5.3 Diagnosesicherung durch neuropathologische Befunde**

Die endgültige Diagnose wurde den neuropathologischen Befunden entnommen, die nach Tumorexstirpation oder Biopsie angefertigt wurden. Folgende Charakteristika des Tumorgewebes wurden erfasst:

- Grading
- Zelldichte
- Gefäßdichte

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Alter der Patienten und konventionelle MRT-Kriterien der Tumore

Dieser Abschnitt beschreibt die Auswertung der Merkmale der drei Tumorentitäten, die bei der Befundung konventioneller MRT-Aufnahmen zur Stellung einer Diagnose zu Hilfe genommen werden.

Tabelle 3 stellt den zur Diagnosefindung bei der initialen radiologischen Befundung der MRT-Bilder gestellten Verdachtsdiagnosen die durch neuropathologische Untersuchung von Hirngewebe (nach Tumorexstirpation oder Biopsie) gestellte endgültige Tumordiagnose entgegen. In zwölf von 27 Fällen (ca. 44,4 %) wurde eine eindeutige radiologische Verdachtsdiagnose gestellt, die sich als richtig erwies. Eine eindeutige und nach neuropathologischer Untersuchung als korrekt identifizierte Verdachtsdiagnose wurde in drei weiteren Fällen unter Zuhilfenahme des jeweiligen ADC-Wertes gestellt (ca. 11,1 %). In vier von 27 Fällen (ca. 14,8 %) stellte sich die primär gestellte radiologische Verdachtsdiagnose nach neuropathologischer Untersuchung des Gewebes als falsch heraus. Bei den verbleibenden acht Fällen (ca. 29,6 %) wurde die schließlich neuropathologisch bestätigte Tumorentität als eine von mehreren radiologischen Differentialdiagnosen genannt (Abb. 8).

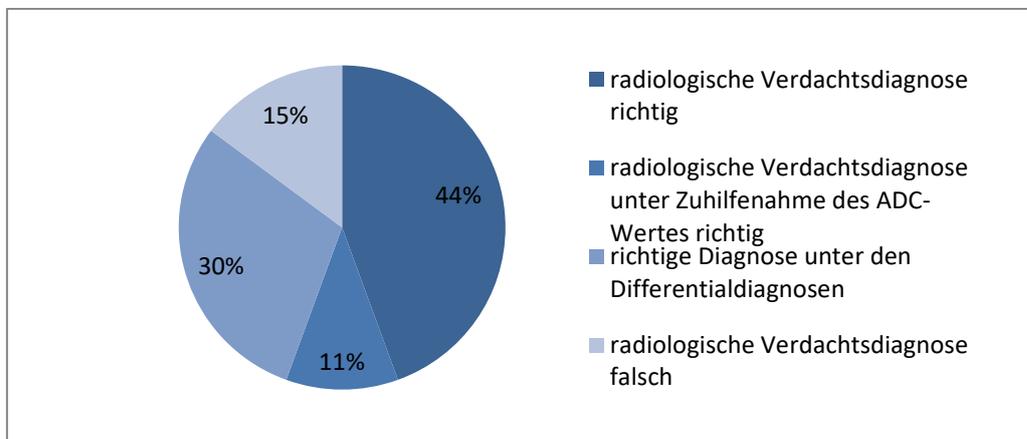
Zur Berechnung der Sensitivität und Spezifität sowie des positiven und negativen prädiktiven Wertes der konventionellen MRT-Kriterien wurde in einer Vierfeldertafel der jeweiligen Tumorentität die Gruppe der anderen Tumoren gegenübergestellt (Tabelle 2). Hieraus ergeben sich für die Diagnostik eines Astrozytoms in Gegenüberstellung zu Medulloblastomen und Ependymomen mittels konventioneller MRT-Kriterien eine Sensitivität von 75 %, eine Spezifität von ca. 82 %, ein positiv prädiktiver Wert von ca. 86 % und ein negativ prädiktiver Wert von ca. 69 %. Die Diagnostik eines Medulloblastoms in Gegenüberstellung zu Astrozytomen und Ependymomen mittels konventioneller MRT-Kriterien zeigt eine Sensitivität von ca. 89 %, eine Spezifität von ca. 78 %, einen positiv prädiktiven Wert von ca. 66 % und einen negativ prädiktiven Wert von ca. 93 %. In der Gegenüberstellung von Ependymomen zu Astrozytomen und Medulloblastomen berechnet sich eine Sensitivität von 100 %, eine Spezifität von 88 %, ein positiv prädiktiver Wert von 40 % und ein negativ prädiktiver Wert von 100 %.

**Tabelle 2 Vierfeldertafel zur Berechnung von Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktivem Wert konventioneller MRT-Kriterien einer Tumorentität in Gegenüberstellung der anderen Tumorentitäten**

		histopathologisch gesicherte Diagnose	
		Tumor x	andere
radiologische Verdachtsdiagnose	Tumor x	a	b
	andere	c	d
Sensitivität = $a/(a+c) \times 100$ ; Spezifität $d/(b+d) \times 100$ positiv prädiktiver Wert = $a/(a+b) \times 100$ ; negativ prädiktiver Wert = $d/(c+d) \times 100$			

**Tabelle 3 Vergleich der radiologischen Verdachtsdiagnosen mit den neuropathologisch eindeutig diagnostizierten Diagnosen<sup>1</sup>**

Pat.-Nr.	radiologische Verdachtsdiagnose	Diagnose
1	Pons-Gliom	pilozytisches Astrozytom
2	höhergradiges Gliom	pilozytisches Astrozytom
3	pilozytisches Astrozytom	pilozytisches Astrozytom
4	pilozytisches Astrozytom	pilomyxoides Astrozytom
5	pilozytisches Astrozytom	pilozytisches Astrozytom
6	pilozytisches Astrozytom	pilozytisches Astrozytom
7	Epidermoidtumor, Plexuspapillom, pilozytisches Astrozytom	pilozytisches Astrozytom
8	PNET, Medulloblastom, pilozytisches Astrozytom	pilozytisches Astrozytom
9	Medulloblastom, pilozytisches Astrozytom	pilozytisches Astrozytom
10	Plexuskarzinom, Ependymom, Medulloblastom	pilozytisches Astrozytom
11	pilozytisches Astrozytom	pilozytisches Astrozytom
12	pilozytisches Astrozytom	pilozytisches Astrozytom
13	Astrozytom	pilozytisches Astrozytom
14	Astrozytom	pilozytisches Astrozytom
15	Medulloblastom	pilozytisches Astrozytom
16	pilozytisches Astrozytom (unter Einbeziehung des ADC-Wertes)	pilozytisches Astrozytom
17	Medulloblastom	Medulloblastom
18	Medulloblastom, pilozytisches Astrozytom	Medulloblastom, desmoplastisch
19	Medulloblastom (unter Einbeziehung des ADC-Wertes)	Medulloblastom
20	Medulloblastom, Ependymom	Medulloblastom
21	Medulloblastom, DD PNET	Medulloblastom, desmoplastisch
22	Medulloblastom, DD Ependymom	Medulloblastom
23	Medulloblastom	Medulloblastom
24	Medulloblastom	Medulloblastom
25	pilozytisches Astrozytom, PNET	Medulloblastom
26	Ependymom	Ependymom, anaplastisch
27	Ependymom (unter Einbeziehung des ADC-Wertes)	Ependymom, anaplastisch



**Abb. 8 graphische Darstellung der Trefferquote der radiologischen Verdachtsdiagnose**

### 3.1.1 Alter der Patienten

Das Alter der Kinder zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist in Tabelle 4 dargestellt. Die Spanne des Alters zeigt eine gemeinsame Schnittmenge der drei Tumoren. Sie reicht bei Kindern mit einem

<sup>1</sup> Die histologische Unterscheidung zwischen pilozytischem und pilomyxoidem Astrozytom ist klinisch irrelevant. Daher wurde die radiologische Verdachtsdiagnose des neuropathologisch gesicherten pilomyxoiden Astrozytoms als pilozytisches Astrozytom als richtig gewertet.

Astrozytom von sechs Monaten bis zu 16 Jahren, bei an einem Medulloblastom erkrankten Kindern von zwei Monaten bis zu 14 Jahren und bei Kindern, die an einem Ependymom leiden, von fünf bis neun Jahren (Tabelle 5 und Abb. 9). Der Vergleich mithilfe des Kruskal-Wallis-Tests zwischen den drei Tumorentitäten bezüglich des Alters, in dem die Kinder bei Diagnosestellung sind, zeigt keinen signifikanten Unterschied (Astrozytome/ Medulloblastome:  $p = 0,23$ ; Astrozytome/ Ependymome:  $p = 0,78$ ; Medulloblastome/ Ependymome:  $p = 0,47$ ).

**Tabelle 4 Alter der Kinder zum Zeitpunkt der Diagnosestellung**

Pat.-Nr.	Diagnose	Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (Jahre)
1	pilozytisches Astrozytom	10
2	pilozytisches Astrozytom	7
3	pilozytisches Astrozytom	10
4	pilomyxoides Astrozytom	6 Monate
5	pilozytisches Astrozytom	5
6	pilozytisches Astrozytom	2
7	pilozytisches Astrozytom	3
8	pilozytisches Astrozytom	16
9	pilozytisches Astrozytom	6
10	pilozytisches Astrozytom	15
11	pilozytisches Astrozytom	5
12	pilozytisches Astrozytom	8
13	pilozytisches Astrozytom	12
14	pilozytisches Astrozytom	6
15	pilozytisches Astrozytom	7
16	pilozytisches Astrozytom	14
17	Medulloblastom	5
18	Medulloblastom, desmoplastisch	1
19	Medulloblastom	7
20	Medulloblastom	4
21	Medulloblastom, desmoplastisch	2 Monate
22	Medulloblastom	8
23	Medulloblastom	7
24	Medulloblastom	14
25	Medulloblastom	5
26	Ependymom, anaplastisch	5
27	Ependymom, anaplastisch	9

**Tabelle 5 Spanne und Mittelwerte des Alters der Kinder zum Zeitpunkt der Diagnosestellung**

	Astrozytome	Medulloblastome	Ependymome
Spanne des Alters bei Diagnosestellung (Jahre)	0,5 – 16	0,16 – 14	5 – 9
Mittelwert des Alters bei Diagnosestellung mit Standardabweichung (MW $\pm$ SD)	7,91 $\pm$ 4,605	5,68 $\pm$ 4,096	7 $\pm$ 2,828

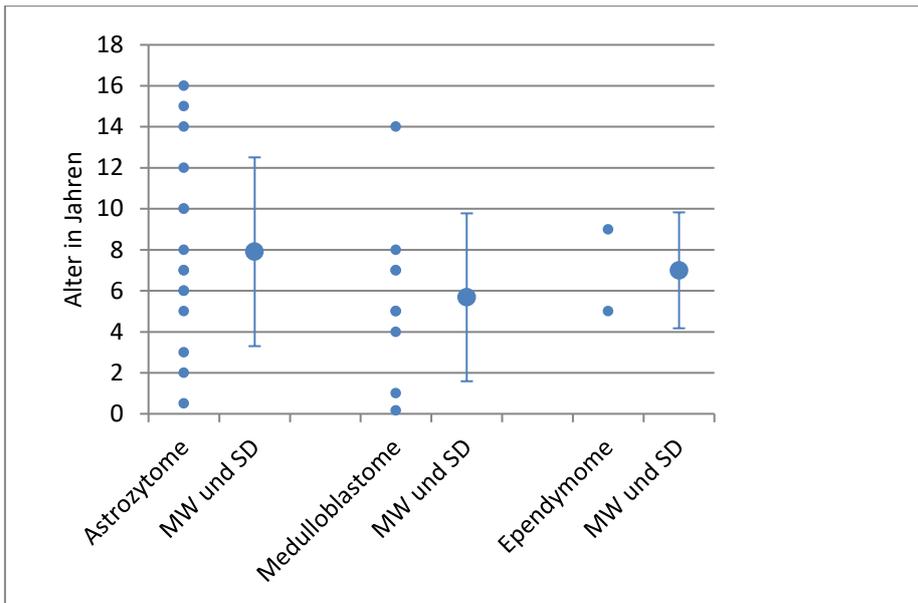


Abb. 9 Punktdiagramm der Werte für das Alter der Kinder bei Diagnosestellung aufgeteilt nach Tumorentitäten und dazugehörige Mittelwerte und Standardabweichungen

### 3.1.2 Lokalisation und Ursprung

Die Lokalisation der Tumoren in der hinteren Schädelgrube und ihr jeweiliger Ursprung sind in Tabelle 6 dokumentiert. Die Astrozytome zeigen folgende Lokalisationen: Hauptmasse rechter Pons (6,25 %), oben (12,5 %), links cerebellär (25 %), dorsal des vierten Ventrikels (18,75 %), Mittellinie (6,25 %), vierter Ventrikel (12,5 %), linker Kleinhirnbrückenwinkel (6,25 %), hintere Schädelgrube (6,25 %) und Aquädukt (6,25 %). Ihr Ursprung ist in 43,75 % unklar, in 6,25 % oben und in 50 % anders (Pons, rechter Großhirnschenkel, links cerebellär, Mitte, Pedunculus cerebri und Tegmentum mesencephali) (Tabelle 6). Die Medulloblastome liegen in 22,22 % dorsal des vierten Ventrikels (Mittellinie), in 55,55 % im vierten Ventrikel, in 11,11 % in der hinteren Schädelgrube und in 11,11 % am Vermis. 11,11 % der Medulloblastome haben ihren Ursprung unten, bei weiteren 33,33 % ist er unklar und die restlichen 55,55 % haben einen anderen Ursprung (Mitte, Vermis, Dach des vierten Ventrikels) (Tabelle 6). Die Ependymome sind zu 100 % im vierten Ventrikel lokalisiert und haben einen unklaren Ursprung (Tabelle 6).

Tabelle 6 Lokalisation der Tumoren in der hinteren Schädelgrube und Ursprung

Pat.-Nr.	Diagnose	Lokalisation	Ursprung (oben/ unten/ anders/ unklar)
1	pilozytisches Astrozytom	Hauptmasse rechter Pons	anders (Pons)
2	pilozytisches Astrozytom	oben	anders (rechter Großhirnschenkel)
3	pilozytisches Astrozytom	links cerebellär	anders (links cerebellär)
4	pilomyxoides Astrozytom	dorsal des 4. Ventrikels, Mittellinie	unklar
5	pilozytisches Astrozytom	links cerebellär	anders (links cerebellär)
6	pilozytisches Astrozytom	links cerebellär	anders (Mitte)
7	pilozytisches Astrozytom	linker Kleinhirnbrückenwinkel	anders (Pedunculus cerebri)
8	pilozytisches Astrozytom	links cerebellär	anders (Mitte)
9	pilozytisches Astrozytom	dorsal des 4. Ventrikels	unklar
10	pilozytisches Astrozytom	hintere Schädelgrube	unklar
11	pilozytisches Astrozytom	dorsal des 4. Ventrikels	unklar
12	pilozytisches Astrozytom	dorsal des 4. Ventrikels	unklar
13	pilozytisches Astrozytom	Aquädukt	oben
14	pilozytisches Astrozytom	oben	anders (Tegmentum mesencephali)
15	pilozytisches Astrozytom	4. Ventrikel	unklar
16	pilozytisches Astrozytom	4. Ventrikel	unklar
17	Medulloblastom	dorsal des 4. Ventrikels	anders (Mitte)
18	Medulloblastom, desmoplastisch	dorsal des 4. Ventrikels, Mittellinie	anders (Vermis)
19	Medulloblastom	4. Ventrikel	unklar
20	Medulloblastom	Mittellinie, 4. Ventrikel	anders
21	Medulloblastom, desmoplastisch	hintere Schädelgrube	unklar
22	Medulloblastom	4. Ventrikel	unklar
23	Medulloblastom	4. Ventrikel, Mittellinie	anders (Vermis)
24	Medulloblastom	4. Ventrikel	anders (Dach des vierten Ventrikels)
25	Medulloblastom	Vermis	unten
26	Ependymom, anaplastisch	4. Ventrikel	unklar
27	Ependymom, anaplastisch	4. Ventrikel	unklar

### 3.1.3 maximaler Tumordurchmesser

Der maximale Tumordurchmesser der einzelnen Tumoren ist in Tabelle 7 dargestellt. Tabelle 8 zeigt die Spanne des maximalen Tumordurchmessers bezogen auf die einzelnen Tumorentitäten und deren Mittelwerte und Standardabweichungen. Die absoluten Werte des Durchmessers haben bei allen Tumoren eine gemeinsame Schnittmenge (Abb. 10). Sie liegen bei den Astrozytomen zwischen 1,8 cm und 7,4 cm, bei den Medulloblastomen zwischen 2,7 cm und 6,7 cm und bei den Ependymomen bei 4,1 cm und 5,7 cm. Nach Zuhilfenahme des Kruskal-Wallis-Tests wird kein signifikanter Unterschied der Tumoren in Bezug auf ihren maximalen Durchmesser aufgezeigt (Astrozytome/ Medulloblastome:  $p = 0,32$ ; Astrozytome/ Ependymome:  $p = 0,67$ ; Medulloblastome/ Ependymome:  $p = 0,72$ ).

Tabelle 7 maximaler Tumordurchmesser der einzelnen Tumoren

Pat-Nr.	Diagnose	maximaler Tumordurchmesser (in cm)
1	pilozytisches Astrozytom	4,1
2	pilozytisches Astrozytom	5,7
3	pilozytisches Astrozytom	7,4
4	pilomyxoides Astrozytom	5,1
5	pilozytisches Astrozytom	6,1
6	pilozytisches Astrozytom	4,1
7	pilozytisches Astrozytom	3,1
8	pilozytisches Astrozytom	5,4
9	pilozytisches Astrozytom	6,6
10	pilozytisches Astrozytom	6,6
11	pilozytisches Astrozytom	4,4
12	pilozytisches Astrozytom	7
13	pilozytisches Astrozytom	1,8
14	pilozytisches Astrozytom	3,3
15	pilozytisches Astrozytom	6,3
16	pilozytisches Astrozytom	5,7
17	Medulloblastom	5
18	Medulloblastom, desmoplastisch	6,1
19	Medulloblastom	5,6
20	Medulloblastom	3,4
21	Medulloblastom, desmoplastisch	6,7
22	Medulloblastom	4,1
23	Medulloblastom	3,7
24	Medulloblastom	2,7
25	Medulloblastom	4,3
26	Ependymom, anaplastisch	4,1
27	Ependymom, anaplastisch	5,7

Tabelle 8 Spanne und Mittelwerte des maximalen Tumordurchmessers der Tumoren

	Astrozytome	Medulloblastome	Ependymome
Spanne des maximalen Tumordurchmessers (cm)	1,8 – 7,4	2,7 – 6,7	4,1 – 5,7
Mittelwert des maximalen Tumordurchmesser mit Standardabweichung (cm ± SD)	5,169 ± 1,575	4,622 ± 1,324	4,9 ± 1,131

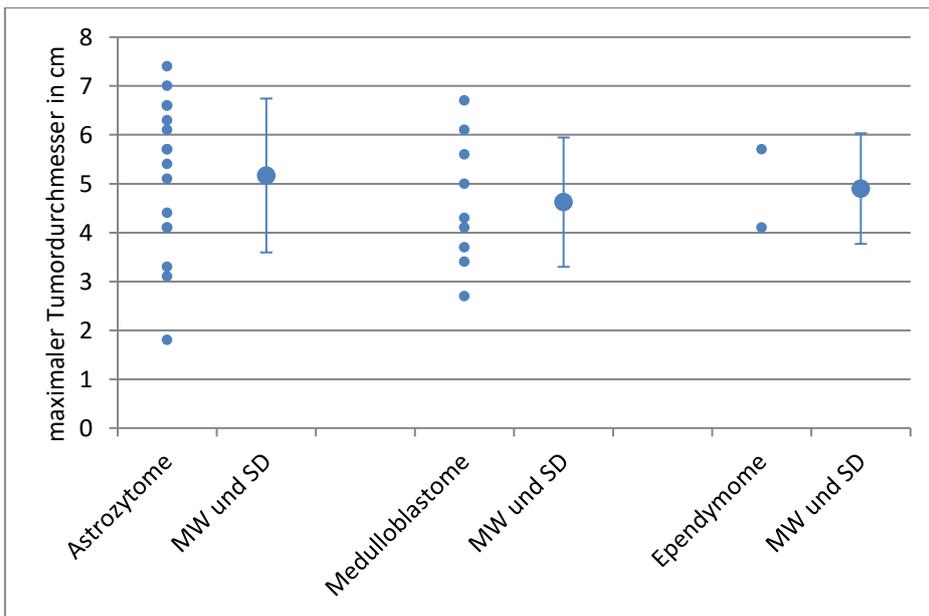


Abb. 10 Punktdiagramm der Werte der maximalen Tumordurchmesser aufgeteilt nach Tumorentitäten und dazugehörige Mittelwerte und Standardabweichungen

### 3.1.4 Durchwachsen des Foramen magnum und/oder der Foramina laterales

Die drei Tumorentitäten durchwachsen in unterschiedlicher Häufigkeit das Foramen magnum und die Foramina laterales (Tabelle 9). In der Gruppe der pilozytischen Astrozytome durchwachsen 18,75 % nur das Foramen magnum, 6,25 % nur die Foramina laterales und 12,5 % sowohl das Foramen magnum als auch die Foramina laterales. 62,5 % durchwachsen keines der Foramina. Die Medulloblastome zeigen in 11,11 % ein durchwachsendes Foramen magnum und in 11,11 % zusätzlich durchwachsende Foramina laterales. Ausschließlich die Foramina laterales durchwachsen hat kein Medulloblastom. Die restlichen 77,77 % haben keines der Foramina durchwachsen. Die Gruppe der Ependymome weist eine Häufigkeit von jeweils 50 % für das Durchwachsen nur der Foramina laterales oder aller Foramina auf.

Tabelle 9 Durchwachsen des Foramen magnum und der Foramina laterales

Pat.-Nr.	Diagnose	Durchwachsen des Foramen magnum (0=nein; 1= ja; 2= fraglich)	Durchwachsen der Foramina laterales (0=nein; 1= ja; 2= fraglich)
1	pilozytisches Astrozytom	0	0
2	pilozytisches Astrozytom	0	0
3	pilozytisches Astrozytom	1	0
4	pilomyxoides Astrozytom	0	0
5	pilozytisches Astrozytom	0	0
6	pilozytisches Astrozytom	0	0
7	pilozytisches Astrozytom	0	1
8	pilozytisches Astrozytom	0	0
9	pilozytisches Astrozytom	0	0
10	pilozytisches Astrozytom	1	1
11	pilozytisches Astrozytom	0	0
12	pilozytisches Astrozytom	1	0
13	pilozytisches Astrozytom	0	0
14	pilozytisches Astrozytom	0	0
15	pilozytisches Astrozytom	1	0
16	pilozytisches Astrozytom	1	1
17	Medulloblastom	1	1
18	Medulloblastom, desmoplastisch	0	0
19	Medulloblastom	1	0
20	Medulloblastom	0	0
21	Medulloblastom, desmoplastisch	0	0
22	Medulloblastom	0	0
23	Medulloblastom	0	0
24	Medulloblastom	0	0
25	Medulloblastom	0	0
26	Ependymom, anaplastisch	0	(links) 1
27	Ependymom, anaplastisch	1	(linksseitig) 1

### 3.1.5 Kontrastmittel-Anreicherung

In Tabelle 10 ist dokumentiert, welche Tumoren Kontrastmittel angereichert haben und ob Auffälligkeiten im Anreicherungs-Muster vorhanden waren. Sowohl die pilozytischen Astrozytome wie auch die Medulloblastome und die Ependymome weisen eine Kontrastmittel-Anreicherung auf. Eine Ausnahme bietet ein Patient mit einem pilozytischen Astrozytom, das kein Kontrastmittel angereichert hat. Zwei Patienten mit einem solchen Tumor wurde kein Kontrastmittel appliziert. In einem Fall wurde ein nächtliches Notfall-MRT erstellt, auf das die sofortige Operation folgte, im anderen Fall war bereits

auswärts eine computertomographische Bildgebung mit Kontrastmittel-Applikation durchgeführt worden.

Auffälligkeiten im Anreicherungs-Muster treten bei allen drei Gruppen auf. Drei pilozytische Astrozytome weisen girlandenförmige, ein anderes Astrozytom eine randständige und ein weiteres Astrozytom eine inhomogene Anreicherung des applizierten Kontrastmittels auf. In der Gruppe der Medulloblastome zeigt eines nur eine teilweise und eines nur eine geringe Anreicherung des Kontrastmittels. Bei einem Ependymom reichert das Kontrastmittel nur inhomogen an.

**Tabelle 10 Kontrastmittel-Anreicherung der Tumoren**

Pat.-Nr.	Diagnose	KM-Anreicherung (0= nein; 1= ja)	Auffälligkeiten
1	pilozytisches Astrozytom	1	–
2	pilozytisches Astrozytom	1	–
3	pilozytisches Astrozytom	nicht appliziert	–
4	pilomyxoides Astrozytom	1	randständig
5	pilozytisches Astrozytom	1	–
6	pilozytisches Astrozytom	1	–
7	pilozytisches Astrozytom	1	–
8	pilozytisches Astrozytom	1	–
9	pilozytisches Astrozytom	1	girlandenförmig
10	pilozytisches Astrozytom	1	girlandenförmig
11	pilozytisches Astrozytom	1	–
12	pilozytisches Astrozytom	1	girlandenförmig
13	pilozytisches Astrozytom	0	–
14	pilozytisches Astrozytom	1	–
15	pilozytisches Astrozytom	1	inhomogen
16	pilozytisches Astrozytom	nicht appliziert	–
17	Medulloblastom	1	teilweise
18	Medulloblastom, desmoplastisch	1	–
19	Medulloblastom	1	–
20	Medulloblastom	1	–
21	Medulloblastom, desmoplastisch	1	–
22	Medulloblastom	1	–
23	Medulloblastom	1	gering
24	Medulloblastom	1	–
25	Medulloblastom	1	–
26	Ependymom, anaplastisch	1	inhomogen
27	Ependymom, anaplastisch	1	–

### 3.1.6 Einblutungen

In allen drei Patientengruppen liegen Tumoren vor, die Einblutungen aufweisen (Tabelle 11). Die Häufigkeit der Einblutungen liegt bei den pilozytischen Astrozytomen bei vier von 16 Tumoren (25 %). Bei den Medulloblastomen zeigen zwei von neun Tumoren (22,22 %) Einblutungen und die Ependymome bluten in einem von zwei Fällen (50 %) ein.

Tabelle 11 Einblutungen der Tumoren

Pat.-Nr.	Diagnose	Einblutung (0= nein; 1= ja)
1	pilozytisches Astrozytom	0
2	pilozytisches Astrozytom	0
3	pilozytisches Astrozytom	0
4	pilomyxoides Astrozytom	0
5	pilozytisches Astrozytom	0
6	pilozytisches Astrozytom	0
7	pilozytisches Astrozytom	1
8	pilozytisches Astrozytom	1
9	pilozytisches Astrozytom	0
10	pilozytisches Astrozytom	(gering) 1
11	pilozytisches Astrozytom	0
12	pilozytisches Astrozytom	0
13	pilozytisches Astrozytom	0
14	pilozytisches Astrozytom	1
15	pilozytisches Astrozytom	0
16	pilozytisches Astrozytom	0
17	Medulloblastom	0
18	Medulloblastom, desmoplastisch	0
19	Medulloblastom	1
20	Medulloblastom	0
21	Medulloblastom, desmoplastisch	0
22	Medulloblastom	1
23	Medulloblastom	0
24	Medulloblastom	0
25	Medulloblastom	0
26	Ependymom, anaplastisch	0
27	Ependymom, anaplastisch	(punktförmig) 1

### 3.1.7 Zysten

Das Vorliegen von zystischen Anteilen innerhalb der Tumoren ist in Tabelle 12 aufgelistet. Die drei Tumorentitäten weisen in folgendem Maße Zysten-Ausbildung auf. Innerhalb der Gruppe der pilozytischen Astrozytome enthalten 13 von 16 Tumoren (81,25 %) zystische Anteile, die Medulloblastome bilden in sechs von neun Fällen (66,66 %) Zysten aus. Bei den Ependymomen zeigte ein Tumor ein nicht sicher zwischen zystischem und nekrotischem Gewebe zu differenzierendes Areal, daher liegt die Rate der zystischen Veränderungen in dieser Gruppe zwischen 50 und 100 %.

Tabelle 12 zystische Anteile der Tumoren

Pat.-Nr.	Diagnose	zystische Anteile (0= nein; 1= ja)
1	pilozytisches Astrozytom	1
2	pilozytisches Astrozytom	0
3	pilozytisches Astrozytom	1
4	pilomyxoides Astrozytom	1
5	pilozytisches Astrozytom	1
6	pilozytisches Astrozytom	1
7	pilozytisches Astrozytom	1
8	pilozytisches Astrozytom	1
9	pilozytisches Astrozytom	1
10	pilozytisches Astrozytom	1
11	pilozytisches Astrozytom	1
12	pilozytisches Astrozytom	1
13	pilozytisches Astrozytom	0
14	pilozytisches Astrozytom	0
15	pilozytisches Astrozytom	1
16	pilozytisches Astrozytom	1
17	Medulloblastom	(minimal) 1
18	Medulloblastom, desmoplastisch	1
19	Medulloblastom	0
20	Medulloblastom	1
21	Medulloblastom, desmoplastisch	1
22	Medulloblastom	1
23	Medulloblastom	0
24	Medulloblastom	0
25	Medulloblastom	1
26	Ependymom, anaplastisch	(DD nekrotisches Gewebe) 1
27	Ependymom, anaplastisch	1

### 3.2 Anamnestiche Kriterien der Tumore

Die anamnestiche Daten der Patienten sind sehr vielfältig und werden daher in einer gesonderten Tabelle im Anhang der Arbeit aufgeführt. Da die klinischen Daten und aufgetretenen Symptome den Arztbriefen verschiedener Ärzte entstammen, wird in ihnen nicht einheitlich auf alle in der Studie dokumentierten Daten eingegangen. Aus diesem Grund können die Daten für Signifikanz-Testungen nicht verwendet werden.

Die Dauer der Anamnese, also der Zeitraum vom ersten Auftreten klinischer Symptome bis zur initialen Diagnosestellung eines Hirntumors war nicht in allen Fällen den Arztbriefen zu entnehmen, sodass die Auswertung in diesem Punkt nur einen Teil der Patienten einbezieht (Tabelle 13), bei denen eine exakte Zahlenangabe der Dauer zu ermitteln war. Die Spanne der Dauer reicht bei Patienten mit einem pilozytischen Astrozytom von vier bis 1110 Tagen, bei Patienten mit einem Medulloblastom von zehn bis ca. 270 Tagen und bei Patienten mit einem Ependymom von ca. 30 bis 270 Tagen. Somit weisen alle drei Tumorentitäten eine gemeinsame Schnittmenge in Bezug auf die Dauer der Anamnese auf. Unter Nutzung des Kruskal-Wallis-Tests zum Vergleich der drei Tumorentitäten hinsichtlich der Dauer der Anamnese zeigt sich kein signifikanter Unterschied (Astrozytome/ Medulloblastome:  $p = 0,82$ ; Astrozytome/ Ependymome:  $p = 0,48$ ; Medulloblastome/ Ependymome:  $p = 0,18$ ).

Tabelle 13 Dauer der Anamnese (Tage)

Pat.-Nr.	Diagnose	Dauer der Anamnese (Tage)
1	pilozytisches Astrozytom	10
2	pilozytisches Astrozytom	/
3	pilozytisches Astrozytom	/
4	pilomyxoides Astrozytom	4
5	pilozytisches Astrozytom	90
6	pilozytisches Astrozytom	7
7	pilozytisches Astrozytom	1110
8	pilozytisches Astrozytom	/
9	pilozytisches Astrozytom	28
10	pilozytisches Astrozytom	5
11	pilozytisches Astrozytom	4
12	pilozytisches Astrozytom	49
13	pilozytisches Astrozytom	/
14	pilozytisches Astrozytom	/
15	pilozytisches Astrozytom	270
16	pilozytisches Astrozytom	540
17	Medulloblastom	21
18	Medulloblastom, desmoplastisch	90
19	Medulloblastom	270
20	Medulloblastom	14
21	Medulloblastom, desmoplastisch	14
22	Medulloblastom	10
23	Medulloblastom	/ (einige Wochen)
24	Medulloblastom	/
25	Medulloblastom	28
26	Ependymom, anaplastisch	30
27	Ependymom, anaplastisch	270

Tabelle 14 Spanne und Mittelwert der Dauer der Anamnese in Tagen

	Astrozytome	Medulloblastome	Ependymome
Spanne der Dauer der Anamnese (Tage)	4 - 1110	10 - 270	30 - 270
Mittelwert der Dauer der Anamnese (Tage $\pm$ SD)	192 $\pm$ 346,506	63,857 $\pm$ 95,020	150 $\pm$ 169,706

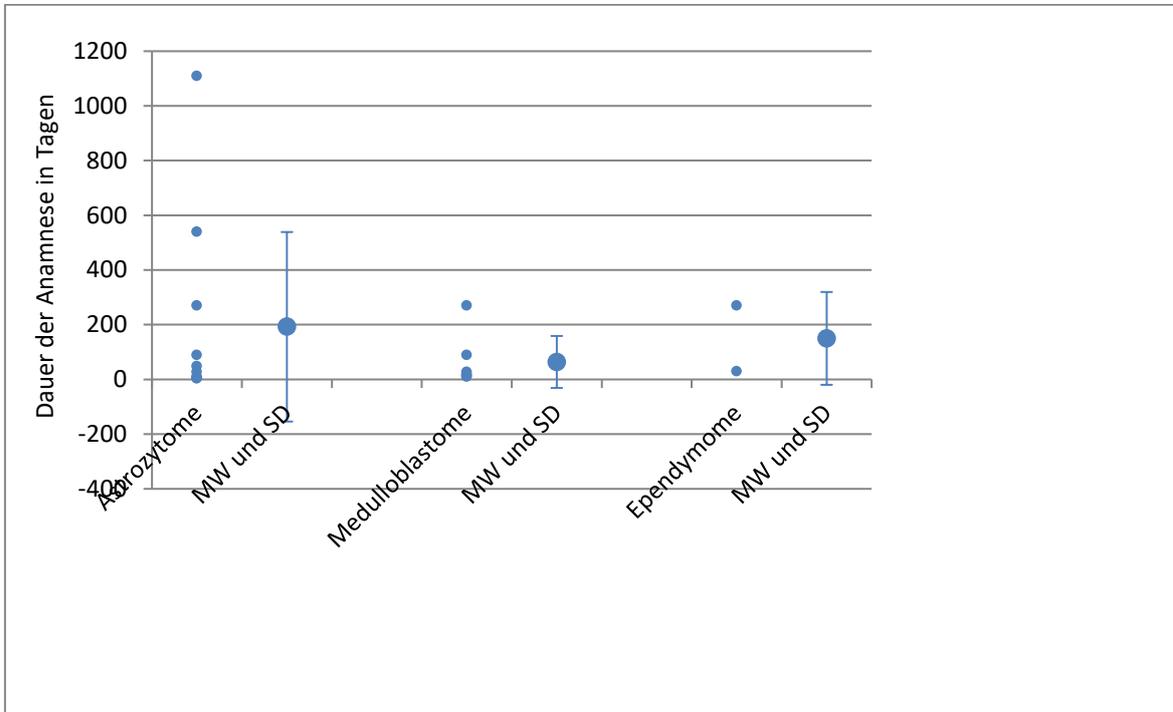


Abb. 11 Punktdiagramm der Werte der Dauer der Anamnese in Tagen aufgeteilt nach Tumorentitäten und dazugehörige Mittelwerte und Standardabweichungen

### 3.3 Darstellung der Tumoren in der neuropathologischen Untersuchung

Die Befunde der neuropathologischen Untersuchung der Tumorgewebe zeigen Unterschiede in der Zelldichte zwischen den Tumorentitäten auf (Tabelle 15). Gewebe von pilozytischen Astrozytomen ist in 6,25 % als zellarm, in 18,75 % als zellarm bis mäßig zellreich und in 75 % als mäßig zellreich klassifiziert. Medulloblastom-Gewebe wird zu 100 % als zellreich/zelldicht charakterisiert. Bei den Gewebeproben der Ependymome wird zu 50 % eine moderate bis höhere Zelldichte angegeben und zu 50 % wird der Tumor als mäßig zellreich bis zellreich klassifiziert.

Die Gefäßdichte wurde nicht bei allen Tumoren im neuropathologischen Bericht angegeben; sie fehlt bei zwei von 16 pilozytischen Astrozytomen (12,5 %) und bei sieben von neun Medulloblastomen (77,77 %). Von den verbleibenden pilozytischen Astrozytomen weisen fünf von 14 Gefäßproliferate/Kapillarknäuel auf, die als pathologisch bezeichnet werden (35,71 %), sechs von 14 zeigen Varianten von veränderten Gefäßen (42,86 %) und bei den restlichen drei wurden keine pathologischen Gefäße/Gefäßproliferationen beobachtet (21,43 %). Die zwei Medulloblastome, die in Bezug auf die Gefäßdichte klassifiziert wurden, weisen beide pathologische Gefäßproliferationen auf (100 %). Von den

zwei untersuchten Ependymomen zeigt eines thrombosierte Gefäße und teilweise verdicktes Endothel (50 %) und eines zeigt zahlreiche perivaskuläre Pseudorosetten (50 %).

**Tabelle 15 Befunde der neuropathologischen Untersuchung von Tumorgewebe: Zell- und Gefäßdichte**

Pat.-Nr.	Diagnose	Grading	Zelldichte	Gefäßdichte
1	pilozytisches Astrozytom	WHO-Grad I	zellarm	pathologische Gefäßproliferate, zahlreiche teils girlandenförmige, teils glomerulumartige Gefäßproliferate, zahlreiche fibrosierte Gefäße
2	pilozytisches Astrozytom	WHO-Grad I	mäßig zellreich	
3	pilozytisches Astrozytom	WHO-Grad I	zellarm bis mäßig zellreich	zahlreiche fibrosierte Gefäße, fokale glomerulumartige Kapillarproliferate
4	pilomyxoides Astrozytom	WHO-Grad II	mäßig zellreich	herdförmig pathologische Gefäße, stellenweise proliferierte Kapillaren
5	pilozytisches Astrozytom	WHO-Grad I	mäßig zellreich	dichte Vaskularisierung, z.T. mit Kapillarproliferation
6	pilozytisches Astrozytom	WHO-Grad I	zellarm bis mäßig zellreich	herdförmig proliferierte Gefäße, stellenweise pathologisch proliferierte Kapillarknäuel
7	pilozytisches Astrozytom	WHO-Grad I	mäßig zellreich	leichte Gefäßproliferate
8	pilozytisches Astrozytom	WHO-Grad I	zellarm bis mäßig zellreich	zahlreiche Gefäße
9	pilozytisches Astrozytom	WHO-Grad I	mäßig zellreich	pathologische Gefäßproliferate (herdförmige pathologische mikrovaskuläre Proliferate)
10	pilozytisches Astrozytom	WHO-Grad I	mäßig zellreich	Gefäße teils fibrosiert, teils auch beginnend pathologisch proliferiert
11	pilozytisches Astrozytom	WHO-Grad I	mäßig zellreich	mehrere Kapillarproliferate, keine pathologischen Gefäßproliferate
12	pilozytisches Astrozytom	WHO-Grad I	mäßig zellreich	dichtes Netz aus Gefäßen, die häufig deutlich verbreiterte und hyalinisierte Gefäßwände aufweisen, herdförmige Kapillarproliferate
13	pilozytisches Astrozytom	WHO-Grad I	mäßig zellreich	keine pathologischen Gefäße
14	pilozytisches Astrozytom	WHO-Grad I	mäßig zellreich	keine pathologischen Gefäßproliferate
15	pilozytisches Astrozytom	WHO-Grad I	mäßig zellreich	keine pathologischen Gefäßproliferate
16	pilozytisches Astrozytom	WHO-Grad I	mäßig zellreich	
17	Medulloblastom	WHO-Grad IV	zellreich	
18	Medulloblastom, desmoplastisch	WHO-Grad IV	zell dicht	
19	Medulloblastom	WHO-Grad IV	zellreich	
20	Medulloblastom	WHO-Grad IV	zellreich	Anschnitte von fibrosierten Gefäßen sowie von pathologischen Gefäßproliferaten
21	Medulloblastom, desmoplastisch	WHO-Grad IV	zellreich	
22	Medulloblastom	WHO-Grad IV	zellreich	
23	Medulloblastom	WHO-Grad IV	zellreich	
24	Medulloblastom	WHO-Grad IV	zellreich	
25	Medulloblastom	WHO-Grad IV	zellreich	Anschnitte von pathologischen Gefäßproliferaten
26	Ependymom, anaplastisch	WHO-Grad III	moderate bis höhere Zelldichte	Gefäße weisen teilweise ein etwas verdickt erscheinendes Endothel auf, thrombosierte Gefäße lassen sich identifizieren
27	Ependymom, anaplastisch	WHO-Grad III	mäßig zellreich bis zellreich	zahlreiche perivaskuläre Pseudorosetten

### 3.4 Diffusivität der Tumore

In diesem Abschnitt werden die gemessenen *ADC*-Werte der drei Tumorentitäten pilozytisches Astrozytom, Medulloblastom und Ependymom im Vergleich zu gesundem Hirngewebe und im direkten Vergleich untereinander ausgewertet.

In Tabelle 16 sind die Patientendaten gepaart mit dem Mittelwert des *ADC*-Wertes ihres jeweiligen Tumors aufgelistet. Tabelle 17 zeigt die Spanne, in der die *ADC*-Werte aller Patienten aufgeteilt auf die jeweilige Tumorentität zu liegen kommen und die aus den Rohdaten bestimmten Mittelwerte. Zudem

werden die Mittelwerte der im normalen Cerebellum/der Gegenseite, im frontalen Marklager, im Liquor und in gegebenenfalls vorhandenen Zysten gemessenen *ADC*-Werte angegeben.

Alle außerhalb des Tumors dokumentierten *ADC*-Werte zeigen im Vergleich der verschiedenen Patientengruppen keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,21$  bis  $p = 0,93$ ).

Die *ADC*-Werte des soliden Anteils der pilozytischen Astrozytome (Spanne der absoluten *ADC*-Werte  $0,962 - 2,040 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) weisen keine Überschneidung zu denen der Medulloblastome (Spanne der absoluten *ADC*-Werte  $0,575 - 0,935 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) auf (Tabelle 17). Der Vergleich der Mittelwerte der *ADC*-Werte beider Gruppen zeigt einen signifikanten Unterschied ( $p < 0,001$ ) (Abb. 12) mit höheren *ADC*-Werten für die pilozytischen Astrozytome.

Im Vergleich der *ADC*-Werte der soliden Tumoranteile bei pilozytischen Astrozytomen (Spanne der absoluten *ADC*-Werte  $0,962 - 2,040 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) mit den Werten der Ependymome (Spanne der absoluten *ADC*-Werte  $1,159 - 1,433 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) kommen die Werte der Ependymome innerhalb der Spanne der Werte der pilozytischen Astrozytome zum Liegen (Tabelle 17). Es wird kein signifikanter Unterschied beim Vergleich der Mittelwerte der *ADC*-Werte aufgezeigt ( $p = 0,09$ ) (Abb. 12).

Medulloblastome (Spanne der absoluten *ADC*-Werte  $0,575 - 0,935 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) und Ependymome (Spanne der absoluten *ADC*-Werte  $1,159 - 1,433 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) zeigen im Vergleich ihrer *ADC*-Werte in soliden Anteilen der Tumoren keine Schnittmenge (Tabelle 17). Der Vergleich der Mittelwerte der *ADC*-Werte zeigt einen signifikanten Unterschied ( $p = 0,03$ ) (Abb. 12) mit geringeren Werten für die Medulloblastome.

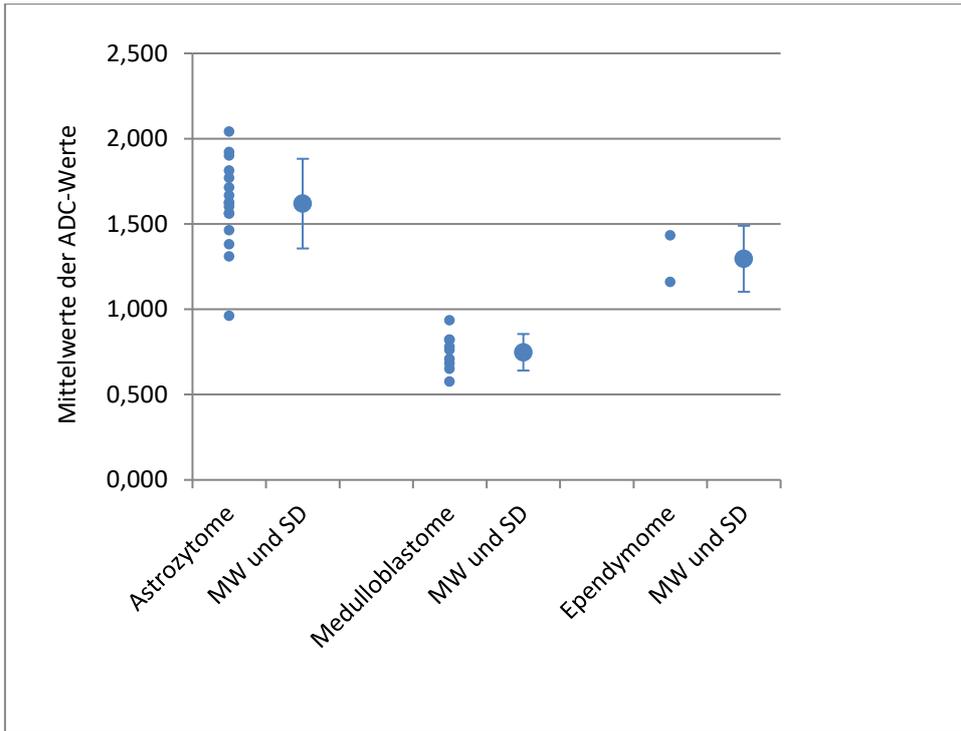


Abb. 12 Punktdiagramm der Mittelwerte der ADC-Werte aller pilozytischen Astrozytome, Medulloblastome und Ependymome mit den Mittelwerten und der Standardabweichung der einzelnen Tumorentitäten

Tabelle 16 Daten der ADC-Werte der Tumoren

Pat.-Nr.	Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung (J)	Geschlecht	histologisch gesicherte Diagnose	Grading	MW ADC Tumor ( $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ )
1	10 w	w	pilozytisches Astrozytom	WHO-Grad I	1,463
2	9 w	w	pilozytisches Astrozytom	WHO-Grad I	1,770
3	10 m	m	pilozytisches Astrozytom	WHO-Grad I	1,901
4	6 Monate	m	pilomyxoides Astrozytom	WHO-Grad II	1,922
5	5 w	w	pilozytisches Astrozytom	WHO-Grad I	1,626
6	2 m	m	pilozytisches Astrozytom	WHO-Grad I	1,666
7	3 m	m	pilozytisches Astrozytom	WHO-Grad I	1,380
8	16 m	m	pilozytisches Astrozytom	WHO-Grad I	1,813
9	6 w	w	pilozytisches Astrozytom	WHO-Grad I	1,560
10	15 w	w	pilozytisches Astrozytom	WHO-Grad I	1,713
11	5 w	w	pilozytisches Astrozytom	WHO-Grad I	1,621
12	9 w	w	pilozytisches Astrozytom	WHO-Grad I	1,602
13	12 m	m	pilozytisches Astrozytom	WHO-Grad I	2,040
14	6 w	w	pilozytisches Astrozytom	WHO-Grad I	0,962
15	7 m	m	pilozytisches Astrozytom	WHO-Grad I	1,561
16	14 w	w	pilozytisches Astrozytom	WHO-Grad I	1,310
17	5 m	m	Medulloblastom	WHO-Grad IV	0,683
18	1 m	m	Medulloblastom, desmoplastisch	WHO-Grad IV	0,650
19	7 m	m	Medulloblastom	WHO-Grad IV	0,575
20	4 m	m	Medulloblastom	WHO-Grad IV	0,820
21	2 Monate	m	Medulloblastom, desmoplastisch	WHO-Grad IV	0,780
22	8 w	w	Medulloblastom	WHO-Grad IV	0,709
23	7 m	m	Medulloblastom	WHO-Grad IV	0,935
24	14 w	w	Medulloblastom	WHO-Grad IV	0,760
25	5 w	w	Medulloblastom	WHO-Grad IV	0,820
26	5 m	m	Ependyom, anaplastisch	WHO-Grad III	1,159
27	9 w	w	Ependyom, anaplastisch	WHO-Grad III	1,433

**Tabelle 17 Zusammenfassung der ADC-Werte der Tumoren, des normalen Cerebellums/der Gegenseite, des frontalen Marklagers, des Liquors und der Zysten**

	pilozytisches Astrozytom	Medulloblastom	Ependyom, anaplastisch
Spanne der ADC-Werte Tumor ( $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /s)	0,962 – 2,040	0,575 – 0,935	1,159 – 1,433
Mittelwert der ADC-Werte Tumor mit Standardabweichung ( $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /s) ( $\pm$ SD)	1,619 $\pm$ 0,263	0,748 $\pm$ 0,107	1,296 $\pm$ 0,194
Mittelwert der ADC-Werte normales Cerebellum/Gegenseite mit Standardabweichung ( $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /s) ( $\pm$ SD)	0,725 $\pm$ 0,105	0,733 $\pm$ 0,097	0,68 $\pm$ 0,01
Mittelwert der ADC-Werte frontales Marklager mit Standardabweichung ( $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /s) ( $\pm$ SD)	0,869 $\pm$ 0,284	0,905 $\pm$ 0,194	0,886 $\pm$ 0,026
Mittelwert der ADC-Werte Liquor mit Standardabweichung ( $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /s) ( $\pm$ SD)	2,884 $\pm$ 0,388	2,743 $\pm$ 0,159	2,741 $\pm$ 0,172
Mittelwert der ADC-Werte Zyste mit Standardabweichung ( $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /s) ( $\pm$ SD)	2,602 $\pm$ 0,371	2,483 $\pm$ 0,570	2,704 $\pm$ 0,301

Mithilfe von ROC-Kurven (*Receiver-Operating-Characteristics*) und der Bestimmung des Youden-Index wurden *cut-off*-Werte der absoluten ADC-Werte zwischen den verschiedenen Tumorentitäten ermittelt. Zur genaueren Bestimmung des Wertes wurden die absoluten ADC-Werte zunächst mit 100 multipliziert. Dieser Faktor wurde nach Bestimmung des Wertes wieder heraus gerechnet. Dann erfolgte die Bestimmung von Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktivem Wert nach untenstehender Vierfeldertafel (Tabelle 18).

**Tabelle 18 Vierfeldertafel zur Berechnung von Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktivem Wert der Verdachtsdiagnose nach Berücksichtigung des ADC-Wertes einer Tumorentität in Gegenüberstellung der anderen Tumorentitäten.**

		histopathologisch gesicherte Diagnose	
		Tumor x	andere
Verdachtsdiagnose nach Berücksichtigung des ADC-Wertes	Tumor x	a	b
	andere	c	d
Sensitivität = $a/(a+c) \times 100$ ; Spezifität $d/(b+d) \times 100$ positiv prädiktiver Wert = $a/(a+b) \times 100$ ; negativ prädiktiver Wert = $d/(c+d) \times 100$			

Es ergibt sich ein *cut-off*-Wert zur Differenzierung von Astrozytomen im Vergleich zu Medulloblastomen und Ependyomen von  $1,235 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s (Abb. 13). Astrozytome zeigen hiernach einen ADC-Wert größer als  $1,235 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s, Medulloblastome und Ependyome einen ADC-Wert kleiner als  $1,235 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s (Tabelle 19).

Hieraus ergibt sich für die Diagnostik von kindlichen Hirntumoren in der hinteren Schädelgrube mit Bestimmung des ADC-Wertes zur Differenzierung zwischen Astrozytomen im Vergleich zur Gruppe der

Medulloblastome und Ependymome eine Sensitivität von 93,8 %, eine Spezifität von 90,9 %, ein positiv prädiktiver Wert von 93,8 % und ein negativ prädiktiver Wert von 90,9 %.

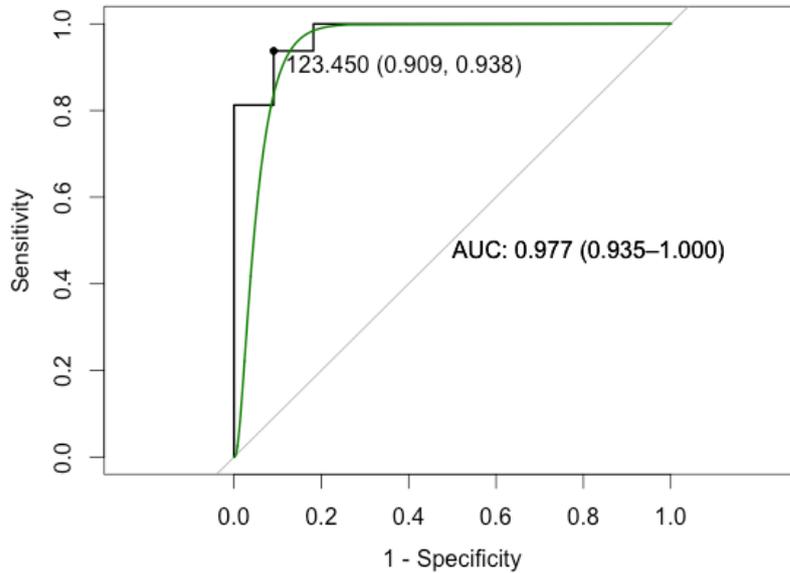


Abb. 13 ROC-Kurve zum Vergleich der absoluten ADC-Werte von Astrozytomen mit den absoluten ADC-Werten von Medulloblastomen und Ependymomen mit Trendkurve und Bestimmung des *cut-off*-Wertes mit Spezifität und Sensitivität, sowie Angabe der AUC (Area under the curve)

Tabelle 19 Gegenüberstellung der Verdachtsdiagnose nach Berücksichtigung des *ADC-cut-off*-Wertes von  $1,235 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  zur Differenzierung zwischen der Gruppe der Astrozytome mit der Gruppe der Medulloblastome und Ependymome und der histopathologisch gesicherten Diagnose

Patientennummer	MW ADC Tumor ( $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ )	Verdachtsdiagnose nach Berücksichtigung des <i>ADC-cut-off</i> -Wertes von $1,235 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ zur Differenzierung zwischen Astrozytomen und Medulloblastomen mit Ependymomen	histopathologisch gesicherte Diagnose
1	1,463	Astrozytom	pilozytisches Astrozytom
2	1,770	Astrozytom	pilozytisches Astrozytom
3	1,901	Astrozytom	pilozytisches Astrozytom
4	1,922	Astrozytom	pilomyxoides Astrozytom
5	1,626	Astrozytom	pilozytisches Astrozytom
6	1,666	Astrozytom	pilozytisches Astrozytom
7	1,380	Astrozytom	pilozytisches Astrozytom
8	1,813	Astrozytom	pilozytisches Astrozytom
9	1,560	Astrozytom	pilozytisches Astrozytom
10	1,713	Astrozytom	pilozytisches Astrozytom
11	1,621	Astrozytom	pilozytisches Astrozytom
12	1,602	Astrozytom	pilozytisches Astrozytom
13	2,040	Astrozytom	pilozytisches Astrozytom
14	0,962	Medulloblastom oder Ependymom	pilozytisches Astrozytom
15	1,561	Astrozytom	pilozytisches Astrozytom
16	1,310	Astrozytom	pilozytisches Astrozytom
17	0,683	Medulloblastom oder Ependymom	Medulloblastom
18	0,650	Medulloblastom oder Ependymom	desmoplastisches Medulloblastom
19	0,575	Medulloblastom oder Ependymom	Medulloblastom
20	0,820	Medulloblastom oder Ependymom	Medulloblastom
21	0,780	Medulloblastom oder Ependymom	Medulloblastom, desmoplastisch
22	0,709	Medulloblastom oder Ependymom	Medulloblastom
23	0,935	Medulloblastom oder Ependymom	Medulloblastom
24	0,760	Medulloblastom oder Ependymom	Medulloblastom
25	0,820	Medulloblastom oder Ependymom	Medulloblastom
26	1,159	Medulloblastom oder Ependymom	anaplastisches Ependymom
27	1,433	Astrozytom	anaplastisches Ependymom

Für die Differenzierung von Medulloblastomen im Vergleich zu Astrozytomen und Ependymomen ergibt sich ein *cut-off*-Wert von  $0,949 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  (Abb. 14). Medulloblastome zeigen hiernach einen *ADC*-Wert kleiner als  $0,949 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , Astrozytome und Ependymome einen *ADC*-Wert größer als  $0,949 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  (Tabelle 20).

Dieser *cut-off*-Wert weist für die Diagnostik von kindlichen Hirntumoren in der hinteren Schädelgrube mit Bestimmung des *ADC*-Wertes zur Differenzierung zwischen Medulloblastomen im Vergleich zur Gruppe der Astrozytome und Ependymome eine Sensitivität von 100 %, eine Spezifität von 100 %, einen positiv prädiktiven Wert von 100 % und einen negativ prädiktiven Wert von 100 % auf.

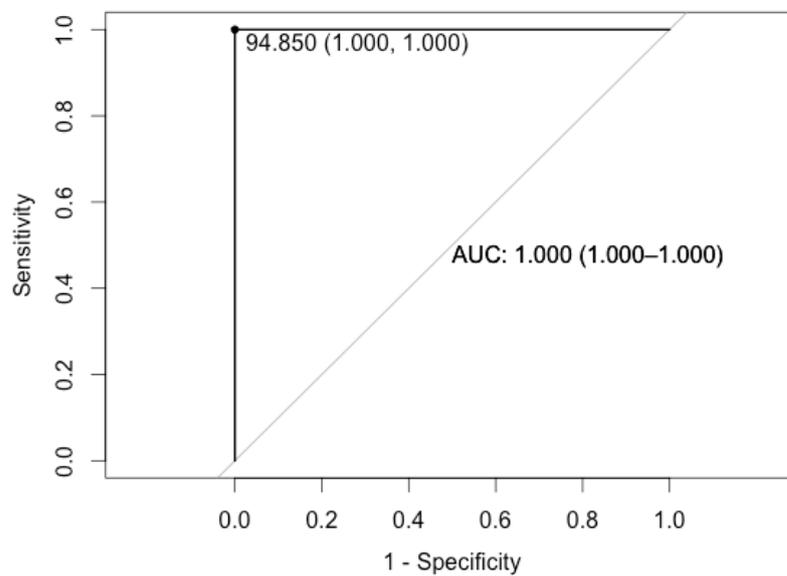


Abb. 14 ROC-Kurve zum Vergleich der absoluten *ADC*-Werte von Medulloblastomen mit den absoluten *ADC*-Werten von Astrozytomen und Ependymomen und Bestimmung des *cut-off*-Wertes mit Spezifität und Sensitivität, sowie Angabe der AUC (Area under the curve)

Tabelle 20 Gegenüberstellung der Verdachtsdiagnose nach Berücksichtigung des ADC-cut-off-Wertes von  $0,949 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  zur Differenzierung zwischen der Gruppe der Medulloblastome mit der Gruppe der Astrozytome und Ependymome und der histopathologisch gesicherten Diagnose

Patientennummer	MW ADC Tumor ( $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ )	Verdachtsdiagnose nach Berücksichtigung des ADC-cut-off-Werts von $0,949 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ zur Differenzierung zwischen Astrozytomen und Medulloblastomen mit Ependymomen	histopathologisch gesicherte Diagnose
1	1,463	Astrozytom oder Ependymom	pilozytisches Astrozytom
2	1,770	Astrozytom oder Ependymom	pilozytisches Astrozytom
3	1,901	Astrozytom oder Ependymom	pilozytisches Astrozytom
4	1,922	Astrozytom oder Ependymom	pilomyxoides Astrozytom
5	1,626	Astrozytom oder Ependymom	pilozytisches Astrozytom
6	1,666	Astrozytom oder Ependymom	pilozytisches Astrozytom
7	1,380	Astrozytom oder Ependymom	pilozytisches Astrozytom
8	1,813	Astrozytom oder Ependymom	pilozytisches Astrozytom
9	1,560	Astrozytom oder Ependymom	pilozytisches Astrozytom
10	1,713	Astrozytom oder Ependymom	pilozytisches Astrozytom
11	1,621	Astrozytom oder Ependymom	pilozytisches Astrozytom
12	1,602	Astrozytom oder Ependymom	pilozytisches Astrozytom
13	2,040	Astrozytom oder Ependymom	pilozytisches Astrozytom
14	0,962	Astrozytom oder Ependymom	pilozytisches Astrozytom
15	1,561	Astrozytom oder Ependymom	pilozytisches Astrozytom
16	1,310	Astrozytom oder Ependymom	pilozytisches Astrozytom
17	0,683	Medulloblastom	Medulloblastom
18	0,650	Medulloblastom	desmoplastisches Medulloblastom
19	0,575	Medulloblastom	Medulloblastom
20	0,820	Medulloblastom	Medulloblastom
21	0,780	Medulloblastom	Medulloblastom, desmoplastisch
22	0,709	Medulloblastom	Medulloblastom
23	0,935	Medulloblastom	Medulloblastom
24	0,760	Medulloblastom	Medulloblastom
25	0,820	Medulloblastom	Medulloblastom
26	1,159	Astrozytom oder Ependymom	anaplastisches Ependymom
27	1,433	Astrozytom oder Ependymom	anaplastisches Ependymom

## 4 Diskussion

### 4.1 Stellungnahme zur Hypothese

Die eindeutige Diagnosestellung bei Hirntumoren in der hinteren Schädelgrube bei Kindern vor bioptischer Gewebeentnahme oder Tumorexstirpation mit nachfolgender histologischer Untersuchung ist mit den bis heute genutzten bildgebenden Verfahren nicht sicher möglich. Die vorliegende Arbeit zeigt, dass nur in ca. 44 % der Fälle von Kindern mit einem Hirntumor in der besagten Lokalisation mithilfe der konventionell verwendeten Verfahren eine einzige und sich als richtig herausstellende Verdachtsdiagnose gestellt werden kann. Dies entspricht in der Diagnostik eines Astrozytoms in Gegenüberstellung zu Medulloblastomen und Ependymomen mittels konventioneller MRT-Kriterien einer Sensitivität von 75 %, einer Spezifität von ca. 82 %, einem positiv prädiktiven Wert von ca. 86 % und einem negativ prädiktiven Wert von ca. 69 %. Die Diagnostik eines Medulloblastoms in Gegenüberstellung zu Astrozytomen und Ependymomen mittels konventioneller MRT-Kriterien zeigt eine Sensitivität von ca. 89 %, eine Spezifität von ca. 78 %, einen positiv prädiktiven Wert von ca. 66% und einen negativ prädiktiven Wert von ca. 93 %. In der Gegenüberstellung von Ependymomen zu Astrozytomen und Medulloblastomen berechnet sich eine Sensitivität von 100 %, eine Spezifität von 88 %, ein positiv prädiktiver Wert von 40 % und ein negativ prädiktiver Wert von 100 %.

Die teils niedrigen Raten für Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiven Wert lassen sich in der Auswertung des Kriteriums Alter der Patienten bei Diagnosestellung und der einzelnen konventionellen MRT-Kriterien wiederfinden. Das Alter der Patienten bei Diagnosestellung zeigt zwischen den drei untersuchten Tumorentitäten keinen signifikanten Unterschied und kann daher für sich gesehen nicht als valides Kriterium zur Diagnosestellung herangezogen werden (

3.1.1 Alter der Patienten, S.28). Die Lokalisation der Tumoren innerhalb der hinteren Schädelgrube sowie ihr jeweiliger Ursprung sind sehr heterogen. Eine statistische Auswertung der Daten ist nicht sinnvoll. Auffällig ist, dass Ependymome zu 100 % im vierten Ventrikel lokalisiert sind. Jedoch sind auch Astrozytome zu 12,5 % und Medulloblastome zu 55,55 % dort lokalisiert, sodass sich schlussfolgern lässt, dass auch eine genaue Angabe der Lokalisation und des Ursprungs allein nicht zur Differenzierung der Tumorentitäten untereinander genutzt werden kann (3.1.2 Lokalisation und Ursprung, S. 30). Der maximale Tumordurchmesser aller drei Entitäten zeigt eine gemeinsame Schnittmenge und in der statistischen Auswertung keinen signifikanten Unterschied, was auch dieses Kriterium für sich gesehen für die Differenzierung der Tumorentitäten unbrauchbar macht (3.1.3 maximaler Tumordurchmesser, S. 31). Die weiteren ausgewerteten Kriterien, die zur konventionellen Beurteilung von MRT-Bildern genutzt werden, stellen ebenfalls jedes für sich gesehen, keine Differenzierungsmöglichkeit dar. Das Foramen magnum sowie die Foramina laterales werden von allen drei Tumorentitäten in unterschiedlicher Häufigkeit durchwachsen (3.1.4 Durchwachsen des Foramen magnum und/oder der Foramina

laterales, S. 33). Astrozytome, Medulloblastome und Ependymome zeigen allesamt (mit Ausnahme eines einzigen Astrozytoms, das kein Kontrastmittel aufgenommen hat, und zwei Astrozytomen, bei denen kein Kontrastmittel appliziert wurde) eine Kontrastmittelanreicherung. Die dokumentierten Auffälligkeiten dieser Anreicherung sind zu variabel, um hieraus einen Rückschluss auf die Entität zuzulassen (3.1.5 Kontrastmittel-Anreicherung, S. 33). Ebenso lässt sich aus dem Vorhandensein oder der Abwesenheit von Einblutungen und/oder Zysten allein keine eindeutige Verdachtsdiagnose hinsichtlich der Tumorentität stellen. Alle drei Entitäten weisen in unterschiedlichem Ausmaß Einblutungen und/oder Zysten auf (3.1.6 Einblutungen, S. 34, 3.1.7 Zysten, S. 35). Die Heterogenität der anamnestischen Daten der Patienten lässt eine sinnvolle statistische Auswertung dieser Daten nicht zu. Einzig die Dauer der Anamnese konnte mithilfe des Kruskal-Wallis-Testes zwischen den Tumorentitäten verglichen werden. Hier zeigt sich eine gemeinsame Schnittmenge aller drei Tumoren und kein signifikanter Unterschied (3.2 Anamnestische Kriterien der Tumore, S. 36).

Um die Raten der Sensitivität, Spezifität, des positiv und negativ prädiktiven Wertes für die präoperative Diagnostik von kindlichen Hirntumoren in der hinteren Schädelgrube zu erhöhen, werden neue Verfahren und Methoden der präoperativen Diagnostik benötigt. Zu diesem Zweck wird die Stellung der Diffusions-gewichteten Bilder (*DWI* - diffusion-weighted-images) der Magnetresonanztomographie in dieser Arbeit untersucht.

Schon heute werden Diffusions-gewichtete Bilder im Klinikalltag verwendet. Sie sind Teil der akuten Schlaganfall-Diagnostik, da mit ihrer Hilfe die Ausdehnung der bereits entstandenen Hirnschädigung deutlich erfasst werden kann (28) (39). Sie wird als hyperintense Läsion im Diffusion-gewichteten Bild und als hypointense Läsion auf *ADC*-Karten sichtbar (40).

Andere Studien zeigen die Möglichkeit der *DWI* zur Differenzierung zwischen Hirnabszessen und zystisch, bzw. nekrotisch imponierenden Hirntumoren auf. Sie beschreiben, dass die *ADC*-Werte in Abszessen deutlich niedriger liegen als in zystischen oder nekrotischen Arealen von Hirntumoren (41) (42) (43). Als mögliche zugrundeliegende Erklärung für die geringe Diffusivität, also die niedrigen *ADC*-Werte in Hirnabszessen beschreiben Lai et al. und Chang et al. die spezielle Gewebeorganisation, eine durch Proteine erhöhte Viskosität und die Anwesenheit von abgestorbenen Zellen nekrotischen Gewebes sowie von Bakterien (43) (44). Castillo und Mukherji nennen als weiteren Faktor, der die Diffusivität einschränkt, die Bindung der im Abszess vorhandenen Wassermoleküle in Carboxyl-, Hydroxyl- und Aminosäure-Gruppen von Makromolekülen (45). Im Gegensatz zu diesem komplexen Aufbau der Hirnabszesse findet sich in nekrotischen oder zystischen Anteilen der Hirntumoren eine geringere Anzahl von Zellen und es herrscht ein weniger visköses, eher seröses Milieu vor. Diese Verhältnisse erlauben eine stärkere Diffusion der Wassermoleküle, was sich in erhöhten *ADC*-Werten spiegelt (45).

Weitere Studien beschäftigen sich mit der Nutzung der Diffusions-gewichteten Bilder bei der Abgrenzung zwischen Epidermoid-Zysten und Arachnoidalzysten, da diese Differenzierung Auswirkung auf die klinische Behandlung hat (46) (47) (48) (49). Beide Raumforderungen bilden sich in computertomographischen Bildern und in Standard-MRT-Sequenz-Bildern sehr ähnlich ab. Auf Diffusions-gewichteten Bildern führt eine geringere Molekülbewegung aufgrund einer eher soliden Struktur der Epidermoide zu einem starken Signal. Die flüssigere Binnenstruktur der Arachnoidalzysten resultiert in einer geringeren Signalstärke. Die *ADC*-Werte sind bei Epidermoiden niedrig, bei Arachnoidalzysten hoch (46) (47) (48) (49). Genaue *ADC*-Werte für Epidermoide führen die Arbeiten von Hu et al., Chen et al. und Hakyemez et al. auf. Die mittleren *ADC*-Werte liegen bei  $1,095 \pm 0,133 (\pm SD) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  (50),  $1,197 \pm 0,158 (\pm SD) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  (51) und  $1,157 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  (52).

Auch zur Stellung der diffusions-gewichteten MRT-Bilder in der Diagnostik von Hirntumoren in der hinteren Schädelgrube bei Kindern gibt es bereits Studien. Als Idee liegt allen Studien zugrunde, dass die sich unterscheidenden Gewebestrukturen der Tumoren eine differierende Diffusivität bedingen. Diese kann mithilfe von diffusions-gewichteten Bildern und daraus erstellten *ADC*-Karten sichtbar gemacht werden (53) (54) (55) (56) (57). Wichtige Faktoren für die Diffusivität der Gewebe stellen die Zellularität, die Größe des Extrazellulärraums und die Kern-Plasma-Relation dar. Je höher die Zellularität, je geringer der Extrazellulärraum und je höher die Kern-Plasma-Relation, desto geringer die Diffusivität des Gewebes. Daraus resultiert eine erhöhte Signalintensität auf Diffusions-gewichteten Bildern und ein geringerer *ADC*-Wert (53) (54) (58) (59) (60) (61) (62) (63) (64).

Die beschriebenen Charakteristika, die eine geringere Diffusivität nach sich ziehen, sind allesamt typisch für höhergradige Tumoren (38). Die hieraus folgende Hypothese, dass *high-grade* Tumoren einen geringeren *ADC*-Wert aufweisen als *low-grade* Tumoren wurde von mehreren Autoren untersucht (54) (57) (58) (59) (62) (65) (66) (67) (68). Tabelle 21 zeigt einen Überblick über die Ergebnisse einiger dieser Arbeiten. Kan et al. zeigen die Unterscheidung von *low*- und *high-grade* Tumoren mithilfe der Signalintensität des Tumorgewebes auf diffusions-gewichteten Bildern und *ADC*-Karten. Hierbei nutzen sie die rein visuelle Unterscheidung in hyper-, iso- und hypointense Signalintensitäten in Bezug zu normalem Hirnparenchym ohne *ADC*-Werte zu messen. Eine hyperintense Darstellung der Läsion im diffusions-gewichteten Bild und daraus folgend eine hypointense Korrelation auf der *ADC*-Karte weisen stark auf einen *high-grade* Tumor hin. Die Sensitivität und Spezifität der *DWI* als Mittel zur Differenzierung der *WHO*-Grade der Tumoren liegen in dieser Arbeit bei 75% und 100% (54). Kono et al. untersuchen in ihrer Arbeit die Differenzierung von Gliomen, Meningeomen und Hirn-Metastasen bei Erwachsenen. Hierbei kommen sie zu dem Schluss, dass niedrigere *ADC*-Werte eher bei Vorkommen maligner Gliome messbar sind, wohingegen höhere *ADC*-Werte eher bei *low-grade* Astrozytomen zu detektieren sind (58). Einen statistisch signifikanten Unterschied der minimalen *ADC*-Werte

von *low-* und *high-grade* Gliomen bei Erwachsenen weisen auch Sugahara et al. nach (62). Diese Aussage wird auch unterstützt durch die Arbeit von Baloš et al., die eine statistisch signifikante Unterscheidung zwischen  $\Delta ADC/ADC$  von *low-* und *high-grade* Gliomen bei Erwachsenen nachweisen konnten (66). Bulakbasi et al. veröffentlichten zwei Arbeiten, die beide eine statistisch signifikante Differenzierung zwischen *low-* und *high-grade* Tumoren bei Erwachsenen nachweisen konnten. Zudem detektierten sie 2004 einen *cut-off*-Wert von  $0,99 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  mit einer Sensitivität von 91,18% und einer Spezifität von 94,87%, wobei *low-grade* Tumoren *ADC*-Werte oberhalb des Richtwertes aufweisen (59) (67). Rasalkar et al. erstellen in ihrer Arbeit ein Flussdiagramm, in dem die Unterscheidung zwischen *low-* und *high-grade* Tumoren anhand der Diffusion im Tumorgewebe und dem damit sich ergebenden *ADC*-Wert getroffen wird. Ein niedriger *ADC*-Wert führt in Richtung *high-grade* Tumoren (Medulloblastom und atypischer teratoider/rhabdoider Tumor), ein hoher *ADC*-Wert in Richtung *low-grade* Tumoren (Ependymom, pilozytisches Astrozytom und Hämangioblastom) (65). In der vorliegenden Arbeit wurde ebenfalls die Zelldichte der Tumoren erfasst, angegeben in der neuropathologischen Untersuchung der Tumorgewebe nach Exstirpation des Tumors oder Entnahme eines Biopsates. Hierbei zeigte sich ein zellarm bis mäßig zellreiches Bild bei pilozytischen Astrozytomen, ein zellreiches/zelldichtetes Bild bei Medulloblastomen und ein mäßig zellreiches bis zellreiches Bild bei Ependymomen (3.3 Darstellung der Tumoren in der neuropathologischen Untersuchung, S. 37). Verglichen mit der Spanne der *ADC*-Werte der Tumoren zeigt sich passend zu den vorangestellten Studien ein niedriger *ADC*-Wert der zellreichen *WHO*-Grad IV Medulloblastome (Spanne der absoluten *ADC*-Werte  $0,575 - 0,935 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ), ein hoher *ADC*-Wert der zellarm bis mäßig zellreichen *WHO*-Grad I pilozytischen Astrozytome (Spanne der absoluten *ADC*-Werte  $0,962 - 2,040 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) und ein Zwischenwert der *ADC* der mäßig zellreichen bis zellreichen *WHO*-Grad III Ependymome (Spanne der absoluten *ADC*-Werte  $1,159 - 1,433 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) (3.4 Diffusivität der Tumore, S. 38).

**Tabelle 21 Arbeiten zur Differenzierung von *low-* und *high-grade* Tumoren mithilfe diffusions-gewichteter Bilder (54) (58) (59) (62) (65) (66) (67)**

		Sensitivität	Spezifität	<i>ADC</i> -Werte oder Ratios	Signifikanz
Sugahara et al. (1999)	minimale absolute <i>ADC</i> -Werte	-	-	high-grade $1,2 \pm 0,4 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ low-grade $2,7 \pm 0,7 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	$p < 0,001$
Kono et al. (2001)	absolute <i>ADC</i> -Werte	-	-	Glioblastom $0,82 \pm 0,13 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ Astrozytom Grad II $1,14 \pm 0,18 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	$p = 0,0008$
Bulakbasi et al. (2003)	absolute <i>ADC</i> -Werte	-	-	high-grade $87,16 \pm 10,41 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ low-grade $115,33 \pm 11,67 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	$p < 0,001$
Bulakbasi et al. (2004)	absolute <i>ADC</i> -Werte	-	-	low-grade $1,14 \pm 0,15 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ high-grade $0,86 \pm 0,12 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	$p < 0,000$
	<i>ADC cut-off</i> -Wert	91,18%	94,87%	<i>cut-off</i> $0,99 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	-
Kan et al. (2006)	hyper-, iso-, hypointens	75%	100%	-	-
Rasalkar et al. (2013)	Flow-Chart	-	-	-	-
Baloš et al. (2013)	$\Delta ADC/ADC$ -Ratio	-	-	Gliome Grad II $0,10 \pm 0,04$ Gliome Grad III $0,09 \pm 0,05$	$p = 0,023$

Auf den Grundgedanken der Unterscheidung in *low-* und *high-grade* Tumoren mithilfe des *ADC*-wertes baut die dieser Arbeit zugrunde liegende Idee der weiteren Differenzierung in Tumorentitäten auf.

Aktuell liegen mehrere Arbeiten vor, die sich mit der Rolle der Diffusions-gewichteten Bildgebung bei Hirntumoren in der hinteren Schädelgrube von Kindern befassen (Tabelle 22) (55) (56) (57) (69) (70) (71) (72) (73) (74) (75) (76) (77).

Die Art der Messung des *ADC*-Wertes unterscheidet sich zwischen den verschiedenen Arbeiten. Rumboldt et al. verglichen 2006 die Ergebnisse von zwei unterschiedlichen Methoden und deren Aussagekraft. Es wurde einer *3-region-of-interest*-Methode eine *1-region-of-interest*-Methode gegenübergestellt. Die *3-region-of-interest*-Methode bestand aus einem gemittelten *ADC*-Wert über drei in den soliden, Kontrastmittel-anreichernden Anteil der Tumoren platzierten *ROIs*. In der *1-region-of-interest*-Methode wurde eine einzelne *ROI* in den entsprechenden soliden Tumoranteil gelegt. Die Studie konnte zeigen, dass es keinen signifikanten Unterschied in den gemessenen *ADC*-Werten der verschiedenen Tumorentitäten zwischen den beiden genutzten Methoden gibt ( $p = 0,524$ ) (55). Ebenso in dieser Arbeit erstellt wurden *ADC*-Ratios in der *3-region-of-interest*- und der *1-region-of-interest*-Methode zwischen den Tumor-*ADC*-Werten und den *ADC*-Werten von normal erscheinendem Kleinhirn, sowie supratentorieller Hirnmasse auf der ipsi- und kontralateralen Seite. Die Ergebnisse der Vergleiche der *ADC*-Werte und -Ratios zwischen den Tumorentitäten zeigten keinen Unterschied in der Signifikanz (55). Die Autoren weisen auf frühere Arbeiten hin, die zeigen, dass sich der *ADC*-Wert von normalem Hirngewebe entgegengesetzt zum steigenden Alter reduziert, daher erscheint die Erstellung einer Ratio nicht sinnvoll (78) (79) (80). In der folgenden Arbeit aus dem Jahr 2007 von Schneider et al. wurden in der Größe fest definierte *ROIs* in den soliden Anteil des jeweiligen Tumors gelegt und ausgewertet (56). Eine andere Variante der *ADC*-Messung führten Jaremko et al. im Jahr 2010 (71) und Pierce et al. im Jahr 2014 (69) durch, indem sie den minimalen *ADC*-Wert innerhalb der Tumoren maßen. Hierdurch sind die veröffentlichten absoluten *ADC*-Werte nicht optimal mit den in der vorliegenden Arbeit erhobenen Daten vergleichbar; es zeigen sich durchweg höhere Werte für die einzelnen Tumorentitäten sowie höhere *cut-off*-Werte in der vorliegenden Arbeit (Vgl. 3.4 Diffusivität der Tumore, Tabelle 17 und Tabelle 22). Pierce et al. stellten des Weiteren eine andere *ADC*-Ratio auf, bei der der *ADC*-Wert des Tumors jeweils in Bezug zum *ADC*-Wert von gesundem Hirngewebe gemittelt über zwei Messungen des rechten und linken Putamens gestellt wurde (69). Ebenfalls mit der Erstellung einer Ratio ergänzend zu absoluten *ADC*-Werten der Tumoren arbeiteten Gimi et al. (*ADC* des Tumors/*ADC* des normalen Cerebellums) (77) und Poretti et al. (*ADC* des Tumors/*ADC* des normalen Cerebellums oder *ADC* des Thalamus) (57). Aus bereits erwähnten Gründen wird nicht näher auf diese Ratios eingegangen. *ADC*-Werte aus *ROIs*, die über den gesamten Tumor gelegt wurden, bestimmten Rodriguez Gutierrez et al. (73) und Bull et al. (74), wobei Bull et al. speziell darauf hinweisen, dass große zystische Anteile bei der Messung ausgespart blieben. Die Mittelung der Tumor-*ADC*-Werte über drei Messungen griffen Gimi et al. (Mittelung über drei Messungen in drei verschiedenen Schichten oder drei verschiedenen Orten im Tumor einer Schicht, wenn der Tumor sich nicht über mehrere Schichten

hinweg darstellen ließ) (77) und Poretti et al. (Mittelung über drei *ROIS* gelegen in soliden, Kontrastmittel-anreichernden Anteilen der Tumoren) (57) wieder auf. In der vorliegenden Arbeit wurden die *ADC*-Werte der Tumoren innerhalb des soliden Anteils des jeweiligen Tumors ohne Einhaltung einer definierten Größe der *ROI* gemessen. Es erfolgte zudem keine Mittelung über mehrere Werte. Diese Vorgehensweise wurde gewählt, da die Messung für den klinischen Alltag möglichst einfach und schnell durchzuführen sein soll. Eine definierte Größe hätte bei sehr kleinen Tumoren zu einem Problem werden können, da die Tumorausdehnung ggf. unterhalb der Größe der *ROI* gelegen hätte und somit der *ADC*-Wert des entsprechenden Tumors entweder nicht messbar gewesen wäre oder angrenzendes gesundes Hirngewebe miterfasst worden wäre. Die Mittelung über mehrere Werte würde einen zusätzlichen (Rechen-)Schritt in der Auswertung nach sich ziehen - die einfache und schnelle Durchführung der Methode wäre in diesem Fall weiter eingeschränkt.

Rumboldt et al. veröffentlichten 2006 eine Arbeit mit ähnlichem Aufbau wie die vorliegende Arbeit. Signifikante Unterschiede zwischen den *ADC*-Werten von Tumoren in der hinteren Schädelgrube bei Kindern (pilozytische Astrozytome, Medulloblastome, Ependymome, atypisch teratoid/rhabdoide Tumoren) konnten im Vergleich von Astrozytomen zu Medulloblastomen, Astrozytomen zu Ependymomen und Medulloblastomen zu Ependymomen gefunden werden. Die absoluten *ADC*-Werte der atypisch teratoid/rhabdoiden Tumoren kamen innerhalb der Werte der Medulloblastome zu liegen. Es wurden *ADC cut-off*-Werte von größer  $1,4 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  für pilozytische Astrozytome (100 % Spezifität), kleiner  $0,90 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  für Medulloblastome und atypisch teratoid/rhabdoide Tumoren (100 % Spezifität) und Werte zwischen  $1,00$  und  $1,30 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  für Ependymome festgelegt (55).

Schneider et al. betrachten in ihrer Arbeit den *ADC*-Wert von Tumoren in der hinteren Schädelgrube bei Kindern gemeinsam mit Auswertungen der Magnetresonanz-Spektroskopie dieser Tumorentitäten. Für sich betrachtet ließ sich in dieser Arbeit ein signifikant niedrigerer *ADC*-Wert in Medulloblastomen messen im Vergleich zur Gruppe der Astrozytome, Ependymome und Gliome gemeinsam (Tabelle 22) (56) (75). Weiterführend lassen sich die in der Arbeit betrachteten vier Tumorentitäten (Astrozytome, Medulloblastome, Ependymome und Gliome) in Kombination der Befunde der diffusionsgewichteten Bilder mit den magnetresonanz-spektroskopischen Analysen vollständig unterscheiden (56) (75).

Jaremko et al. beschrieben 2010 einen *ADC cut-off*-Wert der minimal gemessenen *ADC*-Werte von  $800 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$  (entsprechend  $0,8 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) zwischen pilozytischen Astrozytomen und Medulloblastomen. Sie konnten signifikante Unterschiede in den minimalen *ADC*-Werten verglichen zwischen Astrozytomen zu Medulloblastomen, Astrozytomen zu Ependymomen und Medulloblastomen zu Ependymomen zeigen (Tabelle 22), wiesen aber auch darauf hin, dass eine Überlappung zwischen den absoluten Werten gegeben ist (71). Einzelne "Ausreißer" (ein pilozytisches Astrozytom mit geringem *ADC*-Wert, zwei Medulloblastome mit hohem *ADC*-Wert) konnten jeweils durch

Besonderheiten im Auftreten der Tumoren erklärt werden. Pierce et al. maßen 2014 ebenfalls den minimalen *ADC*-Wert innerhalb der Tumoren und erstellten eine Ratio. In Tabelle 22 sind die Enddaten der Studie aufgeführt. Es konnten bei beiden Messtechniken *cut-off*-Werte zwischen Medulloblastomen zu anderen in der hinteren Schädelgrube vorkommenden Tumoren (in dieser Arbeit Ependymome, Astrozytome, atypisch teratoid/rhabdoide Tumoren, Plexuspapillome), sowie zwischen Medulloblastomen zu Ependymomen festgelegt werden. Eine Abgrenzung von Astrozytomen zu anderen Tumoren wurde nicht vorgenommen. Wie bereits erläutert, scheint die Erstellung einer *ADC*-Ratio nicht sinnvoll, weshalb im Weiteren nur auf die absoluten *ADC*<sub>min</sub>-Werte eingegangen wird. Zur Abgrenzung von Medulloblastomen zu anderen in der hinteren Schädelgrube liegenden Tumoren wurde der *cut-off*-Wert *ADC*<sub>min</sub> von  $0,66 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  festgelegt (69). In der vorliegenden Arbeit konnte ein *cut-off*-Wert von  $0,949 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  zwischen Medulloblastomen zu Astrozytomen und Ependymomen detektiert werden. Die Differenz der Werte zwischen der vorliegenden Arbeit und den Arbeiten von Jaremko et al. und Pierce et al. kann unter anderem dadurch erklärt werden, dass der minimale *ADC*-Wert der Tumoren als Grundlage dient, in der vorliegenden Arbeit jedoch der mittlere *ADC*-Wert der Tumoren genutzt wird. Schon die absoluten Mittelwerte der einzelnen Tumorentitäten unterscheiden sich (Vgl. Tabelle 17 und Tabelle 22), wobei die Werte in der vorliegenden Arbeit jeweils höher sind als die von Jaremko et al. und Pierce et al. veröffentlichten *ADC*-Werte.

Bull et al. erstellen in ihrer Arbeit aus dem Jahr 2012 *ADC*-Histogramme, mit denen in 94 % der Fälle die richtige Tumorentität eines Tumors in der hinteren Schädelgrube bei Kindern identifiziert werden kann. Tabelle 22 zeigt die dieser Arbeit zugrunde liegenden mean*ADC*-Werte der Tumoren. Die absoluten Werte ähneln den in der vorliegenden Arbeit erhobenen Daten und lassen eine signifikante Differenzierung aller drei Tumorentitäten untereinander zu, *cut-off*-Werte zur Unterscheidung wurden nicht erstellt (74).

Rodriguez Gutierrez et al. veröffentlichten 2013 eine Arbeit, in der unter anderem *ADC*-Werte des gesamten Tumors von Astrozytomen, Medulloblastomen und Ependymomen erhoben wurden. Die absoluten Werte sind in Tabelle 22 aufgeführt. Es konnte ein signifikanter Unterschied im Vergleich der drei Gruppen gefunden werden ( $p < 0,05$ ) (73). Zudem konnte der Schluss gezogen werden, dass aufgrund der mit der Diffusions-Bildgebung erhobenen Daten eine bessere Diagnose der Tumorentität gestellt werden kann als mithilfe von aus konventionellen magnetresonanztomographischen Bildern erhobenen strukturellen Merkmalen der Tumoren (73).

Gimi et al. untersuchten 2012 ebenfalls die *ADC*-Werte von Tumoren der hinteren Schädelgrube bei Kindern. Sie mittelten jedoch den *ADC*-Wert der Tumoren jeweils über drei Messungen. Mithilfe der absoluten *ADC*-Werte erstellten sie *cut-off*-Werte zwischen Astrozytomen zu Ependymomen und Medulloblastomen zu Ependymomen, wobei die *ADC*-Werte der Ependymome in der Mitte der

anderen beiden Tumorentitäten zu liegen kommen (Tabelle 22). Die *cut-off*-Werte der absoluten *ADC*-Werte der Tumoren gleichen denen in der vorliegenden Arbeit (77). Auch Poretti et al. messen in ihrer Arbeit aus dem Jahr 2013 die absoluten *ADC*-Werte der Tumoren gemittelt über drei *ROIs*. Zunächst weisen sie signifikant höhere absolute *ADC*-Werte in *low-grade* als in *high-grade* Tumoren nach. Sie erstellen zudem noch *ADC*-Ratios zwischen der *ADC* der Tumoren und der *ADC* von normalem Zerebellum und dem mittleren *ADC*-Wert des Thalamus. Auch diese Ratios ermöglichen eine signifikante Unterscheidung des Differenzierungsgrades der Tumoren (57). Mithilfe der absoluten *ADC*-Werte konnten Poretti et al. einen signifikanten Unterschied zwischen Astrozytomen und Medulloblastomen nachweisen. Eine signifikante Differenzierung zwischen Astrozytomen oder Medulloblastomen zu Ependymomen konnte nicht detektiert werden (57).

Tabelle 22 Arbeiten zur Differenzierung von Tumoren der hinteren Schädelgrube bei Kindern mithilfe diffusions-gewichteter Bilder (55) (56) (57) (69) (71) (73) (74) (77)

		Sens.	Spez.	ADC-Werte oder Ratios	Signifikanz
Rumboldt et al. (2006)	ADC-Wert solider Anteil des Tumors (1-region-of-interest)	-	-	Astrozytome $1,24 - 2,00 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ Medulloblastome $0,48 - 0,93 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ Ependymome $0,97 - 1,29 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	A/M $p < 0,0001$ A/E $p = 0,0006$ M/E $p = 0,0001$
	ADC cut-off-Werte	-	100 %	Astrozytome $> 1,40 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	-
Schneider et al. (2007)	ADCmedian	-	-	Medulloblastom $0,816 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ Astrozytome + Ependymome + Gliome $1,283 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	M/A+E+G $p < 0,001$
		-	100 %	Medulloblastome + AT/RT $< 0,90 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	-
Jaremko et al. (2010)	ADCmin	-	-	- - Ependymome $650 - 900 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$	A/M $p < 0,0001$ A/E $p < 0,01$ M/E $p < 0,05$
	ADCmin cut-off-Wert	-	-	Astrozytome/Medulloblastome $800 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$	-
Bull et al. (2012)	meanADC des gesamten Tumors	-	-	Astrozytome $1,837 \pm 0,051 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ Medulloblastome $0,880 \pm 0,035 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ Ependymome $1,180 \pm 0,028 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	A/M $p < 0,0005$ A/E $p < 0,0005$ M/E $p < 0,0005$
	meanADC des soliden Anteils des Tumors (Reviewer 1/Reviewer 2)	-	-	Astrozytome $1,632 / 1,631 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ Medulloblastome $0,677 / 0,687 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ Ependymome $1,042 / 1,008 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	-
Gimi et al. (2012)	meanADC cut-off-Werte (Reviewer 1)	94,0 %	86,0 %	Astrozytome/Ependymome $1,250 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	-
		79,0 %	93,0 %	Medulloblastome/Ependymome $0,909 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	-
	ADC-Ratio Tumor/Cerebellum (Reviewer 1/Reviewer 2)	-	-	Astrozytome $2,30 / 2,29$ Medulloblastome $0,97 / 0,99$ Ependymome $1,58 / 1,54$	-
	ADC-Ratio Tumor/Cerebellum cut-off-Wert	92,0 %	79,0 %	Astrozytome/Ependymome $1,70$	-
Poretti et al. (2013)	meanADC des soliden Anteils des Tumors	-	-	Astrozytome $1,53 \pm 0,19 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ Medulloblastome $0,58 \pm 0,09 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ Ependymome $0,97 \pm 0,09 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	A/M $p < 0,0002$ A/E $p > 0,05$ M/E $p > 0,05$
	ADC-Ratio Tumor/Cerebellum	-	-	Astrozytome $2,08 \pm 0,27$ Medulloblastome $0,78 \pm 0,12$ Ependymome $1,30 \pm 0,25$	A/M $p < 0,0002$ A/E $p > 0,05$ M/E $p > 0,05$
	ADC-Ratio Tumor/Thalamus	-	-	Astrozytome $2,02 \pm 0,28$ Medulloblastome $0,72 \pm 0,12$ Ependymome $1,24 \pm 0,04$	A/M $p < 0,0002$ A/E $p > 0,05$ M/E $p > 0,05$
	ADC des gesamten Tumors	-	-	Astrozytome $1,70 \pm 0,26 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ Medulloblastome $0,85 \pm 0,18 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ Ependymome $1,34 \pm 0,29 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	$p < 0,05$
		-	-	Astrozytome $1,28 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ Medulloblastome $0,54 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ Ependymome $0,88 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	-
		93,9 %	92,9 %	Medulloblastome/alle Tumoren der hinteren Schädelgrube $0,66 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	-
Pierce et al. (2014)	ADCmin cut-off-Wert	93,9 %	92,9 %	Medulloblastome/Ependymome $0,675 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	-
		97,0 %	100 %	Medulloblastome/Ependymome $0,675 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	-
	nADC (normalized, ADCmin im Tumor/normales Hirngewebe)	-	-	Astrozytome $1,64$ Medulloblastome $0,70$ Ependymome $1,16$	-
	nADC cut-off-Wert	97,0 %	90,0 %	Medulloblastome/alle Tumoren der hinteren Schädelgrube $0,905$	-
	97,0 %	88,9 %	Medulloblastome/Ependymome $1,00$	-	

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit reihen sich in vorherige Studienergebnisse ein und lassen mithilfe diffusionsgewichteter Bilder und daraus erstellter *ADC*-Karten eine deutlich sicherere Diagnosestellung für Tumoren in der hinteren Schädelgrube bei Kindern zu. Astrozytome können mithilfe des *ADC*-Wertes des Tumors signifikant von Medulloblastomen unterschieden werden ( $p < 0,001$ ) und Medulloblastome können signifikant von Ependymomen unterschieden werden ( $p = 0,03$ ). Ein signifikanter Unterschied der *ADC*-Werte von Astrozytomen und Ependymomen konnte nicht gezeigt werden ( $p = 0,09$ ). Dies kann auch an der letztlich zu geringen Fallzahl der Patienten mit Ependymom in der Studie liegen und muss in der Zukunft anhand größerer Patientenkollektive weiter untersucht werden. Die anhand dieser Werte erstellten *cut-off*-Werte für Astrozytome größer  $1,235 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  und für Medulloblastome kleiner  $0,949 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  lassen eine Steigerung der Anzahl richtiger Diagnosen anhand der Bildgebung zu. Vor Nutzung der *ADC*-Werte zeigte sich im ausgewerteten Patientenkollektiv für die Diagnosestellung eines Astrozytoms gegenüber Medulloblastomen und Ependymomen allein mit konventionellen MRT-Kriterien eine Sensitivität von 75 %, eine Spezifität von ca. 82 %, ein positiv prädiktiver Wert von ca. 86 % und ein negativ prädiktiver Wert von ca. 69 %. Mit der Nutzung des *ADC*-Wertes können diese Raten gesteigert werden auf eine Sensitivität von 93,8 %, eine Spezifität von 90,9 %, einen positiv prädiktiven Wert von 93,8 % und einen negativ prädiktiven Wert von 90,9 %. Ebenso zeigt sich eine Steigerung der Raten bei der Abgrenzung von Medulloblastomen zu Astrozytomen und Ependymomen: Sensitivität von 89 % auf 100 %, Spezifität von ca. 78 % auf 100 %, positiv prädiktiver Wert von ca. 66 % auf 100 % und negativ prädiktiver Wert von ca. 93 % auf 100 %. Weitere Studien sind notwendig, um die *cut-off*-Werte in einem größeren Patientenkollektiv zu testen.

Bereits Rumboldt et al. beschrieben in ihrer Arbeit 2006 eine kurze Testung der Möglichkeiten der Diagnosestellung kindlicher Hirntumoren in der hinteren Schädelgrube mithilfe der *ADC*-Karten durch einen unerfahrenen Radiologen im ersten Jahr der Weiterbildung. Anhand der rein visuellen Unterscheidung von Astrozytomen und Medulloblastomen auf *ADC*-Karten in hell (Astrozytome, hoher *ADC*-Wert) und dunkel (Medulloblastome, niedriger *ADC*-Wert) konnte dieser jeweils die korrekte Diagnose stellen (55). Pierce et al. verglichen die Erfolgsraten der richtigen Diagnosestellung zwischen zwei erfahrenen Neuroradiologen und zwei Medizinstudenten im dritten Jahr des Studiums. Zugrunde gelegt wurde der zuvor detektierte *cut-off*-Wert für Medulloblastome von *ADC*<sub>min</sub> kleiner  $0,66 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ . Die Diagnosestellung durch die Studenten erfolgte lediglich mithilfe des *ADC*-Wertes in Medulloblastom oder andere Tumoren. Hierdurch wurde in 91 % der Fälle die richtige Diagnose gestellt. Die Neuroradiologen zeigten Raten von 90 % und 84 % (70). Diese beiden Arbeiten unterstreichen, dass die Messung des *ADC*-Wertes zu einer höheren Sicherheit in der Diagnosestellung kindlicher Hirntumoren in der hinteren Schädelgrube beitragen kann.

## 4.2 Kritische Betrachtung des methodischen Vorgehens

Im methodischen Vorgehen dieser Arbeit lassen sich verschiedene Kritikpunkte festhalten.

Diese Arbeit erfasst ein relativ kleines Patientenkollektiv. Dies ist darauf zurückzuführen, dass es sich um eine *single-center*-Studie handelt, Hirntumoren zwar unter den Tumorerkrankungen von Kindern die zweithäufigste Gruppe bilden, insgesamt dennoch eine seltene Erkrankung darstellen (kumulative Inzidenz 582/1.000.000 Kindern unter 15 Jahren in Deutschland (1)) und die Diffusions-gewichtete Sequenz bei magnetresonanztomographischen Untersuchungen in vielen älteren Untersuchungen nicht erstellt wurde.

Der Schwerpunkt dieser Arbeit wurde auf die Differentialdiagnose der drei häufigsten Tumoren der hinteren Schädelgrube bei Kindern gelegt. Seltener Tumoren wurden nicht in die Arbeit einbezogen. Sie könnten Inhalt weiterer Forschung werden.

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns lagen der anamnestischen Datenerhebung und den magnetresonanztomographischen Untersuchungen keine einheitlichen Protokolle zugrunde. Daraus resultieren zum einen sehr variable Angaben der Anamnese der Patienten und in der Folge die Unmöglichkeit einer statistischen Auswertung dieser Informationen. Zum anderen kann eine Divergenz der gemessenen *ADC*-Werte zwischen den verschiedenen genutzten Magnetresonanztomographen (drei SIEMENS MAGNETOM Avanto 1,5 T (zwei im Uniklinikum Düsseldorf, eines im HELIOS Klinikum Wuppertal), ein SIEMENS MAGNETOM Sonata 1,5 T (im Universitätsklinikum Düsseldorf), ein SIEMENS MAGNETOM Trio 3 T (im Universitätsklinikum Düsseldorf) und ein GE MEDICAL SYSTEMS Signa Excite 1,5 T (im Röntgeninstitut Kaiserswerther Str. in Düsseldorf)) nicht sicher ausgeschlossen werden. Zu Beginn der Datenerhebung dieser Arbeit lagen nach Wissen der Autorin keine Arbeiten vor, die dies untersucht haben. Die Arbeit von Grech-Sollars et al. aus dem Jahr 2015 zeigt eine gute intra- und inter-Scanner Reproduzierbarkeit von im Gehirn gesunder Probanden gemessenen *ADC*-Werten zwischen vier Siemens 1,5 T-Magnetresonanztomographen und vier Philips 3 T-Magnetresonanztomographen und schließt daraus, dass die erhobenen Daten unabhängig vom genutzten Gerät sind (81). In der Arbeit von Bull et al. wird zum Ausschluss von Unterschieden in den *ADC*-Werten von Hirntumoren, gemessen an zwei unterschiedlichen MRT-Geräten (ein Siemens Avanto 1,5 T-Magnetresonanztomograph und ein Magnetom Symphony 1,5 T-Magnetresonanztomograph), noch vor der eigentlichen Messung der Tumor-*ADC*-Werte eine Kontroll-Messung durchgeführt. Hierfür werden die mittleren *ADC*-Werte von Wasser bei 18 °C in derselben Probe an beiden zur Verfügung stehenden Magnetresonanztomographen gemessen. Hierbei zeigt sich kein signifikanter Unterschied der erhobenen Werte (*ADC* von Wasser gemessen im Avanto-Magnetresonanztomographen =  $2,276 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , SD  $0,035 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , Spanne  $2,17\text{-}2,39 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  und *ADC* von Wasser gemessen im Symphony-Magnetresonanztomographen =  $2,245 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , SD  $0,033 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , Spanne  $2,13\text{-}2,45 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) (74).

Giannelli et al. untersuchten in ihrer Arbeit aus dem Jahr 2014 jedoch ebenfalls die Genauigkeit der ADC-Werte unterschiedlicher Magnetresonanztomographen (GE Signa HDx TwinSpeed 1,5 T, Philips Achieva 1,5 T, Siemens Avanto 1,5 T) bei der Erstellung von Diffusions-gewichteten Bildern, in diesem Fall der Brust, und stellten fest, dass systembezogene Faktoren wie das Signal-Rausch-Verhältnis (*signal-to-noise ratio*) oder die Kalibration der Hochfrequenz-Diffusionsgradienten in charakteristischen Sequenzen für die Diffusions-gewichteten Bilder einen starken Einfluss auf die quantitative Messung der Diffusions-gewichteten Bilder haben können (82). Ein Einfluss dieser Faktoren auf die vorliegende Arbeit kann nicht ausgeschlossen werden. Sie werden sehr wahrscheinlich Grundlage weiterer Forschung sein.

Die ROIs wurden jeweils in den soliden Anteil des Tumors eingezeichnet. Es wurde keine einheitliche Größe festgelegt oder ein Mittelwert über den Tumor erstellt. Dies kann ein möglicher Kritikpunkt sein. Die in der vorliegenden Arbeit angewandten Auswertungsmethoden sollen jedoch im klinischen Alltag leicht praktikabel sein. In kleinen Tumoren könnte die Methode bei einer festgelegten Mindestgröße der ROI somit ggf. nicht angewendet werden. In der Arbeit von Rumboldt et. al. wurden die ADC-Werte der Tumoren sowohl mit der *1-region-of-interest*- als auch mit der *3-region-of-interest*-Methode ausgewertet und verglichen. Es zeigte sich kein Unterschied in der Aussagekraft/Signifikanz der Ergebnisse (55). Mittelpunkt weiterer Forschung kann sein, ob es einen Unterschied macht, wie groß jeweils die ROI ist.

Eine weitere Einschränkung dieser Arbeit kann in der Nutzung des "PACS-Systems" bestehen. Gimi et. al. erwähnen in ihrer Arbeit, dass die Auswertung von Rohdaten mit den entsprechenden Auswertungsprogrammen offline möglicherweise genauere Analysen der ADC-Werte zulässt (77). Ebenso wie in der genannten Arbeit, sollen die in der vorliegenden Arbeit angewandten Auswertungsmethoden jedoch wie bereits oben genannt im klinischen Alltag leicht praktikabel sein. Daher wurden die Messungen im "PACS-System" durchgeführt.

### **4.3 Kritische Wertung des Stellenwertes der diffusionsgewichteten MRT zur Differentialdiagnose von Tumoren der hinteren Schädelgrube**

Die Hypothese, dass pilozytische Astrozytome, Medulloblastome und Ependymome mit Lokalisation in der hinteren Schädelgrube bei Kindern anhand ihres unterschiedlichen ADC-Wertes voneinander zu differenzieren sind, konnte mit dieser Arbeit teilweise verifiziert werden. Die Ergebnisse lassen eine eindeutige Differenzierung zwischen pilozytischen Astrozytomen und Medulloblastomen und zwischen Medulloblastomen und Ependymomen zu. Eine unzweifelhafte Abgrenzung zwischen pilozytischen Astrozytomen und Ependymomen ist nicht möglich. Dies kann jedoch teilweise dem methodischen Vorgehen und dem letztlich zu geringen Patientenkollektiv verschuldet sein. Insgesamt kann die Rate der richtigen Diagnosestellung vor der Entnahme einer Biopsie oder kompletten Operation

mithilfe der Nutzung der *ADC*-Werte gesteigert werden. Diffusions-gewichtete Bilder und die daraus erstellten *ADC*-Karten stellen somit einen Zugewinn für die präoperative Diagnostik kindlicher Hirntumoren in der hinteren Schädelgrube dar.

## 5 Literaturverzeichnis

1. **Kaatsch, P. und Spix, C.** *German Childhood Cancer Registry - Report 2013/14 (1980-2013)*. Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz. Mainz : Verlag Kirchheim + Co GmbH, 2014.
2. **Gan, Gregory und Haas-Kogan, Daphne.** Low-Grade Gliomas. [Hrsg.] Nalin Gupta, Anuradha Banerjee und Daphne Haas-Kogan. *Pediatric CNS Tumors*. second edition. Berlin Heidelberg : Springer-Verlag, 2010, S. 2-28.
3. **Wellons III, John C.** Cerebellar Astrocytomas. [Hrsg.] Jörg-Christian Tonn, et al. *Neuro-Oncology of CNS Tumors*. Berlin Heidelberg : Springer-Verlag, 2006, S. 401-406.
4. **Fuller, Christine E. und Narendra, Sonia.** Pilocytic Astrocytoma and Pilomyxoid Astrocytoma. [Hrsg.] Adekunle M. Adesina, et al. *Atlas of Pediatric Brain Tumors*. New York, Dordrecht, Heidelberg, London : Springer, 2010, S. 5-17.
5. **Schlegel, J. und Herms, J.** WHO-Klassifikation der Tumoren des Nervensystems. [Hrsg.] Prof. Dr. med. J.C. Tonn, et al. *Manual Hirntumoren und Spinale Tumoren - Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. 3. Auflage. München : W. Zuckerschwerdt Verlag, 2007, S. 2-16.
6. **Gutjahr, Peter.** Tumoren des Zentralnervensystems. *Krebs bei Kindern und Jugendlichen - Klinik und Praxis der Pädiatrischen Onkologie*. 5. überarbeitete und erweiterte Auflage. Köln : Deutscher Ärzte-Verlag, 2004.
7. **Masuhr, Karl F. und Neumann, Marianne.** *Neurologie*. 6. Auflage. Stuttgart : Thieme, 2007.
8. **AK, Gnekow, et al.** A European randomised controlled trial of the addition of etoposide to standard vincristine and carboplatin induction as part of an 18-month treatment programme for childhood ( $\leq 16$  years) low grade glioma – A final report. *Eur J Cancer*. 81, 2017, S. 206–25.
9. **D., Kandels, et al.** Loss of efficacy of subsequent nonsurgical therapy after primary treatment failure in pediatric low-grade glioma patients – Report from the German SIOP-LGG 2004 cohort. *Int J Cancer*. 2020 Dec 15, Bd. 147(12), S. 3471-3489.
10. **Schmid, I., Peraud, A. und B., Pöllinger.** Kindliche Tumoren. [Hrsg.] Prof. Dr. med. J.C. Tonn, et al. *Manual Hirntumoren und Spinale Tumoren - Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. 3. Auflage. München : W. Zuckerschwerdt Verlag, 2007, S. 102-113.
11. **Taylor, Michael D.** Medulloblastoma. [Hrsg.] Jörg-Christian Tonn, et al. *Neuro-Oncology of CNS Tumors*. Berlin Heidelberg : Springer, 2006, S. 461-469.
12. **Adesina, Adekunle M. und Hunter, Jill V.** Medulloblastoma. [Hrsg.] Adekunle M. Adesina, et al. *Atlas of Pediatric Brain Tumors*. New York, Dordrecht, Heidelberg, London : Springer, 2010, S. 75-93.
13. **Louis, David N., et al.** The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol*. 2007, Bd. 114, 2, S. 97-109.
14. **Partap, Sonia und Fisher, Paul Graham.** Embryonal Tumors. [Hrsg.] Nalin Gupta, Anuradha Banerjee und Daphne Haas-Kogan. *Pediatric CNS Tumors*. second edition. Berlin Heidelberg : Springer, 2010, S. 89-114.

15. **Kühl, Joachim und Korinthenberg, Rudolf.** ZNS-Tumoren. [Hrsg.] Helmut Gadner, et al. *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie*. Heidelberg : Springer Medizin Verlag, 2006, S. 777-822.
16. **Fleischhack, Gudrun und Bode, Udo.** Tumoren des Nervensystems im Kindesalter. [Hrsg.] Uwe Schlegel, Michael Weller und Manfred Westphal. *Neuroonkologie*. 2., erweiterte Auflage. Stuttgart, New York : Georg Thieme Verlag, 2003, S. 359-396.
17. **Wiestler, Otmar D. und Reifenberger, Guido.** Pathologische Anatomie und WHO-Klassifikation der Tumoren des Nervensystems. [Hrsg.] Uwe Schlegel, Michael Weller und Manfred Westphal. *Neuroonkologie*. 2., erweiterte Auflage. Stuttgart, New York : Georg Thieme Verlag, 2003, S. 5-54.
18. **Lannering B, Rutkowski S, Doz F, et al.** Hyperfractionated versus conventional radiotherapy followed by chemotherapy in standard-risk medulloblastoma: results from the randomized multicenter HIT-SIOP PNET 4 trial. *J Clin Oncol*. 30, 2012, S. 3187-93.
19. **Wetjen, Nicholas und Raffel, Corey.** Ependymomas. [Hrsg.] Jörg-Christian Tonn, et al. *Neuro-Oncology of CNS Tumors*. Berlin Heidelberg : Springer-Verlag, 2006, S. 453-460.
20. **Smyth, Matthew D. und Rubin, Joshua.** Ependymoma. [Hrsg.] Nalin Gupta, Anuradha Banerjee und Daphne Haas-Kogan. *Pediatric CNS Tumors*. second edition. Berlin Heidelberg : Springer-Verlag, 2010, S. 67-87.
21. **Fuller, Christine E., Narendra, Sonia und Tolicica, Ioana.** Ependymal Tumors. [Hrsg.] Adekunle M. Adesina, et al. *Atlas of Pediatric Brain Tumors*. New York, Dordrecht, Heidelberg, London : Springer, 2010, S. 47-59.
22. **Weishaupt, D., Köchli, V.D. und Marincek, B.** *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanztomographie*. Heidelberg : Springer Medizin Verlag, 2009. 987-3-540-89572-5.
23. **Siemens AG Medical Solutions.** *Magnete, Spins und Resonanzen. Eine Einführung in die Grundlagen der Kernspintomographie*. Erlangen : Siemens Aktiengesellschaft Bereich Medizinische Technik, 1992.
24. **Kellermann, T., Stöcker, T. und Shah, N.J.** Methodik der funktionellen Magnetresonanztomographie. [Buchverf.] T. Kircher und S. Gauggel. *Neuropsychologie der Schizophrenie*. Berlin Heidelberg : Springer, 2008, S. 19-35.
25. **Schick, F.** The bases of magnetic resonance tomography. *Der Radiologe*. 2005, Bd. 1, 45, S. 69-86.
26. **Stöcker, T. und Shah, N.J.** Grundlagen der MR-Bildgebung. [Buchverf.] F. Schneider und G.R. Fink. *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*. Berlin Heidelberg : Springer, 2007, S. 61-78.
27. **Mori, S. und Barker, P.B.** Diffusion Magnetic Resonance Imaging: Its Principle and Applications. *The anatomical record*. 1999, Bd. 3, 267, S. 102-109.
28. **Fiebach, J.B. und Schellinger, P.D.** Modern magnetic resonance techniques in stroke. *Der Radiologe*. 2003, Bd. 3, 43, S. 251-263.
29. **Osborne, Anne G., et al.** Neoplasms and Tumorlike Lesions. *Diagnostic Imaging Brain*. First Edition. Salt Lake City, Utah : Amirsys Inc, 2004, S. I-6-30 - I-6-33.

30. **Zimmerman, Robert A. und Bilaniuk, Larissa T.** Pediatric Brain Tumors. [Hrsg.] Scott W. Atlas. *Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine*. Fourth Edition. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2009, Bd. 1, S. 591-643.
31. **Barkovich, A. James.** Intracranial, Orbital, and Neck Tumors of Childhood. *Pediatric Neuroimaging*. Third Edition. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2000, S. 443-580.
32. **Faerber, Eric N., Byrd, Sharon E. und Fitz, Charles R.** Intracranial Neoplasms. [Hrsg.] Jerald P. Kuhn, Thomas L. Slovis und Jack O. Haller. *Caffey's Pediatric Diagnostik Imaging*. Tenth Edition. Philadelphia : Elsevier Inc. (USA), 2004, Bd. 1, S. 572-604.
33. **Tortori-Donati, Paolo, et al.** Brain Tumors. [Buchverf.] Paolo Tortori-Donati, Andrea Rossi und Roberta Biancheri. *Pediatric Neuroradiology Brain*. Berlin, Heidelberg : Springer-Verlag, 2005, S. 329-436.
34. **Ertl-Wagner, Birgit.** Intrakranielle Tumoren bei Kindern. *Pädiatrische Neuroradiologie*. Berlin, Heidelberg : Springer-Verlag, 2007, S. 243-297.
35. **Poussaint, Tina Young.** Pediatric Brain Tumors. [Hrsg.] Herbert B. Newton und Ferenc A. Jolesz. *Handbook of Neuro-Oncology Neuroimaging*. Amsterdam, Boston, Heidelberg, London, New York, Oxford, Paris, San Diego, San Francisco, Singapore, Sydney, Tokyo : Elsevier, 2008, S. 469-484.
36. **Panigrahy, A. und Blüml, S.** Neuroimaging of pediatric brain tumors: from basic to advanced magnetic resonance imaging (MRI). *Journal of Child Neurology*. 24, 2009, Bd. 11, S. 1343-65.
37. **Mayer, T.E., et al.** Neuroradiologische Diagnostik. [Hrsg.] Prof. Dr. med. J.C. Tonn, et al. *Manual Hirntumoren und Spinale Tumoren - Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. 3. Auflage. München : W. Zuckerschwerdt Verlag, 2007, S. 17-28.
38. **Louis, David N., et al., [Hrsg.]**. *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System*. 4th Edition. Lyon : International Agency for Research on Cancer (IARC), 2007.
39. **Oliveira-Filho, Jamarly M.D., Koroshetz, Walter J. M.D.** Magnetic Resonance Imaging in Acute Stroke: Clinical Perspective. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*. 2000, Bd. 11 (5), S. 246-258.
40. **Schaefer, P. W., et al.** Diffusion-Weighted Imaging in Acute Stroke. *Neuroimaging Clin N Am*. 2005, Bd. 15 (3), S. 503-530.
41. **Noguchi, K., et al.** Role of diffusion-weighted echo-planar MRI in distinguishing between brain abscess and tumour: a preliminary report. *Neuroradiology*. 1999, Bd. 41 (3), S. 171-174.
42. **Desprechins, B., et al.** Use of diffusion-weighted MR imaging in differential diagnosis between intracerebral necrotic tumors and cerebral abscesses. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999, Bd. 20, S. 1252-1257.
43. **Lai, P.-H., et al.** Proton magnetic resonance spectroscopy and diffusion-weighted imaging in intracranial cystic mass lesions. *Surgical Neurology*. 2007, Bd. 68, S. 25-36.
44. **Chang, S.-C., et al.** Diffusion-weighted MRI features of brain abscess and cystic or necrotic brain tumors: Comparison with conventional MRI. *Journal of Clinical Imaging*. 2002, Bd. 26, S. 227-236.

45. **Castillo, M. und Mukherji, S. K.** Diffusion-Weighted Imaging in the Evaluation of Intracranial Lesions. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. 2000, Bd. 21 (6), S. 406-416.
46. **Tsuruda, Jay S., et al.** Diffusion-Weighted MR Imaging of the Brain: Value of Differentiating Between Extraaxial Cysts and Epidermoid Tumors. *AJR American journal of roentgenology*. 1990, Bd. 155, S. 1059-1065.
47. **Dutt, Sunil N., et al.** Radiologic Differentiation of Intracranial Epidermoids from Arachnoid Cysts. *Otology and Neurotology*. 2002, Bd. 23, S. 84-92.
48. **Kukreja, Kamlesh, et al.** Differentiation between pediatric spinal arachnoid and epidermoid-dermoid cysts: is diffusion-weighted MRI useful? *Pediatr Radiol*. 2007, Bd. 37, S. 556-560.
49. **Maeda, Masayuki, et al.** Intravoxel Incoherent Motion (IVIM) MRI in Intracranial, Extraaxial Tumors and Cysts. *Journal of Computer Assisted Tomography*. 1992, Bd. 16 (4), S. 514-518.
50. **Hu, X.-y., et al.** Intraparenchymal epidermoid cysts in the brain: diagnostic value of MR diffusion-weighted imaging. *Clinical Radiology*. 2008, Bd. 63, S. 813-818.
51. **Chen, Shuda, et al.** Quantitative MR Evaluation of Intracranial Epidermoid Tumors by Fast Fluid-attenuated Inversion Recovery Imaging and Echo-planar Diffusion-weighted Imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001, Bd. 22, S. 1089-1096.
52. **Hakyemez, Bahattin, et al.** Intracranial epidermoid cysts: diffusion-weighted, FLAIR and conventional MR findings. *European Journal of Radiology*. 2005, Bd. 54, S. 214-220.
53. **Gauvain, Karen M., et al.** Evaluating Pediatric Brain Tumor Cellularity with Diffusion-Tensor Imaging. *AJR, American journal of roentgenology*. 2001, Bd. 177, S. 449-454.
54. **Kan, Peter, et al.** The role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in pediatric brain tumors. *Child's nervous system*. 2006, Bd. 22, S. 1435-1439.
55. **Rumboldt, Z., et al.** Apparent Diffusion Coefficient for Differentiation of Cerebellar Tumors in Children. *AJNR, American journal of neuroradiology*. 2006, Bd. 27, S. 1362-1369.
56. **Schneider, J. F., et al.** Multiparametric differentiation of posterior fossa tumors in children using diffusion-weighted imaging and short echo-time 1H-MR spectroscopy. *Journal of magnetic resonance imaging*. 2007, Bd. 26, S. 1390-1398.
57. **Poretti, Andrea, et al.** Apparent diffusion coefficient of pediatric cerebellar tumors: a biomarker of tumor grade? *Pediatric blood & cancer*. 60, 2013, S. 2036-2041.
58. **Kono, Kinuko, et al.** The Role of Diffusion-weighted Imaging in Patients with Brain Tumors. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001, Bd. 22, S. 1081-1088.
59. **Bulakbasi, Nail, et al.** The added value of the apparent diffusion coefficient calculation to magnetic resonance imaging in the differentiation and grading of malignant brain tumors. *Journal of computer assisted tomography*. 2004, Bd. 28, S. 735-746.

60. **Hayashida, Y., et al.** Diffusion-weighted imaging of metastatic brain tumors: comparison with histologic type and tumor cellularity. *AJNR, American journal of neuroradiology*. 2006, Bd. 27, S. 1419–1425.
61. **Gupta, R. K., et al.** Relationships between choline magnetic resonance spectroscopy, apparent diffusion coefficient and quantitative histopathology in human glioma. *Journal of neuro-oncology*. 2000, Bd. 50, S. 215–226.
62. **Sugahara, T., et al.** Usefulness of diffusion-weighted MRI with echo-planar technique in the evaluation of cellularity in gliomas. *Journal of magnetic resonance imaging*. 1999, Bd. 9, S. 53–60.
63. **Uhl, M., et al.** MRI-diffusion imaging of neuroblastomas: first results and correlation to histology. *European radiology*. 2002, Bd. 12, S. 2335–2338.
64. **Rodallec, M., et al.** Diffusion-weighted MR imaging and pathologic findings in adult cerebellar medulloblastoma. *Journal of neuroradiology*. 2004, Bd. 31, S. 234–237.
65. **Rasalkar, Darshana D., et al.** Paediatric intra-axial posterior fossa tumours: pictorial review. *Postgraduate medical journal*. 2013, Bd. 89, S. 39–46.
66. **Baloš, Dragana, et al.** Proton magnetic resonance spectroscopy and apparent diffusion coefficient in evaluation of solid brain lesions. *Vojnosanitetski pregled*. 2013, Bd. 70, S. 637–644.
67. **Bulakbasi, Nail, et al.** Combination of single-voxel proton MR spectroscopy and apparent diffusion coefficient calculation in the evaluation of common brain tumors. *AJNR, American journal of neuroradiology*. 2003, Bd. 24, S. 225–233.
68. **Yamasaki, F., et al.** Apparent diffusion coefficient of human brain tumors at MR imaging. *Radiology*. 235, 2005, Bd. 3, S. 985–991.
69. **Pierce, Theodore und Provenzale, James.** Evaluation of apparent diffusion coefficient thresholds for diagnosis of medulloblastoma using diffusion-weighted imaging. *The Neuroradiology journal*. 27, 2014, Bd. 1, S. 63–74.
70. **Pierce, Theodore, et al.** Use of apparent diffusion coefficient values for diagnosis of pediatric posterior fossa tumors. *The Neuroradiology journal*. 27, 2014, Bd. 2, S. 233–44.
71. **Jaremko, J. L., et al.** Value and limitations of diffusion-weighted imaging in grading and diagnosis of pediatric posterior fossa tumors. *AJNR, American journal of neuroradiology*. 31, 2010, Bd. 9, S. 1613–1616.
72. **Plaza, Michael, et al.** Conventional and advanced MRI features of pediatric intracranial tumors: posterior fossa and suprasellar tumors. *AJR, American journal of roentgenology*. 200, 2013, Bd. 5, S. 1115–24.
73. **Rodriguez Gutierrez, D., et al.** Metrics and textural features of MRI diffusion to improve classification of pediatric posterior fossa tumors. *AJNR Am J Neuroradiol*. 35, 2014, Bd. 5, S. 1009–15.
74. **Bull, Jonathan, Saunders, Dawn und Clark, Christopher.** Discrimination of paediatric brain tumours using apparent diffusion coefficient histograms. *European radiology*. 22, 2012, Bd. 2, S. 447–457.

75. **Schneider, J. F., et al.** Infratentorial pediatric brain tumors: the value of new imaging modalities. *Journal of neuroradiology*. 34, 2007, Bd. 1, S. 49–58.
76. **Poretti, Andrea, Meoded, Avner und Huisman, Thierry A. G. M.** Neuroimaging of pediatric posterior fossa tumors including review of the literature. *Journal of magnetic resonance imaging*. 35, 2012, Bd. 1, S. 32–47.
77. **Gimi, B., PhD, et al.** Utility of Apparent Diffusion Coefficient Ratios in Distinguishing Common Pediatric Cerebellar Tumors. *Academic radiology*. 19, 2012, Bd. 7, S. 794–800.
78. **Lövblad, K. O., et al.** Isotropic apparent diffusion coefficient mapping of postnatal cerebral development. *Neuroradiology*. 2003, Bd. 6, 45, S. 400–3.
79. **Morriss, M. C., et al.** Changes in brain water diffusion during childhood. *Neuroradiology*. 1999, Bd. 12, 41, S. 929–34.
80. **Sener, R. N.** Diffusion MRI: apparent diffusion coefficient (ADC) values in the normal brain and a classification of brain disorders based on ADC values. *Computerized medical imaging and graphics*. 2001, Bd. 4, 25, S. 299–326.
81. **Grech-Sollars, M., et al.** Multi-centre reproducibility of diffusion MRI parameters for clinical sequences in the brain. *NMR in biomedicine*. 28, 2015, Bd. 4, S. 468–85.
82. **Giannelli, Marco, et al.** MR scanner systems should be adequately characterized in diffusion-MRI of the breast. *PLoS ONE*. 9, 2014, Bd. 1, S. e86280.

## 6 Anhang

Tabelle 23 Anamnese der Kinder mit Tumor in der hinteren Schädelgrube (Teil 1)

Pat.-Nr.	Diagnose	Hydrozephalus	Stauungspapille	Übelkeit/Erbrechen	Kopfschmerzen
1	pilozytisches Astrozytom				
2	pilozytisches Astrozytom	progredienter Hydrozephalus	nein	nein	nein
3	pilozytisches Astrozytom				
4	pilomyxoides Astrozytom	Occlusivhydrozephalus, akuter Hirndruck			
5	pilozytisches Astrozytom		ja	Übelkeit und Erbrechen (seit 3 Wochen)	ja (seit 3 Wochen)
6	pilozytisches Astrozytom	Hirndrucksymptomatik			
7	pilozytisches Astrozytom				
8	pilozytisches Astrozytom			Erbrechen	ja (+Schwindel)
9	pilozytisches Astrozytom	konsekutiver Liquoraufstau	beidseitig	einmaliges Erbrechen	nein
10	pilozytisches Astrozytom	Hydrozephalus occlusus mit Zeichen der Liquoradiapedese	beidseitig	4-5 mal Erbrechen am Tag, teilweise nüchtern (seit 3 Tagen)	ja, und Nackenschmerzen
11	pilozytisches Astrozytom	beginnender Hydrozephalus internus	nein	wiederholtes Nüchternerebrechen nach nächtlichem Aufstehen	nachts, aus dem Schlaf heraus beidseitige Kopfschmerzen
12	pilozytisches Astrozytom	erheblicher Hirndruck mit Aufweitung der Ventrikel und drohender Einklemmung	ja	rezidivierendes Erbrechen (ca. 3 Monate vor Aufnahme)	wiederkehrende, bifrontale, drückende Kopfschmerzen über mehrere Stunden; Frequenz: mehrmals wöchentlich; zunehmende Intensität; häufiger morgens, wacht auch nachts davon auf; Verstärkung bei sportlicher Aktivität
13	pilozytisches Astrozytom	triventrikulärer HC	nicht auszuschließen		häufiger
14	pilozytisches Astrozytom	triventrikulärer Okklusionshydrozephalus			
15	pilozytisches Astrozytom	triventrikulärer HC		Nüchternerebrechen (seit Oktober)	rezidivierend zunächst 1-2 mal pro Monat (über den Sommer besser geworden, im Oktober wieder verstärkt), Zunahme der Häufigkeit im Dezember (1-2 mal pro Woche)
16	pilozytisches Astrozytom	triventrikulärer Okklusionshydrozephalus	re. >> li.	in letzter Zeit vermehrt Erbrechen bei den Kopfschmerzen	rezidivierende Kopfschmerzen, die teilweise mit Sehstörungen einhergehen
17	Medulloblastom	Liquorzirkulationsstörung mit Erweiterung der Seitenventrikel und des 3. Ventrikels	beginnend	Erbrechen (teils nüchtern)	ja
18	Medulloblastom, desmoplastisch	triventrikulärer HC, akute Hirndrucksymptomatik		Nüchternerebrechen (1 Woche vor Aufnahme, zunächst V.a. gastrointestinalen Infekt)	
19	Medulloblastom	Hydrozephalus mit Liquoradiapedese	nein	Erbrechen	ja
20	Medulloblastom	Hydrozephalus	V.a. Stapa re./beginnende Stapa	Erbrechen morgens kurz nach dem Aufstehen (an den Tagen vor der Aufnahme morgens bis zu 4x)	ja, je etwa 10 min.
21	Medulloblastom, desmoplastisch	konsekutiver milder Hydrozephalus internus			
22	Medulloblastom	Hydrozephalus occlusus	ja	tägliches Erbrechen (auch nachts)	rezidivierend
23	Medulloblastom			häufiges Erbrechen	ja
24	Medulloblastom			morgentliches Nüchternerebrechen	
25	Medulloblastom	beginnender Hydrozephalus occlusus	nein	einmaliges Erbrechen	Schwindel (seit 4 Wochen nach Sturz), Kopfschmerzen und Nackenschmerzen (seit 1 Woche)
26	Ependymom, anaplastisch	Hirndrucksteigerung		rezidivierendes Erbrechen (zunehmende Häufigkeit, vor allem morgens, teilweise auch nüchtern)	ja
27	Ependymom, anaplastisch	triventrikulärer HC	nein	in den letzten Wochen Nüchternerebrechen	intermittierend, in den letzten Wochen zunehmend

Tabelle 24 Anamnese der Kinder mit Tumor in der hinteren Schädelgrube (Teil 2)

Pat.-Nr.	Diagnose	Anfälle	fokale Neurologie	psychische Veränderungen
1	pilozytisches Astrozytom		leichte Kräfteinschränkung im li. Bein, unsicheres Gehverhalten	auffälliges Lächeln
2	pilozytisches Astrozytom		Abduzensparese li., Hemisymptomatik, armbetonte Schwäche der linken Körperhälfte (KG 4-5)	
3	pilozytisches Astrozytom		Gangunsicherheit	Konzentrationsstörungen, bei Aufnahme: progrediente Vigilanzminderung bis zur Somnolenz
4	pilomyxoides Astrozytom			progrediente Lethargie, Sonnenuntergangsphänomen
5	pilozytisches Astrozytom		Kopfschiefhaltung mit Neigung nach rechts	
6	pilozytisches Astrozytom			
7	pilozytisches Astrozytom		Schiefhals	
8	pilozytisches Astrozytom		Schwäche/Unsicherheit linke Hand	
9	pilozytisches Astrozytom		leichte intermittierende Gleichgewichtsstörung	
10	pilozytisches Astrozytom			
11	pilozytisches Astrozytom		Gangunsicherheit mit Gleichgewichtsstörungen (im Rahmen einer initialen Abklärung im St.-Clemens-Hospital Geldern festgestellt)	
12	pilozytisches Astrozytom		Gangataxie	
13	pilozytisches Astrozytom			
14	pilozytisches Astrozytom		ataktische Bewegungsstörung recht, Strabismus divergens; knickt mit dem re. Bein beim Laufen weg	
15	pilozytisches Astrozytom		Gangataxie (3 Tage vor Aufnahme)	
16	pilozytisches Astrozytom			
17	Medulloblastom		deutliche Gewichtsprobleme (im Arztbrief vom 27.05.2010)	
18	Medulloblastom, desmoplastisch		Unsicherheit in der bisher erlernten Motorik, Umfallen aus dem Sitzen heraus	Schläfrigkeit (1 Tag vor Aufnahme)
19	Medulloblastom		Gangstörung, Doppelbilder	
20	Medulloblastom		leichte Gangunsicherheit (laut OP-Bericht 27.06.2007)	
21	Medulloblastom, desmoplastisch			
22	Medulloblastom			
23	Medulloblastom			Müdigkeit
24	Medulloblastom			
25	Medulloblastom			
26	Ependymom, anaplastisch	nein		schlapper und müder als sonst
27	Ependymom, anaplastisch		In den letzten Wochen Gangataxie	

Tabelle 25 Anamnese der Kinder mit Tumor in der hinteren Schädelgrube (Teil 3)

Pat.-Nr.	Diagnose	sonstiges
1	pilozytisches Astrozytom	Grad möglich, Beinhebung im Liegen ca. 20-30 Grad, Muskeltonus im li. Bein erhöht, Achillessehnenreflex li. mit Kloni, Patellarsehnenreflex li. mit Kloni und Reflexzonenverbreiterung, Babinski links positiv, Finger-Nase-
2	pilozytisches Astrozytom	seit dem 1. Lj. bekannte NF Typ 1
3	pilozytisches Astrozytom	
4	pilomyxoides Astrozytom	wurde mit der neurologischen Symptomatik im Sinne eines "Sonnenuntergangsphänomens" nach einer Windpockeninfektion auffällig
5	pilozytisches Astrozytom	Auffälligkeiten im Untersuchungsbefund: selbstständige Korrektur der Kopfschiefhaltung möglich, Blickrichtungsnystagmus nach links, Finger-Nase-Versuch li. ataktisch, Armhalteversuch: beidseits leichtes Absinken, li. leichter Übergang in Pronation, leicht instabiler Stand mit geschlossenen Augen, Seiltänzerang unsicher, Einbeinstand beidseit für ca. 2 s möglich
6	pilozytisches Astrozytom	
7	pilozytisches Astrozytom	zunächst Verdacht auf Sandifer-Syndrom (refluxbedingter Schiefhals); spricht im Alter von 3,4 Jahren noch keine vollen Sätze
8	pilozytisches Astrozytom	
9	pilozytisches Astrozytom	Augenarzt festgestellt; Auffälligkeiten im Untersuchungsbefund: Tandemgang nicht möglich, monopedaes Stehen li. Kaum möglich, re. 3x unsicher, Romberg-Versuch pathologisch, Finger-Nase-Versuch li. sehr
10	pilozytisches Astrozytom	Auffälligkeiten im Untersuchungsbefund: Gangbild und Seiltänzerang sehr unsicher, Stand auf einem Bein nicht möglich (habe dies noch nie gekommt)
11	pilozytisches Astrozytom	Seiltänzerang sehr unsicher, Finger-Nase-Versuch unsicher, Unterberger-Tretversuch unsicher, Fallneigung nach rechts, Nystagmus bei sämtlichen Augenbewegungen
12	pilozytisches Astrozytom	erhöhte Lichtempfindlichkeit, Appetitminderung, war blasser und schlapper; Auffälligkeiten im Untersuchungsbefund: Horizontalnystagmus, Unsicherheiten im Seiltänzerang, Einbeinstand unsicher
13	pilozytisches Astrozytom	"Zufallsbefund" nach MRT des Schädels im Rahmen einer Abklärung bei ADHS
14	pilozytisches Astrozytom	deviert, kann bis maximal in die Mitte bewegt werden; Auffälligkeiten im physiotherapeutischen Befund: re. Arm zeigt beim Laufen nur minimale Schwungbewegungen, re. Bein wird nur passiv mitgeschleudert, seit einem halben Jahr Änderung der Aktivitätshand von re. auf li., Intentionstremor der re. Hand beim bilateralen gezielten Greifen; Auffälligkeiten im Untersuchungsbefund: Fersengang li. besser als re., Außenkantengang nicht möglich, Tandemgang unsicher, bipedaes Hüpfen schlecht koordiniert, monopedaes Hüpfen kaum möglich,
15	pilozytisches Astrozytom	
16	pilozytisches Astrozytom	
17	Medulloblastom	
18	Medulloblastom, desmoplastisch	Zunahme des Kopfumfangs über die 97. Perzentile (1 Tag vor Aufnahme)
19	Medulloblastom	Schweißausbrüche, Schwindel (ca. 1 Woche vor Aufnahme); Auffälligkeiten im Untersuchungsbefund: breitbasiger unsicherer Gang, Einbeinstand ca. 2 s möglich, Seiltänzerang sehr unsicher, Finger-Nase-Versuch unsicher, Unterberger-Tretversuch unsicher, Fallneigung nach rechts, Nystagmus bei sämtlichen Augenbewegungen
20	Medulloblastom	
21	Medulloblastom, desmoplastisch	im Rahmen der U-Untersuchung fiel eine Zunahme des Kopfumfangs über die 97. Perzentile auf
22	Medulloblastom	
23	Medulloblastom	seit dem 3. Lj. Verhaltensauffällig, späte Sprachentwicklung, früher Verdacht auf Aspergersyndrom; Vigilanzverschlechterung mit Folge einer externen Ventrikeldrainage (nach Diagnosestellung, 1 Tag vor OP)
24	Medulloblastom	
25	Medulloblastom	Auffälligkeiten im Untersuchungsbefund: Einbeinstand noch nie möglich gewesen, Seiltänzerang unsicher
26	Ependymom, anaplastisch	
27	Ependymom, anaplastisch	Auffälligkeiten im Untersuchungsbefund: unsicherer Seiltänzerang und Einbeinstand



Tabelle 27 MRT-Methodik: erstellte Sequenzen pro Patient (Teil 2)

Pat.-Nr.	T2-W; sagittal nativ; Dünnschicht	T2-W; transversal nativ; Dünnschicht	MPR-Rekonstruktion	MRA; transversal nativ; Phasenkontrast	IR; transversal nativ	CISS; sagittal nativ	Space; coronar	Space; transversal	Space; sagittal	Kontrastmittel	DWI FoV	DWI Schicht	TR	TE	b-Werte
1	x	/	x	/	/	/	/	/	/	Dotarem	230*230 mm	5 mm	3200	91	0; 500; 1000
2	/	/	x	/	/	/	/	/	/	Dotarem	230*230 mm	5 mm	3600	89	0; 500; 1000
3	/	x	/	/	/	/	/	/	/	nicht appliziert	230*230 mm	5 mm	3200	92	0; 500; 1000
4	/	/	/	/	/	/	/	/	/	Magnevist	240*240 mm	5 mm		103	0; 1000
5	/	/	x	/	/	/	/	/	/	Dotarem	230*230 mm	5 mm	3700	89	0; 500; 1000
6	/	/	/	/	x	/	/	/	/	Magnevist	240*240 mm	5 mm		103	0; 1000
7	/	/	/	/	/	/	/	/	/	Dotarem	230*230 mm	5 mm	3600	96	0; 500; 1000
8	/	/	/	/	/	/	/	/	/	Dotarem	230*230 mm	5 mm	3600	89	0; 500; 1000
9	/	/	x	/	/	/	/	/	/	Dotarem	230*230 mm	5 mm	3300	96	0; 500; 1000
10	/	/	/	/	/	/	/	/	/	Dotarem	230*230 mm	5 mm	3200	92	0; 500; 1000
11	/	/	/	/	/	/	/	/	/	Dotarem	230*230 mm	5 mm	3700	89	0; 500; 1000
12	/	/	/	/	/	/	/	/	/	wurde appliziert	240*240 mm	5 mm	8000	91,7	0; 500; 1000
13	/	/	x	/	/	x	/	/	/	Dotarem	230*230 mm	5 mm	3300	96	0; 500; 1000
14	x	/	x	/	/	/	/	/	/	Dotarem	230*230 mm	5 mm	3700	89	0; 500; 1000
15	x	/	x	/	/	/	/	/	/	Dotarem	230*230 mm	5 mm	3600	89	0; 500; 1000
16	/	/	/	/	/	/	/	/	/	nicht appliziert	230*230 mm	5 mm	3700	89	0; 500; 1000
17	x	/	/	/	/	/	/	/	/	Dotarem	230*230 mm	5 mm	3400	96	0; 500; 1000; 1500
18	/	/	x	/	/	/	/	/	/	Dotarem	230*230 mm	5 mm	3300	96	0; 500; 1000
19	x	/	x	/	/	/	/	/	/	Dotarem	230*230 mm	5 mm	3600	89	0; 500; 1000
20	/	/	x	/	/	/	/	/	/	Dotarem	230*230 mm	5 mm	3200	92	0; 500; 1000
21	/	/	x	x	/	/	/	/	/	Dotarem	230*230 mm	5 mm	3600	89	0; 500; 1000
22	/	/	x	/	/	/	/	/	/	Dotarem	230*230 mm	5 mm	3600	89	0; 500; 1000
23	/	/	/	/	/	/	/	x	x	Prohance	193*238 mm	6 mm	3600	107	0; 500; 1000
24	/	/	/	/	/	/	x	/	x	Prohance	250*250 mm	6 mm	3600	107	0; 500; 1000
25	x	/	/	/	/	/	/	/	/	Dotarem	230*230 mm	5 mm	3600	89	0; 500; 1000
26	x	/	x	/	/	/	/	/	/	Dotarem	230*230 mm	5 mm	3600	89	0; 500; 1000
27	/	/	/	/	/	/	/	/	/	Dotarem	230*230 mm	5 mm	3700	89	0; 500; 1000