

Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
der Universität Würzburg

Vorstand: Professor Dr. Th. Bley

**Innovative Anwendungen der diffusionsgewichteten MRT
in der pädiatrischen muskuloskelettalen Bildgebung**



Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Laura Evangelista

aus Francavilla al Mare

Würzburg, Februar 2016

Referent: Priv.-Doz. Dr. Henning Neubauer, MBA (Zhejiang Univ.)

Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. László Solymosi

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 16.01.2017

Die Promovendin ist Ärztin.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Grundlagen der MRT	3
1.1.1 Von der NMR-Tomographie zur MR-Tomographie.....	3
1.1.2 Protonen, Spins und Kontraste.....	4
1.2 Grundlagen der DWI	6
1.2.1 Diffusion in biologischen Geweben.....	6
1.2.2 Messung der Molekularbewegung durch DWI-Technik.....	8
1.2.3 DWI-Pulssequenz für die klinische Bildgebung.....	8
1.2.4 Die Stärke der Diffusionswichtung: der <i>b</i> -Wert.....	10
1.2.5 Die Wahl der <i>b</i> -Werte.....	10
1.2.6 Die Quantifizierung der DWI: der <i>ADC</i> -Wert.....	12
1.2.7 Bildqualität der DWI-Sequenz.....	13
1.2.8 Neuroradiologische Anwendungen der DWI.....	14
1.2.9 Extrakranielle Anwendungen der DWI.....	15
1.3 Zielsetzung und Fragestellung	16
2. Empirische Studien	17
2.1 Studie 1 : Diffusionsgewichtete MR-Bildgebung bei tumorösen muskuloskelettalen Läsionen	17
2.1.1 Patienten und Einschlusskriterien.....	17
2.1.2 Material und Methoden.....	19
2.1.3 Statistische Auswertung.....	21

2.1.4 Ergebnisse.....	21
2.1.4.1 Durchführbarkeit der MR-Untersuchung.....	21
2.1.4.2 ADC-Wert Quantifizierung, ROC-Kurve und Regressionsanalyse.....	22
2.1.5 Diskussion.....	25
2.1.5.1 Falsch-negativ klassifizierte Befunde.....	26
2.1.5.2 Falsch-positiv klassifizierte Befunde.....	27
2.1.5.3 Untersuchungsprotokoll und Geräteabhängigkeit der ADC-Messungen.....	27
2.2 Studie 2 : Diffusionsgewichtete MR-Bildgebung bei Knochenmarködem, Weichteilödem und Synovitis...	31
2.2.1 Patienten und Methoden.....	31
2.2.2 Statistische Auswertung.....	34
2.2.3 Ergebnisse.....	35
2.2.3.1 Ausführbarkeit der MR-Untersuchung.....	35
2.2.3.2 Patienten mit Knochenmarködem.....	36
2.2.3.3 Patienten mit Weichteilödem.....	36
2.2.3.4 Patienten mit Synovialitis.....	37
2.2.4 Diskussion.....	38
2.2.4.1 Limitationen.....	42
3. Konklusion und Ausblick.....	45
4. Ergänzungen und Innovationen.....	48
5. Literaturverzeichnis.....	52
5.1 Abkürzungsverzeichnis.....	66
5.2 Abbildungsverzeichnis, Tabellenverzeichnis.....	67

Erklärung zur Dissertation

Hiermit erkläre ich, dass ich die beigefügte Dissertation selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel genutzt habe. Alle wörtlich oder inhaltlich übernommenen Stellen habe ich als solche gekennzeichnet.

Ich versichere außerdem, dass ich die beigefügte Dissertation nur in diesem und keinem anderen Promotionsverfahren eingereicht habe, und dass diesem Promotionsverfahren keine endgültig gescheiterten Promotionsverfahren vorausgegangen sind.

Würzburg, Februar 2016

Laura Evangelista

1. Einleitung

Die bildgebende Diagnostik im Kindes- und Jugendalter bringt besondere Herausforderungen mit sich. Neben einem speziellen Spektrum an pädiatrischen Pathologien sind häufig besondere Untersuchungstechniken notwendig, um eine optimale Anpassung an die Besonderheiten der kindlichen Anatomie und eine besondere Beachtung des Strahlenschutzes zu gewährleisten [1]. Durch den zunehmenden Einsatz der Magnetresonanztomographie (MRT) in der klinischen Bildgebung seit den 1980er Jahren ist für viele diagnostische Fragestellungen eine Untersuchung ohne die Anwendung von Röntgenstrahlung möglich geworden [2]. Speziell in der muskuloskelettalen Bildgebung bietet sich der MRT ein breites Anwendungsgebiet durch einen im Vergleich zu den anderen verfügbaren Modalitäten einzigartigen Weichteilkontrast, die Fähigkeit zur Differenzierung von unterschiedlichen Gewebestrukturen und durch die umfassende Beurteilbarkeit von Knochen-, Knorpel-, Gefäß- und Weichteilstrukturen.

In der klinischen Anwendung der MRT ist besonders für pädiatrische Patienten die Untersuchungsdauer ein wichtiger Faktor. Hier ist mit Blick auf die eingeschränkte Kooperationsfähigkeit eine schnelle Scantechnik von Vorteil, um Artefakte zu minimieren und gegebenenfalls die Dauer einer notwendigen Sedierung zu begrenzen. Bei Untersuchungen am Körperstamm werden Messungen in Atemanhaltetechnik von jungen Patienten häufig schlecht toleriert. Wünschenswert wäre außerdem eine MRT-Bildgebung ohne i.v. Kontrastmittelgabe zur Minimierung der Invasivität und des Untersuchungsrisikos. Dies ist jedoch insbesondere bei onkologischen Fragestellungen bisher häufig nicht möglich.

In den letzten Jahren haben technische Neuerungen das Anwendungsspektrum der MRT deutlich erweitert und schnellere Messungen, größere Scanvolumina und neuartige MRT-Kontraste möglich gemacht. Beispielhaft hierfür ist der zunehmende Einsatz diffusionsgewichteter Sequenzen

in der klinischen Bildgebung.

Die Diffusionsbildgebung erlaubt die Darstellung und Quantifizierung der Diffusion von Wassermolekülen *in vivo* [3]. Die klassische Anwendung der diffusionsgewichteten Sequenzen (DWI) auf der Grundlage von echo planar imaging (EPI) – Techniken besteht in der Frühdiagnostik der akuten zerebralen Ischämie [4, 5]. Durch Weiterentwicklungen von hardware und software der MRT-Scanner, insbesondere hinsichtlich Spulen- und Shim-Technik und Anwendungen der parallelen Bildgebung, lassen sich mittlerweile auch extrakranielle anatomische Strukturen an Körperstamm und an den Extremitäten mittels DWI untersuchen. Entsprechende klinische Anwendungen werden in der Erwachsenenradiologie seit ca. 10 Jahren evaluiert und gewinnen zunehmend an klinischer Bedeutung [6], während bisher nur einzelne entsprechende Studien für pädiatrische Patientenkollektive vorliegen.

Die vorliegende Arbeit untersucht die Darstellung tumoröser und entzündlicher muskuloskelettaler Läsionen mit der diffusionsgewichteten MRT-Bildgebung bei Kindern und Jugendlichen.

1.1 Grundlagen der MRT

1.1.1 Von der NMR-Tomographie zur MR-Tomographie

Im Jahre 1939 führte Isidor Isaac Rabi erste Untersuchungen zu den magnetischen Eigenschaften von Atomkernen mittels einer modifizierten Stern-Gerlach-Apparatur durch [7]. Das Prinzip der Magnetresonanz ist seit 1946 durch die Arbeiten der Physiker Felix Bloch und Edward Purcell bekannt [8, 9]. Diese entdeckten, dass die Spins der Atomkerne mit einem elektromagnetischen Hochfrequenzfeld unter Energieaufnahme aus ihrer Vorzugsrichtung „gekippt“ werden können. Anschließend kehren die Spins in ihren ursprünglichen Zustand zurück und geben die absorbierte Energie als elektromagnetische Strahlung wieder ab [10]. Das Verfahren wird als nukleare Magnetresonanz (NMR) bezeichnet. Bloch und Purcell erhielten für ihre erfolgreichen NMR-Experimente in flüssiger und fester Phase den Nobelpreis für Physik im Jahr 1952 [11]. Damadian zeigte 1971, dass die Kernspinresonanz zur Differenzierung maligner Tumore von normalem Gewebe nützlich sein kann [12, 13]. Mit den ersten Schichtaufnahmen (Tomographien), die von dem Chemiker Paul Lauterbur erzeugt wurden, begann im Jahr 1973 die eigentliche Entwicklung der Magnetresonanztomographie [14]. Um Bilder zu erzeugen, verwendete Lauterbur eine neue Technik, die er Zeugmatographie (Zeugma [griechisch] = Joch) nannte. Damit bezeichnete er die Überlagerung eines magnetischen und eines elektromagnetischen Hochfrequenzfeldes zur Ortskodierung [15]. Dadurch wurde eine räumliche Lokalisation der NMR-Signale möglich. Im Jahr 2003 wurde Lauterbur mit dem Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet [16].

1.1.2 Protonen, Spins und Kontraste

Die Magnetresonanztomographie nutzt zur klinischen Bildgebung vorwiegend die magnetischen Eigenschaften des Wasserstoffatomkerns ^1H , eines Elementarbestandteils von Wasser und Fett [17]. Da der menschliche Körper zu 60-80% aus Fett und Wasser besteht, liegt für die klinische Anwendung in den meisten Körpergeweben ausreichend signalgebendes Substrat vor. Wasserstoffatome besitzen als Kern nur ein einziges Teilchen, ein Proton, das neben seiner positiven elektrischen Ladung noch eine charakteristische Eigenschaft, den Spin, als eine Grundeigenschaft aller Elementarteilchen besitzt [18]. Der Spin repräsentiert die kleinste Einheit eines Drehmoments, verbunden mit einem magnetischen Moment [19, 20]. Ein äußeres Magnetfeldes B_0 richtet die Protonenspins eines Gewebsvolumens entlang der magnetischen Feldlinien aus. Gleichzeitig vollführen die Spins eine Präzessionsbewegung mit einer typischen Frequenz, der *Larmorfrequenz* (ω_0), die direkt proportional zur Stärke des Magnetfeldes B_0 ist [21] :

$$\omega_0 \text{ Larmor} = \gamma \cdot B_0$$

ω_0 Larmorfrequenz in Mhz

γ Proportionalitätskonstante = gyromagnetisches Verhältnis

B_0 z-Komponente des externen Magnetfeldes (Stärke des Magnetfeldes)

Die Präzessionsbewegung (*Abb. 1*) eines magnetischen Moments in einem Magnetfeld ist die Grundlage aller NMR-Experimente [22].

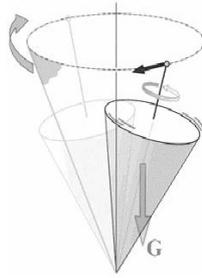


Abbildung 1: Präzessionsbewegung. Aufgrund ihres Drehimpulses reagieren die Spins auf das Anlegen eines *Magnetfeldes* G mit einer Präzessionsbewegung. Die Frequenz der Präzessionsbewegung wird *Larmorfrequenz* genannt [23].

Durch das Anlegen eines magnetischen Hochfrequenzfeldes B_1 , dessen Frequenz mit der Larmorfrequenz (ω_0) übereinstimmt, kann die Magnetisierung in Abhängigkeit von Amplitude und Dauer von B_1 um einen beliebigen Winkel ausgelenkt werden. Bei einer Auslenkung durch einen 90° HF-Puls, der z. B. in der Spin-Echo-Bildgebung verwendet wird, wird die longitudinale Magnetisierung in eine transversale Magnetisierung überführt. Ohne weitere Energiezufuhr kehrt das System anschließend unter Abstrahlung eines HF-Pulses wieder in den Ausgangszustand zurück, was als Relaxation bezeichnet wird [24].

Unterschieden werden:

1. die Relaxation der Längsmagnetisierung, charakterisiert durch die Längs- oder Spin-Gitter-Relaxationszeit T_1 , und
2. die Relaxation der Transversalmagnetisierung, charakterisiert durch die Transversal- oder Spin-Spin-Relaxationszeit T_2 .

Je nach Einstellung der Messparameter Echozeit (TE) und Repetitionszeit (TR) können verschiedene MRT-Kontraste („Wichtungen“) erzeugt werden, so z.B. T_1 -, T_2 - und protonendichte-gewichtete Sequenzen.

1.2 Grundlagen der diffusionsgewichteten MRT

Im folgenden Abschnitt soll ein Einblick in die Prinzipien der Diffusion und die Mechanismen der diffusionsgewichteten MRT-Bildgebung gegeben werden. Eine eingehende Diskussion zu den mathematischen und physikalischen Grundlagen der DWI ist im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich. Es liegen diesbezüglich entsprechende Übersichtsarbeiten vor [6, 25, 26].

1.2.1 Diffusion in biologischen Geweben

Das Grundprinzip der DWI beruht auf den unterschiedlichen Diffusionseigenschaften von Wassermolekülen in Abhängigkeit von ihrer Umgebung [27]. Die Diffusion beschreibt die zufällige Ortsänderung von Molekülen in einem Medium durch die thermische Brown'sche Molekularbewegung. Diese hängt von der Umgebungstemperatur, der Dichte und dem Aggregatzustand des Mediums ab und kann durch Messung des effektiven Diffusionskoeffizienten (ADC-Wert) quantifiziert werden [28, 29, 30]. Die Wasserteilchen vollführen dabei eine völlig regellose freie Diffusion, charakterisiert durch „Zick-Zack-Bewegung“ [31] (*Abb. 2*).

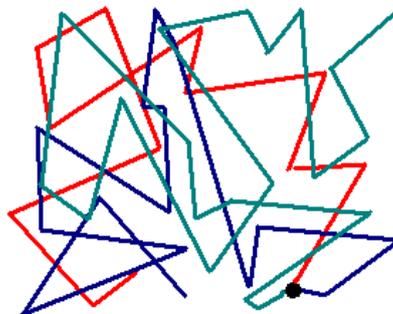


Abbildung 2: Zick-Zack-Bewegung.
Brown'sche Molekularbewegung eines
Teilchens. [31]

Anders ist die Situation von Wassermolekülen im biologischen Gewebe, wo durch Wechselwirkungen mit Zellmembranen und Makromolekülen die Bewegungsfreiheit der Teilchen deutlich eingeschränkt ist. Der Grad der Diffusionsrestriktion ist umgekehrt proportional zur Zelldichte des Gewebes und zur Integrität der Zellmembranen [28, 29].

In zelldichtem Gewebe, beispielsweise in Tumorgewebe, kommt es aufgrund der Einengung des Extrazellulärraums und der höheren Dichte der hydrophoben Zellmembranen, zu einer eingeschränkten Diffusion (*Abb. 3*). Dagegen ist in zystischen Formationen oder in nekrotischem Gewebe eine annähernd uneingeschränkte „freie“ Diffusion möglich [32, 33]. Zusätzlich erfolgen Diffusionsbewegungen auch im intravaskulären Kompartiment. Es überrascht nicht, dass aufgrund des Blutflusses intravasal eine größere Diffusionsstrecke resultiert als im extrazellulärem oder intrazellulärem Raum. Die intravaskuläre Diffusion spielt aufgrund der erhöhten Gewebserfusion bei hypervaskularisierten Tumoren eine wichtige Rolle [34, 35].

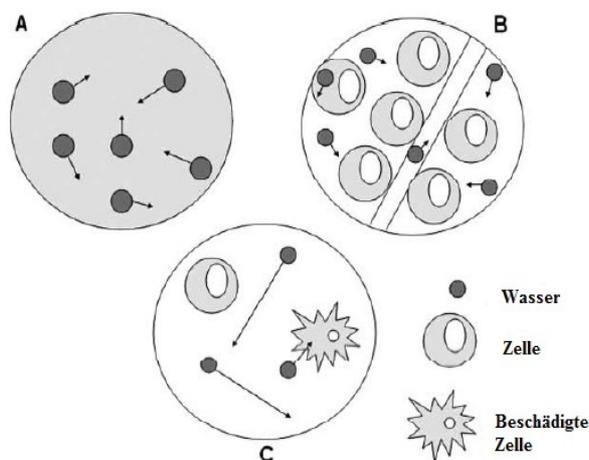


Abbildung 3: Diffusion von Wassermolekülen nach A.Qayyum. [35]

- A :** Wassermoleküle in einem geschlossenem System bewegen sich alleine nach Zufallsprinzip (Brownschen Molekularbewegung).
- B :** Eingeschränkte Diffusion bei hoher Zelldichte und intakten Zellmembranen. Die Bewegungen erfolgen intravaskulär, extrazellulär und intrazellulär.
- C :** Freie Diffusion bei niedriger Zelldichte und geschädigten Zellmembranen. Die Molekülbewegungen erfolgen ohne Einschränkungen auch im extra-und intrazellulären Raum.

1.2.2 Messung der Molekularbewegung durch DWI-Technik

Die diffusionsgewichtete Bildgebung geht auf Arbeiten von Stejskal und Tanner zurück, die in den 1960er Jahren erstmals aus gemessenen Diffusionskoeffizienten im biologischem Gewebe Rückschlüsse auf die zugrunde liegende Zellgröße zogen [32]. Auch beschrieben sie 1965 erstmals eine verbesserte Strategie zur Quantifizierung und Erfassung der Diffusionskoeffizienten *in vivo* in einem Magnet-Resonanz-Experiment unter Verwendung einer Standard T2-gewichteten Spin-Echo-Sequenz zur Messung der Wasserdiffusion und der Fließbewegungen [32]. Für jede Untersuchungsschicht wurden dabei mehrere Messungen angefertigt. Den ersten nicht-diffusionsgewichteten Aufnahmen (gewöhnlich als T2-Kontrast) folgten Sequenzen, bei denen zusätzlich Paare von Gradientenpulsen appliziert wurden. Diese Diffusionsgradienten im Rahmen der Spinechopräparation vor und nach dem refokussierenden 180°-RF-Puls zugeschaltet (Stejskal-Tanner-Sequenz) [36]. Ähnliche Verfahren werden bis heute zur Messung von Diffusionskoeffizienten eingesetzt [37]. Entscheidend ist dabei der Anteil des Signals, der unter dem Einfluss der Diffusionsgradienten als Spinecho gemessen werden kann. Prinzipiell sind Diffusionsgradienten mit verschiedenen MRT-Standardsequenzen kombinierbar.

1.2.3 Diffusionsgewichtete Pulssequenz für die klinische Bildgebung

Standard für die klinische DWI sind derzeit T2-gewichtete Spin-echo-Sequenzen mit mindestens zwei Diffusionsgradienten (in jeweils drei Raumrichtungen gemessen), die in single-shot echo planar imaging (SS-EPI)-Technik ausgelesen werden [38].

Die T2-gewichtete Sequenz besteht aus einem 90°-Hochfrequenz- (HF) Impuls, gefolgt von einem 180°-HF-Refokussierungsimpuls. Im Zuge der Rephasierung der Spins wird das Spinecho-Signal messbar (Abb. 4).

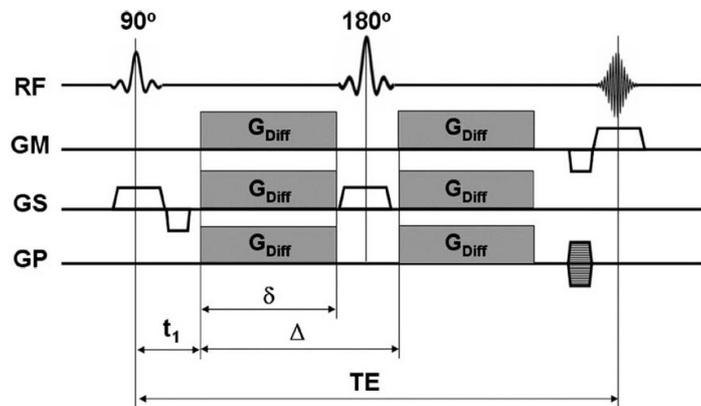


Abbildung 4: Darstellung einer **Spinecho-Pulssequenz** mit zusätzlichen geschalteten Diffusionsgradient (G_{Diff}) mit dem Abstand Δ über den Zeitraum δ mit einer Frequenz von $TE/2$. RF steht für die beiden Hochfrequenz-Anregungspulse; GP , GS und GM symbolisieren die Schaltsequenz der Phasenkodierrichtung, Schichtselektionrichtung und Ausleserichtung, die eine räumliche Lokalisation des MR-Signal (Echo) ermöglichen. [6]

Der Diffusionskontrast (= Diffusionswichtung) der Sequenz wird durch die Anwendung eines Dephasierungsgradienten vor und eines symmetrischen entgegengesetzt gerichteten Rephasierungsgradienten nach dem 180°-HF-Impuls erreicht. In Geweben mit stark eingeschränkter Diffusionsfreiheit wird die Wirkung des ersten (*Dephasierungs-*) Gradienten durch den zweiten (*Rephasierungs-*) Gradient aufgehoben. Es entsteht kein Nettoverlust an Signalintensität des Spinechos. Dagegen können sich in Geweben mit uneingeschränkter Molekularbewegung (niedrige Zellularität) die Wassermoleküle im Zeitabstand zwischen Dephasierung und Rephasierung frei und in zufälliger Raumrichtung bewegen. Somit wird eine vollständige Rephasierung unmöglich, und es resultiert ein Verlust an T2-Signalintensität. Das quantitative Ausmaß der Diffusivität ist direkt proportional zur Signaldämpfung [37]. Die DWI ist daher eine „Signalverlust-Bildgebung“.

Die EPI-Technik erlaubt die schnelle Datenakquisition in mehreren Auslesezyklen (Multi-Shot-EPI) oder in nur einer Auslese (Single-Shot-EPI). B₀-Feldinhomogenitäten und lokale Suszeptibilitätsunterschiede führen zu typischen Artefakten, wie „ghosts“ und Bildverzerrungen, und können durch moderne Gradientensysteme, bessere Shimtechniken sowie kurze Echozugängen bei paralleler Bildgebung minimiert werden.

1.2.4 Die Stärke der Diffusionswichtung: der *b* -Wert

Die Empfindlichkeit der Sequenz für Diffusionseffekte wird durch die Gradientenamplitude, die Dauer des angewandten Gradienten und das Zeitintervall zwischen den Gradientenpaaren beeinflusst. Die Stärke der Diffusionswichtung wird durch den b-Wert beschrieben, der proportional zu den genannten drei Faktoren ist [39] und die Einheit s/mm^2 besitzt. Je höher der b-Wert, umso stärker ist der Kontrast zwischen Geweben mit unterschiedlicher Diffusivität [30].

1.2.5 Die Wahl der *b*-Werte

Zwischen dem verwendeten b-Wert und der Signalintensität in einem gegebenen Gewebsvoxel besteht ein umgekehrt proportionaler Zusammenhang. Mit steigenden b-Werten wird ein biexponentieller Signalabfall beobachtet. Für die klinische Anwendung werden mindestens ein niedriger (z.B. zwischen 0 und $100 s/mm^2$) und ein hoher (z.B. zwischen 500 und $1000 s/mm^2$) b-Wert gemessen [35].

- **$b = 0 \text{ s/mm}^2$** :
bei einem b-Wert von 0 s/mm^2 liegt ein reiner T2-Kontrast ohne Diffusionsgewichtung vor, d.h. Gewebsvoxel mit freier wie mit eingeschränkter Diffusion erscheinen signalreich [33, 35].

- **$b = 50-100 \text{ s/mm}^2$** :
es ergibt sich ein Mischbild aus Diffusions- und Perfusionseffekten. Das Signal wird durch die schnell fließende Blutströmung unterdrückt, und es resultieren sogenannte „Black-blood-Bilder“ [33, 35].

- **$b = 500-1000 \text{ s/mm}^2$** :
bei hohen b-Werten erscheinen nur noch Gewebe mit hoher Zelldichte, und damit deutlich eingeschränkter Diffusion, signalreich, so zum Beispiel Gehirn und Rückenmark, normales lymphatisches Gewebe, Gonaden und zelldichte Tumoren [33, 35].

b-Werte über 1000 s/mm^2 ergeben stark diffusionsgewichtete Aufnahmen, jedoch häufig mit schlechtem Signal-zu-Rauschverhältnis und bleiben derzeit speziellen Anwendungen vorbehalten.

Die qualitative Beurteilung der diffusionsgewichteten Sequenzen kann für die Erkennung und Charakterisierung der Läsionen verwendet werden. Mit Hilfe des b-Wertes in der Diffusionsbildgebung lassen sich solide wie auch zystische Läsionen qualitativ differenzieren: zystische Läsionen verlieren bei höheren b-Werten ($\geq 500 \text{ s/mm}^2$) an Signalintensität, während solide Läsionen weiterhin signalreich bleiben. Gelegentlich verbleiben auch zystische Befunde bei höheren b-Werten hyperintens („T2 shine through - Artefakt“). Die Differenzierung von Diffusionsrestriktion und T2-Durchscheinartefakt ist auf der Grundlage des ADC-Wertes möglich.

1.2.6 Die Quantifizierung der Diffusionswichtung: der ADC-Wert

Eine quantitatives Maß der Diffusion ist der apparent diffusion coefficient (ADC-Wert, Einheit $10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) [6], der für ein Gewebesvoxel anhand der Signalintensitäten bei unterschiedlichen b-Werten berechnet wird:

$$ADC = - 1 / (b2 - b1) \ln (S2/S1)$$

wobei $S1$ und $S2$ die Signalintensitäten beim Einsatz von zwei unterschiedlichen b-Werten, $b1$ und $b2$, darstellen [40].

Durch die Messung von mehr als zwei b-Werten kann unter Verwendung eines biexponentiellen Modells die Genauigkeit des berechneten ADC-Wertes verbessert werden [35, 37]. Moderne MRT-Scanner berechnen automatisch und voxelbasiert parametrische ADC-Karten, auf denen sich ADC-Werte mittels ROI-(region of interest-) Technik messen lassen. Der ADC wird als relativ unabhängig von der B_0 -Magnetfeldstärke und von der jeweiligen Scannerkonfiguration angesehen [37]. Regionen mit eingeschränkter Diffusion erscheinen auf ADC-Karten signalarm, während Voxel mit höher Diffusivität eine hohe Signalintensität und hohe ADC-Werte aufweisen [37].

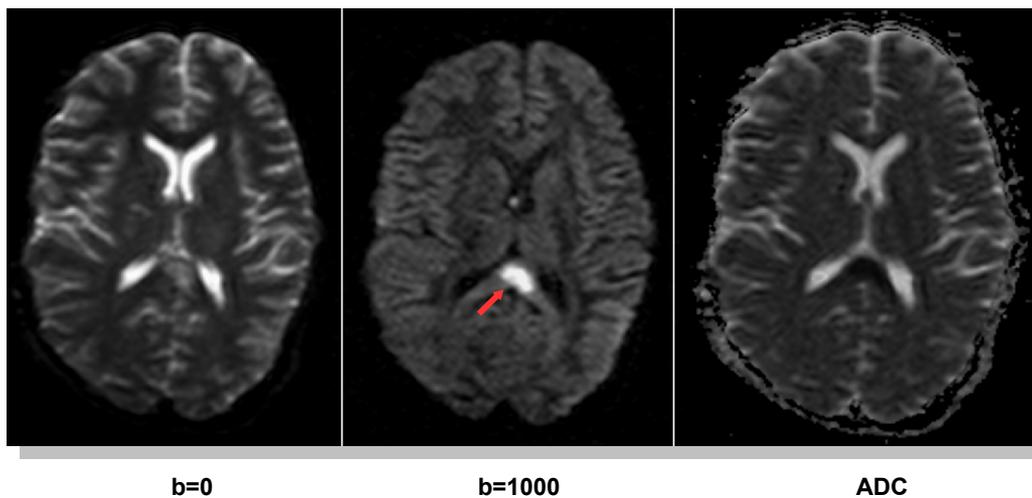


Abbildung 5: Zerebrale Diffusionsbildgebung eines 13-jährigen Jungen nach schwerem Schädelhirntrauma.

Die Diffusionswichtung mit $b=0 \text{ s/mm}^2$ (links) zeigt eine umschriebene, ödemäquivalente Signalanhebung im Splenium des Corpus callosum, annehmbar eine Scherverletzung im Rahmen des diagnostizierten diffusen axonalen Schadens (DAI). Die persistierende Signalanhebung bei hohem b -Wert ($b=1000 \text{ s/mm}^2$, Pfeil) zeigt eine fokale Diffusionsrestriktion an, die sich in der ADC-Karte (rechts) als Parenchymabschnitt mit eingeschränkter Diffusion quantifizieren lässt. Der mittlere apparent diffusion coefficient (ADC) der Läsion betrug $0,32 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$

ADC-Werte die im höheren Bereich liegen, entsprechen einer erhöhten Diffusivität, die zu einem stärkeren Signalabfall bzw. geringerer Signalintensität in den diffusionsgewichteten Messungen mit hohem b -Wert führt. Niedrige ADC-Werte entsprechen demzufolge einer eingeschränkten Diffusion mit vermindertem Signalabfall bzw. höherer Signalintensität. Generell berechnet man für benigne Läsionen höhere ADC-Werte, mit einem variablen Grad der Überlappung mit malignen Läsionen [30, 41].

1.2.7 Bildqualität der DWI-Sequenz

Ursprünglich wurden die DWI-Messungen zuerst mit stimulierten Echo- und Spin-Echo-Pulssequenzen durchgeführt. Diese Sequenzen hatten aber den Nachteil, dass sie sehr lange Messzeiten erfordern, was zu einer sehr hohen Empfindlichkeit für Bewegungsartefakte führte. Zur Verbesserung der

Bildqualität stehen heute mehrere Möglichkeiten zur Verfügung: konventionelle Spin-Echo-(SE) oder stimulierte-Echo-(STE-) Sequenzen, Fast-Spin-Echo, Gradienten-Echo, wie z.B. Steady-state-free-Precession-(SSFP-) Sequenzen, Multi-shot-EPI- und Single-shot-EPI-Sequenzen. Jede dieser Techniken hat ihre Vorteile und Grenzen [6, 37, 42].

Die aktuell klinisch eingesetzten diffusionsgewichteten SS-EPI-Sequenzen sind aufgrund einer extrem kurzen Akquisitionszeit pro Bild im Millisekundenbereich und bei Mittelung mehrerer Messungen relativ unempfindlich gegen Einflüsse von Patientenbewegungen. Damit kann die DWI auch zur Untersuchung von zwerchfellnahen, der Atem- und Herzbewegung ausgesetzten anatomischen Strukturen ohne die Notwendigkeit einer Atem- oder Pulstriggerung und ohne Atemanhaltetechnik angewandt werden. So war in einer Studie die Reproduzierbarkeit von ADC-Wertmessungen der Leber für die freigeatmete DWI sogar höher als für eine gleichartige Sequenz in Atemanhaltetechnik [43].

1.2.8 Neuroradiologische Anwendungen der DWI

Als Ergebnis einer intensiven Zusammenarbeit zwischen Denis Le Bihan und Robert Tanner wurden 1986 erste klinische Anwendungen der diffusionsgewichteten MRT-Bildgebung vorgestellt [38]. Seit Mitte der 1990er Jahre wird die diffusionsgewichtete MRT breit in der Routinediagnostik der zerebralen Ischämie eingesetzt [44]. Die veränderte Diffusivität im Infarktgebiet erlaubt frühzeitig eine Detektion und Lokalisation des ischämischen Gewebes und mittels ADC eine Quantifizierung der pathologischen Veränderungen. Auch bei anderen neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen des Gehirns, wie multipler Sklerose, Schizophrenie oder Epilepsie, konnte man Veränderungen der Diffusionseigenschaften nachweisen und somit neue Einblicke in pathophysiologische Prozesse erzielen [45, 46, 47, 48, 49].

1.2.9 Extrakranielle Anwendungen der DWI

Die meisten Studien zur extrakraniellen Diffusionsbildgebung stammen derzeit aus dem Bereich der Erwachsenenradiologie. So ist die klinische Anwendung in der Detektion und der prognostischen Beurteilung von malignen Tumoren, in der Differenzierung zwischen malignen und benignen Lymphknoten [50, 51] und in der Bildgebung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen beschrieben [52, 53, 54, 55].

Bis heute gibt es nur wenige veröffentlichte Studien über extrakranielle DWI bei pädiatrischen Patienten [51, 56, 57, 58, 59]. Es gibt immer noch einen Mangel an Daten bezüglich der Anwendung von DWI zur Detektion und Charakterisierung von Knochen- und Weichteil-Läsionen bei Kindern.

Dabei bietet sich die DWI für die schnelle kontrastmittelfreie Bildgebung bei Kindern durchaus an. Besonders interessant ist neben der Detektion von pathologischen Veränderungen auch die Möglichkeit einer quantitativen Gewebscharakterisierung anhand des ADC-Wertes [37]. Dies verspricht ein zusätzliches bildmorphologisches Kriterium für die Differenzierung von malignen und benignen Läsionen und könnte helfen, die Häufigkeit von invasiver Diagnostik zu begrenzen.

1.3 Zielsetzung und Fragestellung

Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung von tumorösen und entzündlichen muskuloskelettalen Läsionen bei pädiatrischen Patienten mit diffusionsgewichteter MRT. Es sollten die Machbarkeit und die Zuverlässigkeit der Methode in der klinischen Routinebildgebung überprüft werden. Zusätzlich untersuchten wir den Einsatz von ADC-Werten zur Differenzierung von malignen und benignen Tumoren sowie bei inflammatorischen Knochen- und Weichteilbefunden.

2. Empirische Studien

2.1 *Studie 1: Diffusionsgewichtete MR-Bildgebung bei tumorösen muskuloskelettalen Läsionen*

Inhalte dieser Studie wurden als Artikel in englischer Sprache im *World Journal of Pediatrics* veröffentlicht [60] und auf dem Jahrestreffen der Europäischen Gesellschaft für muskuloskelettale Radiologie (ESSR) 2012 in Innsbruck mit dem Vortragspreis „Tumor Prize Winner“ ausgezeichnet.

2.1.1 Patienten und Einschlusskriterien

Unsere Studienpopulation erfasste ein Kollektiv von insgesamt 44 aufeinanderfolgenden Patienten (weiblich $n = 26$; männlich $n = 18$) mit einem mittleren Lebensalter von 11 ± 6 Jahren (4 Wochen bis 19 Jahre), die innerhalb von drei Jahren im Institut für Röntgendiagnostik der Universitätsklinik Würzburg untersucht wurden.

Das Patientenkollektiv beinhaltete 10 neu diagnostizierte maligne Tumoren und 34 nicht-maligne muskuloskelettale Tumoren oder tumor-ähnliche Läsionen (*Tabelle 1*). Die Diagnose aller malignen Tumoren wurde durch chirurgische Biopsie oder Resektion mit histologischer Aufarbeitung bestätigt. Histologische Korrelate waren für 16 von 34 gutartigen Läsionen vorhanden, während bei den restlichen 18 gutartigen Läsionen keine invasiven diagnostischen Maßnahmen durchgeführt wurden, da es sich um charakteristische Bildbefunde in der multimodalen Diagnostik handelte.

TABELLE 1: Schilderung der muskuloskelettalen Läsionen in der Studiengruppe.

	Bösartiger Tumor (n = 10)		Gutartiger Tumor und Tumorähnliche Läsionen (n = 34)	
Läsion Entität	Ewing-Sarkom n = 3 Osteosarkom Desmoplastischer, klein- und rundzelliger Tumor (DSRCT) Primitives myxoides Sarkom Lokalrezidiv eines alveolären Rhabdomyosarkoms Lokalrezidiv eines Synovial-Sarkoms knöcherne Metastasierung eines Neuroblastoms Metastasierung eines Nebennierenrindenzinoms		Hämangiom n = 6 nicht-ossifizierendes Fibrom n = 5 Lymphangiom n = 4 Arteriovenöse Malformation n = 3 Osteochondrom n = 2 Epidermoid n = 2 Langerhans-Zell-Histiozytose n = 2 gutartiger Desmoid-Tumor Desmoide Fibromatose Entzündlicher Weichteiltumor Osteoid-Osteom Aneurysmatische Knochenzyste Fibröse Dysplasie Neurofibrom Schwannom Ameloblastisches Fibroodontom gutartiger myofibroblastischer Weichteiltumor	
Läsion Lokalisierung	Kopf n=1 Hals n=2	Stamm n=5 Extremitäten n=2	Kopf n=10 Hals n=5	Stamm n=1 Extremitäten n=18
Läsion Durchmesser	40 ± 21 mm		23 ± 14 mm	
ROI Größe	1.88 ± 0.89 cm ²		1.73 ± 0.94 cm ²	
Läsion ADC-Wert	0.78 ± 0.45 × 10 ⁻³ mm ² /s		1.72 ± 0.75 × 10 ⁻³ mm ² /s	

2.1.2 Material und Methoden

Die Untersuchungen wurden als klinische Routinediagnostik bei 1,5 Tesla (Magnetom Symphony n= 24 und Magnetom Avanto n= 16, Siemens) und bei 3 Tesla (Magnetom Skyra n=3 und Magnetom Trio n=1, Siemens) ausgeführt.

Zwölf Patienten im Alter von vier Wochen bis sechs Jahren wurden während der Untersuchung sediert. Zur T1- und T2-gewichteten Standardbildgebung und kontrastverstärkten Sequenzen haben wir zusätzlich eine gezielte transversale diffusionsgewichtete Sequenz (SS-DW-EPI) akquiriert. Alle diffusionsgewichteten Messungen wurden vor Kontrastmittelgabe mit b-Werten von 50 und 800 s/mm² durchgeführt. Detaillierte Informationen über die verwendeten DWI-Protokolle sind in der *Tabelle 2* aufgeführt. Wir verwendeten eine DWI-Sequenz mit großem FOV und Scanvolumen für Läsionen am Rumpf und eine zweite DWI-Sequenz mit kleinen FOV und Scanvolumen für Läsionen an Kopf/Hals und den Extremitäten sowie am Körperstamm von jungen Patienten.

Für unsere retrospektive Analyse im Rahmen der Studie verwendeten wir den kontrastverstärkten T1-gewichteten Datensatz und isotrope diffusionsgewichtete Aufnahmen bei hohem b-Wert zur Detektion, zur Messung der Signalintensität und zur Bestimmung des größten Querdurchmessers der Läsion.

Die quantitative Bestimmung des ADC_{total} 80/500 wurde in ROI-Technik auf automatisch generierten ADC-Karten durchgeführt und die minimalen, mittleren und maximalen ADC-Werte erfasst. Bei kleinen Läsionen bis 15 mm entsprach der ROI-Durchmesser dem minimalen transversalen Tumordurchmesser, während wir bei größeren Läsionen ROIs von 10 bis 20 mm Durchmesser verwendeten. Als interne Referenz wurden von uns die mittleren ADC-Werte von Hirngewebe, Liquorflüssigkeit, Bulbus oculi und Skelettmuskulatur erfasst. Die Abgrenzbarkeit der Läsionen wurde durch zwei erfahrene Untersucher im Konsensusverfahren beurteilt.

Die quantitative Analyse der Messwerte wurde durch einen qualifizierten Facharzt für Radiologie mit drei Jahren Erfahrung in extrakranieller DWI durchgeführt.

Die relative Signalintensität der Tumoren wurde aus dem Mittelwert der Signalintensität der Läsion, dividiert durch den Mittelwert der Signalintensität vom normalen umliegenden Knochenmark- oder Weichteilgewebe, berechnet.

TABELLE 2: Scan-Protokolle für die Diffusionswichtung
(*n* = untersuchte Patientenzahl).

1.5 Tesla Magnetom Symphony	large FOV n=8	TR 9000 ms, TE 126 ms, flip angle 90°, bandwidth 1056 Hz/pixel, 8 averages, epi factor 128, FOV 360, voxel size 2.8x 2.8 x 6.0 mm ³ , 40 slices, scan time 7 min 21 s
	small FOV n=16	TR 4600 ms, TE 137 ms, flip angle 90°, bandwidth 1056 Hz/pixel, 2 to 6 averages, epi factor 128, FOV 230, voxel size 1.8x 1.8 x 6.0 mm ³ , 19 slices, scan time 41 s to 2 min 55 s
1.5 Tesla Magnetom Avanto	n=16	TR 5800 ms, TE 89 ms, flip angle 90°, bandwidth 1532 Hz/pixel, 8 averages, epi factor 192, GRAPPA acceleration factor 2, FOV 360, voxel size 1.9x 1.9 x 6.0 mm ³ , 40 slices, scan time 4 min 56 s
3 Tesla Magnetom Skyra	n=3	TR 3000 ms, TE 68 ms, flip angle 90°, bandwidth 1180 Hz/pixel, 8 averages, epi factor 94, GRAPPA acceleration factor 2, FOV 150, voxel size 1.4x 1.4 x 6.0 mm ³ , 15 slices, scan time 3 min 27 s
3 Tesla Magnetom Trio	n=1	TR 5100 ms, TE 73 ms, flip angle 90°, bandwidth 1736 Hz/pixel, 5 averages, epi factor 115, GRAPPA acceleration factor 2, FOV 380, voxel size 2.5x 2 x 5.0 mm ³ , 30 slices, scan time 4 min 23 s

2.1.3 Statistische Auswertung

Die statistischen Auswertungen wurden mit der Software PASW (SPSS-Statistical Package for the Social Sciences) Statistics 18.0 für Windows durchgeführt. Normalverteilte Daten wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Für den Vergleich der Gruppen wählten wir je nach Fragestellung den t-Test für verbundene oder unverbundene Stichproben. Da für die Auswertung der relativen Signalintensitäten keine Normalverteilung angenommen werden konnte, wurde für diese Analyse der Wilcoxon-Test eingesetzt. Es handelt sich um einen nicht-parametrischen Test, dessen Testverfahren auf Rangzahlen basiert. Den statistischen Zusammenhang zwischen ADC-Wert und Tumorgröße untersuchten wir mit bivariater Korrelationsanalyse. Die Differenzierbarkeit von malignen und nicht-malignen Befunden anhand des ADC-Wertes wurde mittels ROC-Analyse untersucht. Mit einem binären, logistischen Regressionsmodell wurde die Beziehung zwischen Tumorgröße, ADC-Wert und Dignität (abhängige Variable) analysiert. Eine statistische Signifikanz wurde mit einem p-Wert von $< 0,05$ angenommen.

2.1.4 Ergebnisse

2.1.4.1 Durchführbarkeit der MR-Untersuchung

Alle 44 Patienten absolvierten die MRT-Untersuchung vollständig. Die zusätzliche Scan-Zeit für die diffusionsgewichteten Sequenzen wurde gut toleriert. Bei 6 von 17 Patienten mit Kopf-/Hals-Untersuchungen fanden sich deutliche Distorsionsartefakte in der DWI. In der T1-Wichtung, jedoch nicht in der DWI, bestanden bei einem Patienten deutliche Bewegungsartefakte. Auf den Standardsequenzen wie auch auf den Diffusionssequenzen konnten alle Läsionen identifiziert und ausgemessen werden.

2.1.4.2 ADC-Wert Quantifizierung, ROC-Kurve und Regressionsanalyse

Die Variablen mittlerer ADC und Läsionsgröße folgten einer Normalverteilung (Kolmogorov-Smirnov test $p > 0,05$). Die durchschnittliche Läsionsgröße betrug 27 ± 17 mm mit einer Spanne von 6 bis 80 mm. Im Vergleich von DWI und Standard-Sequenz wurden keine signifikanten Unterschiede in der gemessenen Läsionsgröße festgestellt (t-Test bei gepaarten Stichproben $p = 0,926$). Der durchschnittliche mittlere ADC-Wert für bösartige Läsionen betrug $0,78 \pm 0,45 \times 10^{-3}$ mm²/s (im Bereich von 0,42 bis $1,98 \times 10^{-3}$ mm²/s), der für gutartige Läsionen $1,72 \pm 0,75 \times 10^{-3}$ mm²/s (im Bereich von 0,58 bis $4,28 \times 10^{-3}$ mm²/s) ($p < 0,001$). Unter den bösartigen Läsionen zeigten die untersuchten Ewingsarkome den niedrigsten mittleren ADC-Wert mit einem Durchschnittswert von $0,55 \times 10^{-3}$ mm²/s. Die höchsten ADC-Werte wurden bei den Lymphangiomen mit einem Durchschnittswert von $3,29 \times 10^{-3}$ mm²/s gemessen. Bei den gutartigen Läsionen mit oder ohne Biopsie wurde kein signifikanter Unterschied der ADC-Werte festgestellt ($1,86 \pm 0,79$ vs. zu $1,61 \pm 0,71 \times 10^{-3}$ mm²/s, $p = 0,362$).

Bösartige Tumore waren wesentlich größer als gutartige Tumore (40 ± 21 mm vs. 23 ± 14 mm, $p < 0,001$). Die bivariate Korrelationsanalyse zeigte eine positive Korrelation zwischen der Größe der Läsion und den mittleren ADC-Wert für benigne Läsionen (Pearson $r = 0,41$, $p = 0,017$), jedoch nicht für bösartige Läsionen (Pearson $r = -0,25$, $p = 0,488$).

Im Vergleich zu der T1-gewichteten Bildgebung nach Kontrastmittelgabe zeigt sich in der DWI bei einem b-Wert von 800 eine höhere Signalintensität des Tumors gegen die niedrigere Signalintensität des umliegenden Weichteilgewebes oder Knochenmarks bei malignen Tumoren (SI DWI 8,9 im Vergleich zu SI post-KM 2,4, Wilcoxon-Test $p = 0,002$), aber nicht bei gutartigen Läsionen (SI DWI 5,9 im Vergleich zu SI post-KM 4,2, Wilcoxon-Test $p = 0,168$).

Die ROC-Analyse der mittleren ADC-Werte von bösartigen und gutartigen Läsionen ergab einen optimalen Grenzwert (*cut-off Wert*) von $\leq 1.03 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ für Malignität mit einem AUC-Wert von 0,89 (nicht-parametrische Annahme, Standardfehler 0,074, $p < 0,001$). Auf dieser Grundlage ergibt sich für unsere Studiengruppe eine Sensitivität von 90% und eine Spezifität von 91%.

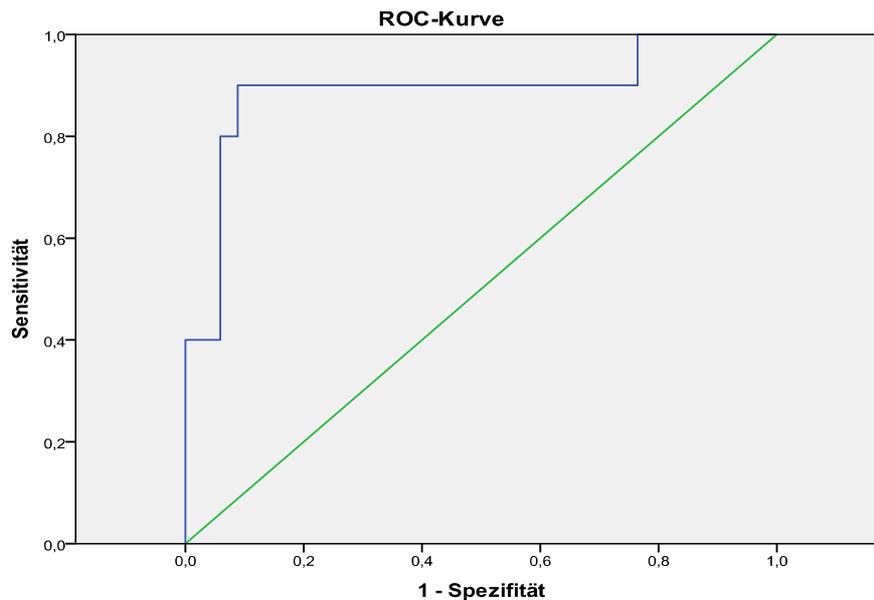


Abbildung 6: ROC-Kurve der mittleren ADC-Werte von bösartigen und gutartigen Läsionen.

Es ergibt sich für unsere Studiengruppe, eine Sensitivität von 90% und eine Spezifität von 91%. Anmerkung: die Spezifität und Sensitivität sind hier nicht in % sondern, wie bei ROC-Kurven üblich, von 0 bis 1 angegeben.

Die Differenzierung zwischen bösartigen oder benignen Läsionen unter Verwendung von minimalen oder maximalen ADC-Werten führte zu keinem signifikanten diagnostischen Zugewinn.

Im logistischen Regressionsmodell mit der Tumordignität als abhängiger Variable, zeigten die signifikanten Variablen, der mittlere ADC-Wert und die Tumorgröße, 62% der Varianz (Nagelkerke R Quadrat 0,62, korrekte Klassifikation 91%, Modell $p < 0,001$).

Unter den bösartigen Tumoren gab es in der Studie nur eine falsch klassifizierte Läsion, ein primitives myxoides Sarkom bei einem zwei Monate alten Mädchen. Bei der Läsion wurde initial ein mittlerer ADC-Wert von $1,98 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ gemessen. Unter den drei falsch klassifizierten gutartigen Läsionen mit einem mittleren ADC unterhalb des cut-off-Wertes, ließen sich zwei kleine intraossäre Epidermoidtumoren des Schädels beobachten, mit einem ADC-Wert von $0,58$ und $0,61 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Ein nicht-ossifizierendes Fibrom (NOF) mit 13 mm Durchmesser, sowie mit ausgedehnten Sklerosierungen und einer kleinen kontrastaufnehmenden Weichteilgewebekomponente zeigte gleichfalls einen niedrigen ADC-Wert von $0,89 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Bei diesen drei Patienten wurde keine Biopsie durchgeführt, da die Zusammenschau der Klinik und der Bildbefunde die Diagnose einer gutartigen Läsion erlaubte.

Im Rahmen unserer Studie wurden mittlere ADC-Werte von repräsentativen anatomischen Strukturen als interne Referenzwerte bestimmt. Diese betragen $0,79 \pm 0,08 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ für pontines Hirngewebe (Avanto n = 6, Symphony n = 10), $2,85 \pm 0,09 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ für den Bulbus oculi (Avanto n = 5, Symphony n = 10), $1,17 \pm 0,12 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ für Skelettmuskulatur (Skyra n = 3, Trio n = 1, Avanto n = 11, Symphony n = 3) und $3,31 \pm 0,48 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ für cerebrospinalen Liquor (Skyra n = 1, Avanto n = 5, Symphony n = 16). Der Vergleich der Werte zwischen den 1,5 Tesla Scannern Magnetom Avanto und Symphony zeigte keinen signifikanten statistischen Unterschied. Zur Beurteilung der Intrarater-Reabilität wurden durch denselben Beobachter 15 Patienten aus unserer Kohorte per Zufall ausgewählt und eine zweite verblindete Messung der Daten vorgenommen. Für die unterschiedlichen Tumordurchmesser in der DWI-Sequenz und der T1-gewichteten Aufnahme und für den mittleren ADC-Wert wurden jeweils Variationskoeffizienten 8,6%, 10,9% und 8,1%, berechnet.

2.1.5 Diskussion

Unsere Studie analysiert erstmals den Einsatz der diffusionsgewichteten MRT zur Dignitätsabschätzung bei pädiatrischen Knochen- und Weichteiltumoren. Unsere Studiendaten belegen eine hohe diagnostische Genauigkeit der DWI auf der Grundlage des mittleren ADC-Wertes.

Die im klinischen Alltag diagnostizierten muskuloskelettalen Veränderungen bei pädiatrischen Patienten umfassen eine Vielfalt von Läsionen. Die meisten davon sind gutartig. Viele dieser Läsionen werden durch die klinische Untersuchung oder als Zufallsbefunde entdeckt. Seltene hochmaligne Knochen- und Weichteiltumore bilden den anderen Anteil des biologischen Spektrums. Die klinische Symptomatik, der Verlauf, das Alter des Patienten und das Geschlecht ergeben oft erste Hinweise zur Dignität der Läsionen. Außerdem zeigen bestimmte Tumorentitäten typische Bildgebungsbefunde. Häufig bietet jedoch die bioptische Sicherung die einzige Möglichkeit zur sicheren Diagnosestellung. Die diagnostische Bildgebung soll helfen, den Anteil der Patienten mit benignen Erkrankungen zu begrenzen, die invasiven diagnostischen Maßnahmen zugeführt werden.

Bei der Beurteilung aller Läsionen ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Tumorgröße, gemessen in den DWI- und den T1-gewichteten Aufnahmen. Der Einsatz der diffusionsgewichteten MRT zur Gewebedifferenzierung zeigte vielversprechende Ergebnisse bei Erwachsenen mit muskuloskelettalen Läsionen, jedoch auch bei pädiatrischen Kohorten, bei denen bis heute jedoch nur wenige Daten zur Verfügung stehen [61]. Eine gezielte regionale DWI-Sequenz für die Charakterisierung der Läsion erfordert nur wenig zusätzliche Scanzeit, was die Sequenz für die Untersuchung pädiatrischer Patienten besonders attraktiv macht.

Die ROC-Analyse der gemessenen mittleren ADC-Werte unsere Studie, ergab einen cut-off-Wert von $\leq 1,03 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Dieser Wert, liegt im Bereich von Ergebnissen früherer Studien zu Kopf-Hals Tumoren [62] und bösartigen Knochentumoren [63, 64].

Die Diffusionswichtung erscheint uns damit als wichtiges neues Hilfsmittel in der radiologischen Primärdiagnostik zur Detektion und Dignitätsabschätzung kinderlicher muskuloskelettaler Tumoren.

2.1.5.1 Falsch-negativ klassifizierte Befunde

Als einziger falsch-negativer maligner Befund in unserer Studiengruppe beobachteten wir ein zervikal gelegenes, primitives myxoides Sarkom. In der initialen MRT-Untersuchung wurde der Tumor zunächst als vaskuläre Läsion betrachtet, aufgrund der deutlichen Hyperintensität in T2w, der starken KM-Aufnahme und den hohen ADC-Werten ($\sim 2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$).

Hohe ADC-Werte bei myxoiden bösartigen Tumoren wurden für muzinöse Karzinome der Brust in der MR-Mammographie [65] und für maligne und benigne myxoide Weichteiltumoren [66, 67] in anderen Studien nachgewiesen. Nach histologischer Sicherung kam es im weiteren Verlauf bei unserer Patientin unter einer VAC-Chemotherapie zu einem erheblichen Tumorprogress mit Verdopplung des Tumordurchmesser und gleichzeitigem Abfall des mittleren ADC-Wertes von 1.98 auf $1.60 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Unter chirurgischer Tumorreduktion blieb der ADC-Wert weitgehend unverändert, während mittels Bestrahlung eine partielle Remission des Tumors mit einer Erhöhung des mittleren ADC-Wertes bis $2,0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ im Rest-Tumorgewebe erreicht wurde.

2.1.5.2 Falsch-positiv klassifizierte Befunde

Als falsch-positive Ergebnisse im Rahmen der Studie wurden zwei intraossäre Epidermoidtumore des Schädels diagnostiziert, die sehr niedrige ADC-Werte aufwiesen ($0,58$ und $0,61 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$). Auch bei intrakraniellen Epidermoidtumoren ist die stark eingeschränkte Diffusion ein charakteristischer Befund [68].

Als dritten falsch-positiven Befund verzeichneten wir ein nicht-ossifizierendes Fibrom mit einem Gesamtdurchmesser von 13 mm und einem ADC-Wert von $\leq 1,0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Das Fibrom zeigte ausgeprägte sklerotische Veränderungen und einen kleinen signalgebenden Weichteilanteil. Die beobachtete signifikant positive Korrelation zwischen den ADC-Werten und Größe bei gutartigen Läsionen legt nahe, dass es durch Partialvolumeneffekte zu falsch-niedrigen ADC-Messungen in Zielläsionen kommen kann, wenn die Läsion klein im Vergleich zur räumlichen Auflösung der DWI ist. Daher müssen ADC-Werte, die bei kleinen Tumoren gemessen wurden, mit Vorsicht interpretiert werden. Prinzipiell sollte eine Abschätzung zur Tumordignität ohnehin nicht auf einem einzigen Bildgebungsparameter basieren.

2.1.5.3 Untersuchungsprotokoll und Geräteabhängigkeit der ADC-Messungen

Die Patienten wurden mit unterschiedlichen MR-Scannersystemen bei zwei verschiedenen Feldstärken untersucht. Allerdings wurden über 60% aller Untersuchungen auf einem $1,5 \text{ Tesla}$ Symphony Magnetom durchgeführt. Daher sollten unsere Untersuchungsergebnisse am ehesten mit diesem Gerät reproduzierbar sein. Die Untersuchungsprotokolle der verschiedenen Scanner wurden möglichst vergleichbar konzipiert.

Die Messungen unserer ADC-Referenzwerte von Hirngewebe, Liquorflüssigkeit, Bulbus oculi und Skelettmuskulatur zeigten zwischen den $1,5 \text{ Tesla}$ Scanner-Systemen keine signifikanten Unterschiede.

Für einen statistischen Vergleich mit Untersuchungen bei 3 Tesla lagen nicht genug Datensätze vor. Erfahrungsgemäß bewegen sich die ADC-Werte bei 3 Tesla jedoch durchaus im Bereich der 1,5 Tesla Scanner.

Nach unserer Erfahrung resultiert die Varianz in den ADC-Werten eher aus subjektiven Faktoren, wie zum Beispiel der Platzierung der ROI. Die Analyse unserer Referenzwerte zeigt, dass im allgemeinen ADC-Messungen unterschiedlicher Scanner-Systeme des gleichen Herstellers gut untereinander vergleichbar sind. In DWI-Studien empfehlen wir die Angabe von ADC-Werten für Referenzgewebe, um den Vergleich zwischen verschiedenen Studien zu erleichtern.

Wir führten alle DWI-Messungen in transversaler Schichtorientierung durch, obwohl bei einigen Patienten die coronare oder sagittale Schichtführung aus diagnostischer Sicht angemessener gewesen wäre. Nach unserer Erfahrung, sind SS-EPI DWI-Scans mit dem Magnetom Symphony Scanner nur auf transversalen Schnitten mit ausreichender diagnostischer Qualität durchzuführen. Coronare, sagittale oder gewinkelte Akquisitionen leiden häufig unter starken Bildverzerrungen und führen zu nicht diagnostischen Messungen. Um eine einheitlichere und besser vergleichbare Anwendung der Bilddaten zu gewährleisten, führten wir innerhalb der Studie die DWI ausschließlich in transversaler Schichtorientierung durch.

Die relativ geringe räumliche Auflösung der DWI-Sequenzen im Vergleich zu den Standardsequenzen in unserer Studie stellt einen Kompromiss dar, um ein ausreichendes Signal innerhalb einer angemessenen Scanzeit zu erhalten. Die Mehrheit der untersuchten muskuloskelettalen Läsionen wiesen einen großen Durchmesser im Vergleich zur räumlichen Auflösung auf, sodass die verwendeten Scan-Parameter zur Detektion wie zur ADC-Messung der untersuchten Läsionen ausreichend sein sollte. Die quantitative Analyse von kleinen Läsionen auf ADC-Karten kann jedoch durch Partialvolumeneffekte mit einer Tendenz zu niedrigeren ADC-Werten beeinflusst worden sein.

Mit der Analyse der relativen Signalintensität der Läsion im Vergleich zum umgebenden Gewebe versuchten wir, ein objektives Kriterium für die Erkenn- und Abgrenzbarkeit des Tumorbefundes innerhalb seiner Umgebung zu erheben.

Die MRT hat sich zur Standarduntersuchung für die Differentialdiagnose von Knochenmarkläsionen entwickelt. Knochenmarkläsionen lassen sich häufig auf nativen T1-gewichteten Sequenzen am besten lokalisieren, während dies für Weichteiltumoren nur eingeschränkt zutrifft. Zur besseren Vergleichbarkeit wählten wir als einheitlichen Referenzstandard für intra- und für extraossäre Tumoren die kontrastverstärkten T1-gewichteten Aufnahmen, obwohl im Einzelfall eine höhere relative Signalintensität in einer anderen Standardsequenz, z. B. in der T2w TIRM, vorgelegen haben.

Die diffusionsgewichtete MRT-Sequenz, ist durch Anwendung von Echo-Planar-Imaging (EPI-)Techniken anfällig für Distorsionsartefakte, die erfahrungsgemäß am häufigsten im Kopf-/Halsbereich beobachtet werden [62]. Solche Artefakte konnten auch bei etwa einem Drittel unserer Patienten im Halsbereich beobachtet werden, ohne dass die diagnostische Bildqualität eingeschränkt gewesen wäre. Andererseits sind die diffusionsgewichteten EPI-Messungen gegenüber Bewegungsartefakten unempfindlich, sodass Untersuchungen am Körperstamm in freier Atmung durchgeführt werden können.

In Bezug auf die Signalintensität zeigte die DWI bei malignen Tumoren im Vergleich zu der T1-gewichteten Sequenz eine bessere relative Signalintensität, während keine signifikanten Unterschiede für gutartige Läsionen nachzuweisen waren. Aus diesem Grund kann die DWI-Sequenz mit hohen b-Werten insbesondere bei der Detektion von malignen Tumoren hilfreich sein.

Unsere Schlussfolgerung ist, dass der ADC-Wert den entscheidenden Hinweis auf die Dignität einer Läsion liefern kann und somit die diagnostische Aussage der MRT sicherer macht. Klinische Angaben, moderne Schnittbildverfahren (z.B. MRT) und die zusätzlichen DWI-Sequenzen, ermöglichen gemeinsam, eine umfassende Diagnostik und eine höhere Sicherheit und sind in der Zusammenschau am aussagekräftigsten.

Für die Zukunft sind nicht nur weitere Studien bedeutsam, die ein geeignetes, klinisch relevantes Patientengut untersuchen, sondern auch die Optimierung der DWI-Technik, so dass die Akzeptanz dieses Verfahrens in Klinik und Praxis erhöht werden kann.

2.2 Studie 2 : Diffusionsgewichtete MR-Bildgebung bei Knochenmarködem, Weichteilödem und Synovitis

Inhalte dieser Studie wurden als Artikel in englischer Sprache in der Zeitschrift *Pediatric Rheumatology* veröffentlicht [74].

2.2.1 Patienten und Methoden

Die Studienpopulation umfasste 52 konsekutive pädiatrische Patienten, darunter 23 Mädchen und 29 Jungen mit einem Durchschnittsalter von 11 ± 5 Jahren und einem medianen Lebensalter von 13 Jahren in einem Bereich von 12 Monaten bis 21 Jahren (*Tabelle 3*). Das Vorliegen einer Tumorerkrankung war in allen Fällen durch Anamnese, klinischen und laborchemischen Befund, durch Bildgebungsbefunde, Biopsie und/oder Follow-up Untersuchungen vor Einschluss in die Studie ausgeschlossen. Bei 13 Patienten mit chronischer, nicht-bakterieller Osteomyelitis (CNO) wurde die Untersuchung als Ganzkörper-MRT durchgeführt. Die übrigen Patienten wurden mit gezielten, regionalen MRT-Untersuchungen untersucht. Eine Sedierung war bei fünf Patienten im Alter zwischen 1 bis 6 Jahren erforderlich.

Unter den 52 Patienten unserer Studie identifizierten wir retrospektiv 31 Fälle von Knochenmarködem, 20 Fälle mit Weichteilödem und 15 Gelenke mit Synovialitis. In jeder diagnostischen Kategorie wurde pro Patient bei oligo- oder multifokalen Befunden jeweils nur eine Läsion für die Auswertung berücksichtigt.

TABELLE 3: Aufteilung und Ätiologie von Knochenmark- und Weichteilödemen bei 41 Patienten.

	Knochenmarködem	Weichteilödem
Anzahl der Läsionen	31	20
Lokalisierung		
Kopf/Hals	0	3
Arm	0	1
Wirbelsäule	1	2
Becken	5	2
Oberschenkel	5	3
Unterschenkel	13	8
Fuß	7	1
Entzündlich	14	6
Infektiös	6	5
Nicht-Infektiös	8	1
Nicht-Entzündlich	17	14
Verletzung	15	7
Post-Operativ	1	6
Sonstige	1	1

Alle MRT-Untersuchungen wurden im Rahmen der klinischen Routinediagnostik durchgeführt. Aufklärung und Einverständnis der Eltern und gegebenenfalls des Patienten wurden schriftlich dokumentiert.

Zum Standard-Untersuchungsprotokoll zählten coronare T2-gewichtete TIRM-Sequenzen, native T1-gewichtete TSE-Sequenzen und kontrastverstärkte

T1-gewichtete TSE-Sequenzen mit Fettsättigung. Typische Scan-Parameter am 1,5 Tesla Magnetom Symphony waren bei den T2w TIRM-Sequenzen TR 7350 ms, TE 75 ms, TI 120 ms, Flipwinkel 180°, FOV 380 mm, Schichtdicke 4 mm, räumliche Auflösung in-plane 0,94 mm × 0,94 mm und bei den T1 gewichteten TSE-Sequenzen TR 795 ms, TE 11 ms, Flipwinkel 160°, Sichtfeld 380 mm, Schichtdicke 4 mm, räumliche Auflösung in-plane 1,07 mm × 1,07 mm.

Daneben wurden gegebenenfalls weitere diagnostisch notwendige Sequenzen in zusätzlichen Schichtorientierungen gemessen. Für die Ganzkörper-Standard-MRT-Aufnahmen der dreizehn Patienten verwendeten wir Mehrkanal-phased array-Körperspulen in Kombination mit Kopfspulen für Schädel und Füße. Bei Patienten mit lokalem Scanvolumen wurden je nach Untersuchung dedizierte MRT-Spulensysteme (Kopf-, Knie-, Wirbelsäulespulen etc.) oder Flex-Spulen verwendet. Als i.v. Kontrastmittel wurden je nach Patientenalter Dotarem oder Magnograf in einfacher Standarddosierung verwendet.

In den Standardsequenzen auffällige Herdbefunde wurden mit einer transversalen DWI-Sequenz bei 1,5 Tesla ($n = 50$, Magnetom Avanto und Magnetom Symphony, Siemens Medical, Erlangen, Deutschland) und bei 3 Tesla ($n = 2$, Magnetom Skyra, Siemens Medical, Erlangen, Deutschland) untersucht. Als typische Scan-Parameter für die DWI bei 1,5 Tesla wurden TR 4600 ms, TE 137 ms, Flipwinkel 90 °, Fettsättigung, b-Werte von 0 - 50 s²/mm und 800 - 1000 s²/mm, Bandbreite 976 Hz / Pixel, Echoabstand 1,17 ms, Epi-Faktor 128 und Schichtdicke 6 mm mit einer Scan-Zeit 41s (2 averages) bis 2 min 50s (6 averages) verwendet. Zusätzliche regionale DWI-Sequenzen mit coronarer oder sagittaler Schichtorientierung wurden bei acht Patienten erstellt, um die Durchführbarkeit von nicht-transversalen DWI-Akquisitionen zu überprüfen.

Isotrope diffusionsgewichtete Bilder bei niedrigen und hohen b-Werten wurden für die Detektion der Läsionen verwendet. Die quantitative Auswertung der Läsionen erfolgte mittels ADC-Karten, die automatisch von der Scanner-Software erzeugt wurden. Der durchschnittliche ADC_{total} wurde durch ROI-Technik an der Syngo Plaza Workstations (Siemens Medical, Erlangen,

Deutschland) gemessen. Die Größe der kreisförmigen ROIs entsprach dem kleinsten transversalen Läsionsdurchmesser in kleinen Herdbefunden <10 mm und betrug für größere Läsionen 10 bis 15 mm Durchmesser. Die mittlere ROI-Fläche und deren Standardabweichung betrugen $1,1 \pm 0,5 \text{ cm}^2$ für Knochenmarkläsionen, $0,9 \pm 0,5 \text{ cm}^2$ für Weichteil-Läsionen und $5,2 \pm 2,9 \text{ mm}^2$ für Synovitis.

Die Detektion der Läsionen erfolgte durch zwei erfahrene Radiologen im Konsensus. Die quantitativen Messungen wurden durch einen Radiologen mit 4 Jahren Erfahrung in extrakranieller, diffusionsgewichteter MRT ohne Kenntnis von anamnestischen Angaben durchgeführt. Zur Messung der relativen Signalintensität bestimmten wir die Signalintensität der Knochen- und Weichteilläsionen im Vergleich zu benachbarten, unauffälligen Knochen- und Weichteilstrukturen. Das synoviale Signal wurde mit dem Signal des normalen Knochenmarks und, falls vorhanden, des Gelenkergusses verglichen.

Die relative Signalintensität (SI) wurde berechnet als:

$$SI = SI_{\text{pathologisch}} / SI_{\text{normal}}$$

Die kommerziell erhältliche Software 3D Fusion (Version A30, Siemens Medical, Erlangen, Deutschland) wurde für die semi-automatische Bildfusion von Standard-Sequenzen mit DWI-Aufnahmen verwendet.

2.2.2 Statistische Auswertung

Die statistischen Auswertungen wurden alle unter Anwendung der Software PASW (SPSS-Statistical Package for the Social Sciences) Statistics 18.0 für Windows durchgeführt.

Normalverteilte Daten wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt. Für den Vergleich der Gruppen verwendeten wir den t-Test für unabhängige Stichproben von Variablen, die einer Normalverteilung folgten, und den Wilcoxon-Mann-Whitney-Test für Variablen, die von der Normalverteilung abwichen. Durch Kendall's Konkordanzanalyse wurde die Übereinstimmung zwischen den Gruppen verglichen und der Kendall's Konkordanzkoeffizient W für mehr als zwei Gruppen berechnet. Für die Analyse der Größenunterschiede von Läsionen auf DWI- und T1-gewichteten Sequenzen testeten wir die Größendifferenz mit dem one sample t-Test und dem Testwert „0“. Alle Tests wurden zweiseitig auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ durchgeführt.

2.2.3 Ergebnisse

2.2.3.1 Ausführbarkeit der MR-Untersuchung

Alle 52 MRT-Untersuchungen wurden vollständig durchgeführt und zeigten eine insgesamt gute diagnostische Bildqualität. Die Standard-MRT-Sequenzen zeigten bei 41 Patienten Knochen- und/oder Weichteilödeme (*Tabelle 3*). Bei 4 von diesen Patienten wurde gleichzeitig eine Synovialitis diagnostiziert, während bei weiteren 11 Patienten nur eine Synovialitis ohne knöcherne Läsionen oder pathologische Weichteilveränderungen bestand. Bei zwei Untersuchungen zeigten sich in der kontrastverstärkten T1-gewichteten Sequenz moderate Bewegungsartefakte. Bei einem Patienten konnte ein an den pedalen Digiti lokalisiertes Knochenmarködem in der DWI aufgrund von Distorsionsartefakten nicht lokalisiert werden. Bei einem weiteren Patienten mit karpaler Synovialitis in der kontrastverstärkten T1-Sequenz waren keine entsprechenden Signalveränderungen in der DWI abgrenzbar.

2.2.3.2 Patienten mit Knochenmarködem

In der Patientengruppe mit entzündlichen Knochenmarködemen wurden bakterielle Osteomyelitiden (n=6), nicht-bakterielle Osteomyelitiden bei Patienten mit CNO / CRMO (n=6) und Enthesitiden unbekannter Ätiologie (n=2) beobachtet. Nicht-entzündliche Knochenmarködeme bestanden posttraumatisch (n=15), postoperativ nach Knochenbiopsie (n=1) und bei einem Patienten mit Camurati-Engelmann-Syndrom.

Die Läsiongrößen bewegten sich im Bereich von 6 mm bis 67 mm auf Standard-MRT-Aufnahmen und von 8 mm bis 71 mm auf DWI-Sequenzen (mittlerer Durchmesser 27 mm vs. 24 mm, $p < 0,05$).

Die durchschnittliche Signalintensität der Ödemzonen im Vergleich zum normalen Knochenmarksignal betrug $5,8 \pm 3,5$ für die DWI bei hohen b-Werten, $5,6 \pm 5,9$ für die T2-gewichtete TIRM-Sequenz und $3,6 \pm 1,9$ für die kontrastverstärkte, fettgesättigte T1-gewichtete Sequenz (Kendall-W-Test $p = 0,304$).

Der mittlere ADC-Wert für Knochenmarködeme betrug $1,60 \pm 0,14 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (Minimum ... Maximum $1,38 \dots 1,99 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede für die ADC-Werte entzündlicher und nicht-entzündlicher Knochenmarködeme.

2.2.3.3 Patienten mit Weichteilödem

Entzündliches Weichteilödem wurde in der Umgebung von Weichteilabszessen oder Gelenkempyemen (n=5) und angrenzend an einen Enthesitisherd (n=1) diagnostiziert. Nicht-entzündliches Weichteilödem bestand nach äußerem Trauma (n=7) oder iatrogen post-operativ (n=6). Bei einem Patienten zeigte sich ein Weichteilödem im Zusammenhang mit einem ausgedehnten Lymphödem der unteren Extremität.

Die Größe der ödematösen Herdefunde lag in einem Bereich von 4 mm bis 45 mm auf Standard-MRT-Aufnahmen und von 4 mm bis 46 mm auf DWI-Sequenzen bei einem mittleren Durchmesser von 21 mm in beiden Sequenzen. Die durchschnittliche Signalintensität der Weichteilläsionen im Vergleich zum normalen Weichteilgewebe lag bei $4,4 \pm 2,0$ für die DWI bei hohen b-Werten, bei $4,6 \pm 2,5$ für die T2-gewichteten TIRM-Sequenz und $2,3 \pm 0,9$ für die kontrastverstärkte, fettgesättigte T1-gewichtete Sequenz (Kendall-W-Test $p < 0,001$). Der mittlere ADC-Wert betrug $1,72 \pm 0,31 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ innerhalb eines Bereichs von $1,43$ bis $2,56 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

2.2.3.4 Patienten mit Synovialitis

Fünfzehn Patienten zeigten eine Synovialverdickung und eine vermehrte synoviale Kontrastmittelaufnahme. Die Synovitis wurde auf Standard-MRT-Aufnahmen im Schultergelenk (n=1), an Ellenbogen (n=1), Carpus (n=1), Hüfte (n=1), Knie (n=7), Sprunggelenk (n=3) und als Tendovaginitis des M. flexor hallucis longus und des M. tibialis posterior beobachtet (n=1). Ein Patient mit diskreter carpaler Synovialitis wies keine vom Hintergrundsignal sicher zu differenzierenden Signalveränderungen der Synovia in der DWI auf. Bei den übrigen Patienten lag die Dicke der entzündlich veränderten Synovia zwischen 2 und 3 mm (n=13) und bei einem Patienten mit Omarthritis und deutlichen synovialen Proliferationen bei 5 mm.

Bei den 5 Patienten mit Synovialitis, jedoch ohne Gelenkerguss, konnten wir in der DWI bei hohen b-Werten eine Signalanhebung nachweisen, die mit der Synovialverdickung und der vermehrten synovialen KM-Aufnahme korrelierte. Bei 7 von 9 Patienten mit Synovialitis und Gelenkerguss zeigte sich eine synoviale Diffusionsrestriktion, die bei hohen b-Werten vom benachbarten Gelenkerguss differenzierbar war. Bei zwei Patienten war diese Differenzierung nicht sicher möglich. Insgesamt ließen sich damit in der DWI bei 12 von 15 Patienten synoviale Signalveränderungen in Korrelation zur Synovialitis in der Standardbildgebung nachweisen.

Die durchschnittliche Signalintensität der entzündeten Synovia im Vergleich zum normalen Knochenmarksignal betrug $9,4 \pm 6,3$ für DWI-Sequenz bei hohen b-Werten und $4,9 \pm 1,7$ für kontrastverstärkte, fettgesättigte T1-gewichtete Sequenzen (t-Test bei unabhängige Stichproben, $p = 0,038$).

Die relative Signalintensität der entzündeten Synovia im Vergleich zum Gelenkerguss lag bei 1,6 für DWI bei hohen b-Werten und 5,4 für die kontrastverstärkten, fettgesättigten T1-gewichtete Sequenzen (t-Test bei unabhängige Stichproben, $p = 0,008$).

Die Messung der mittleren ADC-Werte im Bereich der entzündlich veränderten Synovia ergab einen Durchschnittswert von $2,12 \pm 0,45 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Der Wertebereich erstreckte sich von $1,36 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ bei einem Patienten mit tuberkulöser Coxarthrititis bis zu $2,46 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ bei einem Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis. Der mittlere ADC-Wert für Gelenkerguss betrug $2,77 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ bei Einzelmessungen zwischen $1,35$ und $3,18 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

Alle 8 Untersuchungen, bei denen zusätzlich sagittale und coronare DWI-Scan-Sequenzen aufgenommen wurden, wiesen deutliche Bildverzerrungen auf, die die diagnostische Bildqualität bei 5 Patienten schwer beeinträchtigten.

2.2.4 Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit wurde erstmals die Darstellung von Knochenmark- und Weichteilödemen unterschiedlicher Ätiologie mittels diffusionsgewichteter MRT in einem pädiatrischen Patientenkollektiv systematisch untersucht.

Unsere Daten zeigen, dass sich nicht nur tumoröse muskuloskelettale Herdbefunde, sondern auch inflammatorische und posttraumatische Ödemmanifestationen in der Diffusionswichtung detektieren lassen.

Die Analyse der relativen Signalintensität ergab für die DWI und die T2 TIRM-Sequenz ein vergleichbares Signal der Herdbefunde im Vergleich zu den

umgebenden anatomischen Strukturen. Weichteilläsionen waren in der DWI signifikant signalreicher als in der kontrastverstärkten T1-Wichtung. Charakteristisch für die diffusionsgewichtete Bildgebung ist eine starke Unterdrückung des anatomischen Hintergrundes, wodurch pathologische Befunde leichter erkennbar sind. Daneben erlaubt die Quantifizierung der Diffusivität mittels ADC weitergehende Rückschlüsse zur Entität und Dignität des zugrundeliegenden Herdbefundes [69].

Die gemessenen ADC-Werte unseres Patientenkollektivs bewegten sich relativ stereotyp um einen Mittelwert von $1,6 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ und stimmten damit gut mit Daten aus früheren Untersuchungen zur muskuloskelettalen DWI von Chan et al. (durchschnittliche mittlere ADC-Wert für gutartige Läsionen $1,94 \pm 0,35 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) und Herneth et al. (durchschnittliche mittlere ADC-Wert für gutartige Läsionen $1,61 \pm 0,37 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) überein [70, 71].

Der Wertebereich der ödematösen Herdbefunde diesen Studien zeigt darüber hinaus kaum Überschneidungen mit den ADC-Werten von malignen, muskuloskelettalen Tumoren aus Studie 1 (5.1.). Frühere DWI-Studien, die tumorbedingte, pathologische Wirbelkörperfrakturen von osteoporotischen Sinterungsfrakturen zu unterscheiden suchten, erbrachten ähnliche Ergebnisse [71, 72, 73].

Die in Standardsequenzen gerade bei pädiatrischen Patienten oftmals schwierige Differenzierung von Tumor und Inflammation, z.B. zwischen Ewingsarkom und Osteomyelitis, könnte auf Grundlage der DWI in Zukunft mit größerer diagnostischer Sicherheit möglich sein. Zukünftige prospektive Studien sollten sich dieser Fragestellung annehmen.

Das Potential der diffusionsgewichteten MRT zur nativen Bildgebung der Synovialitis wurde erstmals von uns im Rahmen dieser Studie beschrieben [74]. Die synoviale Inflammation und Proliferation spielen eine Schlüsselrolle in der Pathophysiologie der Arthritis und in der Entstehung sekundärarthrotischer Gelenkdestruktionen.

Da sich synoviale Pathologien der klassischen röntgenologischen Arthritisdiagnostik weitgehend entziehen, sind in den letzten Jahren zunehmend sonographische [75] und MR-tomographische Untersuchungstechniken [76, 77] in der Arthritisbildgebung eingesetzt und systematisch evaluiert worden.

Die kontrastmittelgestützte, T1-gewichtete Bildgebung der Synovialitis wird als Referenzmodalität für die Synovialitisbildgebung empfohlen [77] und soll in Zukunft auch in klinischen Interventionsstudien zunehmend zum Einsatz kommen [78]. Überlegungen zur Kosteneffizienz und zur Patientensicherheit bei i.v. Kontrastmittelgaben haben jedoch auch zur Suche nach alternativen Bildgebungstechniken geführt. Native MRT-Standardsequenzen besitzen für Bildgebung der Synovialitis keinen gesicherten Stellenwert.

Mit ASL- (arterial spin labelling-) Techniken lässt sich die synoviale Hyperperfusion als funktioneller Synovialitismarker quantifizieren [79], jedoch bei eingeschränkter räumlicher Auflösung und anatomischer Information.

Auf dem Gebiet der diffusionsgewichteten MR-Techniken ist bisher lediglich eine Arbeit von Agarwal et al. über synoviale Bildgebung bei erwachsenen Arthritis-Patienten mit diffusion tensor imaging (DTI) publiziert [80]. In dieser Studie wurden die gemessene Diffusivität mit Entzündungsmarkern aus dem Gelenkerguss korreliert und die Darstellbarkeit von Therapieeffekten anhand von Veränderungen in der synovialen Diffusivität bei follow-up Untersuchungen demonstriert. Ähnlich wie die DWI basiert die Diffusions-Tensor-Bildgebung auf der Darstellung von Diffusionseffekten, bietet jedoch vor allem Informationen über die räumliche Orientierung von Gewebestrukturen. Für DTI-Messungen sind mindestens sechs Messungen von diffusionsgewichteten Bildern mit unterschiedlichen Gradientenrichtungen und entsprechend langen Scanzeiten notwendig [81].

In unserer Studie konnten wir ohne spezielle hardware oder software und bei kurzen Scanzeiten bei der Mehrzahl der Patienten mit Synovialitis in der DWI Signalanhebungen aufzeigen, die mit der synovialen Kontrastmittelaufnahme in der T1-Wichtung korrelierten. Die kürzeste Untersuchungszeit betrug lediglich 41 s für die DWI-Sequenz mit 2 Mittelungen (averages).

Die Quantifizierung der relativen Signalintensitäten belegt für die DWI ein der T1-Wichtung vergleichbar hohes Signal der entzündlich veränderten Synovia bei hohen b-Werten, gemessen im Knochenmark als Referenzstruktur. Die Abgrenzbarkeit zwischen Synovia und Gelenkerguss ist mit der verwendeten Sequenztechnik mit der DWI jedoch deutlich schwieriger als im Kontrastmittelbild.

Die gemessenen synovialen ADC-Werte zeigten große individuelle Unterschiede und eine deutliche Überlappung zwischen Synovia und Erguss, wohl aufgrund von Partialvolumeneffekten in Zusammenhang mit der niedrigen räumlichen Auflösung und der Schichtdicke der diffusionsgewichteten Sequenz im Vergleich zur Dicke der Synovialstrukturen. Zukünftige Studien zur Synovialbildung sollten daher dedizierte DWI-Sequenzen mit höherer Auflösung (*Abb. 7*) nutzen.

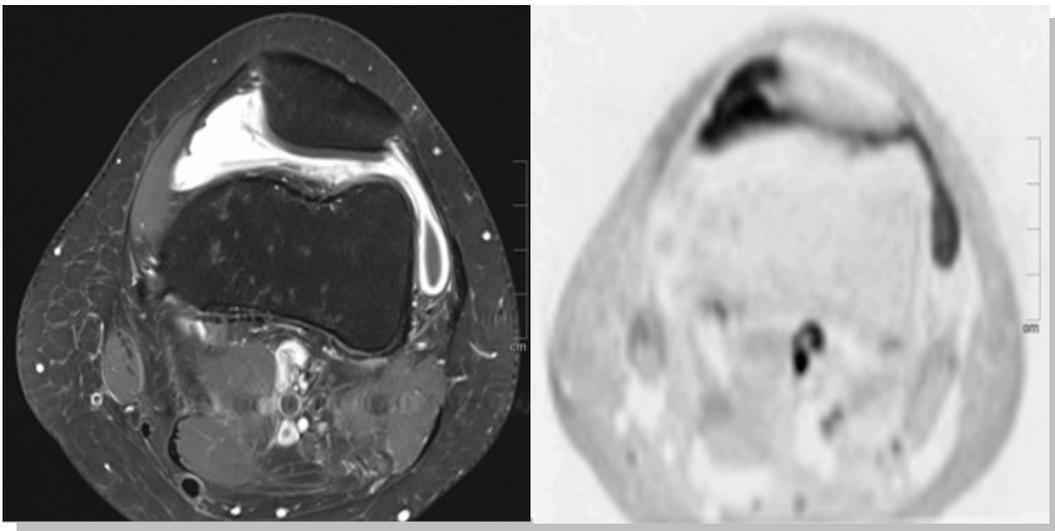


Abbildung 7: Gonarthritits links bei einem 16-jährigen Mädchen mit juveniler idiopathischer Arthritis. Bei der Untersuchung an einem 3 Tesla Magnetom Skyra mit Kniespule beträgt die räumliche Auflösung bei der kontrastverstärkten T1 TSE mit Fettsättigung 0,4x0,4x3 mm (links), bei der DWI mit einem b-Wert von 800 s/mm² 1,4x1,4x4 mm und einer Scanzzeit von 5 Minuten (rechts). Beide Sequenzen zeigen im medialen Gelenkrezessus eine ausgeprägte Synovialitis mit synovialer Proliferation sowie lateral eine geringgradige Synovialitis mit Gelenkerguss. Popliteal ist paravasal ein reaktiv veränderter Lymphknoten erfasst.

Da es sich bei inflammatorisch veränderter Synovia um ein hochgradig perfundiertes Gewebe handelt, kommt der Wahl der b-Werte eine besondere Bedeutung zu, da Perfusionseffekte das Signal bei niedrigen b-Werten und damit den gemessenen ADC-Wert beeinflussen können. Für die Synovialitisbildung ist möglicherweise die Wahl einer Kombination von höheren b-Werten (z.B. 200/800) oder die Messung von mehr als zwei b-Werten in einem bi-exponentiellen Modell von Vorteil, eine Frage, die in künftigen Studien zu klären sein wird.

Für die Signalgebung der Synovialitis spielen annehmbare Faktoren wie die synoviale Perfusion, die Gefäßdichte, interzelluläres Ödem und kapilläre Permeabilität eine Rolle. Die Diffusionswichtung mit mehr als zwei b-Werten erlaubt die Unterteilung der Diffusionsvorgänge in eine langsame und eine schnelle ADC-Komponente, die als nützliches Instrument in der Beurteilung von Therapieeffekten bei Tumoren vorgeschlagen wurde [42]. Der ADC-Wert könnte damit in Zukunft als ein quantifizierbarer Marker für die Schwere der Entzündungsreaktion und für die Messung von Therapieeffekten analog zu aktuell untersuchten, biomathematischen Modellen der synovialen Kontrastmitteldynamik [82] dienen.

2.2.4.1 Limitationen

Unsere Studienergebnisse wurden auf der Basis einer proof-of-concept Arbeit gewonnen. Daraus ergeben sich wichtige Einschränkungen zur Interpretierbarkeit der Daten hinsichtlich des Studiendesigns, so durch die relativ geringe Größe der Kohortengruppe, die retrospektive Datenerhebung und das Fehlen einer Kontrollgruppe.

Alle DWI-Aufnahmen wurden während der klinischen Routine gemessen. Daher war nur ein begrenztes Zeitfenster für die DWI-Sequenzen verfügbar, um den Komfort des Patienten und die Qualität der Standarddiagnostik

sicherzustellen. Die Untersuchungen wurden an drei verschiedenen MRT-Scannern durchgeführt, die je nach Verfügbarkeit im Routinebetrieb eingesetzt wurden. Die DWI-Untersuchungsprotokolle wurden zwar unter besonderer Beachtung der Vergleichbarkeit konzipiert, jedoch können Einflüsse von unterschiedlicher hardware und software auf die Studienergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Derzeit gibt es für vergleichbare Patientenkollektive keine systematischen Studien zur Abhängigkeit zwischen Scanner-Typ, technischem Setup und ADC-Werten. Wie in einer früheren Studie [83], fanden wir auch in der aktuellen Analyse keine substantiellen Abweichungen zwischen den ADC-Werten von Magnetom Avanto und Magnetom Symphony, gemessen für interne Referenzgewebe und -flüssigkeiten.

Die von uns verwendete diffusionsgewichtete SS-EPI- Sequenz ist in der aktuellen technischen Implementation auf dem 1,5 Tesla Magnetom Symphony – Scanner anfällig für Distorsionsartefakte, vor allem in den primär coronaren und sagittalen Akquisitionen. (Abb. 8)

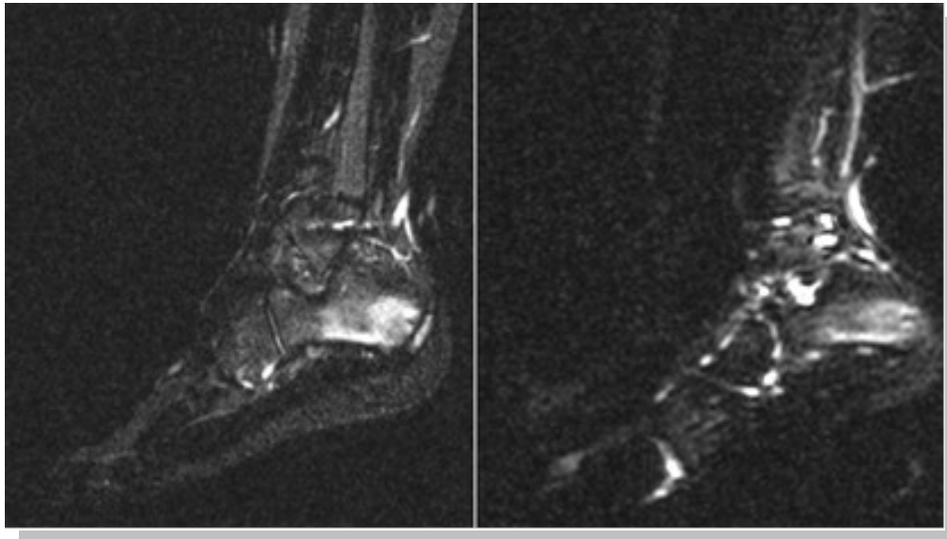


Abbildung 8: Rezidiv einer bakteriellen Osteomyelitis im linken Calcaneus. Die T2 TIRM (*links*) zeigt sich das calcaneare Knochenmarködem, das sich trotz deutlicher Distorsionsartefakte auch in der primär sagittal gemessenen DWI $b=50 \text{ s/mm}^2$ (*rechts*) erkennbar ist (1,5 Tesla Magnetom Symphony, Kopfspule).

Daher wurden alle DWI-Messungen für die Datenerhebung in dieser Studie ausschließlich in transversaler Schichtorientierung durchgeführt. Zukünftige Studien werden die Möglichkeit von coronarer Akquisition von diffusionsgewichteten Sequenzen mit neuester Scannerhardware (1,5 Tesla Aera, 3 Tesla Skyra) untersuchen, die insbesondere mit Blick auf die diffusionsgewichtete Ganzkörper-MRT für Patienten mit CNO/CRMO oder bakterieller Osteomyelitis interessant wären.

Unter Berücksichtigung der eingeschränkten räumlichen in-planen Auflösung und der Schichtdicke von 6 mm ist in unseren DWI-Sequenzen ein gewisser Einfluss von Partialvolumeneffekten auf die gemessenen ADC-Werten anzunehmen, vor allem bei kleinen Läsionen und bei den Messungen an synovialen Strukturen. Die quantitative Auswertung der relativen Signalintensitäten und der ADC-Werte mittels manueller ROI-Auswahl wurde sicherlich durch eine subjektive Komponente beeinflusst. In Zukunft könnten semi-automatische Segmentations- und Quantifizierungstechniken die Vergleichbarkeit von ADC-Messungen verbessern. Ein Einflussfaktor, der in unserer Studie nicht kontrolliert wurde, ist das Hintergrundsignal des gesunden Knochenmarks, das als Referenzstruktur für die Messungen der relativen Signalintensitäten diente. Es ist bekannt, dass die zelluläre Beschaffenheit des Knochenmarks, z.B. hämatopoetisches Mark vs. Fettmark, einen direkten Einfluss auf die Signalgebung in der Diffusionsrichtung ausübt [84]. Das Ausmaß und die Verteilung von physiologischem, hämatopoetischem Knochenmark ist bei Kindern und Jugendlichen sehr unterschiedlich [85]. Daher könnte die Lokalisation z.B. einer entzündlichen, osteomyelitischen Knochenmarksläsion, je nach umgebendem Knochenmark, die Signalintensität und damit die Detektierbarkeit und den gemessenen ADC-Wert beeinflussen. Eine eingehende Analyse unter Einbeziehung dieser Einflussfaktoren war im Rahmen unserer aktuellen Studie leider nicht möglich. Schließlich wurden unsere Daten in einer relativ kleinen, heterogenen Gruppe von Patienten gesammelt, daher sollten die Ergebnisse, insbesondere die Daten der statistischen Auswertung, als vorläufig betrachtet und in weiteren Studien überprüft werden.

3. Konklusion und Ausblick

Die MRT hat in den vergangenen Jahren einen hohen diagnostischen Stellenwert in der Diagnostik muskuloskelettaler Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter erreicht. Die Ergebnisse der beiden durchgeführten Studien legen nahe, dass sich der diagnostische Nutzen herkömmlicher MRT-Techniken durch den Einsatz der diffusionsgewichteten MRT (DWI) entscheidend steigern lässt. Zum einen lässt sich eine vergleichbare oder sogar bessere Detektion aufgrund der hohen relativen Signalintensitäten von Läsionen in der DWI erwarten.

Die gewonnenen Ergebnisse bezüglich der frühen Nachweisbarkeit von lokalen Tumor-Rezidiven aus postoperativem Narbengewebe, rechtfertigt die weitere Auswertung in kontrollierten Studien. Perspektivisch wird die Diffusionswichtung möglicherweise die i.v. Kontrastmittelgabe für bestimmte Fragestellungen ersetzen können. Mit einer weniger invasiven und risikobehafteten Bildgebung wird die Diagnostik kindgerechter und macht damit engmaschigere Verlaufs- und Therapiekontrollen möglich, zum Nutzen des Patienten wie auch für neue wissenschaftliche Erkenntnisse zur Pathogenese von Erkrankungen und der Effizienz von onkologischen und rheumatologischen Therapieverfahren.

Zum anderen bietet die DWI auch neuartige diagnostische Optionen, so in der Differenzierung von malignen und benignen Neoplasien sowie von entzündlichen Läsionen anhand des ADC-Wertes (*Abb. 9*).

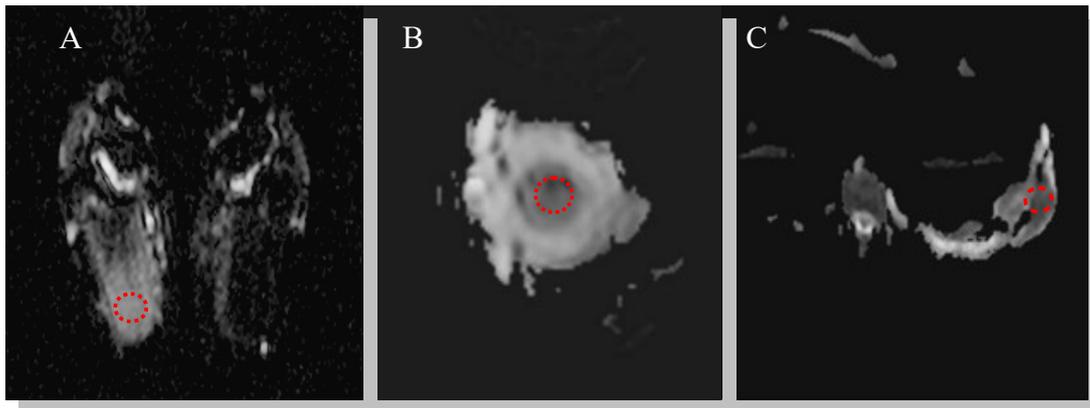


Abbildung 9 : Differenzierung von malignen und benignen Neoplasien sowie von entzündlichen Läsionen anhand des ADC-Wertes.

- A:** CNO im rechten Calcaneus mit einem ADC von $1,6 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.
B: Langerhanszellhistiozytose (eosinophiles Granulom) mit einem ADC von $>1,2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.
C: Ewingsarkom (Askitumor) der li. Thoraxwand mit einem ADC von $0,7 \text{ mm}^2/\text{s}$.

Die Gewebsdifferenzierung mittels DWI als Ergänzung zur Routine-MRT-Bildgebung könnte helfen, die Entscheidung für oder gegen eine chirurgische Biopsie auf einer breiteren Datengrundlage zu treffen.

Unsere Ergebnisse belegen eine hohe diagnostische Sicherheit auf der Grundlage des ADC-Wertes, die unter Einbeziehung der Tumormorphologie in den Standardsequenzen sicher noch weiter verbessert werden kann. Die DWI wird in Zukunft dazu beitragen, die Abklärung von benignen Befunden durch zusätzliche invasive Diagnoseverfahren einzuschränken.

In den durchgeführten Studien waren wir aufgrund der verfügbaren Scanner-Technik auf die gezielte, regionale Anwendung der DWI-Sequenzen und die transversale Schichtführung festgelegt. Zukünftige Studien werden die Abdeckung größerer Scanvolumina bis hin zur Ganzkörper-DWI untersuchen. Die DWI als „Suchsequenz“ mit maximaler Volumenabdeckung könnte aufgrund der anatomischen Hintergrundunterdrückung und der hohen Signalintensität von bösartigen Tumorenmanifestationen [86] eine leichtere und zuverlässigere Erkennung von muskuloskelettalen Tumoren ermöglichen.

In gleicher Weise werden Patienten mit rheumatologischen Herdbefunden von der diffusionsgewichteten Ganzkörperbildgebung profitieren können.

Der von uns erstmals beschriebene Einsatz der DWI für die Bildgebung der Synovialitis muss technisch weiterentwickelt werden, um eine bessere Abgrenzbarkeit von Synovialsignal und Erguss und eine bessere räumliche Auflösung zu erreichen. Letzteres würde die Anwendbarkeit auch bei kleinen Gelenken ermöglichen. Es handelt sich unserer Ansicht nach um einen innovativen Ansatz mit hoher Praxisrelevanz, da es derzeit jenseits der Sonographie nur wenige Möglichkeiten der Synovialitisbildgebung ohne den Einsatz von i.v. Kontrastmitteln gibt. Falls sich die DWI in dieser Anwendung als reproduzierbar und zuverlässig erweisen sollte, würden sich dadurch breite Einsatzmöglichkeiten in der klinischen Routine eröffnen. Die rheumatologische MR-Tomographie ließe sich dadurch weniger invasiv jedoch kindgerechter durchführen.

Es steht zu erwarten, dass durch die Diffusionswichtung als innovativer Sequenz in der extrakraniellen Bildgebung, auch in Zukunft neue diagnostische Anwendungen zum Nutzen kleiner und großer Patienten für die Routinediagnostik verfügbar werden.

4. Ergänzungen und Innovationen

Seit dem Abschluss unserer beiden Forschungsprojekte Ende 2012 haben sich Forschung und klinischer Einsatz der diffusionsgewichteten MRT dynamisch weiterentwickelt.

Unsere Veröffentlichungen zum Einsatz der DWI bei pädiatrischen Patienten mit Knochentumoren [60] sowie bei rheumatologischen Erkrankungen und Arthritis [74] wurden bis dato in jeweils 11 neuen Publikationen zitiert. Die Ergebnisse unserer Arbeit wurden in mehreren wissenschaftlichen Vorträgen auf dem Deutschen Röntgenkongress, der Jahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie und auf internationalen Fachkongressen, so dem ESSR 2012 und dem RSNA 2015, vorgestellt und diskutiert. Unser Beitrag zur DWI bei Knochentumoren wurde auf dem Jahrestreffen der Europäischen Gesellschaft für muskuloskeletale Radiologie (ESSR) 2012 in Innsbruck mit dem Vortragspreis „Tumor Prize Winner“ ausgezeichnet.

Unsere Ergebnisse zur Diffusionwichtung bei Knochentumoren im Kindes- und Jugendalter werden inzwischen durch neue Studien an erwachsenen Patienten im Wesentlichen bestätigt. Auch bei Erwachsenen hilft die DWI bei der Differenzierung von benignen und malignen Tumorherden [87, 88]. Es besteht jedoch weiterhin keine Einigkeit bezüglich der optimalen Auswertung des ADC sowie der ROI-Platzierung. Während einige Autoren die Messung des minimalen ADC innerhalb einer ROI als genauesten Parameter favorisieren [87, 88], fanden andere Autoren keinen signifikanten Einfluss auf die diagnostische Genauigkeit [89]. Neue Arbeiten untersuchen die Häufigkeitsverteilung von ADC-Werten innerhalb der ROI im Sinne einer Histogramm-Analyse als Prädiktor für Malignität [90]. Für pädiatrische Patientenkollektive sind uns zwischenzeitlich keine neuen Studienergebnisse bekannt.

Die von uns eingeführte Technik der Synovialitis-Bildgebung mit DWI wurde von einer holländischen Arbeitsgruppe mittlerweile bei 8 Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis reproduziert [91]. Es gelang dabei bei einer Feldstärke von 1 Tesla, auf diffusionsgewichteten Bildern zwischen Synovia und Gelenkerguss zu differenzieren, wobei offenbar die bekannten Schwierigkeiten durch persistierend signalreiche Darstellung des Gelenkerguss bei hohen b-Werten („T2 shine through“) auch in dieser Studie auftraten. Weitere Studien auf diesem Gebiet untersuchten die diagnostische Wertigkeit der DWI zur Darstellung von Inflammation im Kopf-Halsbereich [92] und am Handgelenk [93] bei Erwachsenen mit Rheumatoidarthritis und ergaben erfolgversprechende erste Ergebnisse für diese neue und innovative Bildgebungsmethode zur Synovialitis-Darstellung ohne die Notwendigkeit einer i.v. - Kontrastmittelgabe.

Eine weitere Publikation unserer Arbeitsgruppe aus dem Jahr 2013 untersuchte die Anwendung der diffusionsgewichteten Bildgebung bei pädiatrischen Patienten mit Morbus Crohn [94] und wurde bislang mehr als 30 mal zitiert. Die MRT-Diagnostik ist die Methode der Wahl zur Darstellung von Verdickungen bzw. Entzündungen der Darmwand und der Umgebung. Die Untersuchung ist besonders geeignet, um bei entzündlichen Darmerkrankungen wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa den Befall und die Ausdehnung der Erkrankung festzustellen. Bislang kamen hauptsächlich kontrastverstärkte T1-gewichtete Atemstillstandsmessungen zum Einsatz. Diese Standard-Untersuchungsmethode wurde von uns in einer retrospektive Studie in Frage gestellt und mit diffusionsgewichteten Sequenzen bei 1,5 Tesla in freier Atmung verglichen. Mit beiden Methoden konnten Dünndarmläsionen sowie Crohn-Komplikationen mit hoher Genauigkeit erkannt werden und bei einem Teil der Patienten anhand des endoskopischen Befunds verifiziert werden. Die DWI-MR ermöglicht nach unseren Ergebnissen eine schnelle, genaue und umfassende Abklärung bei pädiatrischen Patienten mit Morbus Crohn ohne die Notwendigkeit der intravenösen Verabreichung von Kontrastmitteln und ohne mehrfache Atemanhaltezyklen.

Seit 2012 wurden zudem neue Diffusionstechniken zunehmend verstärkt erforscht und weiterentwickelt. Ein Beispiel dafür ist die IVIM (Intravoxel

inchoerent motion) Technik, ein Verfahren und Konzept, das zum ersten Mal von Le Bihan et al [26, 44], beschrieben wurde. Das IVIM-Modell zerlegt das Diffusionssignal mathematisch in drei Komponenten: die „langsame Diffusion“ (eigentliche Molekularbewegung der Wassermoleküle nach dem Brown'schen Prinzip), die „schnelle Diffusion“ (Effekt der kapillären Mikroperfusion im Gewebe) sowie die „Perfusionsfraktion“, das Verhältnis der ersten beiden Faktoren. Somit sind in der IVIM-Sequenz Informationen über Diffusion- und Perfusionsveränderungen in einem Gewebe in vivo messbar. Diese spezielle MR-Bildgebung wurde ursprünglich eingeführt, um die Durchblutung des Gehirns zu bewerten sowie zur klinischer Differenzierung von Schlaganfällen und Hirntumoren [95, 96, 97, 98]. Das IVIM-Konzept hat seit kurzem eine bemerkenswerte Wiederbelebung für Anwendungen gefunden, die sich nicht nur auf dem neuroradiologischen Gebiet beschränken, sondern im ganzen Körper [99] angewendet werden. Hier wurde diese Technik zum Beispiel durch die Arbeiten von Luciani et al. [100] und Patel et al. [101] in die klinische Forschung eingeführt. Beide Forscher haben die IVIM zu diagnostischen Zwecken bei lebererkrankten Patienten erfolgreich angewandt und in neueren Arbeiten weiter optimiert [102]. Es ließen sich mit Techniken der Atemtriggerung (*RT-respiratory-triggered*) und mit speziellen Gradientenschaltungen (*BP- bipolar*) sehr gute Ergebnisse bezüglich der Qualität der Bilder und der Fähigkeit zur Differenzierung zwischen einer gesunden Leberstruktur und fibrotisch umgewandeltem Gewebe zeigen. Durch diese Technik werden auch kombinierte Diffusion-/Perfusionsstudien von Tumorgewebe auf der Grundlage von DWI-Sequenzen ohne i.v.-Kontrastmittelgabe möglich [103].

Eine zweite innovative Diffusionstechnik ist die VERDICT MR-Bildgebung (Vascular, Extracellular and Restricted Diffusion for Cytometry in Tumors), die Tumore in vivo quantifiziert und hinsichtlich ihren histologischen Eigenschaften differenziert. Hierbei beinhaltet VERDICT eine komplexe Auswertung der Diffusionssignale, wodurch sich zum Beispiel die Größe der Zellen im Tumorgewebe in vivo bestimmen lässt und so die Gewebefeinstruktur noch detailreicher als mit der Standard-DWI untersucht werden kann. Das zugrundeliegende mathematische Modell differenziert dabei das Gefäßsystem,

den extrazellulären- und extravaskulären sowie den intrazellulären Raum im Tumor. Bedeutsam sind die Arbeiten von Panagiotaki et al [104, 105], die das neue Verfahren zur Differenzierung von gutartigem und malignem Prostata-Gewebe verwendeten sowie in zwei Tumor-Xenotransplantat-Modellen von Darmkrebs mit kontrastierenden Zell- und Gefäß-Phänotypen experimentell erprobten. Im Transplantatmodell ließen sich so bekannte Unterschiede bzgl. der Mikrostruktur der Tumore verifizieren und eine signifikante Abnahme des Zellvolumens nach Verabreichung von Zytostatika, möglicherweise aufgrund induzierten apoptotischen Volumenabnahme, nachweisen. Bzgl. der Studie bei Patienten mit Prostatakrebs konnte mit dem VERDICT-Modell eine signifikante Zunahme des Gefäßvolumens in den Tumorregionen belegt werden.

Die Anwendung von nicht-invasiven Bildgebungstechniken in der klinischen Routine, eingesetzt zu diagnostischen Zwecken und zur Beurteilung des Ansprechens einer Therapie, sind im klinischen Alltag ausgesprochen nützlich und hilfreich, um die Häufigkeit und das Ausmaß invasiver Diagnostik nach Möglichkeit zu beschränken. Auch die Bildgebung selbst sollte möglichst wenig belastend für die Patienten sein. Akquisitions- und Atemhaltezeiten sollten möglichst kurz gehalten werden. Kontrastmittelfreie Verfahren bieten darüberhinaus einen Sicherheits- und Kostenvorteil.

Zweifellos wird die Zukunft noch zahlreiche neue und überraschende Entwicklungen auf dem Gebiet der Diffusionsbildgebung bereithalten. Insbesondere bei Anwendungen in der Kinderradiologie fehlen bislang noch dringend notwendige prospektive Studienergebnisse an größeren Patientenkollektiven, um die wissenschaftliche Evidenz der vorliegenden Studienergebnisse auf einer breiteren Datenbasis zu überprüfen und zu verifizieren. Schon heute aber kann gesagt werden, dass die breite Einführung der Diffusionsbildgebung in die klinische Forschung und Routinebildgebung einen der ganz wesentlichen Fortschritte auf dem Gebiet der klinischen MR-Tomographie während der letzten Dekade repräsentiert.

5. Literaturverzeichnis

- [1] G. Alzen, G. Benz-Bohm. **Radiation protection in pediatric radiology.** Deutsches Ärzteblatt International, 2011. 108: 407-14.
- [2] M.Reither. **Magnetenresonanztomographie in der Pädiatrie.** Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2000. 1: 1-32.
- [3] A. Connelly, F. Calamante, D. Porter, D. Gadian. **Diffusion- und Perfusions-Magnetenresonanztomographie bei Schlaganfall im Kindesalter.** Electromedica. Neuro, 2000. 2000: 2-8.
- [4] T. Neumann-Haefelin, H.J. Wittsack, F. Wenserski. **Diffusion- and perfusion-weighted MRI. The DWI/PWI mismatch region in acute stroke.** Stroke, 1999. 30: 1591-1597.
- [5] H.J. Wittsack, A. Ritzl, G.R. Fink. **MR imaging in acute stroke: diffusion-weighted and perfusion imaging parameters for predicting infarct size.** Radiology, 2002. 222: 397-403.
- [6] R. Bammer. **Basic principles of diffusion-weighted imaging.** European Journal of Radiology, 2003. 45: 169-84.
- [7] I.I. Rabi, S. Millman, P. Kusch, J.R. Zacharias. **The Molecular Beam Resonance Method for Measuring Nuclear Magnetic Moments.** Physical Review, 1939. 55: 526-535.
- [8] F. Bloch, W. W. Hansen, M. Packard. **Nuclear Induction.** Physical Review, 1946. 69: 127-136.
- [9] E.M. Purcell, H.C. Torrey, R.V. Pound. **Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid.** Physical Review, 1946. 69: 37-38.

- [10] Siemens Medical. **25 Jahre Innovationen-Magnetresonanztomographie bei Siemens**. Medical Siemens Solutions, 2003.
- [11] F. Bloch. **The principle of nuclear induction**. Nobel Lecture, 11 December, 1952.
- [12] R.V. Damadian. **Tumor Detection by Nuclear Magnetic Resonance**. Science, March 1971. 171: 1151-1153.
- [13] R.V. Damadian, K. Zaner, D. Hor, T. Dimaio. **Human tumors by NMR**. Physiological Chemistry & Physics, 1973. 5: 381-402.
- [14] P.C. Lauterbur. **Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance**. Nature, 1973. 242: 190-191.
- [15] P.C. Lauterbur. **Magnetic Resonance Zeugmatography - Structures and Processes within Intact Organisms**. Academy of Sciences New York, 1974. 36: 694-695.
- [16] A. Filler. **The history, development, and impact of computed imaging in neurological diagnosis and neurosurgery : CT, MRI, and DTI**. The Internet Journal of Neurosurgery, 2010. Volume 7, Number 1.
- [17] T. Marinus Vlaardingerbroek, Jacques A. Den Boer. **Magnetic Resonance Imaging: theory and Practice**. Springer-Verlag New York, 2003. 1: 9-16.
- [18] D.A. Elster, J.H. Burdette. **Questions and Answers in Magnetic Resonance Imaging**. Mosby, St. Louis, Missouri, 2001.
- [19] P. Reimer, P.M. Parizel, F-A. Stichnoth. **Klinische MR-Bildgebung, 2. Aufl.** Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, 2003. 1: 1-58.

- [20] D. Weishaupt, V.D. Köchli, B. Marincek. **Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanztomographie.** Springer-Verlag, Heidelberg, 2009.

- [21] G. Schwarzmüller-Erber, E. Silberstein. **Angewandte Magnetresonanztomographie.** Facultas Verlags- und Buchhandels AG, Wien, 2010. 1: 8-19.

- [22] G. Harald. **NMR-Spektroskopie, 3. Aufl.** Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1992.

- [23] **Präzession und Nutation**, 2005. Zuletzt aufgerufen: 12. April 2013.
<http://www.greier-greiner.at/hc/praezession.htm>

- [24] E.J. Rummeny, W. Heindel. **Ganzkörper-MR-Tomographie.** Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2006.

- [25] D. Le Bihan. **Molecular diffusion nuclear magnetic resonance imaging.** Magnetic Resonance Quarterly Journal, 1991. 7: 1-30.

- [26] D. Le Bihan, E. Breton, D. Lallemand, M.L. Aubin, J. Vignaud, M. Laval-Jeantet. **Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging.** Radiology, 1988. 168: 401-505.

- [27] H.J. Mentzel. **Diffusionsuntersuchungen und ihre Anwendungen.** RöFo, Thieme Journal, 2010. 182 – WS109_2. DOI: 10.1055/s-0030-1252436.

- [28] Y. Guo, Y.Q. Cai, Z.L. Cai, Y.G. Gao, N.Y. An, L. Ma, S. Mahankali, J.H. Gao. **Differentiation of clinically benign and malignant breast lesions using diffusion-weighted imaging.** Journal of Magnetic Resonance Imaging, Beijing, 2002. 16:172-178.

- [29] K.M. Gauvain, R.C. McKinstry, P. Mukherjee, A. Perry, J.J. Neil, B.A. Kaufman, R.J. Hayashi. ***Evaluating pediatric brain tumor cellularity with diffusion-tensor imaging.*** American Journal of Roentgenology, St. Louis, 2001. 177:449-454.

- [30] C.Schmid-Tannwald, M.F. Reiser, C.J. Zech. ***Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie des Abdomens.*** Der Radiologe, Springer-Verlag, 2011. 51: 195-204.

- [31] U.G. Schröder. ***Physik für MTA.*** Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2003.

- [32] E.O. Stejskal, J.E. Tanner. ***Spin diffusion measurement: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient.*** Journal of Chemical Physics, 1965. 42:288-292.

- [33] D.M. Patterson, A.R. Padhani, D.J. Collins. ***Technology insight: water diffusion MRI - a potential new biomarker of response to cancer therapy.*** Nature Clinical Practice Oncology, 2008. 5: 220-233.

- [34] HC. Thoeny, F. De Keyzer, V. Vandecaveye, F. Chen, X. Sun, H. Bosmans, R. Hermans, E.K. Verbeken, C. Boesch, G. Marchal, W. Landuyt, Y. Ni. ***Effect of vascular targeting agent in rat tumor model: dynamic contrast-enhanced versus diffusion-weighted MR imaging.*** Radiology, 2005. 237: 492-499.

- [35] A. Qayyum. ***Diffusion-weighted Imaging in the Abdomen and Pelvis: Concepts and Applications.*** Radiographics, 2009. 29: 1797-1810.

- [36] A. Luna, R. Ribes, J.A. Soto. ***Diffusion MRI Outside the Brain - A Case-Based Review and Clinical Applications.*** Springer-Verlag Heidelberg, 2012.

- [37] Dow-Mu Koh, David J. Collins. ***Diffusion-Weighted MRI in the Body: Applications and Challenges in Oncology.*** American Journal of Roentgenology, 2007. 188: 1622-1635.
- [38] R. Turner, D. Le, J. Maier, R. Vavrek, L.K. Hedges, J. Pekar. ***Echo-planar imaging of intravoxel incoherent motion.*** Radiology, 1990. 177 : 407-414.
- [39] H.C. Thoeny, F. De Keyser. ***Extracranial applications of diffusion-weighted magnetic resonance imaging.*** European Journal of Radiology, 2007. 17: 1385-1393.
- [40] W. Xing, J. Sheng, J. Chen, J.M. Tian, H.L. Bi. ***Relative apparent diffusion coefficient: a promising tool to differentiate metastatic from benign lymph nodes in animal models.*** Chinese Medical Journal, 2011. 124: 2907-2910.
- [41] B. Taouli B, D.M. Koh. ***Diffusion-weighted MR imaging of the liver.*** Radiology, 2010. 254: 47-66.
- [42] D.M. Koh, T. Takahara, Y. Imai, D.J. Collins. ***Practical aspects of assessing tumors using clinical diffusionweighted imaging in the body.*** Magnetic Resonance in Medical Sciences, 2007. 6: 211-224.
- [43] T.C. Kwee, T. Takahara, D.M. Koh, R.A. Nieuvelstein, P.R. Luijten. ***Comparison and reproducibility of ADC measurements in breathhold, respiratory triggered, and freebreathing diffusion-weighted MR imaging of the liver.*** Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2008. 28: 1141-1148.
- [44] D. Le Bihan, E. Breton, D. Lallemand. ***MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders.*** Radiology, 1986. 161: 401-7.

- [45] T. Iwasawa, H. Matoba, A. Ogi, H. Kurihara, K. Saito, T. Yoshida, S. Matsubara, A. Nozaki. ***Diffusion-weighted imaging of the human optic nerve: a new approach to evaluate optic neuritis in multiple sclerosis.*** Magnetic Resonance in Medicine, 1997. 38: 484-491.
- [46] G.J Barker. ***Diffusion-weighted imaging of the spinal cord and optic nerve.*** Journal of the Neurological Sciences, 2001. 186: 45-49.
- [47] J. Foong, M.R. Symms, G.J. Baker, M. Maier, D.H. Miller, M.A. Ron. ***Investigating regional white matter in schizophrenia using diffusion tensor imaging.*** Neuroreport, 2002. 13: 333-336.
- [48] B.A. Ardekani, J. Nierenberg, M.J Hoptman, D.C. Javitt. K.O. Lim. ***MRI study of white matter diffusion anisotropy in schizophrenia.*** Neuroreport, 2003. 14: 2025-2029.
- [49] D. Flügel, M. Cercignani, M.R. Symms, A. O´Toole, P.J. Thompson, M.K. Koepp, J. Foong. ***Diffusion tensor imaging findings and their correlation with neuropsychological deficits in patients with temporal lobe epilepsy and interictal psychosis.*** Epilepsia, 2006. 47: 941-944.
- [50] K. Holzapfel, S. Dütsch, E.J. Rummeny, C. Fauser, J.Gaa. ***Wertigkeit der diffusionsgewichteten MR-Bildgebung bei der Unterscheidung zwischen malignen und benignen zervikalen Lymphknoten.*** RöFo, 2008. 7: 180-203.
- [51] H.W. Goo. ***Regional and whole-body imaging in pediatric oncology.*** Pediatric Radiology, 2011. 41: 186-194.
- [52] A. Laghi, C.Catalano, F.G. Assael, V. Panebianco, R. Iannaccone, P. Paoloantonio, G.Martino, R.Passariello. ***Diffusion-weighted echo-planar sequences for the evaluation of the upper abdomen: technique optimization.*** Radiology Medical, 2001. 101: 213-218.

- [53] S. Kiryu, K. Dodanuki, H. Takao. ***Free-breathing diffusion-weighted imaging for the assessment of inflammatory activity in Crohn's disease.*** Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2009. 29: 880-886.
- [54] A. Oto, F. Zhu, K. Kulkarni. ***Evaluation of diffusionweighted MR imaging for detection of bowel inflammation in patients with Crohn's disease.*** Academic Radiology, 2009. 16: 597-603.
- [55] A. Oussalah, V. Laurent, O. Bruot. ***Diffusion-weighted magnetic resonance without bowel preparation for detecting colonic inflammation in inflammatory bowel disease.*** Gut, 2010. 59: 1056-1065.
- [56] A.M. Herneth, K. Friedrich, C. Weidekamm, N. Schibany, C. Krestan, C. Czerny, F. Kainberger. ***Diffusion weighted imaging of bone marrow pathologies.*** European Journal of Radiology, 2005. 55: 74-83.
- [57] A.A. Razek, A. Abdalla, A. Fathy, A. Megahed. ***Apparent diffusion coefficient of the vertebral bone marrow in children with Gaucher's disease type I and III.*** Skeletal Radiology, 2013. 42: 283-287.
- [58] M. Uhl, U. Saueressig, G. Koehler, U. Kontny, C. Niemeyer, W. Reichardt, K. Ilyasof , T. Bley, M. Langer M. ***Evaluation of tumour necrosis during chemotherapy with diffusion-weighted MR imaging: preliminary results in osteosarcomas.*** Pediatric Radiology, 2006. 36: 1306-1311.
- [59] T.A. Bley, O. Wieben, M. Uhl. ***Diffusion-weighted MR imaging in musculoskeletal radiology: applications in trauma, tumors, and inflammation.*** Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America, 2009. 17: 263-275.

- [60] H. Neubauer, L. Evangelista, N. Hassold, B. Winkler, P.G. Schlegel, H. Köstler, D. Hahn, M. Beer. ***Diffusion-weighted MRI for detection and differentiation of musculoskeletal tumorous and tumor-like lesions in pediatric patients.*** World Journal Of Pediatrics, 2012. 8: 342-9.

- [61] F.M. Costa, E.C. Ferreira, E.M. Vianna. ***Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the evaluation of musculoskeletal tumors.*** Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America, 2011. 19: 159-180.

- [62] A.A. Razek, G. Gaballa, G. Elhawarey, A.S. Megahed, M. Hafez, N. Nada. ***Characterization of pediatric head and neck masses with diffusion-weighted MR imaging.*** European Radiology, 2009. 19: 201-208.

- [63] K. Oka, T. Yakushiji, H. Sato, T. Fujimoto, T. Hirai, Y. Yamashita, H. Mizuta. ***Usefulness of Diffusion-Weighted Imaging for Differentiating Between Desmoid Tumors and Malignant Soft Tissue Tumors.*** Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2011. 33: 189-193.

- [64] K. Oka, T. Yakushiji, H. Sato, T. Hirai, Y. Yamashita, H. Mizuta. ***The value of diffusionweighted imaging for monitoring the chemotherapeutic response of osteosarcoma: a comparison between average apparent diffusion coefficient and minimum apparent diffusion coefficient.*** Skeletal Radiology, 2010. 39: 141-146.

- [65] R. Woodhams, S. Kakita, H. Hata, K. Iwabuchi, S. Umeoka, C.E. Mountford, H.Hatabu. ***Diffusion-Weighted Imaging of Mucinous Carcinoma of the Breast: Evaluation of Apparent Diffusion Coefficient and Signal Intensity in Correlation With Histologic Findings.*** American Journal of Roentgenology, 2009. 193: 260-266.

- [66] S.Nagata, H. Nishimura, M. Uchida, J. Sakoda, T. Tonan, K. Hiraoka, K. Nagata, J. Akiba, T. Abe, N. Hayabuchi. ***Diffusion-weighted imaging of soft tissue tumors: usefulness of the apparent diffusion coefficient for differential diagnosis.*** Radiation Medicine, 2008. 26: 287-295.

- [67] H. Einarsdottir, M. Karlsson, J. Wejde, H.C. Bauer. ***Diffusion-weighted MRI of soft tissue tumours.*** European Radiology, 2004. 14: 959-963.

- [68] S. Chen, F. Ikawa, K. Kurisu, K. Arita, J. Takaba, Y. Kanou. ***Quantitative MR evaluation of intracranial epidermoid tumors by fast fluid-attenuated inversion recovery imaging and echo-planar diffusion-weighted imaging.*** American Journal of Neuroradiology, 2001; 22: 1089-1096.

- [69] A. Baur-Melnyk. ***MRT des Knochenmarks - Differenzialdiagnose von Knochenmarködemen und Knochenmarkersatz.*** RöFo, 2010. 182 – RK210_1.
DOI: 10.1055/s-0030-1252256.

- [70] J.H. Chan, W.C. Peh, E.Y. Tsui, L.F. Chau, K.K. Cheung, K.B. Chan, M.K. Yuen, E.T. Wong, K.P. Wong. ***Acute vertebral body compression fractures: discrimination between benign and malignant causes using apparent diffusion coefficients.*** British Journal of Radiology, 2002. 75: 207-14.

- [71] A.M. Herneth, M. Philipp, J. Naude, M. Funovics. ***Vertebral metastases: Assessment with Apparent Diffusion Coefficient.*** Radiology, 2002. 225: 889-894.

- [72] S.W. Park, J.H. Lee, S. Ehara, Y.B. Park, S.O. Sung, J.A. Choi, Y.E. Joo. ***Single shot fast spin echo diffusion-weighted MR imaging of the spine: is it useful in differentiating malignant metastatic tumor infiltration from benign fracture edema?*** Clinical Imaging, 2004. 28: 102-108.

- [73] A.M. Herneth, J. Naude, M. Philipp, R. Beichel, S. Trattinig, H. Imhof. **Wertigkeit der diffusionsgewichteten MRT in der Beurteilung von Knochenmarksveränderungen bei Wirbelkörpermetastasen.** Radiologe, 2000. 40: 731-736.

- [74] H. Neubauer, L. Evangelista, H. Morbach, H. Girschick, M. Prelog, H. Köstler, D. Hahn, M. Beer. **Diffusion-weighted MRI of bone marrow oedema, soft tissue oedema and synovitis in paediatric patients: feasibility and initial experience.** Pediatric Rheumatology Online Journal, 2012. DOI: 10.1186/1546-0096-10-20.

- [75] M.C. Kortekaas, W.Y. Kwok, M. Reijnen. **Pain in hand osteoarthritis is associated with inflammation: the value of ultrasound.** Annals of the Rheumatic Diseases, 2010. 69: 1367-1369.

- [76] D. Hayashi, F.W. Roemer, A. Katur, D.T. Felson, S.O. Yang, F. Alomran, A. Guermazi. **Imaging of synovitis in osteoarthritis: current status and outlook.** Seminars in Arthritis and Rheumatism, 2011. 41: 116-130.

- [77] D.J. Hunter, W. Zhang, P.G. Conaghan, K. Hirko, L. Menashe, L. Li, W.M. Reichmann, E. Losina. **Systematic review of the concurrent and predictive validity of MRI biomarkers in OA.** Osteoarthritis and Cartilage Journal, 2011. 19: 557-588.

- [78] P.G. Conaghan, D.J. Hunter, J.F. Maillefert, W.M. Reichmann, E. Losina. **Summary and recommendations of the OARSI FDA osteoarthritis Assessment of Structural Change Working Group.** Osteoarthritis and Cartilage Journal, 2011. 19: 606-610.

- [79] A. Boss, P. Martirosian, J. Fritz, I. Kötter, J.C. Henes, C.D. Claussen, F. Schick, M. Horger. ***Magnetic resonance spin-labeling perfusion imaging of synovitis in inflammatory arthritis at 3.0 T.*** Magnetic Resonance Materials in Physics, 2009. 22: 175-180.
- [80] V. Agarwal, M. Kumar, J.K. Singh, R.K.S. Rathore, R. Misra, R.K. Gupta. ***Diffusion tensor anisotropy magnetic resonance imaging: a new tool to assess synovial inflammation.*** Rheumatology, 2009. 48: 378-382.
- [81] P.J. Basser, J. Mattiello, D. Le Bihan. ***Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo.*** Journal of Magnetic Resonance, 1994. 103: 247-254.
- [82] M.L. Zierhut, J.C. Gardner, M.E. Spilker, J.T. Sharp, P. Vicini. ***Kinetic modeling of contrastenhanced MRI: an automated technique for assessing inflammation in the rheumatoid arthritis wrist.*** Annals of Biomedical Engineering, 2007. 35: 781-795.
- [83] H. Neubauer, I. Platzner, V. Mueller, T. Meyer, J. Liese, H. Koestler, D. Hahn, M. Beer. ***Diffusion-weighted MRI of abscess formations in children and young adults.*** World Journal Of Pediatrics, 2012. 8: 229-234.
- [84] Y. Nonomura, M. Yasumoto, R. Yoshimura, K. Haraguchi, S. Ito, T. Akashi, I. Ohashi. ***Relationship between bone marrow cellularity and apparent diffusion coefficient.*** Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2001. 13: 757-760.
- [85] L.S. Ording Müller, D. Avenarius, O.E. Olsen. ***High signal in bone marrow at diffusion-weighted imaging with body background suppression (DWIBS) in healthy children.*** Pediatric Radiology, 2011. 41: 221-226.

- [86] T.C. Kwee, T. Takahara, M.A. Vermoolen, M.B. Bierings, W.P. Mali, R.A.J. Nievelstein. ***Whole-body diffusion-weighted imaging for staging malignant lymphoma in children.*** *Pediatric Radiology*, 2010. 40: 1592-1602.

- [87] S. Ahlawat, P. Khandheria, T.K. Subhawong, L.M. Fayad. ***Differentiation of benign and malignant skeletal lesions with quantitative diffusion weighted MRI at 3T.*** *European Journal of Radiology*, 2015. 84: 1091-7.

- [88] C. Bonarelli, P.A. Teixeira, G. Hossu, J.B. Meyer, B. Chen, F. Gay, A. Blum. ***Impact of ROI Positioning and Lesion Morphology on Apparent Diffusion Coefficient Analysis for the Differentiation Between Benign and Malignant Nonfatty Soft-Tissue Lesions.*** *American Journal of Roentgenology*, 2015. 205: 106-13.

- [89] M.J. Cha, Y.C. Yoon. ***Clinical relevance of the apparent diffusion coefficient value of metastatic bone tumours on diffusion-weighted MRI images: differences according to the types of primary tumour, the affected bones, and clinical factors.*** *Clinical Radiology*, 2015. 70: 1116-21.

- [90] X.Q. Xu, H. Hu, G.Y. Su, L. Zhang, H. Liu, X.N. Hong, H.B. Shi, F.Y. Wu. ***Orbital Indeterminate Lesions in Adults: Combined Magnetic Resonance Morphometry and Histogram Analysis of Apparent Diffusion Coefficient Maps for Predicting Malignancy.*** *Academic Radiology*, 2015. pii: S1076-6332.

- [91] A.M. Barendregt, C.M. Nusman, R. Hemke, C. Lavini, D. Amiras, T.W. Kuijpers, M. Maas. ***Feasibility of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in patients with juvenile idiopathic arthritis on 1.0-T open-bore MRI.*** *Skeletal Radiology*, 2015. 44: 1805-11.

- [92] M. Jeromel, V. Jevtič, I. Serša, A. Ambrožič, M. Tomšič. ***Quantification of synovitis in the cranio-cervical region: dynamic contrast enhanced and diffusion-weighted magnetic resonance imaging in early rheumatoid arthritis- A feasibility follow-up study.*** *European Journal of Radiology*, 2012. 81: 3412–9.

- [93] X. Li, X. Liu, X. Du, Z. Ye. ***Diffusion-weighted MR imaging for assessing synovitis of wrist and hand in patients with rheumatoid arthritis: a feasibility study.*** Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2014. 32:350–3.
- [94] H. Neubauer, T. Pabst, A. Dick, W. Machann, L. Evangelista, C. Wirth, H. Köstler, D. Hahn, M. Beer. ***Small-bowel MRI in children and young adults with Crohn disease: retrospective head-to-head comparison of contrast-enhanced and diffusion-weighted MRI.*** Pediatric Radiology, 2013. 43: 103-14.
- [95] D. Le Bihan. ***Intravoxel incoherent motion imaging using steady-state free precession.*** Magnetic Resonance in Medicine 1988. 7: 346–351.
- [96] D. Le Bihan, CT Moonen, P.C. van Zijl, J. Pekar, D. Des Pres. ***Measuring random microscopic motion of water in tissues with MR imaging: a cat brain study.*** Journal of computer assisted tomography, 1991. 15: 19–25.
- [97] D. Le Bihan, P. Douek, M. Argyropoulou, R. Turner, N. Patronas, M. Fulham. ***Diffusion and perfusion magnetic resonance imaging in brain tumors.*** Topics in magnetic resonance imaging, 1993. 5: 25–31.
- [98] J.J. Neil, C.S. Bosch, J.J. Ackerman. ***An evaluation of the sensitivity of the intravoxel incoherent motion (IVIM) method of blood flow measurement to changes in cerebral blood flow.*** Magnetic resonance in medicine: official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine, 1994. 32: 60–5.
- [99] D. Le Bihan. ***Intravoxel Incoherent Motion Perfusion MR Imaging: A Wake-Up Call.*** Radiology, 2008. 249: 748–752.
- [100] A. Luciani, A. Vignaud, M. Cavet, J. Tran Van Nhieu, A. Mallat, L. Ruel, A. Laurent, J.F. Deux, P. Brugieres, A. Rahmouni. ***Liver Cirrhosis: Intravoxel Incoherent Motion MR Imaging--Pilot Study.*** Radiology, 2008. 249: 891–899.

- [101] J. Patel, E.F. Sigmund, H. Rusinek, M. Oei, J.S. Babb, B. Taouli. ***Diagnosis of cirrhosis with intravoxel incoherent motion diffusion MRI and dynamic contrast-enhanced MRI alone and in combination: preliminary experience.*** J Magnetic Resonance Imaging, 2010. 31: 589-600.
- [102] H.A. Dyvorne, N. Galea, T. Nevers, M.I. Fiel, D. Carpenter, E. Wong, M. Orton, A. De Oliveira, T. Feiweier, M.L. Vachon, J.S. Babb, B. Taouli. ***Diffusion-weighted imaging of the liver with multiple b values: effect of diffusion gradient polarity and breathing acquisition on image quality and intravoxel incoherent motion parameters - a Pilot Study.*** Radiology, 2013. 266: 920-9.
- [103] E.Y. Lee, E.S. Hui, K.K. Chan, K.Y. Tse, W.K. Kwong, T.Y. Chang, Q. Chan, P.L. Khong. ***Relationship Between Intravoxel Incoherent Motion Diffusion-Weighted MRI and Dynamic Contrast-Enhanced MRI in Tissue Perfusion of Cervical Cancers.*** Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2015. 42: 454-9.
- [104] E. Panagiotaki, S. Walker-Samuel, B. Siow, S.P. Johnson, V. Rajkumar, R.B. Pedley, M.F. Lythgoe, D.C. Alexander. ***Noninvasive quantification of solid tumor microstructure using VERDICT MRI.*** American Association for Cancer Research, 2014. 74: 1902-12.
- [105] E.Panagiotaki, R.W. Chan, N. Dikaios, H.U. Ahmed, J. O'Callaghan, A. Freeman, D. Atkinson, S. Punwani, D.J. Hawkes, D.C. Alexander. ***Microstructural characterization of normal and malignant human prostate tissue with vascular, extracellular, and restricted diffusion for cytometry in tumours magnetic resonance imaging.*** Investigative Radiology, 2015. 50: 218-27.

5.1 Abkürzungsverzeichnis

ADC	Apparent Diffusion Coefficient
AUC	Area Under Curve
b	b-Wert (Diffusionsgewichtungsfaktor)
BP	bipolar
CNO	chronische nicht-bakterielle Osteomyelitis
CRMO	chronisch rekurrende multifokale Osteomyelitis
CT	Computertomographie
D	Diffusionskoeffizient
DWI	Diffusion-weighted Imaging
EPI	Echo-Planar-Imaging
FoV	Field of View
γ	gyromagnetisches Verhältnis
HF	Hochfrequenz
IVIM	Intravoxel inchoerent motion
KM	Kontrastmittel
MRT	Magnetresonanztomographie
NMR	Nukleare Magnetresonanz
p	Fehlerwahrscheinlichkeit
PD	Protonengewichtet
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROI	Region of Interest
RT	Respiratory-triggered
SE	Spin-Echo
SS-EPI	Single-Shot-Echo-Planar-Imaging
SSFP	Steady-state-free-Precession
SI	Signalintensität
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
T	Tesla
T2	Transversale Relaxation
T1	Longitudinale Relaxation

ω_0	Larmorfrequenz
TE	Echozeit
TI	Inversionszeit
TIRM	Turbo-Inversion Recovery-Magnitude
TR	Repetitionszeit
TSE	Turbo-Spin-Echo
VAC	Vincristine, Actinomycin-D, Cyclophosphamide
VERDICT	Vascular, Extracellular and Restricted Diffusion for Cytometry in Tumors
WB-DWI	diffusiongewichtete Ganzkörperbildgebung

5.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Präzessionsbewegung.....	5
Abb. 2:	Zick-Zack-Bewegung.....	6
Abb. 3:	Diffusion von Wassermolekülen nach A.Qayyum.....	7
Abb. 4:	Darstellung einer Spinecho-Pulssequenz.....	9
Abb. 5:	Zerebrale Diffusionsbildgebung eines 13-jährigen Jungen nach schwerem Schädelhirntrauma.....	13
Abb. 6:	ROC-Kurve der mittleren ADC-Werte von bösartigen und gutartigen Läsionen.....	23
Abb. 7:	Gonarthritits links bei einem 16-jährigen Mädchen mit juveniler idiopathischer Arthritis.....	41
Abb. 8:	Rezidiv einer bakteriellen Osteomyelitis im linken Calcaneus...	43
Abb. 9:	Differenzierung von malignen und benignen Neoplasien sowie von entzündlichen Läsionen anhand des ADC-Wertes.....	46

Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Schilderung der muskuloskelettalen Läsionen in der Studiengruppe.....	18
Tab. 2:	Scan-Protokolle für die Diffusionswichtung (<i>n</i> = untersuchte Patientenzahl).....	20
Tab. 3:	Aufteilung und Ätiologie von Knochenmark- und Weichteilödemen bei 41 Patienten.....	32

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich recht herzlich bei allen, die mich bei der Durchführung und Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben, bedanken.

Herrn Professor Dr. D.Hahn und Herrn Professor Dr. Th.Bley danke ich für die Möglichkeit, am Institut für Röntgendiagnostik des Universitätsklinikums Würzburg promovieren zu können.

Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Priv.-Doz. Dr. H.Neubauer, Oberarzt der Abteilung für Pädiatrische Radiologie des Universitätsklinikums Würzburg, für die intensive Betreuung der Studien sowie Begutachtung der Arbeit. Ich bedanke mich für die umfangreiche Unterstützung bei Fragen und Schwierigkeiten, bei der Datenerhebung und Datenauswertung sowie für die wichtige Hilfestellung bei der Korrektur dieser Arbeit.

Ein herzliches Dankeschön gilt, Herrn Prof. Dr. M.Beer, für seine freundliche, hilfreiche Unterstützung.

Herzlichen Dank auch an alle MTAs der kinderradiologischen Abteilung für die schöne Zusammenarbeit und das angenehme Arbeitsklima. Ich danke auch den kleinen Patienten, die alle MRT-Messungen über sich ergehen ließen; ohne sie wäre die Arbeit nicht möglich gewesen.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern und meinen Schwestern für ihre liebevolle Unterstützung bedanken, insbesondere bei meiner Mutter. Mein Mann Pietro danke ich für die Zeit und die Geduld, die er mir widmete.