

Aus dem Institut für Röntgendiagnostik
des Universitätsklinikums Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. Dietbert Hahn

**Diffusionsgewichtete MRT Bildgebung bei Erkrankungen
im Zahn-Mund-Kiefer/Hals-Nasen-Ohren Bereich**

INAUGURAL-DISSERTATION
Zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät
der Julius-Maximilians-Universität
Würzburg

vorgelegt von

Cornelia Klara Boldt, geb. 05. Mai 1987
aus
Tettnang

Würzburg, April 2012

Referent : Prof. Dr. med Dietbert Hahn

Koreferent : Prof. Dr. Solymosi

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 25.11.2013

Die Promovendin ist Zahnärztin.

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
Abbildungsverzeichnis.....	2
Tabellenverzeichnis.....	3
1. Einleitung.....	5
1.1 Einführung	5
1.2 Zielsetzung	10
2. Material und Methoden.....	12
2.1 Studiendesign und Population	12
2.2 MRT-Gerät, Kontrastmittel und verwendete Sequenzen.....	14
2.2.1 TIRM	16
2.2.2 T1 TSE coronar.....	16
2.2.3 T1 TSE transversal.....	17
2.2.4 DWI transversal.....	18
2.3 Grundlagen der diffusionsgewichteten MR-Tomographie.....	20
2.3.1 Allgemeines.....	20
2.3.2 Beeinflussende Faktoren der diffusionsgewichteten MR-Tomographie	27
2.3.3 Auswertung der Bilder	29
2.4 Statistische Methoden.....	30
3. Ergebnisse	34
3.1 Alter und Geschlecht.....	34
3.2 Demographie und Diagnose	35
3.3 Homogenität und Begrenzung der pathologischen Befunde.....	36
3.4 Diagnose und Bildqualität	37
3.5 Messungen	41
3.5.1 Demographie und Messungen	43
3.5.2 Diagnose und Messungen.....	45
3.5.3 Messqualität und Messungen.....	50
3.6 Grenzwerte der ADC-Werte für die Differenzierung zwischen den malignen und benignen Subgruppen	54
3.6.1 Trennung zwischen „Plattenepithelkarzinome“ und „benigne Befunde“.....	54
3.6.2 Trennung der Subgruppen „Lymphome“, „Hämangiome“ und „Zysten“	56
3.6.3 Subgruppe „Sonstige“	56
3.6.4 Sensitivität und Spezifität der cut-off-Werte.....	57
3.6.5 ROC-Analyse	58
4. Diskussion	61
5. Zusammenfassung	74
6. Literaturverzeichnis	75

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ADC	Apparent Diffusion Coefficient
AUC	Area Under Curve
B-NHL	B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom
bzw.	beziehungsweise
CT	Computertomographie
CI	Konfidenzintervall
Diff	Diffusion
DWI	Diffusionsgewichtete Bildgebung
EPI	Echo Planar Imaging
etc.	et cetera
FISP	Fast Imaging with Steady State Precession
FOV	Field Of View
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	gegebenenfalls
GI	Glandula
GRAPPA	Generalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisition
HNO	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
i.v.	intravenös
IVIM	Intra Voxel Incoherent Motion
LK	Lymphknoten
MRT	Magnetresonanztomographie
o.g.	oben genannt
PAT	Parallele Akquisitionstechniken
PeCa	Plattenepithelkarzinom
PROPELLER	periodically rotated overlapping parallel lines with enhanced reconstruction
ROI	region of interest
SD	Standardabweichung
SNR	Signal-to-Noise Ratio

SPAIR	Spectrally Adiabatic Inversion Recovery
TE	Echo Time
TI	Inversion Time
TIRM	Turbo Inversion Recovery Magnitude
TR	Repetition Time
TSE	Turbo Spinecho
ZMK	Zahn-Mund-Kieferheilkunde
z.B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Scouts (trueFISP), zur coronaren und transversalen Schichtpositionierung

Abb. 2: Diffusionsgewichtete SE-EPI-Sequenz

Abb. 3: Diffusionsgewichtete SE-EPI-Sequenz ohne Diffusionsbewegung und somit ohne Signalabfall

Abb. 4: Diffusionsgewichtete SE-EPI-Sequenz mit Diffusionsbewegung und somit mit Signalabfall

Abb. 5: Kreisförmige ROI repräsentativ im zystsich-liquiden Anteil der Raumforderung gelegen

Abb. 6: Histogramm zeigt gruppierte Altersverteilung der Patienten, getrennt nach Geschlecht

Abb. 7: Abgrenzbarkeit der Läsion in den Diagnosegruppen

Abb. 8: Neurinom bei einem 22 Jahre alten Patienten in der Zunge

Abb. 9: ADC-Wert der Läsionen, Parotiden und Tonsillen

Abb. 10: ADC-Wert der Tonsillen in Abhängigkeit vom Lebensalter

Abb. 11: ADC-Wert der Tonsillen in Abhängigkeit vom Lebensalter mit Regressionsgeraden

Abb. 12: ADC-Werte in Abhängigkeit von der Diagnosegruppe, dargestellt als sog. Boxplot

Abb. 13: B-NHL bei einem 86 Jahre alten Patienten im Mastikatorraum links

Abb. 14: Homogenität der Bilder der Läsionen bei 53 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom als Boxplott dargestellt

Abb. 15: Plattenepithelkarzinom bei einem 52 Jahre alten Patienten im Zungengrund rechts

Abb. 16: ADC-Wert der Läsionen der Subgruppen

Abb. 17: Receiver Operating Characteristic für die ADC-Werte zur Trennung der Subgruppen "Plattenepithelkarzinome" und "benigne Befunde"

Abb. 18: Darstellung der mittleren ADC-Werte (+/- SD) der Gl. parotis, der Gl. submandibularis und des Myelons gemessen mit 4 Sequenztypen

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Verteilung der Patienten (n=179) auf die Subgruppen

Tab. 2: Relevante Parameter der TIRM-Sequenz (Turbo Inversion Recovery Magnitude) in coronarer Schichtführung

Tab. 3: Relevante Parameter der T1 gewichteten TSE-Sequenz (Turbo Spinecho) in coronarer Schichtführung

Tab. 4: Relevante Parameter der T1 gewichteten TSE-Sequenz (Turbo Spinecho) in transversaler Schichtführung

Tab. 5: Relevante Parameter der diffusionsgewichteten SE-EPI-Sequenz (Spinecho-Echo Planar Imaging) in transversaler Schichtführung

Tab. 6: Klinischer Befund der Patienten. Anzahl und Prozentsatz der n=179 Patienten

Tab. 7: Makroskopische, bildmorphologische Homogenität sowie Begrenzung der analysierten Läsionen

Tab. 8: Diagnosegruppe und Abgrenzbarkeit

Tab. 9: ADC-Werte der Läsionen, der Parotiden und der Tonsillen

Tab. 10: Diagnosegruppe und gemessene ADC-Werte der Herde

Tab. 11: Diagnosegruppe und ADC-Werte im paarweisen Vergleich

Tab. 12: Homogenität der Läsion und ADC-Wert in verschiedenen Gruppen

Tab. 13: Cut off und zugehörige Verteilung der „PeCa“ und „benignen Befunde“

Tab. 14: Zeigt eine Reihe von möglichen ADC-Werten, die als cut off in Frage kämen

1. Einleitung

1.1 Einführung

Zurzeit sind die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT) zwei routinemäßig verwendete Schnittbildverfahren zur Untersuchung eines sehr breiten Spektrums von Erkrankungen, z.B. von Tumoren im Kopf- und Halsbereich. Beide Verfahren eignen sich gut zur Erkennung solcher Tumoren, jedoch ist die Abgrenzung zwischen malignen und benignen Geweben oft schwierig.¹ Das große Defizit beider Verfahren ist, dass beide Techniken nur die makroskopische Anatomie zeigen und nur Surrogate für die mikroskopische Struktur der Gewebe bzw. Pathologien liefern. Die CT gibt Auskunft über die relative physikalische Dichte durchstrahlter Strukturen und lässt über die errechneten Dichtewerte (ausgedrückt in sog. Hounsfield-Einheiten) indirekte Rückschlüsse auf die Gewebszusammensetzung, z.B. Fett oder Kalk, zu. Die MRT ist dagegen eine Art „Wasserbildgebung“ und basiert auf dem physikalischen Phänomen der Kernresonanz. Über die sog. Relaxationszeiten lassen sich Gewebe charakterisieren und es können über eine Reihe verschiedener sog. Wichtungen, z.B. T1- oder T2-Wichtung, unterschiedliche Gewebekontraste für die Bildgebung genutzt werden. Hier werden im Grunde die „klassischen“ Parameter Protonendichte, Spin-Spin- und Spin-Gitter-Relaxation zur Gewebebeurteilung herangezogen. Eine Vielzahl weiterer Techniken erlaubt tiefere Einblicke in die (molekulare) Zusammensetzung wie beispielsweise einer Raumforderung, so z.B. die Fettsignalsuppression oder die „Fett-Wasser-Bildgebung“ (chemical shift imaging). Die diffusionsgewichtete Bildgebung oder diffusion weighted imaging (DWI) ist eine nicht invasive Technik, mit welcher z.B. die Veränderungen der Gewebestrukturen während des Tumorwachstums beobachtet werden können.^{2 3} Sie nutzt die Eigenbewegung der Wassermoleküle, die sog. Brownsche Molekular-

bewegung in biologischen Geweben zur Erzeugung eines Bildkontrastes.⁴ Dadurch liefert die DWI eine ganz andere Sichtweise auf die Gewebe, bzw. anatomischen Strukturen und gibt dabei indirekt über die mikroskopische strukturelle Ebene Auskunft. Man verspricht sich von der Diffusionsbildgebung insbesondere Verbesserungen bei der Detektion von Architekturstörungen, bzw. der Abgrenzung pathologischer Veränderungen in an sich homogenen Geweben, bei der Charakterisierung von Gewebsstrukturen (z.B. solide, hämangiomatöse, liquide), bei der Differenzierung maligne versus benigne Läsion, bei der Einschätzung von Therapieresponse, bei der Rezidiverkennung usw.

Bereits seit den 60er Jahren sind die physikalischen und mathematischen Grundlagen für die Messung der Molekulardiffusion bekannt. Hier zeigten Stejskal und Tanner, dass es möglich ist, die Diffusion von Wassermolekülen mit Hilfe besonderer Gradientenschaltungen darzustellen.^{5 6} Das Prinzip der Impulsfolge (Sequenz) der legendären sog. Stejskal-Tanner-Sequenz ist bis heute der Prototyp der meisten in der klinischen Bildgebung verwendeten Sequenzen zur Kontrasterzeugung infolge Diffusion.⁷ Doch erst in den 80er Jahren konnten diese Erkenntnisse durch die Verfügbarkeit leistungsfähiger kernspintomographischer Gradientensysteme auch zu diagnostischen Zwecken am Menschen in der klinischen Routine genutzt werden.⁸ Die „Diffusionswichtung“ wird durch das Aufschalten von bipolaren, kurzen und zeitlich sehr eng zusammen liegenden Gradienten erzeugt. Im klinischen Alltag steht derzeit meist die einfache Variante einer Spinecho-Sequenz in Kombination mit einem schnellen Auslesem modul vor allem in Form des echo planar imaging (EPI) im Vordergrund. Problematisch jedoch ist weiterhin das Fehlen von Standards z.B. bezüglich der Anzahl und Auswahl der b-Werte, der Atemtechnik (freie Atmung, Atemtriggerung oder Atemanhaltetechnik), der Art der Berechnung der ADC-Werte (mono-, bi- oder multiexponentiell) etc.⁹ Obwohl die Diffusionswichtung ein sehr effektiver „Kontrastmechanismus“ für die MRT ist, hat sie doch auch eine Reihe von Limitationen. So nimmt beispielsweise mit der Stärke der Diffusionswichtung, d.h. mit zunehmend höheren Diffusionswichtungsfaktoren

(b-Werte), das Signal-zu-Rausch-Verhältnis ab und die Nutzung von mehr als zwei b-Werten zur Verbesserung der Berechnung der ADC-Werte erhöht die Messzeit. Für die praktische Anwendung muss daher eine Reihe von Kompromissen eingegangen werden, z.B. die meist nötige Beschränkung auf nur eine b-Wert-Paarung, eine geringe (z.B. 128x128 Matrix) Auflösung oder die vereinfachte monoexponentielle Berechnung der ADC-Werte. Auch die relative Artefaktanfälligkeit der üblicherweise benutzten Sequenzen ist nicht unproblematisch.

Die diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI) wurde vor allem aus technischen Limitationen heraus zunächst am Gehirn genutzt und ist seither in der Diagnostik, insbesondere von ischämischen Hirninfarkten fest etabliert.¹⁰ Erst in jüngerer Zeit gewinnt die Diffusionsbildgebung durch weitere technische Verbesserungen auch einen immer größer werdenden Stellenwert als bildgebendes Verfahren in den übrigen Regionen des Körpers, insbesondere auch des Abdomens, bis hin zur „Ganzkörper-Bildgebung“ (diffusion-weighted whole-body imaging with background body signal suppression DWIBS).¹¹ Hier eröffnen sich neue und gute Möglichkeiten, z.B. zum Erkennen von Läsionen mit einer hohen Zelldichte und viele verschiedene Anwendungsbereiche in der Tumorerkennung und -diagnose. Außerdem wird diese Technik auch für die Diagnostik einer großen Anzahl verschiedenster neurologischer Erkrankungen, wie z.B. die Multiple Sklerose, Legasthenie bis hin zur Schizophrenie verwendet.^{12 13 14 15 16 17 18}

Auch im Anwendungsbereich der Bildgebung von Erkrankungen aus dem Fachgebiet der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie gibt es eine Vielzahl von Einsatzmöglichkeiten, z.B. bei der Diagnostik und Differenzierung von Rezidiven versus postradiogener Veränderungen nach Larynxkarzinomen.¹⁹

Hauptbestandteil dieser Studie ist die Untersuchung des Plattenepithelkarzinoms (PeCa), welches mit über 90% den häufigsten malignen Tumor des oberen Aerodigestivtraktes darstellt.²⁰ Der prozentuelle Anteil der Mundhöhlenkarzinome und Oropharynxkarzinome liegt laut Schwenzer et al 2002 bei etwa 2% an allen Malignomen in Deutschland.²¹

Die Tumoren im Kopf-Halsbereich werden nach der Histogenese in mesenchymale und ektodermale Karzinome eingeteilt.

In einer aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG)²² wird von einer Prävalenz leukoplakischer Mundschleimhautveränderungen von etwa 4% in der männlichen Bevölkerung ausgegangen.^{23 24 25} Bei Frauen hingegen wird eine Prävalenz von ca. 1% angenommen.²⁵ Die Entstehung von PeCa basiert in den meisten Fällen auf dem Vorhandensein von Präkanzerosen.²⁶

Bei Plattenepithelkarzinomen handelt es sich um epitheliale Tumoren, bei welchen zwischen verhornenden, nicht verhornenden und entdifferenzierten unterschieden werden kann. Sie wachsen exophytisch oder endophytisch und entstehen oft auf der Basis oraler Präkanzerosen, wie z.B. Leukoplakieformen, Erythroplakie, submuköser Fibrose oder oraler Lichen Planus.²⁷

Als Hauptrisikofaktor für Malignome der Mundschleimhaut werden Alkohol- und Tabakgenuss aufgeführt.^{27 28 29} Ebenso können mangelnde Mundhygiene mit Plaque, starke Bakterienbesiedlung und chronische Entzündungen im Bereich der Mundschleimhäute die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms begünstigen.^{30 31 31}

Die schädliche Wirkung erhöht sich vor allem bei kombiniertem Alkohol- und Nikotinabusus.^{32 33 34}

Neben den Hauptrisikofaktoren Alkohol und Tabak gilt auch ein großer Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Plattenepithelkarzinomen und den humanen Papillomaviren (HPV). Mehr als 95% der PeCa sind mit einer persistierenden HPV-Infektion verbunden. Verknüpft mit dem humanen Papillomavirus stieg auch die Inzidenz an Oropharynxkarzinomen in der jüngeren Population.³⁵

Über die Inzidenz von vielen benignen mesenchymalen Tumoren wie z.B. Fibrome (vom Bindegewebe ausgehend) und Lipome (vom Fettgewebe ausgehend) gibt es leider keine genauen Zahlen, sie sind jedoch eher selten.

Ein weiterer mesenchymaler benigner Tumor, welcher in der Kopf- und Halsregion vorkommt, ist das Hämangiom. Hierbei handelt es sich um einen Tumor aus differenzierten Blutgefäßen mit einschichtiger Endothelauskleidung.

Neurale Tumore wie Schwannome gehen nicht von der eigentlichen neuralen Substanz sondern von den Schwann-Zellen aus. Sie gehören zu den seltenen benignen Tumoren. Schwannome treten überall dort auf, wo periphere Nerven verlaufen, im ZMK-Bereich vor allem im Bereich der größeren Nervenstämme, der Nn. palatini, des N. lingualis und des N. alveolaris inferior.

Unter dem Oberbegriff Lymphom versteht man einerseits die Schwellung von Lymphknoten, andererseits nodale und extranodale Tumoren des lymphatischen Gewebes (z.B. Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome). Ursachen für Schwellungen von LK können entweder benigner Herkunft, z.B. eine spez. oder unspezifische Entzündung (z.B. durch Tuberkulose, Pfeiffersches-Drüsenfieber, Tropenkrankheit, Entzündung der Mundhöhle) oder maligne Herkunft (metastasierende Absiedlungen von Karzinomen, z.B. Kehlkopfkarcinom) sein.

Maligne Lymphome haben ihren Ursprung in den B- oder T-Zellen. Sie werden unterschieden in Hodgkin-Lymphome und Non-Hodgkin-Lymphome. Diese

Unterscheidung beruht auf dem Vorhandensein von Sternberg-Reed-Zellen beim Hodgkin-Lymphom, welche beim Non-Hodgkin-Lymphom fehlen.

Speicheldrüsentumore gehen von dem spezifischen Speicheldrüsenparenchym oder von dem unspezifischen Stroma aus. Die benignen Speicheldrüsentumore sind häufiger zu beobachten als die malignen. Das pleomorphe Adenom stellt mit etwa 80% den häufigsten benignen Tumor der Speicheldrüsen dar und hat einen Anteil von 50% an allen Speicheldrüsentumoren, es betrifft meist die Gl. parotis. Einen weiteren benignen Tumor der Speicheldrüsen, mit einem Anteil von etwa 5% an allen Speicheldrüsentumoren, stellt das Zystadenolymphom (Warthin-Tumor) dar. Es weist glanduläre und oftmals zystische Strukturen auf.²¹

1.2 Zielsetzung

Die vorliegende Dissertation soll die nachfolgend im Einzelnen aufgeführten Fragestellungen bzw. Aufgaben beantworten bzw. erfüllen:

- Systematische Aufarbeitung der Patienten, bei denen im Zeitraum Juli 2008 bis Dezember 2009 ein MRT mit diffusionsgewichteter Bildgebung mit Fragestellungen aus dem Fachgebiet der HNO und ZMK am Institut für Röntgendiagnostik der Universitätsklinik Würzburg durchgeführt wurde, zur Deskription des eigenen Patientenkollektivs und der Art und Häufigkeit der gefundenen Pathologien.
- Sammlung, Systematisierung und Analyse der ADC-Werte der pathologischen Befunde und von normalen, nicht pathologisch veränderten Strukturen (Tonsillen und Parotiden) zur Erlangung von eigenen Referenzwerten, die für das verwendete MR-Gerät und die

eigene Standardsequenz spezifisch sind und als Grundlage für die Diagnostik in der klinischen Routine dienen sollen.

- Vergleich der ADC-Werte einzelner Untergruppen um zu sehen, ob diagnostisch verwertbare Unterschiede zwischen malignen und benignen Erkrankungen festzustellen sind.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Population

Es handelt sich in der vorliegenden Arbeit um eine retrospektiv durchgeführte Studie. Es wurden alle Patienten erfasst, bei denen im Zeitraum Juli 2008 bis Dezember 2009 eine MRT mit diffusionsgewichteter Bildgebung im Kopf- und Halsbereich im Institut für Röntgendiagnostik der Universitätsklinik Würzburg durchgeführt worden ist. Insgesamt konnten 233 Patienten ausgemacht werden, von denen letztlich jedoch nur 179 für die endgültige Auswertung einbezogen werden konnten.

Ausschlusskriterien waren:

- Eine nicht diagnostische Bildqualität durch zu starke Artefakte (meist Bewegungs- oder Pulsationsartefakte) oder zu geringe Signalausbeute.
- Keine, durch histologische Untersuchung gesicherte Pathologie oder durch Verlaufskontrollen ermöglichte Einschätzung der Dignität eines Befundes.
- Ein Zustand nach Radiatio und/oder Chemotherapie ohne vorausgegangene diffusionsgewichtete Bildgebung.

Bei Vorliegen eines oder mehrerer dieser Ausschlusskriterien war entweder keine zuverlässige Bewertung der ADC-Werte der pathologischen Befunde und/oder den zur Auswertung vorgesehenen Strukturen (Tonsillen und Parotiden) möglich.

Das Patientenkollektiv wurde letztlich an Hand der Häufigkeiten in insgesamt sieben Untergruppen eingeteilt:

Untergruppe	Anzahl der Patienten
Plattenepithelkarzinome	53
Lymphome	6
Hämangiome	6
Raumforderungen ohne Anhalt für Malignität (laut pathologischem Befund)	21
Patienten ohne pathologischen Befund oder Anhalt für Rezidiv (bildmorphologisch)	75
Zysten	5
Sonstige Befunde Adenoidzystisches Karzinom Myoepitheliales Karzinom Merkelzellkarzinom Phleboliten Weichgewebismetastase nekrotisierende Metastase Glomus caroticum Tumor lymphoepitheliales Karzinom Basaliom und Sarkom	13
Summe	179

Tab. 1: Verteilung der Patienten (n=179) auf die Subgruppen.

Als Zufallsbefunde fanden sich insgesamt 3 bildmorphologisch eindeutige Lipome, die nicht in die Analyse der ADC-Wert aufgenommen wurden. Da diese Läsionen homogen aus Fettgewebe bestanden, wurde deren Binnensignal durch die spektrale Fettsignalsuppression (s.u.) komplett unterdrückt und die resultierenden ADC-Werte unterschieden sich nicht von den Werten gemessen in Luft.

2.2 MRT-Gerät, Kontrastmittel und verwendete Sequenzen

Alle Untersuchungen wurden mit dem im Institut für Röntgendiagnostik der Universitätsklinik Würzburg stehenden 1,5 Tesla MR-Gerät Magnetom Avanto der Firma Siemens (Erlangen, Deutschland) unter Verwendung einer Kopf-Hals-Spulenkombination durchgeführt.

Das Routineprotokoll für den klinischen Einsatz bestand aus folgenden Sequenzen:

- triplanare Localizer, sog. Scouts (trueFISP), zur coronaren und transversalen Schichtpositionierung (Abb. 1)
- in coronarer Schichtführung TIRM nativ
- in transversaler Schichtführung diffusionsgewichtete Spinecho-EPI-Sequenz nativ
- in coronarer und transversaler Schichtführung T1-gewichtete Turbo-Spinecho-Sequenz mit frequenzselektiver Fettsignalsuppression nach i.v. Applikation von Gadolinium-haltigem Kontrastmittel.

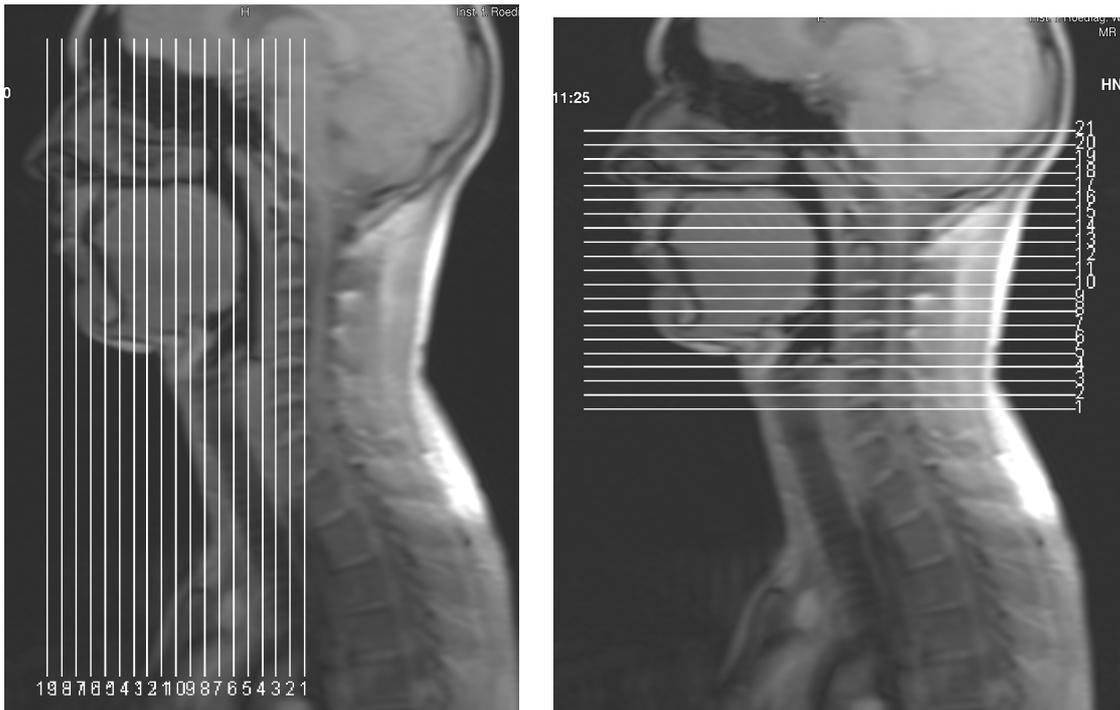


Abb. 1: Scouts (trueFISP), zur coronaren und transversalen Schichtpositionierung.

Als intravenöses Kontrastmittel wurde standardmäßig Gadobutrol (Wirkstoff Gd-DO3A-butrol, Handelsname Gadovist®, Hersteller Fa. Bayer Vital GmbH Leverkusen, Deutschland) in einfacher Standarddosierung (0,1 ml/kg Körpergewicht) verwendet. Es handelt sich hierbei um ein gadoliniumhaltiges, makrozyklisches, nicht-ionisches Kontrastmittel, das in der 1,0 molaren (1,0 mmol/ml) Konzentration als Injektionslösung vorliegt. Bei keinem der untersuchten Patienten lag eine Kontraindikation gegen Gadovist® vor. Bei allen untersuchten Patienten waren der Creatinin-Wert im Serum und die berechnete glomeruläre Filtrationsrate (GFR) bekannt.

Bei GFR-Werten unter 30 ml/min/1,73 m² wurde auf die i.v. Applikation des Kontrastmittels verzichtet.

Nachfolgend sind im Einzelnen die relevanten Parameter o.g. Sequenzen tabellarisch aufgeführt:

2.2.1 TIRM

Parameter	
TR	5370 ms
TE	67 ms
TI	120 ms
Turbofaktor	11
Flipwinkel	180°
Fettsignalsuppression	frequenzselektiv
Schichtdicke	6 mm
Schichtabstand	10 %
Schichtanzahl	19
Voxelgröße	0,8 x 0,7 x 6 mm ³
Base resolution	448
Phase resolution	80 %
FOV read	300 mm
FOV phase	100 %

Tab. 2: Relevante Parameter der TIRM-Sequenz (Turbo Inversion Recovery Magnitude) in coronarer Schichtführung.

2.2.2 T1 TSE coronar

Parameter	
TR	664 ms
TE	12 ms
Turbofaktor	3
Flipwinkel	180°
Fettsignalsuppression	frequenzselektiv
Schichtdicke	6 mm

Schichtabstand	10 %
Schichtanzahl	19
Voxelgröße	0,8 x 0,6 x 6 mm ³
Base resolution	512
Phase resolution	70 %
FOV read	300 mm
FOV phase	100 %

Tab. 3: Relevante Parameter der T1 gewichteten TSE-Sequenz (Turbo Spinecho) in coronarer Schichtführung.

2.2.3 T1 TSE transversal

Parameter	
TR	635 ms
TE	16 ms
Turbofaktor	3
Flipwinkel	160°
Fettsignalsuppression	frequenzselektiv
Schichtdicke	4 mm
Schichtabstand	10 %
Schichtanzahl	19
Voxelgröße	0,6 x 0,5 x 4 mm ³
Base resolution	384
Phase resolution	90 %
FOV read	200 mm
FOV phase	79,9 %

Tab. 4: Relevante Parameter der T1 gewichteten TSE-Sequenz (Turbo Spinecho) in transversaler Schichtführung.

2.2.4 DWI transversal

Parameter	
TR	4600 ms
TE	91 ms
EPI Factor	single shot
Flipwinkel	180°
Fettsignalsuppression	frequenzselektiv
Schichtdicke	4 mm
Schichtabstand	10 %
Schichtanzahl	32
Voxelgröße	0,8 x 0,6 x 6 mm ³
Base resolution	178
Phase resolution	89 %
FOV read	260 mm
FOV phase	94,4 %
Phase partial Fourier	6/8
Diffusion mode	orthogonal
Diffusion directions	3
Diffusion weightings	2
b-value 1	50 s/mm ²
b-value 2	800 s/mm ²
PAT mode	GRAPPA
Beschleunigungsfaktor	2
Bilderzeugung	Diffusion weighted images Trace weighted images Averaged ADC maps

Tab. 5: Relevante Parameter der diffusionsgewichteten SE-EPI-Sequenz (Spinecho-Echo Planar Imaging) in transversaler Schichtführung.

Bei der hier verwendeten Sequenz zur diffusionsgewichteten Bildgebung handelt es sich um eine Spinecho-EPI-Sequenz mit spektraler Fettsignalunterdrückung (SPAIR; frequenzselektiver Inversionspuls) unter Verwendung einer Parallelen Bildgebungstechnik (PAT). Durch PAT kann die Messzeit deutlich verkürzt werden. Mit einem Beschleunigungsfaktor von 2, ohne Verlust bei der Bildauflösung, nimmt das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) allerdings ab. Zum Einsatz kam die GRAPPA-Technik, als sog. k-Raum-basierte Methode, bei der die PAT-Rekonstruktion vor der Fourier-Transformation durchgeführt wird. Voraussetzung für PAT ist die Verwendung sog. Arrayspulen und die Ermittlung des Spulenprofils jedes Elements der Arrayspule. Zur Bildgewinnung wurde die Echoplanare Bildgebung (EPI) eingesetzt, bei der nach dem singulären Anregungspuls eine Serie von Gradientenechos pro angeregter Schicht zur vollständigen Bildgewinnung ausreicht. Zur Verkürzung der Messzeit wurde ein k-Raum-Undersampling von 6/8 (Phase partial Fourier) eingesetzt, d.h. der k-Raum wird nur teilweise, zu 6/8, gefüllt und der Rest könnte auf Grund der k-Raum-Symmetrie durch Spiegelung aufgefüllt werden.

Für die Auswertung wurden diffusionsgewichtete Bilder (Diffusion weighted images) für jede Richtung (x, y, z) erzeugt. Zusätzlich wurden sog. Trace-Bilder (Trace weighted images) berechnet in denen der Kontrast durch die Spur erzeugt wird, die der Summe der Diagonalelemente des Diffusionstensors ($\text{Trace} = D_{xx} + D_{yy} + D_{zz}$) entspricht. Diese Trace-Bilder erlauben, statt der 3 Einzelbilder pro Raumbene, eine richtungsunabhängige Darstellung der Signalintensitäten in einem Bild und damit eine schnelle Beurteilung „auf einen Blick“. Die aus den beiden b-Werten monoexponentiell berechneten ADC-Werte wurden in einer grauwertkodierten Parameterkarte (Averaged ADC maps) dargestellt.

2.3 Grundlagen der diffusionsgewichteten MR-Tomographie

2.3.1 Allgemeines

Die der diffusionsgewichteten Bildgebung zu Grunde liegenden technisch-physikalischen Zusammenhänge sind sehr komplex und in der Literatur bereits ausgiebig dargelegt, zum Beispiel bei L. Dilcher⁷, Szafer A⁴, Stejskal E.⁵, Tanner J.⁶, Le Bihan⁸, Mori S.⁴³, Bammer R.¹², Koh D.M.^{36 37} Noch unvollständig geklärt sind die Vorgänge bzw. pathoanatomischen Gegebenheiten auf mikroskopischer Ebene in den verschiedenen Geweben, die letztlich das Signalverhalten im DWI bestimmen.⁹ Nachfolgend soll versucht werden, eine stark vereinfachende und kurze, keinesfalls jedoch erschöpfende Einführung in die Thematik zu geben.

Ausgangspunkt der diffusionsgewichteten MR-Bildgebung ist letztlich die Brownsche Molekularbewegung, also die regellose thermische Bewegung (Diffusion) der Protonen. In diesem Zusammenhang wird unter der Diffusion der Unterbegriff der Eigendiffusion verstanden, bei der es ohne Konzentrationsgefälle keine resultierende Strömung gibt. Man betrachtet die Bewegung der Einzelmoleküle, respektive Protonen als statistisches Ereignis mit einer Geschwindigkeitsverteilung entsprechend der Energie der Brownschen Bewegung. Denkt man sich die Zeit dabei in Schritte unterteilt, so kann man Einsteins Formel

$$x^2 = 2Dt \tag{1}$$

als analog und plausibel akzeptieren (gilt für jede der 3 Ortskoordinaten). Dabei ist x die Entfernung vom Ausgangspunkt in einer Dimension, die während einer Zeitspanne t auftritt. Sie beschreibt letztlich die Wahrscheinlichkeit eines Abstandes vom Ausgangspunkt zum Zeitpunkt t als eine Gauß-Verteilung um den

Ausgangspunkt. Diese Molekularbewegung ist abhängig von der Temperatur, der Viskosität des Mediums und der Partikelgröße. Ein Maß für die Stärke der Diffusion wird durch den Diffusionskoeffizienten D gegeben. Bei normaler Körpertemperatur sind die diffundierenden Teilchen sehr schnell und legen absolut gesehen eine relativ große Wegstrecke zurück. Doch aufgrund von Kollisionen untereinander bzw. mit zellulären Strukturen, z.B. Zellmembranen, wird deren Geschwindigkeit vermindert und deren Bewegungsfreiheit eingeschränkt. Bei freier Diffusion ist der Diffusionskoeffizient D eine skalare Größe. Die freie Diffusion ist isotropisch, d.h. die Diffusion ist in alle Richtungen gleich und durch nur einen einzigen Diffusionskoeffizienten charakterisierbar. Die Diffusion isoprobability contour beschreibt eine Kugel und die molekulare Verteilung entspricht einer Gauß-Normalverteilung. Können die Teilchen jedoch nicht frei diffundieren, dies ist in den normalen Geweben der Fall, so scheint hier der Diffusionskoeffizient D kleiner zu sein als bei freier Diffusion zu erwarten wäre. Die Diffusionsbarrieren verursachen Anisotropie, d.h. die Diffusion findet bevorzugt in bestimmte Richtungen statt, die Diffusion isoprobability contour beschreibt dann ein Ellipsoid. Bei Anisotropie kann die Diffusion nicht mehr als skalare (richtungslose) Größe D beschrieben werden. Unter Annahme einer Gauß-Verteilungscharakteristik werden die Diffusionsverhältnisse durch einen Diffusionstensor (3x3 Matrix) beschrieben. Der Diffusionstensor beschreibt also eine Gauß-verteilte anisotrope Diffusion und wird für jedes einzelne Voxel im Diffusionsbild berechnet. Der Eigenvektor von D liegt nun entlang der Hauptachse des Ellipsoids. Die Eigenwerte von D , also die Länge der Hauptachsenschnitte, sind die ADC-Werte gemessen entlang der Hauptachse. Man spricht bei der MR-Bildgebung vom „scheinbaren“ Diffusionskoeffizienten oder Apparent Diffusion Coefficient ADC. In Kenntnis des Diffusionstensors lässt sich der ADC-Wert in jeder Richtung berechnen. Bei einer gängigen MR-Untersuchung (z.B. Spinecho-EPI-Sequenz) beträgt die zurückgelegte Distanz der Spins während eines typischen Zeitintervalls Δ (s. Abb. 2), d.h. dem Abstand der bipolaren diffusions-sensitivierenden Gradienten, von 40-100 ms bei einer einzelnen Bildakquisition ca. 5-20 μm .³⁸ Bei stattfindender Diffusion, also sich bewegenden Spins, führt der erste der beiden

diffusionssensitivierenden Gradienten zu einer Phasenverschiebung (Dephasierung). Die Phasenwinkel der sich bewegenden Spins entwickeln sich während des Zeitintervalls zwischen den Gradienten anders als die der stationären Spins, so dass der zweite Gradient nur zu einer unvollständigen Rephasierung führt. Bei stationären Spins ist die Rephasierung vollständig und führt nicht zu einem Signalabfall. Eine Spindephasierung führt dagegen zu einem mehr oder weniger starken Signalverlust und je stärker die Positionsänderung ist, desto stärker ist der Signalabfall in der DWI. Eine Diffusionsrestriktion in einem Gewebe, z.B. durch Zellschwellung mit konsekutiver Verkleinerung des Extrazellularraumes, führt also über die Einschränkung der Bewegung der Spins zu einer hohen Signalintensität im DWI. Pathologische Prozesse führen über eine Vielzahl, unter Umständen parallel ablaufender Vorgänge, letztlich zu einer Veränderung der (lokalen) Protonen-Mobilität im Gewebe. Solche Prozesse sind z.B. Änderung der Zellularität, Änderung der Kern-Plasma-Relation, eine Zerstörung von Zellmembranen oder Veränderung deren Permeabilität, Veränderungen der Osmolarität oder der Viskosität von Gewebsflüssigkeiten.

Das nachfolgende Schaubild zeigt das vereinfachte Schaltmuster einer klassischen diffusionsgewichteten Spinecho-EPI-Sequenz (SE-EPI). Die rechteckige Darstellung des symmetrischen bipolaren Gradienten, vor und nach dem 180°-Puls, ist dabei idealisiert, da die Flanken eigentlich schräg sind, entsprechend der Anstiegszeit (slew rate; Einheit T/m/s) bzw. Abstiegszeit der Gradientenfelder.

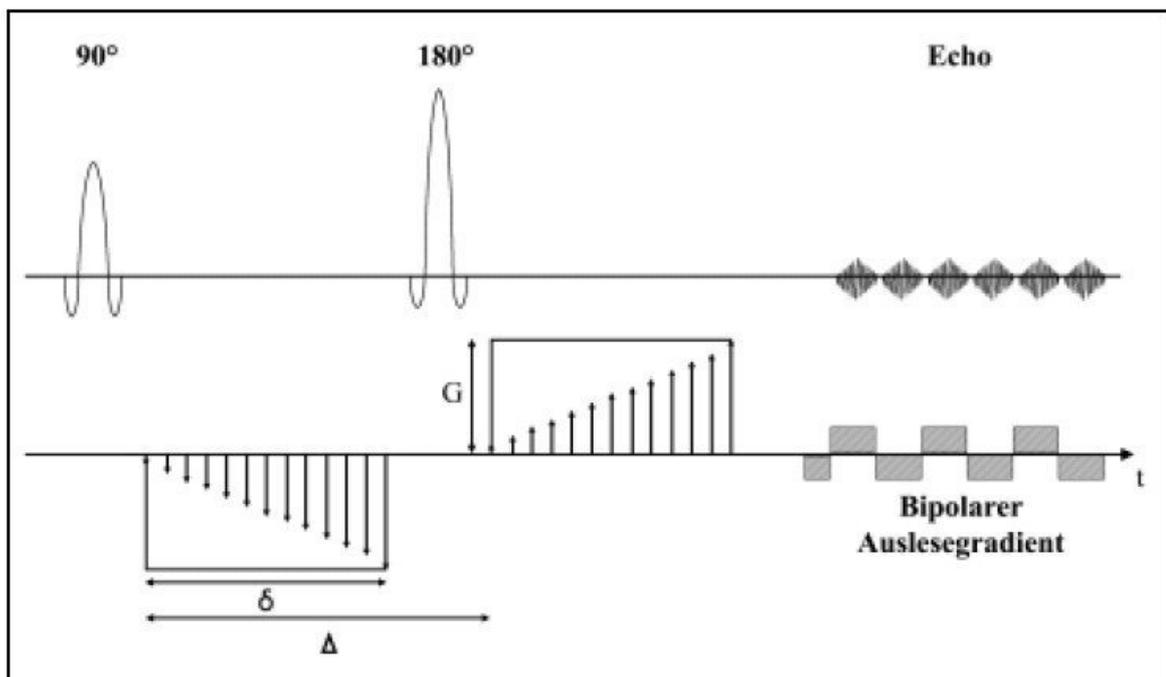


Abb. 2: Diffusionsgewichtete SE-EPI-Sequenz. Nach dem 90°-Hochfrequenzimpuls erscheint der erste dephasierende Gradientenimpuls mit der Applikationsdauer δ (gradient time) und der Amplitude G (strength). Der zweite Gradientenimpuls (2) folgt nach dem 180°-Hochfrequenzimpuls im Abstand Δ (spacing). Danach werden multiple Echos (echo train) mit Hilfe bipolarer Gradienten-Paare erzeugt und ausgelesen (Abb. aus ³⁹).

Dem 90°-Hochfrequenzimpuls folgt zunächst ein Dephasierungsgradientenimpuls. Dieser Gradientenimpuls ist charakterisiert durch die Dauer (δ), die Amplitude (G) und die Richtung. Durch diesen Impuls wird das homogene Magnetfeld des MR-Tomographen gestört. Die Störung wird durch eine Magnetfeldänderung hervorgerufen (Abbildung 3). Dadurch tritt eine ortsabhängige Veränderung der Larmorfrequenz der Protonenspins ein, was wiederum zu einer Aufhebung der Phasenkohärenz führt.^{40 41 42 39}

Man kann also einem Spin quasi seine Position durch eine winzige Änderung der Larmorfrequenz „aufprägen“. Dies wiederum legt den Grundstein für die Diffusionsbildgebung. Für den sich bewegenden Spin ist das Ausmaß der Dephasierung dabei proportional zu seiner Ortsverschiebung entlang der Richtung des Gradienten.³⁹

Die Dephasierung wird nach dem 180°-Hochfrequenzimpuls durch einen zweiten Gradientenimpuls mit gleicher Dauer (δ) und gleicher Amplitude (G) mit jedoch gegensätzlicher Richtung bei stationären Spins wieder vollständig rückgängig gemacht.^{38 39 43}

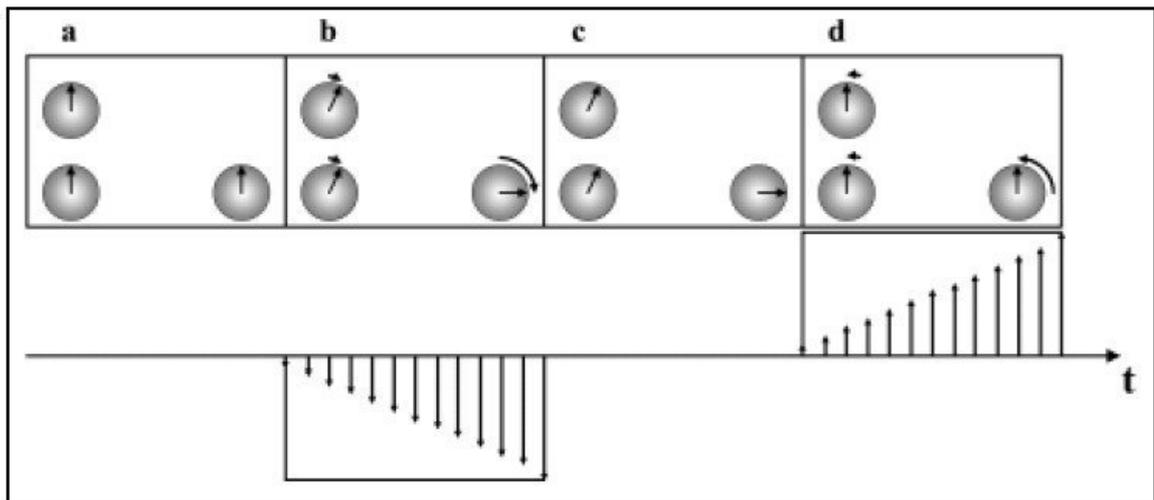


Abb. 3: Diffusionsgewichtete SE-EPI-Sequenz ohne Diffusionsbewegung und daher ohne Signalabfall. Die drei dargestellten Protonen werden während der Zeit t zwei Gradientenimpulsen ausgesetzt. Die Geschwindigkeit der Larmorfrequenz wird durch den Zeiger veranschaulicht. Je mehr der Zeiger in Uhrzeigerrichtung von der 12 Uhr Stellung abweicht, desto schneller ist die Frequenz. Dagegen ist die Frequenz umso langsamer, je weiter der Zeiger in Gegenuhrzeigerrichtung steht (Abb. aus³⁹).

Ein Rest der Dephasierung bleibt nach dem zweiten Gradientenimpuls bestehen, d.h. die Rephasierung erfolgt nur unvollständig, wenn zwischen dem ersten und dem zweiten Gradientenimpuls eine Diffusionsbewegung der Spins aufgrund der Brownschen Molekularbewegung stattfindet (Abb. 4).^{43 39}

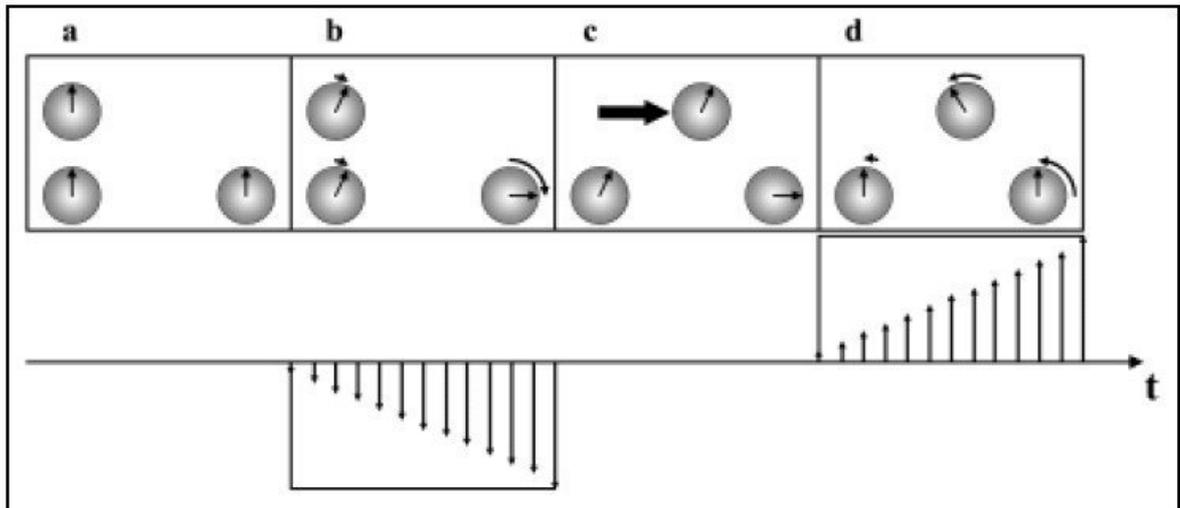


Abb. 4: Diffusionsgewichtete SE-EPI-Sequenz mit Diffusionsbewegung und daher mit Signalabfall. Diffusionsbewegung von Spins während des Zeitintervalls Δ zw. den beiden Gradienten (c) führt zu einer unvollständigen Rephasierung durch den zweiten Gradienten (d) (Abb. aus ³⁹).

Verbleibt bei der diffusionsgewichteten Messung ein solcher Dephasierungsrest, so bewirkt dieser einen Signalabfall. Der Signalabfall in den diffusionsgewichteten Bildern hängt von verschiedenen Faktoren ab und ist umso größer⁴³, je länger der Gradientenimpuls (δ), je größer die Amplitude der Diffusionsgradienten (G), je länger das zeitliche Intervall zwischen den beiden Gradientenimpulsen (Δ), je stärker die Diffusionsbewegung ist und je stärker das gyromagnetische Verhältnis (γ).³⁹

Die Diffusionswichtung der Sequenz kann unterschiedlich stark gewählt werden, welche durch den sog. b-Wert mit der Einheit s/mm^2 ausgedrückt wird. Dieser b-Wert (Diffusionswichtungsfaktor) ist somit ein Maß für die Stärke der Diffusionswichtung in der Sequenz. Je höher der b-Wert gewählt wird, desto stärker wird die Diffusionswichtung. Für einen Wert $b=0$ ist die Sequenz nicht diffusionsgewichtet und der Bildkontrast entspricht einer reinen T2-Wichtung. Mit steigenden Werten, z. B. $b=1000$ oder $b=2000$, tritt der T2-Effekt immer weiter in den Hintergrund und man nähert sich der „reinen“ Diffusion als Kontrastmechanismus der Bildgebung. Der b-Wert steigt mit Intensität

(Amplitude G), Dauer (δ) und Zeitintervall (Δ) der diffusionssensitivierenden bipolaren Gradienten. Es fließt außerdem das gyromagnetische Verhältniss (γ) ein, so dass sich der Zusammenhang über die Formel

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3) \quad (2)$$

ausdrücken lässt.³⁸

Für die Bildgebung lässt sich der Signalabfall über die Formel

$$S_{\text{Diff}} = S_0 \cdot \exp(-b \cdot \text{ADC}) \quad (3)$$

errechnen, wobei S_{Diff} die Signalintensität bei einem bestimmten b -Wert, z.B. $b=1000$, und S_0 die Signalintensität ohne Diffusionsgewichtung ($b=0$) ist, b und ADC sind der negative Exponent einer e -Funktion.³⁹

Die Berechnung des ADC oder der Diffusionskonstante D , beide sind äquivalent, erfolgt über die Formel

$$\text{ADC} = (\ln(S_0 / S_{\text{Diff}})) / b \quad (4)$$

in dem man die Gleichung (3) nach ADC auflöst.

2.3.2 Beeinflussende Faktoren der diffusionsgewichteten MR-Tomographie

Makrobewegung

Die diffusionsgewichtete MR-Tomographie ist besonders störanfällig für makroskopische, d.h. Patientenbewegungen und pulsatile Bewegungen, z.B. arterielle Gefäße, da sie als Bewegungsmessung von Molekularteilchen mit Ergebnissen von wenigen $\mu\text{m/s}$ fungiert.^{40 39}

Anisotrope Diffusion

Aufgrund der thermischen Bewegung (Brownschen Molekularbewegung) kollidieren die Wassermoleküle untereinander und mit anderen Zellstrukturen. Die dadurch resultierende Diffusionsgeschwindigkeit kann sich in den drei Raumrichtungen unterscheiden.^{40 44} Dabei wählen die Moleküle den Weg des geringsten Widerstandes.⁴⁵ Als anisotrope Diffusion wird der Fall bezeichnet, dass die Diffusionsgeschwindigkeit in verschiedenen Raumrichtungen nicht gleichmäßig eingeschränkt ist. Entlang der Orientierung anatomischer Strukturen, wie beispielsweise parallel entlang der Axonen des zentralen Nervensystems, ist sie höher als senkrecht zu ihnen.³⁹

Das beste Beispiel für ein stark anisotropes Gewebe stellt die weiße Substanz des Zerebrums mit zahlreichen im Raum unterschiedlich orientierten tubulären Axonen dar. Das Marklager kann deshalb nur durch mehrere ADC-Messungen mit verschieden ausgerichteten Diffusionsgradienten ausreichend beurteilt werden. Die Diffusion kann in der MR-Bildgebung jeweils immer nur in einer Richtung im Raum gemessen werden, so dass hier mindestens 3 Messungen mit 3 orthogonalen Diffusionsgradienten nötig sind. Ansonsten käme es auf Grund der Abhängigkeit des Messergebnisses von der Richtung des Diffusionsgradienten zu Fehlinterpretationen.

Wahl der b-Werte

Die Wahl der b-Werte (Einheit s/mm^2) ist bei der diffusionsgewichteten MR-Bildgebung ein durchaus kritischer Punkt. Dies betrifft speziell die Anzahl der b-Werte und deren Größe. Für eine ADC-Wert-Berechnung sind mindestens zwei verschiedene b-Werte nötig, jeder weitere b-Wert verbessert zwar die Genauigkeit der ADC-Wert-Berechnung, verlängert jedoch wiederum die Messzeit. In der klinischen Routine wird als Minimalvariante jeweils eine Akquisition mit $b=0$, diese ergibt eine konventionelle T2-Wichtung und Akquisitionen mit einer b-Wert-Paarung (z.B. 50 und 800) zur ADC-Wert-Berechnung durchgeführt.⁹

Mit höheren b-Werten verschlechtert sich das Signal-zu-Rausch-Verhältnis zunehmend. Dies gilt insbesondere für den „hohen“ Bereich deutlich über einem b-Wert von 1000.

Nach dem IVIM-Konzept (intra Voxel Incoherent Motion) von LeBihan sind in Geweben Perfusion (gemeint sind hier speziell die Kapillaren) und Diffusion verknüpft, so dass in einem IVIM-Bild sowohl Informationen von Perfusion, wie auch Diffusion enthalten sind. Da die Perfusionsbewegung verglichen mit der Diffusionsbewegung wesentlich schneller ist, ist die Auswirkung der Perfusion bei niedrigeren b-Werten stärker zu beobachten. Ein „reines Diffusionsbild“ entsteht, wenn eine b-Wert-Paarung mit „moderatem“, kleinerem b-Wert (z.B. 100-200) gewählt wird. Mit steigenden b-Werten nimmt der Einfluss der Perfusion ab und man nähert sich der „reinen“ Diffusion.^{7 8}

Auf Grund der Komplexität der zugrundeliegenden Annahmen bzw. Modelle wird für die näherungsweise ADC-Wert-Berechnung in der klinischen Routine in der Regel eine vereinfachende monoexponentielle Berechnung angewendet, wenngleich die Diffusionsdaten sich nicht streng monoexponentiell verhalten und eine biexponentielle Berechnung genauere Ergebnisse liefert, wie dies am Beispiel der Prostata gezeigt wurde.⁴⁶

2.3.3 Auswertung der Bilder

Die Analyse der ROI bzw. der VOI (Volume Of Interest) kann prinzipiell auf drei Arten erfolgen: Zusammenfassende bzw. deskriptive Statistik (Mittelwert; Standardabweichung), Histogramm-Analyse oder voxelweise Auswertung. Die erste Methode ist einfach, wird aber der Heterogenität des Tumors nicht ausreichend gerecht. Eine histogrammbasierte Analyse differenziert verschiedene regionale Gegebenheiten für die Diffusion im Tumor.⁴⁷

Daher wurde ergänzend eine einfache, rein visuelle Histogramm-Analyse vorgenommen und subjektiv die „Homogenität“ grob den drei Abstufungen „inhomogen“, „relativ homogen“ und „homogen“ zugeordnet (s.u.). Auf Grund der schlechten Auflösung sind die ADC-Wert-Karten anfällig für Partialvolumeneffekte. Es wurde bei den Raumforderungen versucht in die ROI nur den „Kern“ einzuschließen, d.h. repräsentative Voxel mit 100% „Tumoranteil“ ohne randständige Voxel mit Anteilen von umgebendem Gewebe und jeweils einen repräsentativen, weitgehend homogenen Anteil der Raumforderung zu messen. Dazu wurde ein gewisser Sicherheitsabstand zum Rand gelassen und Tumorausläufer nicht mit eingeschlossen, um Partialeffekten vorzubeugen.

Die Bestimmung des „Tumorkerns“ erfolgte jeweils nur in einer repräsentativen Schicht. Bei nekrotischen Tumoren ist darauf geachtet worden, möglichst nur den soliden Anteil des Tumors zu messen und die nekrotischen Areale auszusparen. Sichtbare intraläsionale Gefäße und Artefakte wurden nicht in die Messung mit eingeschlossen. Die Darstellung der ADC-Werte als Histogramm gab zusätzliche Informationen zur Homogenität des gemessenen Areals. Zur Illustration zeigt die Abb. 5 die Auswertung am Beispiel einer zystischen Raumforderung (histologisch gesicherte Extravasationsmucocele), mit ausgeprägter perifokaler Entzündungsreaktion rechts submandibulär, mit sehr homogen verteilten ADC-Werten um den Mittelwert von etwa $2.7 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ im liquiden Anteil.

Es wurde immer nur der Initialbefund zur Messung herangezogen. Falls weitere diffusionsgewichtete Bilder als Verlaufskontrolle vorlagen, wurden hier keine Messungen durchgeführt, eine Verlaufsbeurteilung war nicht Ziel der Arbeit.

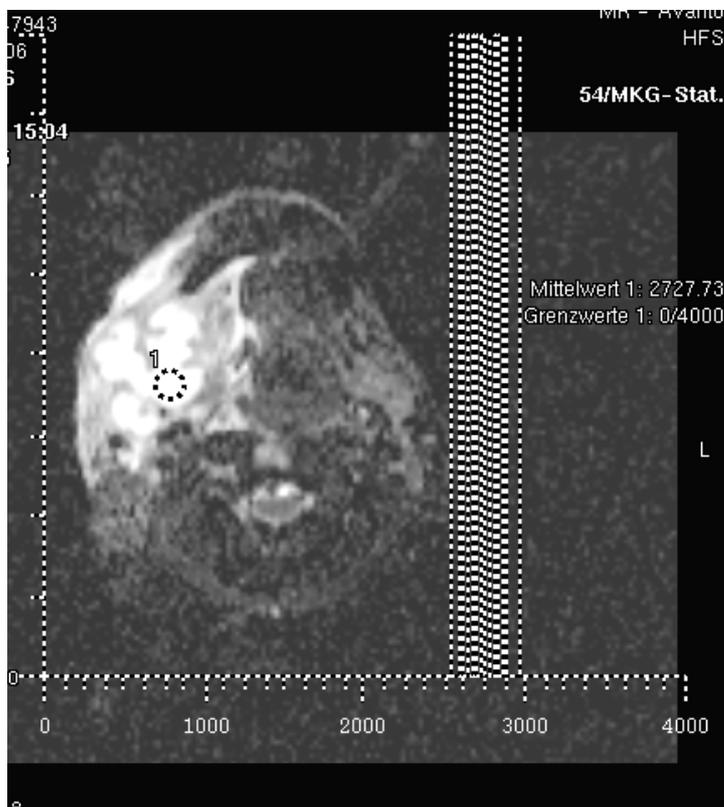


Abb. 5: Zeigt die kreisförmige ROI, repräsentativ im zystsich-liquiden Anteil der Raumforderung gelegen. Das Histogramm zeigt die homogene Verteilung der ADC-Werte um den Mittelwert von etwa $2.7 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ bei nur sehr geringer Streuung.

2.4 Statistische Methoden

Zur Beschreibung der Ergebnisse dieser retrospektiven, deskriptiv projizierten Studie wurden folgende Tests verwendet:

- Zur Beschreibung der Abhängigkeit zwischen zwei klassifizierten Variablen wurde im Allgemeinen der **Chi-Quadrat-Test** nach der Maximum-Likelihood-Methode berechnet.
- Mit dem **U-Test nach Mann und Whitney** wurde ein Messwert zwischen zwei Gruppen verglichen, weil keine Gaußsche Normalverteilung der Messwerte angenommen werden kann. Bei geringen Fallzahlen, unter 20 Patienten, wurde anstelle des gewöhnlichen, approximativen U-Tests der **exakte U-Test** gerechnet.
- Die einfaktorielle **Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis** ersetzte den U-Test, wenn drei oder mehr Gruppen zu vergleichen waren.
- Diskriminanzanalyse nach **Dirschedl**⁴⁸
- **ROC-Analyse** (ROC=Receiver Operating Characteristic)

Unter einer Korrelation versteht man die Abhängigkeit zweier Messungen. Die Werte müssen zur Auswertung mindestens eine Rangreihenfolge haben, wie z.B. Schweregrade oder Grad der Homogenität. Eine Korrelation hat als Ergebnis zwei Zahlen. Einmal den Korrelationskoeffizienten, welcher eine Zahl zwischen -1 und $+1$ ist. Hierbei bedeutet $+1$ eine ideale Korrelation. Je näher der Korrelationskoeffizient an 1 oder -1 ist, desto enger ist die Abhängigkeit der beiden Messungen. Der Wert 0 besagt, dass keinerlei Abhängigkeit besteht. Bei einem negativen Korrelationskoeffizient handelt es sich um eine gegensinnige Abhängigkeit, dabei ist -1 eine ideale gegensinnige Korrelation.

Zu einer Korrelation gibt man als zweites einen p-Wert an, der besagt, ob überhaupt eine Beziehung vorhanden ist, ob sich der Koeffizient also signifikant von Null unterscheidet. Je mehr Patienten im Test sind, desto kleiner darf der Koeffizient sein, um noch signifikant zu sein.

Die drei bekanntesten Verfahren für die Korrelation sind:

- Die **Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson**, deren Koeffizient mit r bezeichnet wird. Die Pearsonsche Korrelation setzt voraus, dass beide Variablen Gauß verteilt sind und ist deshalb selten anwendbar.
- Die **Spearmanische Rangkorrelation**, mit dem Koeffizienten ρ (ρ). Diese setzt voraus, dass nicht zu viele „Rangbindungen“ vorkommen, d.h. zu viele gleiche Werte vorkommen.
- Die **Kendallsche Rangkorrelation**, mit dem Koeffizienten τ (τ). Dieses Verfahren ist unempfindlich gegenüber Rangbindungen, ist aber auch der schwächste Test.

Ein Konfidenzintervall wird berechnet um die Güte eines Schätzwertes zu beurteilen. Der aus der Stichprobe ermittelte Schätzwert repräsentiert vermutlich nicht den tatsächlichen Wert der Grundgesamtheit. Es ist kaum zu erwarten, dass dieser Schätzwert mit dem Wert der Grundgesamtheit exakt übereinstimmt. Man darf aber vermuten, dass die wahre Sensitivität in der näheren Umgebung des Schätzwertes liegt. Durch ein Konfidenzintervall (CI oder Vertrauensbereich) wird dieser unscharfe Ausdruck „nähere Umgebung“ präzisiert, da er einen Hinweis auf die Genauigkeit des errechneten Ergebnisses liefert. Ein 95%-Konfidenzintervall gibt den Bereich an, der mit 95%-iger Wahrscheinlichkeit mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha=5\%$ den ermittelten Parameter überdeckt.

Zur Überprüfung auf eine Gaußsche Normalverteilung wurde die **Probitdarstellung mit den Grenzen nach Lilliefors** verwendet.

Um die Testergebnisse quantitativ vergleichen zu können, wurden p-Werte berechnet. Ein p-Wert unter 0,05 wird als signifikant bezeichnet und das Ergebnis wird als wesentlich interpretiert. Die p-Werte wurden wie gewohnt mit Stern-Symbolen gekennzeichnet:

$p < 0.05$ mit *, $p < 0.01$ mit ** und $p < 0.001$ mit *** .

Die p-Werte in deskriptiven Arbeiten stellen keine Irrtumswahrscheinlichkeiten dar, da es sich dann nicht um eine geplante prospektive Studie mit einer zu beweisenden Hypothese handelt, sondern sie dienen zur Beurteilung und zum Vergleich der verschiedenen Testergebnisse.

Die Bezeichnung „signifikant“ wird im statistischen Kontext reserviert, um Testergebnisse mit p-Werten unter 0.05 zu beschreiben und nicht im weiteren bürgerlichen Sinn gebraucht.

3. Ergebnisse

3.1 Alter und Geschlecht

Diese Studie beschreibt 179 Patienten im Alter von 18 bis 96 Jahren (vollendete Lebensjahre). Das mittlere Alter betrug 57.3 ± 17.1 Jahre, der Altersmedian war 57.4 Jahre mit einem 68%-CI von 40.1 bis 74.5 Jahren.

100 Patienten (56%) waren männlich, 79 (44%) weiblich.

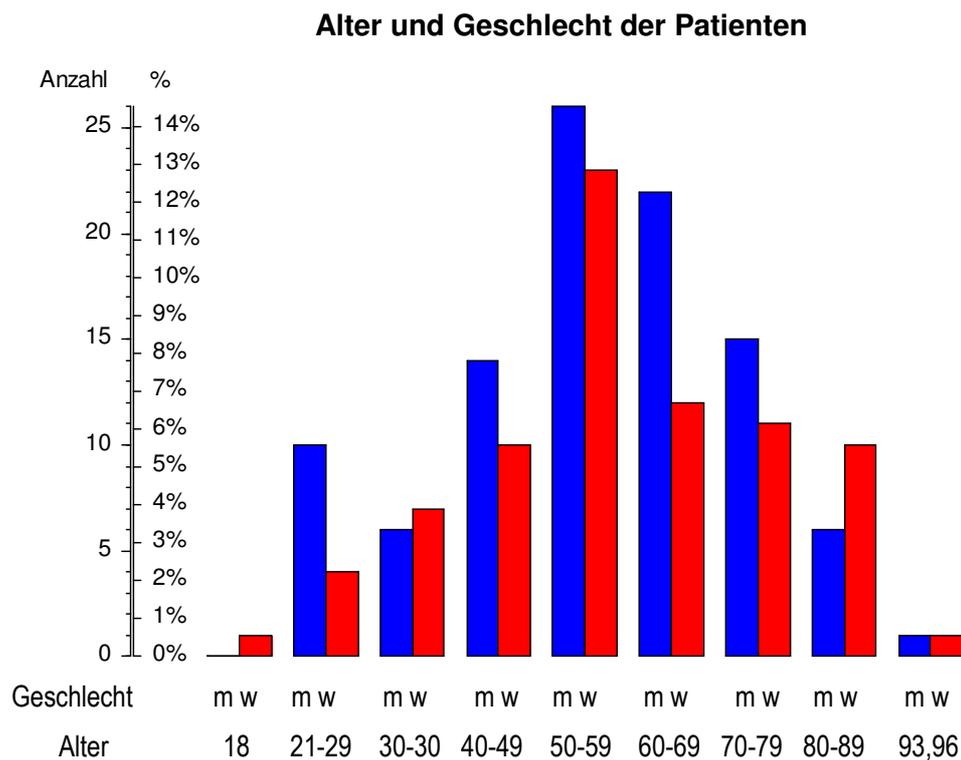


Abb. 6: Alter der Patienten, getrennt nach Geschlecht, Anzahl und Prozentsatz der Altersgruppen. n=179.

Das Histogramm (Abb. 6) zeigt die gruppierte Altersverteilung der Patienten, getrennt nach Geschlecht. Es bestand kein signifikanter Altersunterschied zwischen männlichen und weiblichen Patienten.

3.2 Demographie und Diagnose

In der folgenden Tabelle sind die einzelnen Diagnosegruppen mit Patientenzahl und prozentualem Anteil an dem gesamten Patientenkollektiv aufgeführt. In der Subgruppe „benigne Befunde“ sind alle Patienten zusammengefasst, bei welchen sich die in der Bildgebung unklaren (suspekten) Raumforderungen histologisch gesichert als benigne herausstellten. Die Diagnosegruppe „kein suspekter Befund“ beinhaltet alle Patienten, bei denen es bildmorphologisch keinen Hinweis auf ein Rezidiv gab bzw. in der MR-Untersuchung keine suspekten Läsionen abgrenzbar waren. In dieser Subgruppe wurden die ADC-Werte der Gl. parotis und der Tonsillen gemessen. Unter der Subgruppe „Sonstige“ wurden verschiedene seltenere Diagnosen eingeordnet, bei welchen die Patientenzahlen nicht für eine eigene Gruppe und eine sinnvolle statistische Auswertung ausreichten. Vgl. auch Tab. 1 unter 2.1 (Population)

Diagnose	Anzahl	%
Plattenepithelkarzinom	53	29.61
Lymphom	6	3.35
Hämangiom	6	3.35
„benigne Befunde“	21	11.73
„kein suspekter Befund“	75	41.90
Zyste	5	2.79
Sonstige	13	7.26

Tab. 6: Klinischer Befund der Patienten. Anzahl und Prozentsatz der n=179 Patienten.

Die Diagnosegruppe hing weder mit dem Geschlecht noch mit dem Alter zusammen ($p=0.64$ im Chi-Quadrat-Test und $p=0.18$ in der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis).

3.3 Homogenität und Begrenzung der pathologischen Befunde

Die Tabelle 7 zeigt, wie die Homogenität der einzelnen Läsionen in der ADC-Map eingestuft wurde. Unterschieden wurde zwischen den drei Abstufungen „inhomogen“, „relativ homogen“ und „homogen“. Die Beurteilung der Begrenzung der Läsionen zum umgebenden Gewebe in der ADC-Map erfolgte ebenfalls in drei Abstufungen „gut abgrenzbar“, „relativ gut abgrenzbar“ und „schlecht abgrenzbar“. Ausgewertet wurden jeweils die 104 Patienten mit einem „sichtbaren Herdbefund“, die 75 Patienten der Gruppe „kein suspekter Befund“ fielen somit weg.

Kriterium	Beurteilung	Anzahl	%
Homogenität	inhomogen	30	28.85
	relativ homogen	36	34.62
	homogen	38	36.52
Begrenzung	schlecht abgrenzbar	24	23.08
	relativ gut abgrenzbar	34	32.69
	gut abgrenzbar	46	44.23

Tab. 7: Makroskopische, bildmorphologische Homogenität sowie Begrenzung der analysierten Läsionen.

Es zeigte sich, dass nur bei 19 Patienten (10.6%) die Läsion in der ADC-Map sowohl als „homogen“ als auch „gut abgrenzbar“ eingestuft wurde.

3.4 Diagnose und Bildqualität

Die Qualität der Abgrenzbarkeit bzw. die relative Schärfe der Begrenzung der Läsion in der ADC-Wert-Karte ließ eine Abhängigkeit von der Diagnosegruppe erkennen.

Diagnosegruppe und Abgrenzbarkeit der region of interest

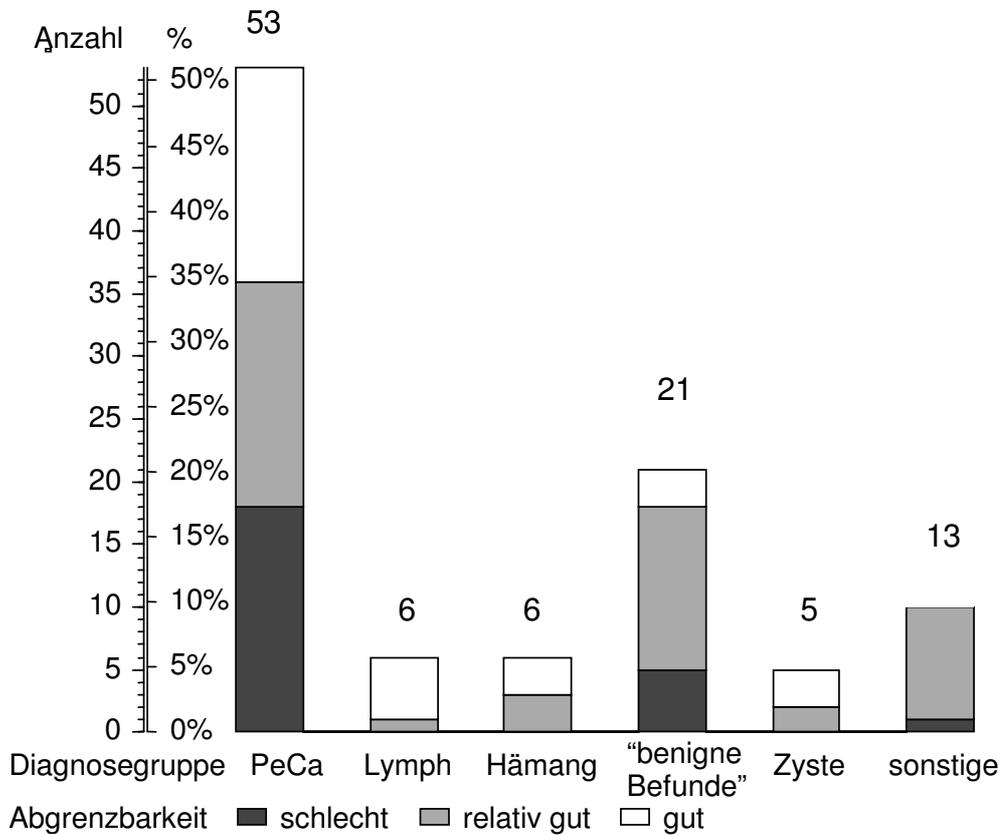


Abb. 7: Abgrenzbarkeit der Läsion in den Diagnosegruppen. Die Säulen stellen Anzahl und Prozentsatz dar und sind in Graustufen nach der Abgrenzbarkeit der Läsion zum umliegenden Gewebe unterteilt.

PeCa=Plattenepithelkarzinom, Lymph=Lymphom, Hämang=Hämangiom

Diagnosegruppe	Abgrenzbarkeit					
	schlecht		relativ gut		gut	
	n	%	n	%	n	%
Plattenepithelkarzinom	18	33.9%	18	33.9%	17	32.1%
Lymphom	0	0.0%	1	16.7%	5	83.3%
Hämangiom	0	0.0%	3	50.0%	3	50.0%
„benigne Befunde“	5	23.8%	13	61.9%	3	14.3%
Zyste	0	0.0%	2	40.0%	3	60.0%
Sonstige	1	7.7%	9	69.2%	3	23.1%
Gesamt	24	23.1%	46	44.2%	34	32.7%

Tab. 8: Diagnosegruppe und Abgrenzbarkeit. Anzahl und Prozentsatz der n=104 Patienten mit Angaben zur Abgrenzbarkeit. Die Prozente beziehen sich jeweils auf die einzelnen waagerechten Zeilen, d.h. auf die einzelnen Diagnosegruppen. p=0.0044** aus dem Chi-Quadrat-Test.

In der obigen Tabelle 8 und dem Schaubild (Abb. 7) ist die Beurteilung der Begrenzung der Läsion in der ADC-Map, welche bereits in Tabelle 7 für das gesamte Patientenkollektiv aufgezeigt wurde, nochmals für die einzelnen Diagnosegruppen separat aufgeführt. Die Abbildung 7 zeigt, wie viele Läsionen in den einzelnen Untergruppen als „gut abgrenzbar“, „relativ gut abgrenzbar“ oder „schlecht abgrenzbar“ eingestuft worden sind. Der prozentuale Anteil bezieht sich dabei jeweils auf die einzelnen Diagnosegruppen und nicht auf das gesamte Patientenkollektiv. Bei der Subgruppe der Plattenepithelkarzinome bedeutet das, dass von den insgesamt 53 (100%) der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom 18 (33,9%) als schlecht abgrenzbar, ebenfalls 18 (33,9%) als relativ gut abgrenzbar und 17 (32,1%) als gut abgrenzbar eingestuft wurden.

Zur Illustration einer gut abgrenzbaren und zugleich homogenen Läsion aus der Subgruppe „benigne Befunde“ zeigt die Abbildung 8 das Beispiel eines histologisch gesicherten, stark regressiv veränderten Neurinoms der Zunge bei einem 22 Jahre alten Patienten. Die Läsion war von teils chronischer, teils florider Entzündung ringförmig umgeben und damit sehr gut demarkiert. Die

regressiven Veränderungen der Läsion führten zu einem erhöhten mittleren ADC-Wert von $1.71 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ bei homogenem Bildeindruck der Läsion und einer engen Verteilung der ADC-Werte um den Mittelwert im Histogramm.

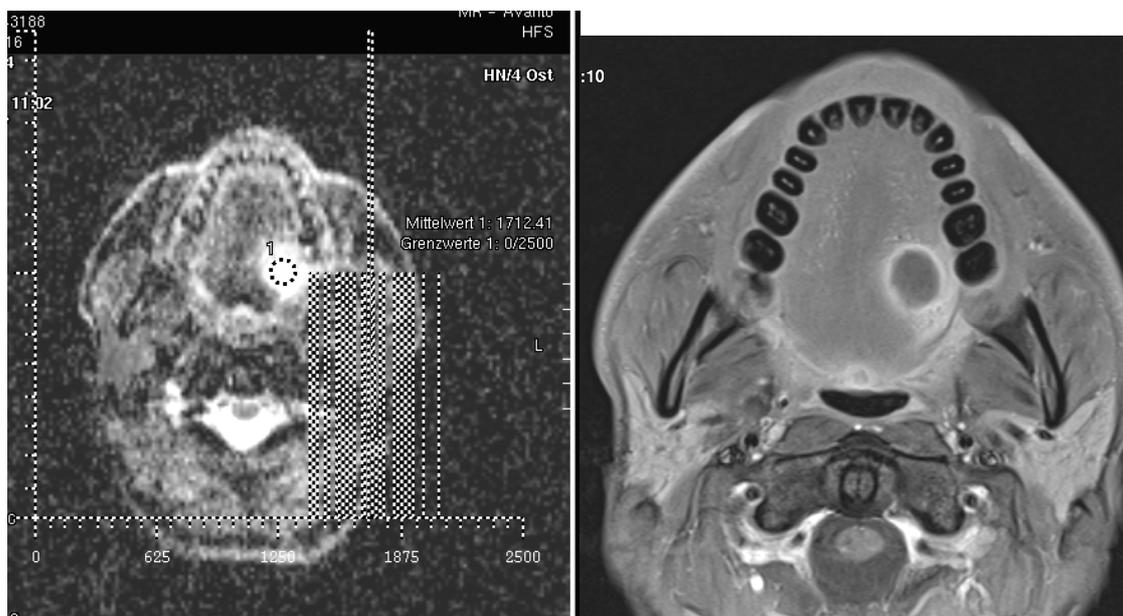


Abb. 8: Neurinom bei einem 22 Jahre alten Patienten in der Zunge. In der linken Bildhälfte ist die ADC-Wert-Karte mit der ROI im Neurinom dargestellt. Die rechte Bildhälfte zeigt das korrespondierende, fettsignal-supprimierte T1-gewichtete Bild nach Kontrastmittelgabe. Der deutlich hyperintense Entzündungswall demarkiert die hypointense, regressiv veränderte Läsion scharf, diese ist selbst wiederum homogen.

Die Läsionen der Subgruppe „PeCa“ waren tendenziell schlecht von der Umgebung abgrenzbar. Nur etwa 32% (n=17) der 53 untersuchten Läsionen dieser Subgruppe waren als „gut abgrenzbar“ eingestuft worden. Auch bei der Diagnosegruppe „benigne Befunde“ wurden nur 3 von 21 Läsionen (14.29%) als „gut abgrenzbar“ beurteilt worden. Die Läsionen der Subgruppen Lymphome (ca. 83%) und Zysten (60%) waren am besten von dem umgebenden Gewebe in der ADC-Wert-Karte abgrenzbar.

3.5 Messungen

In der nachfolgenden Tabelle 9 sind die mittleren ADC-Werte der Parotiden und der Tonsillen ersichtlich. Aufgeführt ist der Mittelwert der gemessenen Werte, die mittlere Standardabweichung, der Median, das 68% Konfidenzintervall, sowie Minimum und Maximum der gemessenen ADC-Werte.

Unter „Herdbefunde“ wurden alle Diagnosegruppen exklusive der Untergruppe „kein suspekter Befund“ zusammengefasst. Die auffallend große Spanne zwischen Minimum und Maximum war somit darauf zurückzuführen, dass hier sowohl die Subgruppe der Lymphome mit niedrigen ADC-Werten, als auch die Subgruppe der Zysten mit sehr großen ADC-Werten eingeschlossen wurden.

Von den insgesamt 179 Patienten konnte nur bei 177 der ADC-Wert des Drüsengewebes der Parotiden gemessen werden. Bei den beiden anderen Patienten bestand ein Zustand nach Parotidektomie. Bei den restlichen 177 Patienten wurde jeweils seitengetreunt eine symmetrische ROI in die rechte und linke Gl. parotis gelegt und jeweils der Mittelwert aus beiden Seiten berechnet.

Nur bei 122 von 179 Patienten konnte der ADC-Wert des Tonsillengewebes bestimmt werden, bei 57 Patienten bestand ein Zustand nach Tonsillektomie. Auch hier wurde jeweils seitengetreunt eine symmetrische ROI in der rechten und linken Tonsilla palatina platziert und jeweils der Mittelwert aus beiden Seiten berechnet.

	ADC-Wert [$10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$]						
	n	MW	ST	Median	68%-CI	Min	Max
Herdbefund	104	1.137	0.450	0.994	0.83/ 1.53	0.422	2.969
Gl. parotis	177	0.978	0.106	0.975	0.88/ 1.07	0.716	1.377
Tonsille	122	0.699	0.076	0.688	0.64/ 0.79	0.518	0.973

Tab. 9: ADC-Werte der Läsionen, der Parotiden und der Tonsillen . MW=Mittelwert, ST=Standardabweichung, CI=Konfidenzintervall.

Graphische Darstellung der Tabelle 9

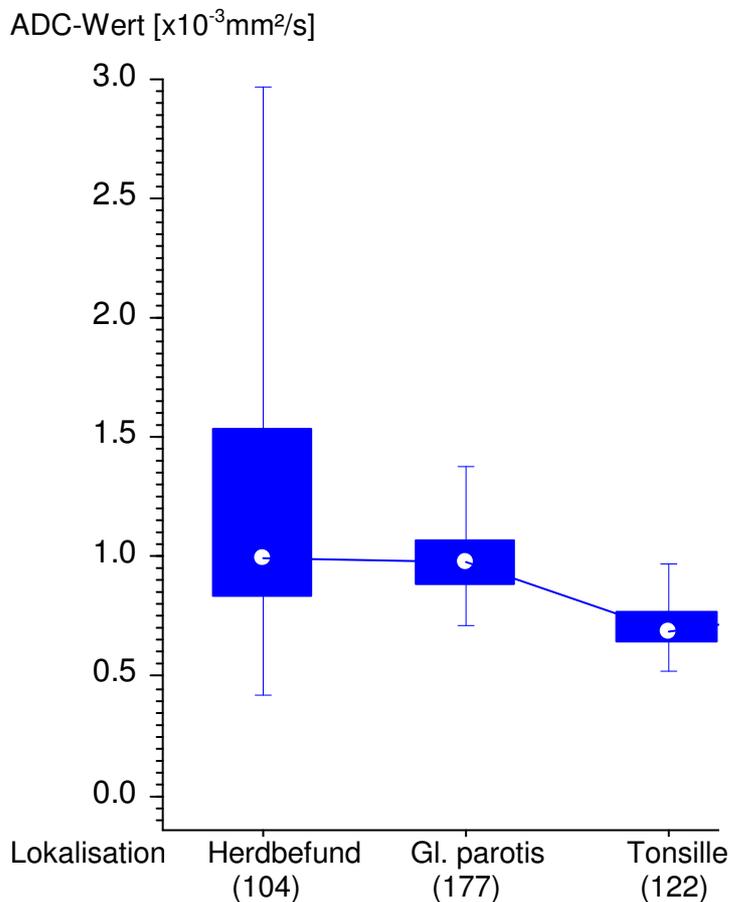


Abb. 9: ADC-Wert der Läsionen, Parotiden und Tonsillen. Darstellung als Boxplot. Als Punkt dargestellter Median mit dem 68%-Vertrauensbereich als Box und der Spanne als Whiskers.

3.5.1 Demographie und Messungen

Eine signifikante Altersabhängigkeit war lediglich bei den ADC-Werten der Tonsillen zu finden mit $\rho=0.38$ auf dem Signifikanzniveau $p=0.00001^{***}$ in der Spearmanschen Rangkorrelation. Es stellte sich eine positive Korrelation dar, d.h. mit dem zunehmenden Alter waren tendenziell höhere ADC-Werte messbar (s. Abb. 10).

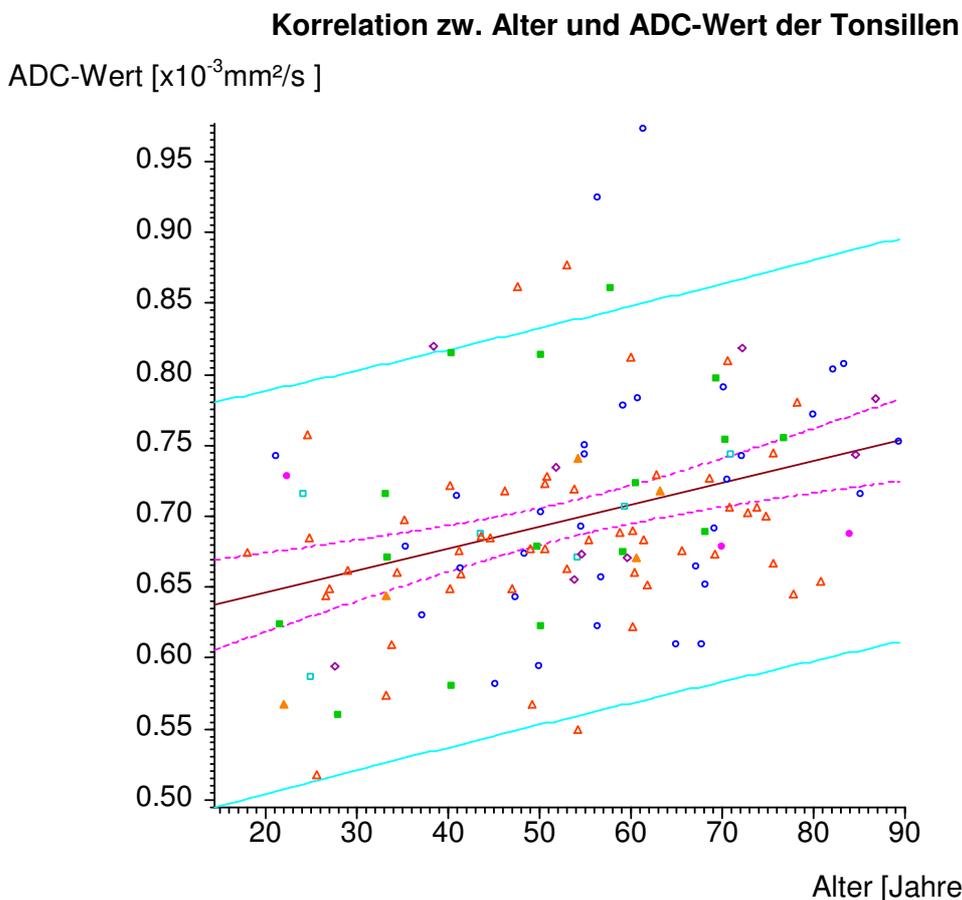


Abb. 10: ADC-Wert der Tonsillen in Abhängigkeit vom Lebensalter. Jeder Punkt stellt einen von $n=122$ Patienten dar und ist nach der Diagnosegruppe markiert, \circ =Plattenepithelkarzinom, \bullet =Lymphom, \square =Hämangiom, \blacksquare =„benigne Befunde“, \triangle =„benignen Befund“, \blacktriangle =Zyste, \diamond =Sonstige. Die mittlere dunkelrote Linie stellt die Regressionsgerade dar, die begleitenden magenta und türkisen Linien begrenzen die 95%-CI des Mittelwertes bzw. der Einzelwerte.

In dem obigen Schaubild (Abb. 10) ist der steigende mittlere ADC-Wert im Tonsillengewebe in Bezug auf das Alter veranschaulicht. Durch die mittlere dunkelrote Linie (Regressionsgerade) ist der mittlere ADC-Wert der Tonsillen aller Diagnosegruppen dargestellt.

Die folgende Abbildung 11 stellt den ADC-Wert des Tonsillengewebes innerhalb der einzelnen Subgruppen dar. Es zeigte sich jedoch, dass sich die Steigungen der einzelnen Regressionsgeraden der Untergruppen nicht signifikant unterschieden. Die o.g. positive Korrelation zwischen Alter und ADC-Wert des Tonsillengewebes war daher nicht erkennbar von der Diagnosegruppe abhängig.

Alter und ADC-Wert der Tonsillen

ADC-Wert [$\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$]

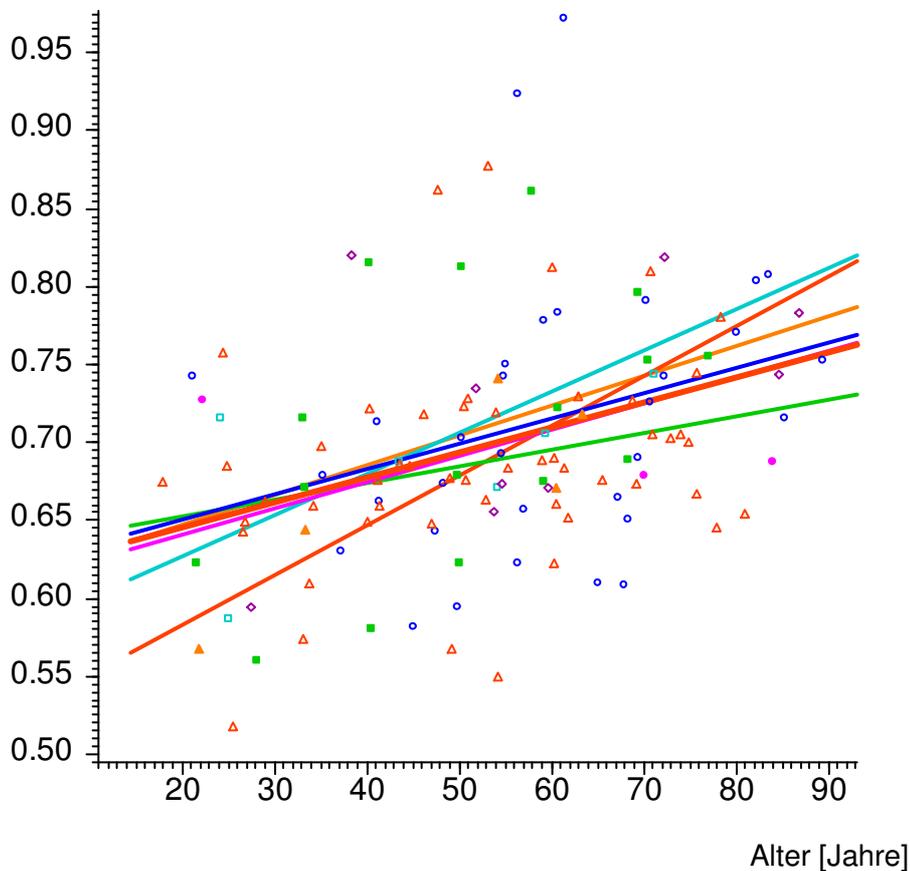


Abb. 11: ADC-Wert der Tonsillen in Abhängigkeit vom Lebensalter. Jeder Punkt stellt einen von $n=122$ Patienten dar und ist nach der Diagnosegruppe markiert. \circ =Plattenepithelkarzinom, \bullet =Lymphom, \square =Hämangiom, \blacksquare =„benigne Befunde“, \triangle =„benigner Befund“, \blacktriangle =Zyste, \diamond =Sonstige. Die Geraden sind die Regressionsgeraden für jede Diagnosegruppe ($p=0.81$ für Unterschiede der Steigungen).

3.5.2 Diagnose und Messungen

In Tabelle 10 sind die mittleren ADC-Werte der Läsionen der einzelnen Diagnosegruppen aufgeführt. Die Subgruppe der „Zysten“ zeigte den höchsten mittleren ADC-Wert, die Untergruppe der „Lymphome“ dagegen den niedrigsten mittleren ADC-Wert. Mit einem p-Wert von kleiner als $0,000005^{***}$ zeigte sich,

dass die mittleren ADC-Werte der einzelnen, in der Tabelle genannten, Diagnosegruppen signifikant unterschiedlich waren (graphische Darstellung siehe Abb. 12). Lediglich die mittleren ADC-Werte des Parenchyms der Parotiden als auch der Tonsillen zeigten keine signifikanten Unterschiede zu den anderen Diagnosegruppen.

Diagnosegruppe	ADC-Wert [$10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$]			p(KW)
	n	MW	ST	
Plattenepithelkarzinom	53	0.96743	0.118461	< 0.000005***
Lymphom	6	0.64967	0.167382	
Hämangiom	6	1.65433	0.254120	
„benigne Befunde“	21	1.45790	0.371334	
Zyste	5	2.31040	0.654689	
Sonstige	13	0.84592	0.206227	

Tab. 10: Diagnosegruppe und gemessene ADC-Werte der Herde.

MW=Mittelwert, ST=Standardabweichung, p(KW) aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis.

ADC-Werte der Herde und Diagnosegruppe

ADC-Wert ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)

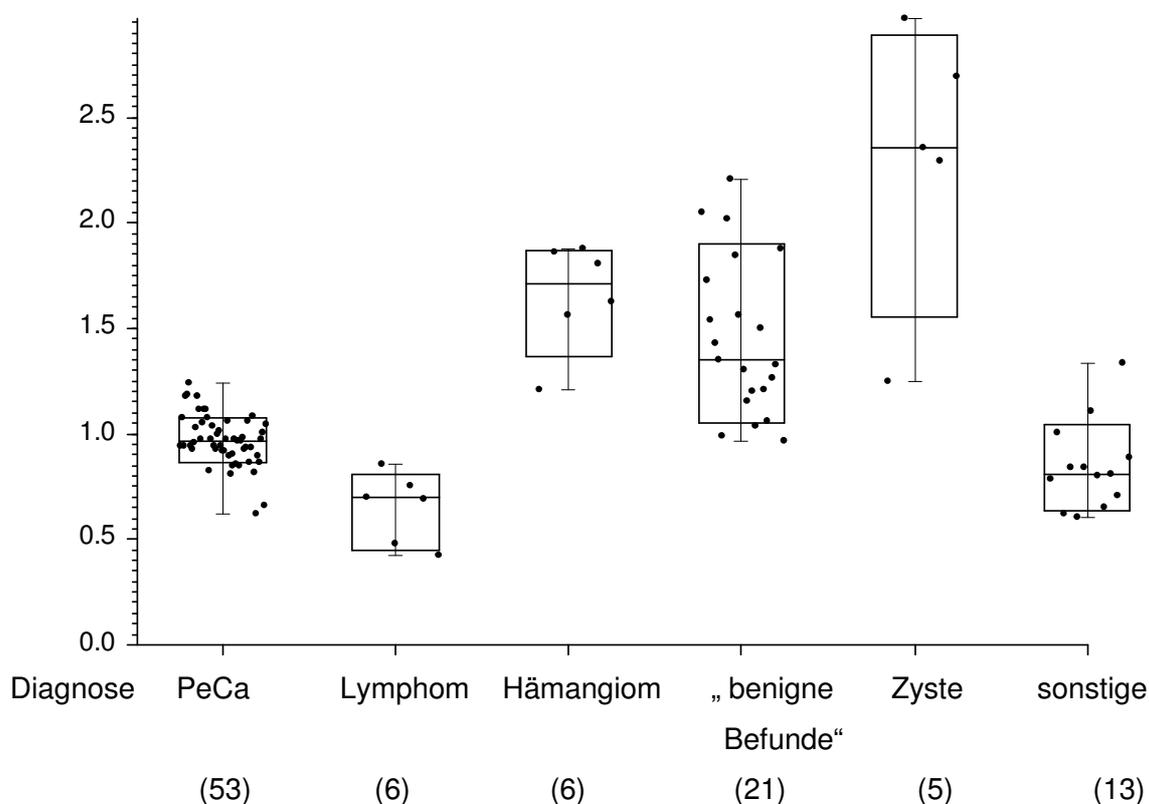


Abb. 12: ADC-Werte in Abhängigkeit von der Diagnosegruppe, dargestellt als sog. Boxplot. Der Median mit dem 68%-Vertrauensbereich ist als Box und die Spanne als Whiskers dargestellt. Die Einzelwerte sind als Punkte eingetragen. In Klammer steht die Anzahl der Patienten in der jeweiligen Diagnosegruppe.

Die Abbildung 13 zeigt ein Beispiel eines 86-jährigen Patienten mit einem histologisch gesicherten Lymphom (malignes B-NHL) im linken Mastikatorraum mit Einbruch in die linke Kieferhöhle. Die ROI in der homogenen Läsion zeigte einen niedrigen mittleren ADC-Wert von $0.448 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ und geringe SD von 49.6.

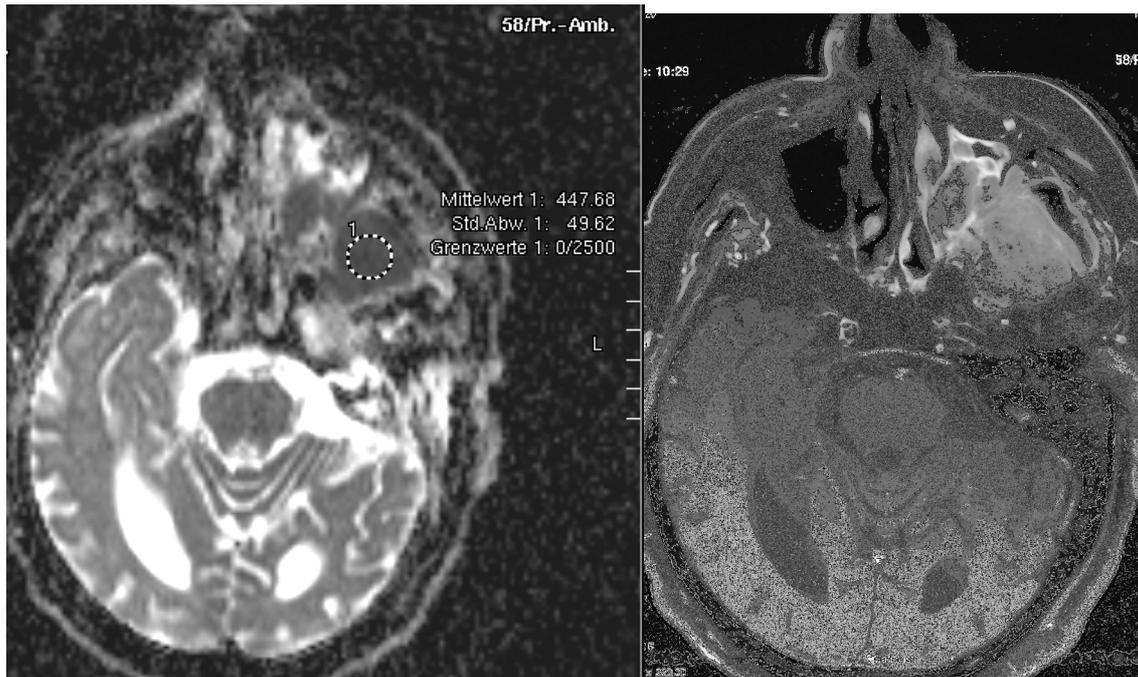


Abb. 13: B-NHL bei einem 86 Jahre alten Patienten im Mastikatorraum links. In der linken Bildhälfte ist die ADC-Wert-Karte mit der ROI im Lymphom dargestellt. Die rechte Bildhälfte zeigt das korrespondierende, fettsignalsupprimierte T1-gewichtete Bild nach Kontrastmittelgabe.

Die nachfolgende Tabelle 11 zeigt die Ergebnisse des paarweisen Vergleichs der einzelnen Diagnosegruppen miteinander in Bezug auf ihren mittleren ADC-Wert. Der Übersicht dienend sind nur diejenigen Paarungen mit signifikant unterschiedlichen ADC-Werten aufgeführt.

Es wird deutlich, dass sich der mittlere ADC-Wert der Subgruppe der „Plattenepithelkarzinome“ signifikant von den ADC-Werten der Diagnosegruppen der „Lymphome“, der „Hämangiome“, der „benignen Befunde“ und der „Zysten“ unterschied.

Die Subgruppe der „Lymphome“ zeigte wiederum einen signifikanten Unterschied im mittleren ADC-Wert zu der Untergruppe der „benignen Befunde“, der „Hämangiome“ und der „Zysten“.

Ebenfalls einen signifikanten Unterschied ergab der Vergleich der Subgruppen der „Hämangiome“ und der „benignen Befunde“ im Vergleich zu der Subgruppe der „Zysten“.

Diagnosegruppe	n	ADC-Wert [10 ⁻³ mm ² /s]		p(U)
		MW	ST	
Plattenepithelkarzinom	53	0.967	0.118	0.00003***
Lymphom	6	0.650	0.167	
Plattenepithelkarzinom	53	0.967	0.118	<0.000005***
Hämangiom	6	1.654	0.254	
Plattenepithelkarzinom	53	0.967	0.118	<0.000005***
„benigne Befunde“	21	1.458	0.371	
Plattenepithelkarzinom	53	0.967	0.118	0.00001***
Zyste	5	2.310	0.655	
Lymphom	6	0.650	0.167	0.0011** _x
Hämangiom	6	1.654	0.254	
Lymphom	6	0.650	0.167	0.00004***
„benigne Befunde“	21	1.458	0.371	
Lymphom	6	0.650	0.167	0.0022** _x
Zyste	5	2.310	0.655	
Hämangiom	6	1.654	0.254	0.041* _x
Zyste	5	2.310	0.655	
„benigne Befunde“	21	1.458	0.371	0.0094**
Zyste	5	2.310	0.655	

Tab. 11: Diagnosegruppe und ADC-Werte im paarweisen Vergleich.

MW=Mittelwert, ST=Standardabweichung, p aus dem □U-Test nach Mann und Whitney bzw. (x) dem exakten U-Test.

3.5.3 Messqualität und Messungen

Verglich man die Einteilung der Homogenität der untersuchten ROI in die Kategorien „inhomogen“, „relativ homogen“ und „homogen“ mit der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis in Bezug auf die Höhe der gemessenen ADC-Werte ergab sich bei Betrachtung aller Diagnosegruppen: Je höher die ADC-Werte der Läsionen, desto „inhomogener“ war die gemessene ROI in der ADC-Map ($\tau=0.16$, $p=0.018^*$ in der Kendallschen Rangkorrelation).

Analyse der Subgruppe „Plattenepithelkarzinom“

Die Abbildung 14 veranschaulicht zunächst die Verteilung der einzelnen ADC-Werte in den untersuchten ROI getrennt in den drei Kategorien „inhomogen“, „relativ homogen“ und „homogen“ als Punktwolke und zeigt zusätzlich als Boxplot den Median, das 68%-CI und die Spanne.

Homogenität und ADC-Werte in der Läsion der Untergruppe der PeCa

ADC-Wert Läsion

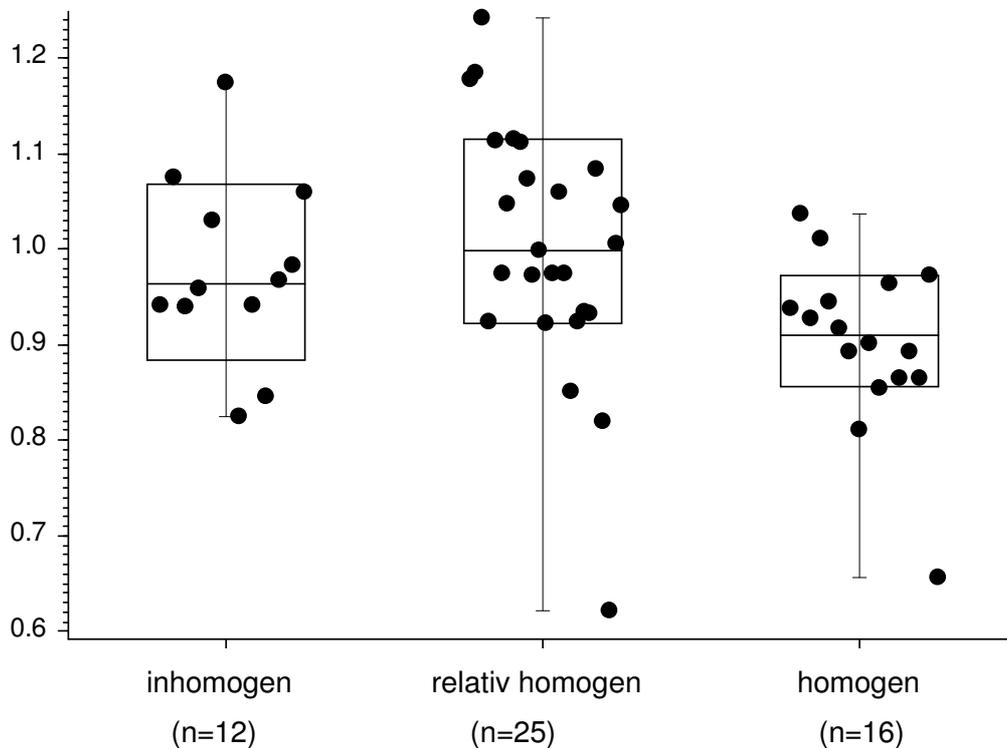


Abb. 14: Homogenität der Bilder der Läsionen bei 53 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom. Dargestellt ist als sog. Boxplot der Median mit dem 68%-Vertrauensbereich als Box und der Spanne als Whiskers. Die zusätzlich eingezeichneten Punkte sind die Werte der einzelnen Patienten. In Klammern steht die Zahl der Patienten in der jeweiligen Homogenitätsgruppe.

Wenn man den Vergleich nur für die Subgruppe der „Plattenepithelkarzinome“ mit der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis testete, dann ergab sich auch da noch ein Zusammenhang: Je höher die ADC-Werte der Läsionen waren, desto inhomogener war auch die ROI ($\tau = -0.23$, $p = 0.013^*$).

Überprüfte man diese Zusammenhänge mit dem U-Test nach Mann und Whitney oder dem exakten U-Test (diese Tests vergleichen nur zwei Gruppen miteinander) und fasste dazu jeweils zwei Gruppen zusammen und verglich diese dann mit der 3. Gruppe, so ergaben sich die folgenden Zusammenhänge:

Wurden zunächst die als „relativ homogen“ und als „homogen“ eingestuft Läsionen als eine Gruppe zusammengefasst und verglich man diese Gruppe

mit den als „inhomogen“ beurteilten Läsionen, so ergab sich, im Bezug auf den gemessenen ADC-Wert, mit $p=0.099$ kein signifikanter Unterschied bei allen Diagnosegruppen.

Bei den übrigen Paarungen (d.h. „inhomogen“+„homogen“ gegen „relativ homogen“ und „inhomogen“+„relativ homogen“ gegen „homogen“) ergaben sich nur bei der Subgruppe der „Plattenepithelkarzinome“ mit $p=0.017^*$ und $p=0.0025^{**}$ signifikante Unterschiede für diesen gepaarten Vergleich (siehe Tabelle 12).

Zusätzlich sind in Tabelle 12 auch noch die Ergebnisse der direkten, paarweisen Vergleiche aller drei Einstufungen der Homogenität für die Subgruppe „Plattenepithelkarzinome“ aufgelistet. Diesmal wurde jedoch die Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis, anstatt wie oben die Kendallschen Rangkorrelation verwendet. Die drei Kategorien unterschieden sich dabei signifikant mit $p=0.0094^{**}$.

alle Diagnosegruppen		ADC-Wert [10 ⁻³ mm ² /s]		
Homogenität	n	MW	ST	p(U)
Inhomogen	30	1.206	0.410	0.099
relativ homogen oder homogen	74	1.109	0.465	

Subgruppe Plattenepithelkarzinome		ADC-Wert [10 ⁻³ mm ² /s]		
Homogenität	n	MW	ST	p(U)
homogen oder inhomogen	28	0.935	0.098	0.017*
relativ homogen	25	1.003	0.131	
inhomogen oder relativ homogen	37	0.995	0.120	0.0025**
Homogen	16	0.903	0.088	

				p(KW)
Inhomogen	12	0.978	0.097	
relativ homogen	25	1.003	0.131	0.0094 **
Homogen	16	0.903	0.088	

Tab. 12: Homogenität der Läsion und ADC-Werte in verschiedenen Gruppen und nur in der Gruppe der PeCa. MW=Mittelwert, ST=Standardabweichung, p(U) aus dem □U-Test nach Mann und Whitney bzw. dem exakten U-Test, p(KW) der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis.

Die Abbildung 15 zeigt zur Veranschaulichung, als Beispiel aus der Subgruppe der „Plattenepithelkarzinome“, ein in der ADC-Map relativ gut abgrenzbares und relativ homogenes Plattenepithelkarzinom am Zungengrund rechts (histologisch gesichert) bei einem 52 Jahre alten Patienten. Die ROI wurde in einen repräsentativen, soliden, nicht nekrotisch veränderten Tumoranteil platziert und erbrachte einen ADC-Wert von $1.106 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ bei geringer Standardabweichung von 86.1. Dabei war der solide Tumoranteil in der ADC-Map besser

von der peritumoralen Entzündungsreaktion abgrenzbar als in der korrespondierenden T1-gewichteten, fettsignalsupprimierten Sequenz.

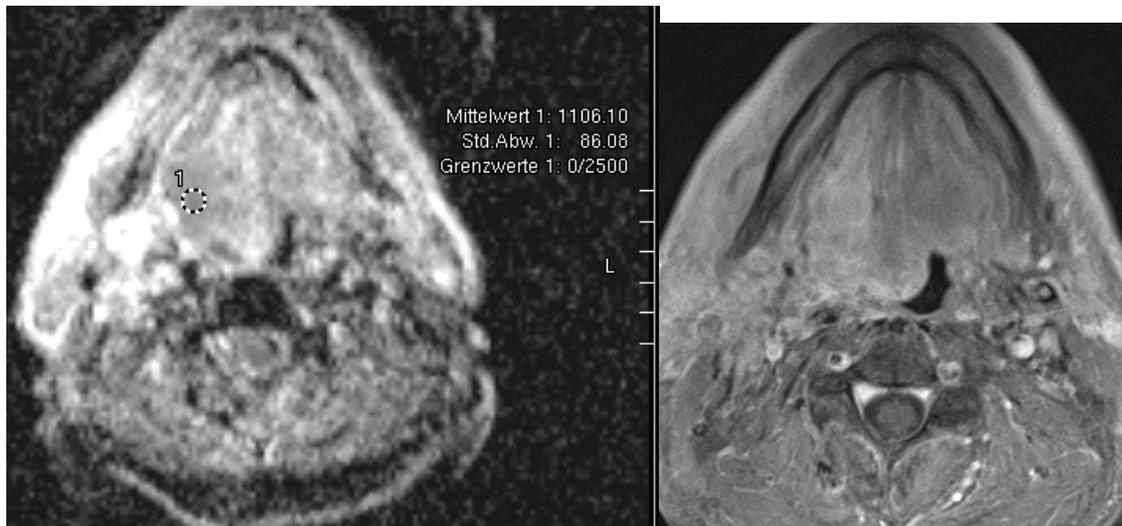


Abb. 15: Plattenepithelkarzinom bei einem 52 Jahre alten Patienten im Zungen- grund rechts. In der linken Bildhälfte ist die ADC-Wert-Karte mit der ROI im Tumor dargestellt. Die rechte Bildhälfte zeigt das korrespondierende, fettsignalsupprimierte T1-gewichtete Bild nach Kontrastmittelgabe.

3.6 Grenzwerte der ADC-Werte für die Differenzierung zwischen den malignen und benignen Subgruppen

3.6.1 Trennung zwischen „Plattenepithelkarzinome“ und „benigne Befunde“

Um einen möglichen cut-off-Wert der ADC-Werte zur Trennung zwischen den histologisch gesicherten, malignen Läsionen der Gruppe „Plattenepithelkarzinome“ und den ebenfalls histologisch als benigne gesicherten Läsionen zu identifizieren, wurde eine nichtparametrische Diskriminanzanalyse nach

Dirschedl durchgeführt. In der nachfolgenden Tabelle 13 sind die Ergebnisse dargestellt:

ADC-Wert [10 ⁻³ mm ² /s]		PE		„benigne Befunde“	
cut off	n	%	N	%	
≤1.202	52	91.2%	5	8.8%	
> 1.202	1	5.9%	16	94.1%	

Tab. 13: Bei einem cut off von ≤1.202 stammten 52/57 (91%) Läsionen aus der Gruppe „PeCa“ und nur 5/57 (9%) Läsionen aus der Gruppe „benigne Befunde“. Dagegen war unter den Läsionen oberhalb des cut off nur 1/17 (6%) Läsion aus der Gruppe „PeCa“, aber 16/17 (94%) Läsionen gehörten zu den „benignen Befunden“.

Insgesamt befanden sich in den beiden Gruppen 74 Läsionen. Legte man einen Grenzwert von kleiner oder gleich $1.202 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ für die Eingruppierung entweder in die Gruppe „Plattenepithelkarzinom“ oder „benigne Befunde“ fest (in Abbildung 16 als blaue Linie eingetragen), so fielen insgesamt 57 der 74 (77%) Läsionen unter den Grenzwert und insgesamt 17 der 74 (23%) Läsionen lagen darüber.

Bei einem angenommenen cut off für den ADC-Wert von kleiner oder gleich $1.202 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ würden also 52 der insgesamt 53 (98%) der untersuchten Plattenepithelkarzinome unter diesem Wert liegen.

Im Gegensatz dazu würden nur 5 der insgesamt 21 (24%) gemessenen „benignen Befunde“ unter diesen Wert fallen. Die übrigen 16 der 21 (76%) Läsionen würden einen höheren ADC-Wert als $1.202 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ aufweisen.

Die prozentualen Angaben in der Tabelle 13 zeigen, bei wie viel Prozent der Werte beider Untergruppen („Plattenepithelkarzinome“ und „benignen Befunde“) zusammen es sich dabei um Läsionen der Gruppe „PeCa“ oder „benigne Befunde“ handelt. Das bedeutet, dass es sich bei 91% (52/57) der ADC-Werte

die unter dem Grenzwert lagen, um Läsionen aus der Gruppe „Plattenepithelkarzinome“ handelt und nur 9% aus der Gruppe der „benigne Läsionen“ stammen. Dagegen war unter den Läsionen oberhalb des cut off nur 1/17 (6%) Läsionen aus der Gruppe „PeCa“, aber 16/17 (94%) Läsionen gehörten zu den „benignen Befunden“.

3.6.2 Trennung der Subgruppen „Lymphome“, „Hämangiome“ und „Zysten“

Betrachtet man auch die anderen, noch übrigen Diagnosegruppen, so zeigte sich, dass auch alle ADC-Werte der Subgruppe der „Lymphome“ unter diesen Grenzwert von kleiner oder gleich $1.202 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ fielen. Die ADC-Werte der Subgruppen der „Hämangiome“ und „Zysten“ befanden sich alle über diesem Grenzwert (Abb.16).

3.6.3 Subgruppe „Sonstige“

Die ADC-Werte der sehr uneinheitlichen Untergruppe „Sonstige“, in der eine Vielzahl verschiedener Entitäten zusammengefasst wurden, fielen praktisch alle unter den Grenzwert von kleiner oder gleich $1.202 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. In der Gruppe waren 11/13 (85%) maligne Läsionen und nur 2/13 (15%) der Läsionen waren nicht maligne (Phlebolith und Glomus caroticum Tumor).

ADC-Wert der Herde und Diagnosegruppe

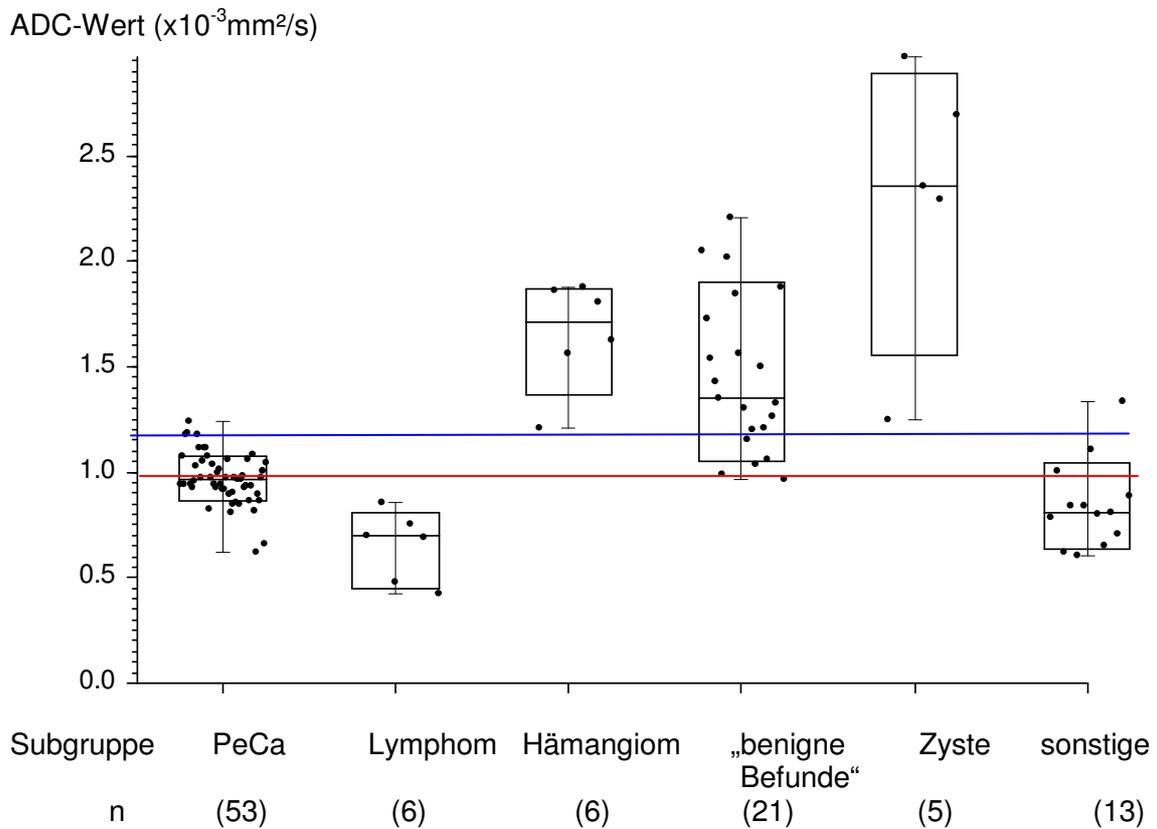


Abb. 16: ADC-Wert der Läsionen der Subgruppen. Dargestellt als Boxplot sind der Median mit dem 68%-Vertrauensbereich als Box und der Spanne als Whiskers.

Die Einzelwerte sind als Punkte eingetragen. Die beiden Linien stellen Cut-off-Grenzwerte dar: **blau**= $1.202 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ und **rot**= $0.988 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$.

3.6.4 Sensitivität und Spezifität der cut-off-Werte

In der nachfolgenden Tabelle 14 sind verschiedene ADC-Werte und die dazugehörige Sensitivitäten und Spezifitäten für die Trennung in die Subgruppen „Plattenepithelkarzinome“ und „benigne Befunde“ aufgeführt.

ADC-Wert	PeCa		„benigne Befunde“		Sensitivität	Spezifität
	richtig positiv	falsch negativ	richtig negativ	falsch positiv		
≥1.266	53	0	14	7	100.0%	66.7%
≥ 1.202	52	1	16	5	98.1%	76.2%
≥ 1.156	49	4	17	4	92.5%	80.9%
≥ 1.057	41	12	18	3	77.4%	85.7%
≥ 1.035	38	15	19	2	71.7%	90.5%
≥ 0.988	34	19	20	1	64.2%	95.2%
≤ 0.969	28	25	21	0	52.8%	100.0%
≤ 0.622	0	53	21	0	0.0%	100.0%

Tab. 14: Zeigt eine Reihe von möglichen ADC-Werten, die als cut off in Frage kämen.

Eine hohe Sensitivität ergibt sich bei einem Grenzwert von $\geq 1.202 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$.

Eine hohe Spezifität liefert dagegen der Grenzwert $\geq 0.988 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$.

Ein cut-off-Wert von $\geq 1.202 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ besitzt eine hohe Sensitivität von 98%. Damit werden 52 der insgesamt 53 Plattenepithelkarzinome richtig als solche erkannt (richtig positiv). Jedoch werden hier mit einer mäßigen Spezifität von 76% nur 16 von 21 der Läsionen richtig in die Gruppe der „benignen Befunde“ eingruppiert (richtig negativ). Fünf der benignen Erkrankungen werden jedoch falsch als maligne eingestuft (falsch positiv).

Möchte man eine bessere Spezifität erreichen, muss man den Grenzwert herabsetzen, wie z.B. bei einem ADC-Wert von $\geq 0.988 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$. Hier würde durch die hohe Spezifität von 95% nur ein benigner Befund als Plattenepithelkarzinom falsch eingestuft (falsch positiv). Es würden im Gegenzug jedoch bei diesem Grenzwert nur 34 der 53 Plattenepithelkarzinome auch als solche richtig erkannt (richtig positiv).

3.6.5 ROC-Analyse

Die ROC-Analyse (ROC=Receiver Operating Characteristic) der ADC-Werte der Subgruppen als potentielle Grenzwerte zeigt Abbildung 17:

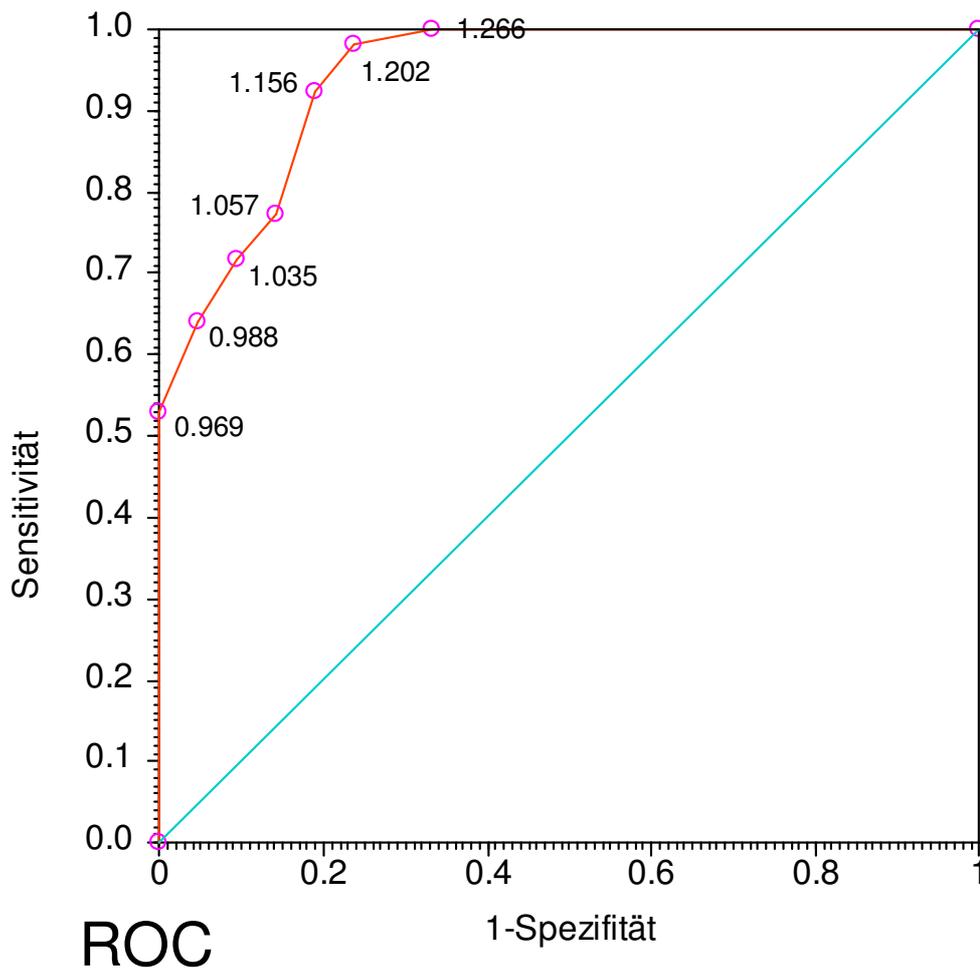


Abb. 17: Receiver Operating Characteristic für die ADC-Werte zur Trennung der Subgruppen "Plattenepithelkarzinome" und "benigne Befunde".

Die ROC-Analyse beurteilt in wie weit ein diagnostischer Test, hier die Messung der ADC-Werte in einer Läsion, geeignet ist, zwischen zwei verschiedenen Zuständen, hier maligne (Plattenepithelkarzinom) und benigne, zu unterscheiden. In Abbildung 17 sind die verschiedenen cut-off-Werte aus der vorhergehenden Tabelle 14 als Punkte aufgetragen. Aus diesen Punkten ergibt sich die ROC-Kurve.

Unterscheidet sich die ROC-Kurve wesentlich von der Diagonalen, so spricht das dafür, dass der diagnostische Test eine Trennschärfe aufweist. Die Fläche

unter der Kurve (AUC, area under curve) kann Werte zwischen 0,5 und 1 annehmen und ist ein Maß für die Güte des Tests. Die Fläche wird am einfachsten mit der Trapezregel berechnet, wobei große Werte für die AUC nahe 1 eine bessere Güte beschreiben.⁴⁹

Gemäß der obigen Abbildung 17 ist die beste Trennung durch den ADC-Grenzwert $1.202 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ gegeben, wobei die Sensitivität (Plattenepithelkarzinome werden richtig erkannt) 98% beträgt und die Spezifität (benigne Befunde werden nicht fälschlich als PeCa eingestuft) 76% beträgt.

Die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) betrug 0.942 ± 0.028 nach der Trapezregel. Dies bedeutet eine große Güte des Tests zur Unterscheidung zwischen den Subgruppen „PeCa“ und „benigene Befunde“.

4. Diskussion

In den letzten Jahren wurde die diffusionsgewichtete MR-Bildgebung, welche bereits alltäglicher Bestandteil der neuroradiologischen MR-Diagnostik ist, auch genutzt um pathologische Veränderungen außerhalb des Neurocraniums zu identifizieren und zu differenzieren.^{50 51 52 53 54} Das bereits etablierte Verfahren der MR-Bildgebung ist für die Unterscheidung zwischen benignen und malignen Erkrankungen nur in einem kleinen Umfang als eindeutig anzusehen.^{55 56 57} In diesem Zusammenhang scheint die diffusionsgewichtete MR-Bildgebung das größte Potential zu haben.^{60 58}

In dieser Studie sollte überprüft werden, in wieweit die diffusionsgewichtete MR-Bildgebung zur Unterscheidung verschiedener Erkrankungen im Kopf-Halsbereich geeignet ist.

Hierzu existieren inzwischen mehrere Veröffentlichungen, welche verschiedenen malignen Tumoren einen niedrigeren apperenten Diffusionskoeffizienten (ADC-Wert) zuordnen, als benignen Erkrankungen.^{65 60 59} Diese Arbeitsgruppen wollten herausfinden, ob man verschiedene Tumoren anhand des ADC-Wertes unterscheiden kann und den ADC-Wert für das onkologische Therapiemonitoring einsetzen kann. Die ermittelten Werte zeigten allerdings einen deutlichen Überlagerungsbereich bei hoher Standardabweichung, der auf eine geringe Spezifität hindeutet.

So z.B. Chawla et. al, welche in ihrer Studie unterschiedliche ADC-Werte von Lymphomen und Karzinomen, von benignen zu malignen Tumoren, nachweisen konnten. Jedoch kam die Studie zu dem Ergebnis, dass man auch andere Parameter zur Diagnose heranziehen sollte, da sich die ADC-Werte der Speicheldrüsentumoren in der Studie überlappten.⁶⁰

Auch Wang et. al untersuchten verschiedene pathologische Befunde im Kopf-Halsbereich mit EPI DWI (1,5T, b-Werte von 500 und 1000 s/mm²) um herauszufinden, ob der ADC-Wert zur Charakterisierung von Erkrankungen herangezogen werden kann. Sie untersuchten 97 Patienten, von denen 81 in die Auswertung mit aufgenommen wurden. Hierbei ergab sich, dass der ADC-Wert von malignen Lymphomen mit 0.66+/-0.17[SD]x10⁻³mm²/s (n=13) signifikant kleiner (p=.001) war als der ADC-Wert von Karzinomen, welcher wiederum mit 1.13+/-0.43x10⁻³mm²/s (n=36) signifikant kleiner (p=.002) war als der von benignen soliden Tumoren mit 1.56+/-0.51x10⁻³mm²/s (n=22). Benigne zystische Läsionen hatten mit 2.05+/-0.62x10⁻³mm²/s (n=10) den höchsten ADC-Wert. Durch die Ergebnisse kam die Studie zu der Schlussfolgerung, dass die Größe des ADC-Wertes bei der Beurteilung von Erkrankungen im Kopf-Halsbereich hilfreich sein könnte.⁵⁹

Wie bei Wang et al. ergaben sich auch in der hier vorliegenden Studie verschiedene mittlere ADC-Werte für die jeweiligen Diagnosegruppen. Bei dem Vergleich mit anderen Arbeiten muss allerdings berücksichtigt werden, dass verschiedene Sequenzparameter des DWI bei der Messung verwendet wurden. Die mittleren ADC-Werte in der Studie von Wang et. al passen jedoch gut zu den in dieser Studie ermittelten Werten.

Vgl. der mittleren ADC-Werte in x10⁻³mm²/s:

	Wang et al.	vorliegende Studie
Lymphome	0.66+/-0.17	0.65+/-0.17
Maligne Läsionen	1.13+/-0.43	0.97+/-0.12
Benigne Läsionen	1.56+/-0.51	1.46+/-0.37
Zysten	2.05+/-0.62	2.13+/-0.65

Die meisten Studien in diesem Bereich, wie auch die vorliegende Studie verwendeten Geräte mit 1,5 Tesla Feldstärke.^{61 62 63 64}

In der hier vorliegenden Studie ergab sich mit der SE-EPI DWI (1,5T, b-Werte von 50 und 800 s/mm²) ein ADC-Wert der Subgruppe „PeCa“ von 0.97+/-0.12x10⁻³mm²/s (n=53), welcher signifikant kleiner war (p<0.000005^{***}) als der mittlere ADC-Wert von histologisch gesicherten, soliden, benignen Läsionen mit 1.46+/-0.37x10⁻³mm²/s (n=21).

Aus den Ergebnissen der Untersuchung für Spezifität und Sensitivität lässt sich als cut off ein Grenzwert für die Unterscheidung zwischen den Subgruppen der „PeCa“ und „benignen Befunden“ von 1.202x10⁻³mm²/s festlegen. Bei diesem ADC-Wert beträgt die Sensitivität 98% und die Spezifität 76%. Von den 53 untersuchten PeCa lag nur eine Läsion mit ihrem ADC-Wert über diesem Grenzwert und würde damit fälschlicherweise als „benigne“ eingestuft und nur 5 der 21 untersuchten „benignen Befunden“ hatten einen ADC-Wert unter 1.202x10⁻³mm²/s und würden damit fälschlicherweise als „maligne“ eingestuft. Eine weitere Möglichkeit wäre es, einen niedrigeren Grenzwert festzulegen, um die Rate an benignen Erkrankungen, die durch einen Grenzwert von 1.202x10⁻³mm²/s fälschlicherweise als „maligne“ eingestuft würden, zu verringern. Für eine Spezifität von knapp über 95% müsste der cut off bei 0.988x10⁻³mm²/s festgelegt werden, wobei dann allerdings die Sensitivität für maligne Befunde, d.h. in diesem Fall PeCa, nur noch knapp 65% betragen würde. Als erstes „Screening“ und um möglichst viele maligne Erkrankungen sicher zu erfassen (d.h. eine hohe Sensitivität zu erreichen) erscheint die Festlegung des Grenzwertes von 1.202x10⁻³mm²/s am sinnvollsten.

Einen fast gleichen Grenzwert wie in der vorliegenden Studie mit 1.202x10⁻³mm²/s legten auch Wang et al. in ihrer oben erwähnten Studie mit einem Grenzwert von 1.22x10⁻³mm²/s fest. Bei diesem Grenzwert erhielten sie eine Sensitivität von 84% und eine Spezifität von 91%.

Srinivasan et al. untersuchten ebenfalls die Differenzierung zwischen benignen und malignen Veränderungen im Kopf-Halsbereich mit 3T und versuchten einen Grenzwert zur Unterscheidung zwischen benignen und malignen Läsionen

festzulegen. Anhand von 33 Patienten (17 benigne und 16 maligne Läsionen) wurde gezeigt, dass die ADC-Werte ($10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$) signifikant ($p=0.004$) unterschiedlich zwischen benignen und malignen Läsionen bei 3T (b-Werte von 0 und 1000 s/mm^2) waren. Dabei ergaben sich mittlere ADC-Werte für benigne Läsionen mit 1.505 ± 0.487 ; 95% Konfidenzintervall 1.305-1.706 und für maligne Läsionen von 1.071 ± 0.293 ; 95% Konfidenzintervall 0.864-1.277. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass bei 3T ein ADC-Wert von $1.3\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ der Grenzwert für die Unterscheidung zwischen benignen und malignen Erkrankungen im Kopf-Halsbereich wäre. Es gab jedoch auch zwei maligne Läsionen mit ADC-Werten, die höher als $1.3\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ und fünf benigne Läsionen mit ADC-Werten, die niedriger als $1.3\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ waren. Man kam in der Studie zu der Schlussfolgerung, dass ADC-Richtwerte für benigne und maligne Pathologien im Halsbereich signifikante Unterschiede bei 3T aufweisen. Allerdings benötigt man noch größere Studien, um den Grenzbereich genauer festlegen und die Ergebnisse so in der Praxis nutzen zu können.⁶⁵

Im Vergleich zu der vorliegenden Studie legten Srinivasan et al. mit $1.3\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ einen etwas höheren Grenzwert für die Unterscheidung zwischen benignen und malignen Läsionen fest, als der eigene vorgeschlagene Grenzwert von $1.202\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$. Eine Erklärung hierfür könnte zunächst die kleinere Patientenzahl bei der Studie von Srinivasan et al. sein, oder auch die unterschiedlichen Feldstärken und verwendeten Sequenzparameter. Die Autoren verwendeten ein 3 Tesla MR-Gerät und b-Werte von 0 und 1000 s/mm^2 . In der vorliegenden Studie wurden hingegen ein 1.5 Tesla MR-Gerät und b-Werte von 50 und 800 s/mm^2 benutzt.

Der mittlere ADC-Wert der Hämangiome in der hier vorliegenden Studie betrug $1.65\pm 0.25\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ ($n=6$) und war damit signifikant ($p<0.000005^{***}$) größer als der ADC-Wert der PeCa.

Lymphome wiesen mit $0.65 \pm 0.17 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ (n=6) den niedrigsten ADC-Wert in unserer Untersuchung auf. Der ADC-Wert der Lymphome war mit $p=0.00003^{***}$ signifikant kleiner als der der Plattenepithelkarzinome.

Die Zysten wiesen mit einem ADC-Wert von $2.13 \pm 0.65 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ (n=5) den höchsten Wert auf, allerdings trat bei den Messungen der Zysten auch die größte Standardabweichung auf. Mit $p=0.00001^{***}$ waren die mittleren ADC-Werte der Zysten signifikant größer als die der PeCa.

Die Untergruppe der Zysten wies auch im Vergleich mit den anderen Subgruppen einen signifikant größeren mittleren ADC-Wert auf.

Wendet man jedoch zusätzlich noch die Bonferroni-Methode an, mit deren Hilfe die Fehlerquote bei zahlreichen Paarvergleichen neutralisiert werden soll, ergibt sich keine Signifikanz mehr bei dem Vergleich der Subgruppen der „Hämangiome“ und „Zysten“ wie auch bei dem Vergleich der Subgruppen der „benignen Befunde“ und „Zysten“. Laut Bonferroni müsste ein p-Wert unter 0.05 dividiert durch die Anzahl der Tests (hier also 9 vgl. Tab. 11) liegen, um noch signifikant zu sein. Da die beiden berechneten p-Werte 0.041 und 0.0094 nicht unter 0.0056 ($0.05/9$) liegen, ergäbe sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen „Hämangiome“ und „Zysten“ sowie zwischen „benigne Befunde“ und „Zysten“.

Die Größe des in einer ROI ermittelten ADC-Wertes könnte somit durchaus ein nützliches, additives Hilfsmittel bei der Beurteilung von Läsionen im Kopf-Halsbereich sein. Der Überlappungsbereich der verschiedenen Erkrankungen darf dabei jedoch nicht vernachlässigt werden und die Läsionen müssen grundsätzlich immer auch in den übrigen, morphologischen Standard-Sequenzen und dem klinischen Kontext beurteilt werden. Der gemessene ADC-Wert einer Läsion darf keinesfalls alleine zur Entscheidung „maligne“ versus „benigne“ herangezogen werden.

Kritisch betrachtet werden muss bei dieser Studie die geringe Patientenzahl bei den Gruppen der Lymphome (n=6), Hämangiome (n=6) und Zysten (n=5). Zur

Bestätigung dieser Werte müssten größere Zahlen an Patienten untersucht werden, um einen aussagekräftigeren Mittelwert für das verwendete MRT-Gerät und die eingesetzten Sequenzparameter zu bekommen.

Eida et. al. evaluierten in ihrer Studie 31 Patienten mit einem solitären Tumor der Gl. parotis oder der Gl. submandibularis. Die Autoren kamen hier zu der Schlussfolgerung, dass unter zur Hilfenahme der ADC-Werte eine präoperative Aussage über die Art und Beschaffenheit des Speicheldrüsentumors getroffen werden kann, bei der Verwendung von vergleichbaren b-Werten (500 und 1000 s/mm²).⁶⁶

Die größte Patientengruppe in der vorliegenden Studie waren mit n=53 untersuchten Patienten die histologisch gesicherten Plattenepithelkarzinome. Dabei wurden jedoch die Werte aller PeCa gemittelt und nicht weiter unterschieden zwischen gut bzw. schlecht differenzierter Tumoren.

Es gibt bereits Studien, wie z.B. von Friedrich et. al., die sich mit der diffusionsgewichteten MR-Bildgebung bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Halsbereich beschäftigten. Friedrich et al. untersuchten eine relativ kleine Fallzahl von nur 20 Patienten mit histologisch gesicherten PeCa mit EPI DWI (b1=0s/mm² und b2=800s/mm²) bei einer Feldstärke von nur 1.0 Tesla. Der durchschnittliche ADC-Wert der PeCa (0.64+/-0.28x10⁻³mm²/s) war signifikant (p<0.0001) geringer als der ADC-Wert von tumorfreiem Gewebe (2.51+/-0.82x 10⁻³mm²/s).⁶⁷

Vergleicht man die Ergebnisse der ADC-Werte bei Friedrich et al. mit den ADC-Werten der vorliegenden Studie, kam Friedrich et al. mit einem mittleren ADC-Wert für PeCa von 0.64+/-0.28x10⁻³mm²/s zu einem kleineren Wert als in dieser Untersuchung mit 0.97+/-0.12x10⁻³mm²/s. Der von Friedrich et al. gefundene ADC-Wert gleicht damit eher dem in der vorliegenden Studie ermittelten Wert für Lymphome mit 0.65+/-0.17x10⁻³mm²/s. Der ADC-Wert für tumorfreies Weichteilgewebe bei Friedrich et al. lag mit 2.51+/-0.82x10⁻³mm²/s deutlich höher und lag damit sogar noch höher als der mittlere ADC-Wert für Zysten in

der vorliegenden Studie mit $2.13 \pm 0.65 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$. Auch der eigene ADC-Wert für solide, „benigne Befunde“ wird deutlich überschritten. Als mögliche Erklärung für die unterschiedlichen mittleren ADC-Werte könnten einerseits die geringere Patientenzahl bei Friedrich et al., andererseits technische Unterschiede aufgeführt werden, wie die geringere Feldstärke von 1.0 Tesla oder auch der niedrigere, „untere“ b-Wert von Null.

Sumi et al. geben für schlecht differenzierte PeCa einen mittleren ADC-Wert von $0.691 \pm 0.149 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ an und für moderat bzw. gut differenzierte PeCa $0.971 \pm 0.221 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ (1.5T, b-Werte 500 und 1000 s/mm²).⁶⁸

Kato et al. fanden für schlecht differenzierte Plattenepithelkarzinome einen mittleren ADC-Wert von $0.95 \pm 0.17 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ und für gut differenzierte PeCa $1.24 \pm 0.23 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ (1.5T, b-Werte 0 und 1000 s/mm²).⁶⁹

King et al. untersuchten 50 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region vor, während und nach Radiochemotherapie. Der mittlere ADC-Wert für solide PeCa vor Therapie war $1.08 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ (0.93-1.23 inter-quartile-range) gemessen an einem 1.5 Tesla MR-Gerät (b-Werte 0, 100, 200, 300, 400, 500 s/mm²). Eine Unterscheidung von gut und schlecht differenzierten PeCa erfolgte nicht.⁷⁰

Die Unterschiede der ermittelten Werte in der Literatur, hier speziell für Plattenepithelkarzinome der Kopf-Halsregion, unterstreichen die allgemeine Problematik fehlender Standards und damit die eingeschränkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse.

Ein weiterer Bestandteil der vorliegenden Studie war die Beurteilung der Abgrenzbarkeit der verschiedenen pathologischen Befunde in der ADC-Map.

Die Abgrenzbarkeit wurde hierzu in drei Kategorien eingeteilt, in „schlecht abgrenzbar“, „relativ gut abgrenzbar“ und „gut abgrenzbar“. Auffällig war, dass keine der Zysten, keines der Lymphome und keines der Hämangiome schlecht

abgrenzbar waren. Über drei Viertel (83.3%) der untersuchten Lymphome waren sogar gut abgrenzbar, bei Zysten waren es 60% und bei Hämangiomen immerhin noch 50%.

Bei der größten Untersuchungsgruppe, der histologisch gesicherten PeCa war die Verteilung auf die drei Kategorien größtenteils ausgeglichen mit ca. 34% sowohl für schlecht als auch für relativ gut abgrenzbare und 32% für gut abgrenzbare.

In der Subgruppe der „benignen Befunde“ waren mit 61.9% die meisten Befunde relativ gut abgrenzbar, 23.8% waren schlecht abgrenzbar und nur 14.3% dieser Untersuchungsgruppe waren gut abgrenzbar.

Aus diesen Ergebnissen lassen sich schwer Zusammenhänge ableiten, welche bei der Beurteilung der Malignität aufgrund der Abgrenzbarkeit hilfreich sein könnten, da sowohl die malignen Lymphome, als auch die Zysten die beiden am besten abzugrenzenden Subgruppen darstellten.

Ebenfalls Ziel dieser Arbeit war es, durchschnittliche ADC-Werte für das gesunde Gewebe der Parotiden und der Tonsillen zu ermitteln. Hierzu wurden mittlere ADC-Werte für diese Strukturen bei allen Patienten der Subgruppen ermittelt. Die Speicheldrüsen und die Tonsillen waren in allen eingeschlossenen Fällen in der Bildgebung unauffällig und es bestand klinisch-anamnestisch kein Hinweis auf eine mögliche Erkrankung dieser Organe.

Die Auswertung der Tonsillen bei 122 Patienten (bei den übrigen Pat. bestand ein Zustand nach Tonsillektomie) ergab einen mittleren ADC-Wert von $0.699 \pm 0.076 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (Min 0.517, Max 0.973). Dabei war eine deutliche und signifikante Altersabhängigkeit mit $p=0.00001^{***}$ zu sehen. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre die altersphysiologische Veränderung des lymphatischen Gewebes. Hierbei könnten die Abnahme des Gewebeturgors bzw. Verkleinerung des Extrazellularraums, die Zunahme der bindegewebigen Anteile, die Änderung (d.h. Zunahme) der Zelldichte pro Volumeneinheit oder die Änderung der Kern-Plasma-Relation mögliche Ursachen für das Ansteigen des ADC-Wertes im Alter sein.

Über die physiologische altersabhängige Veränderung der Rachenmandeln wurde bereits in der Literatur berichtet. Bei den sekundär lymphatischen Geweben kommt es bei den Mandeln zu den größten Veränderungen in Bezug auf Masse und Gewicht. Die Mandeln weisen in einem Alter von ca. fünf Jahren das größte Gewicht im Vergleich zum Körpergewicht auf. Ab ca. dem Einsetzen der Pubertät kommt es dann meist zu einer progredienten Abnahme von Volumen und Größe der Mandeln.^{71 72} Die Korrelation zwischen Alter und ADC-Wert in den Mandeln war jedoch von der Zugehörigkeit zu einer der Diagnosegruppen nicht erkennbar.

Das Parenchym der Parotiden konnten bei insgesamt 177 Patienten ausgewertet werden. Bei zwei Patienten konnte auf Grund eines Zustands nach Parotidektomie keine Messung durchgeführt werden. Als Mittelwert für das Drüsengewebe der Parotiden ergab sich ein mittlerer ADC-Wert von $0.978 (+/- 0.106) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ (Min 0.716, Max 1.377).

2004 ermittelten Habermann et al. an Probanden (mittleres Alter 31 Jahre) Normalwerte für die Parotiden. Sie verwendeten dafür ein 1.5T MR-Gerät (Magnetom Symphony, Siemens, Erlangen, Germany) und eine Kombination aus Kopf- und Halsspule und akquirierten eine fettsupprimierte SE-EPI (b-Werte 0, 500 und 1000 s/mm²) unter Einsatz einer parallelen Bildgebungstechnik. Die ADC-Werte für die Parotiden, gemittelt aus beiden Seiten und gemessen in einer repräsentativen ROI konstanter Größe, betragen $1.08 (+/- 0.12) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$. Diese Werte passen gut zu den Ergebnissen der hier vorliegenden Untersuchung und auch die technischen Gegebenheiten sind relativ gut vergleichbar.⁷³

Im Gegensatz dazu ermittelten Sumi et al. 2002 mit einer single shot SE-EPI (b-Werte 500 und 1000 s/mm²) an einem 1.5 Tesla MR-Gerät (Signa Horizon LX 1.5T CV/NV; General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI) an 36 gesunden Probanden (mit einem mittleren Alter von 38 Jahren) für die Parotiden im Ruhezustand einen mittleren ADC-Wert von

0.28 (+/-0.01)x10⁻³mm²/s.⁷⁴ Die manuell gezeichneten ROI schlossen dabei möglichst viel Drüsengewebe auf allen Schichten ein und es wurde ein Mittelwert errechnet.

Patel et al. fanden ebenfalls für die Gl. parotis bei 90 gesunden Personen an einem 1.5 Tesla MR-Gerät (Signa; GE Medical Systems, Milwaukee, WI) mit der Kopfspule einen geringeren mittleren ADC-Wert von 0.50 (+/-0.28)x10⁻³mm²/s. Betrachtet man hier jedoch die hohe Standardabweichung, mit mehr als 50% des mittleren ADC-Wertes, so wird die Aussagekraft dieses Wertes herabgesetzt. Auffallend ist hierbei auch, dass nur ein einzelner b-Wert von 1000 s/mm² und eine TR von 10 000 ms angegeben werden. Weitere Angaben zu den verwendeten Sequenzparametern, wie etwa der Sequenztyp oder die Art der Fettsignalsuppression, fehlen in dieser Studie.⁷⁵

Thoeny et al. ermittelten die ADC-Werte für Parotisparenchym, basierend auf einer Reihe verschiedener b-Wert-Kombinationen (0, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 500, 750, 1000 s/mm²) und fanden dabei ein Spektrum von 0.581 (+/-0.021) bis 2.074 (+/-0.084)x10⁻³mm²/s.⁷⁶

Juan et al. stellten 2009 fest, dass in der Literatur für das normale Drüsenparenchym der Parotiden ein breites Spektrum an ADC-Werten von 0.28x10⁻³mm²/s bis 2.46x10⁻³mm²/s angegeben wird und führten hierzu eine entsprechende Auflistung der Studien an.⁷⁷ Die Autoren erwähnten als mögliche Ursachen für die Diskrepanzen neben den unterschiedlichen Kombinationen der b-Werte sequenztechnische Unterschiede, wie z.B. EPI-versus TSE-Technik oder auch Techniken mit, bzw. ohne Fettsignalsuppression. Auch physiologische Einflüsse, wie Mikrozirkulation, Hydrierung, Speichelfluss und Fettgehalt im Drüsengewebe sowie Suszeptibilitätsartefakte wurden diskutiert. In ihrer Studie untersuchten sie 33 gesunde Probanden (mittleres Alter ca. 36 Jahre) an einem 1.5 Tesla MR-Gerät (Signa HDx; GE Healthcare, Milwaukee, WI) mit einer Kombination aus Hals- und Kopfspule. Sie verglichen 2 Arten von

Sequenzen mit je 2 Subvarianten zur diffusionsgewichteten Bildgebung: Fast spin echo PROPELLER (periodically rotated overlapping parallel lines with enhanced reconstruction) mit und ohne Fettsignalsuppression und eine single shot SE-EPI PROPELLER mit und ohne parallele Bildgebung. Als b-Wert-Paarung wurde jeweils 0 und 1000 s/mm² verwendet. Ziel der komplexen Studie war es u.a. den Fettgehalt im Drüsengewebe und den möglichen Einfluss auf die ADC-Werte zu quantifizieren. Letztlich wurde für die akzellerierte SE-EPI PROPELLER ein mittlerer ADC-Wert von 1.088+/-0.124x10⁻³mm²/s für die Gl. parotis angegeben. Die genauen Zahlenwerte für die übrigen Sequenzvarianten fehlen, die Ergebnisse werden nur graphisch dargestellt (Abb. 18):

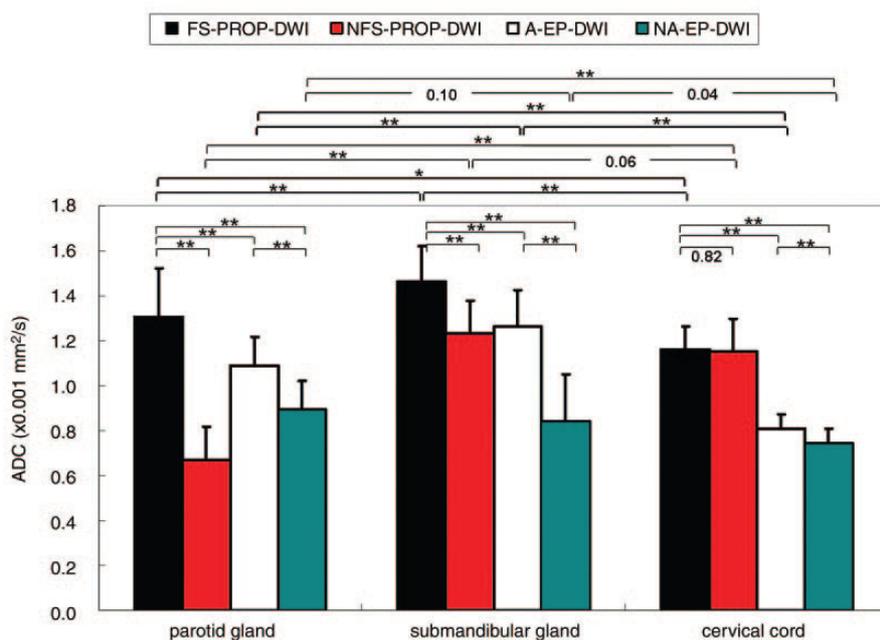


Abb. 18: Darstellung der mittleren ADC-Werte (+/-SD) der Gl. parotis, der Gl. submandibularis und des Myelons gemessen mit den 4 Sequenztypen: Fat-saturated PROPELLER (FS-PROP-DWI), non-fat-saturated PROPELLER (NFS-PROP-DWI), accelerated echo-planar (A-EP-DWI), nonaccelerated echo-planar (NA-EP-DWI) (entnommen aus Juan et al.)

Dennoch fällt die enorme Breite der ermittelten ADC-Werte für das Parenchym der Gl. parotis (und auch für die Gl. submandibularis und das Myelon) bei

Verwendung verschiedener Sequenztypen und dabei wiederum variierenden einzelnen Parametern auf.

Beispielhaft für die Gl. parotis, letztlich jedoch in analoger Weise in mehr oder weniger starker Ausprägung pars pro toto für andere Organsysteme, wird hier deutlich, wie uneinheitlich zum Teil die publizierten mittleren ADC-Werte und wie extrem variabel die zu Grunde liegenden technischen Gegebenheiten sind. Die technischen Angaben in den Literaturquellen zur Charakterisierung der verwendeten Sequenz sind mitunter lückenhaft, ebenso wie beispielsweise auch Angaben zur Art der Berechnung des ADC. Ein Haupteinflussfaktor auf die ADC-Werte sind hier sicherlich die b-Werte (insbesondere deren Anzahl und Kombination), aber auch andere Parameter, wie z.B. TR/TE, SNR, Voxelgröße, Qualität des Shimming, Artefakte usw., könnten eine Rolle spielen. Auch sequenzinterne und möglicherweise auch herstellereinspezifische Unterschiede, insbesondere die im System implementierte Art der ADC-Wertberechnung, könnten mit zu den Diskrepanzen beitragen. Darüber hinaus sind physiologische Einflussgrößen im untersuchten Gewebe wie z.B. Mikrozirkulation, Hydrierungszustand des Gewebes, Fettgehalt, altersphysiologische Veränderungen etc. zu berücksichtigen. Wie stark die vermutlich multikausalen Einflüsse letztlich sind, einzeln oder in Kombination, möglicherweise sogar sich gegenseitig potenzierend oder gar neutralisierend, bleibt zu diesem Zeitpunkt unklar. Am Beispiel der primär so „einfachen“ Fragestellung des mittleren ADC-Wertes des „normalen“ Drüsengewebes der Gl. parotis wird schnell klar, wie komplex doch die Beantwortung ist und dies nicht zuletzt auf Grund der zahllosen technischen Variationsmöglichkeiten. Hier sind zur abschließenden Beurteilung weitere systematische Untersuchungen unter Vereinheitlichung der Untersuchungstechnik nötig. In diese Richtung gehen Arbeiten, wie die von Oguraa et al., die nach systematischer Untersuchung verschiedener Phantome u.a. zu dem Schluss gelangen, dass auf Grund des biexponentiellen signal decay die Kombination der b-Werte entscheidenden Einfluss hat.⁷⁸ Zur Elimination von Perfusionseinflüssen sollten b-Werte unter 100s/mm^2 vermieden werden und zur Elimination von Einflüssen der T1- und T2-Zeiten des

Gewebes eine „lange“ TR und „kurze“ TE Anwendung finden. Umso wichtiger erscheint an diesem Punkt, solange es keine einheitlichen und verbindlichen Standards gibt, die Wichtigkeit einer internen Referenzierung der eigenen, in der täglichen Routine eingesetzten Sequenz(en) mittels Erstellung einer eigenen Datenbank zu betonen.

5. Zusammenfassung

Zielsetzung war die retrospektive Aufarbeitung eines spezifischen Patientenkollektivs aus den Fachgebieten HNO und ZMK zur Erlangung geräte- und sequenzspezifischer Referenzwerte für häufige Pathologien und die Suche nach geeigneten Schwellenwerten zur Differenzierung maligner Befunde als Grundlage für die Diagnostik in der klinischen Routine.

Für die diffusionsgewichtete MR-Bildgebung und Berechnung der ADC-Werte kam an einem 1.5T MR-Gerät (Magnetom Avanto; Siemens, Erlangen, Deutschland) unter Verwendung einer Kopf-Hals-Spulenkombination eine fettsignalsupprimierte SE-EPI-Sequenz zur Anwendung.

Als cut off zur Identifizierung von Plattenepithelkarzinomen wurde ein ADC-Wert von $1.202 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ (Spezifität 98%, Sensitivität 76%) ermittelt. Die mittleren ADC-Werte für Plattenepithelkarzinome, maligne Lymphome, Hämangiome, Zysten, Parotiden und Tonsillen waren ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$; SD): 0.967 (0.118), 0.649 (0.167), 1.654 (0.254), 2.310 (0.655), 0.978 (0.106) und 0.699 (0.076).

Die Ergebnisse fügen sich gut in die Literatur ein und unterstreichen die bislang nicht abschließend gelöste und vielschichtige Problematik der ADC-Wertbestimmung. Es gibt eine deutliche Überlappung verschiedener Pathologien, die deren sichere Trennung erschwert. Die Bestimmung der ADC-Werte ist bislang nicht standardisiert und in sehr komplexer Weise von technischen und physiologischen Einflussgrößen abhängig. Die Interpretation der ADC-Werte muss mit größter Umsicht im klinischen Kontext erfolgen und es empfiehlt sich die Erstellung eigener Referenzwerte. Die nicht invasive Methode zur Diagnostik von Erkrankungen im ZMK/HNO-Bereich ist jedoch als hochwertiges Verfahren anzusehen, welches ergänzend Anwendung finden sollte und ein großes Potential in der Unterscheidung zwischen benignen und malignen Erkrankungen aufweist.

6. Literaturverzeichnis

-
- ¹ Lell M, Baum U, Greess H, et al. Head and neck tumors; imaging recurrent tumor and post therapeutic changes with CT and MRI. *Eur Journal Rad* 2000;33:239-47
- ² Herneth Am, Guccione S, Bednarski M. Apperant diffusion Coefficient: a quantitative parameter for in vivo tumor characterization. *Eur J Rad* 2003;45:208-13
- ³ Lang P, Johanston JO, Arenal Romero F, Gooding CA. Advances in MR imaging of pediatric musculoskeletal neoplasms. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 1998;6(3):579-604
- ⁴ Szafer A; Zhong J; Anderson AW, Gore JC. Diffusion-weighted imaging in tissues: theoretical models. *NMR Biomed* 1995;8(7-8):289-96
- ⁵ Stejskal E, Tanner J. Spin diffusion measurements: spin-echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *J. Chem. Phys.* 1965; 42:288-292.
- ⁶ Tanner J, Stejskal E. Restricted and self-diffusion of protons in colloidal systems by the pulsed-gradient, spin-echo method. *J. Chem. Phys.* 1968; 49:1768-1777.
- ⁷ Dilcher L, Venator M, Dilcher S. *Handbuch der Kernspintomographie 2. Auflage* Edwin Ferger Verlag 51427 Bergisch Gladbach Deutschland
- ⁸ Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Aubin ML, Vignaud J, Laval-Jeantet M. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology* 1988; 168:497-505.
- ⁹ Padahani AR, Liu G, Koh DM et al. Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging as a Cancer Biomarker: Consensus and Recommendations. *Neoplasia* (2009) 11, 102–125
- ¹⁰ Susumu Mori, Barker PB. *Diffusion Magnetic Resonance Imaging: Its Principle and Applications.* *New Anatomical Record* 1999; 257:102-109.

-
- ¹¹ Thomas C. Kwee, Taro Takahara, Reiji Ochiai, Rutger A. J. Nieuvelstein, Peter R. Luijten . Diffusion-weighted whole-body imaging with background body signal suppression (DWIBS): features and potential applications in oncology. *Eur Radiol*. 2008 September; 18(9): 1937–1952.
- ¹² Bammer R. Basic principles of diffusion-weighted imaging. *European Journal of Radiology* 45 (2003):169-184
- ¹³ Moseley ME, Kucharczyk J, Mintorovitch J, Cohen Y, Kurhanewicz J, Derugin N, Asgari H, Norman D. Diffusion-weighted MR imaging of acute stroke: correlation with T2-weighted and magnetic susceptibility-enhanced MR imaging in cats. *Am J Neuroradiol* 1990;11:423_/9.
- ¹⁴ Lansberg MG, Norbash AM, Marks MP, Tong DC, Moseley ME, Albers GW. Advantages of adding diffusion-weighted magnetic resonance imaging to conventional magnetic resonance imaging for evaluating acute stroke. *Arch Neurol* 2000;57:1311-6.
- ¹⁵ Nakahara M, Ericson K, Bellander BM. Diffusion-weighted MR and apparent diffusion coefficient in the evaluation of severe brain injury. *Acta Radiol* 2001;42:365_/9.
- ¹⁶ Filippi M, Cercignani M, Inglese M, Horsfield MA, Comi G. Diffusion tensor magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Neurology* 2001;56:304_/11.
- ¹⁷ Bammer R, Fazekas F. Diffusion imaging in multiple sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am* 2002;12:71_/106.
- ¹⁸ Klingberg T, Hedehus M, Temple E, Salz T, Gabrieli JD, Moseley ME, Poldrack RA. Microstructure of temporo-parietal white matter as a basis for reading ability: evidence from diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuron* 2000;25:493_/500.
- ¹⁹ Vandecaveye V, de Keyzer F, Vander Poorten V et al. Evaluation of the larynx for tumor recurrence by diffusion-weighted MRI after radiotherapy: initial experience in four cases. *Br J Radiol* 2006;79:5524-5529
- ²⁰ Marur S.; Forastiere A.; Head and Neck Cancer: Changing Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc*. April 2008;83(4):489-501

-
- ²¹ Schwenger N, Ehrenfeld M (2002). Zahn- Mund- Kieferheilkunde Band 2 Spezielle Chirurgie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York, 3. Auflage, S.120
- ²² Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG) "Diagnostik und Management von Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms in der Zahn-, Mund und Kieferheilkunde". www.awmf.org, http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007-092l_S2k_Vorlaeuerlaesionen_Plattenepithelkarzinom.pdf
- ²³ Neville, B.W., Damm, D.D., Allen, C.M. and Bouquot, J.E., Oral and maxillofacial Pathology, 2. ed., p. 843, W.B. Saunders Comp, Philadelphia (2002).
- ²⁴ Petti, S.: Pooled estimate of world leukoplakia prevalence: a systematic review. Oral Oncol. 39: 265-267 (2003)
- ²⁵ Reichart, P.A. Oral mucosal lesions in a representative cross-sectional study of aging Germans. Comm Dent Oral Epidemiol 28: 390-398 (2000)
- ²⁶ Forastiere, A., Koch, W., Trotti, A. and Sidransky, D., Head and Neck Cancer. N Engl J Med 345: 1890-1900 (2001).
- ²⁷ Pindborg JJ, Renstrup G, Poulsen HE, Silverman S Jr. Studies in oral leukoplakias. V. Clinical and histologic signs of malignancy. Acta Odontol Scand. 1963 Nov; 21: 407- 14.
- ²⁸ Lee YC, Boffetta P, Sturgis EM, Wei Q et al; Involuntary smoking and head and neck cancer risk: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009 Feb;18(2):541-50. Epub 2009 Feb 3.
- ²⁹ Lubin JH, Purdue M, Kelsey K, Zhang ZF, Winn D et al. Total exposure and exposure rate effects for alcohol and smoking and risk of head and neck cancer: a pooled analysis of case-control studies. Am J Epidemiol. 2009 Oct 15;170(8):937-47. Epub 2009 Sep 10.
- ³⁰ De Boer MF, Sanderson RJ, Damhuis RAM, Meeuwis CA, Kneegt PP (1997) The effect of alcohol and smoking upon the age, anatomic site and stage in the development of cancer of the oral cavity and oropharynx in females in the south west Netherlands. Eur Arch Otorhinolaryngol 254: 177-179

-
- ³¹ William M. Keane M.D., Joseph P. Atkins Jr. M.D., Ralph Wetmore M.D., Michael Vidas M.D.; Epidemiology of head and neck cancer. The Laryngoscope Volume 91, Issue 12, pages 2037–2045, December 1981
- ³² Marshall JR, Graham S, Haughey BP, Shedd D, O'Shea R, Brasure J, Wilkinson GS, West D (1992). Smoking, alcohol, dentition and diet in the epidemiology of oral cancer. Eur J Cancer Oral Oncol 28(B): 9-15
- ³³ Moore C (1971). Cigarette smoking and cancer of the mouth, pharynx and larynx. A continuing study. J Am Med Assoc 218: 553-558
- ³⁴ Wynder EL, Mushinski MH, Spivak JC (1977). Tobacco and alcohol consumption in relation to the development of multiple primary cancers. Cancer 40 (Suppl. 4): 1872-1878
- ³⁵ Ragin C.C.R.; Modugno F.; Gollin S.M.; The Epidemiology and Risk Factors of Head and Neck Cancer: a Focus on Human Papillomavirus. J Dent Res 86(2) 2007
- ³⁶ D.M.Koh, D.J.Collins. Diffusion-Weighted MRI in the Body: Applications and Challenges in Oncology. AJR 2007; 188:1622-1635
- ³⁷ D. M. Koh "Qualitative and Quantitative Analyses: Image Evaluation and Interpretation" page 33-47 in D.M. Koh, H.C. Thoeny (Eds.) Diffusion-Weighted MR Imaging: Applications in the Body Serie: Medical Radiology - Diagnostic Imaging and Radiation Oncology Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2010
- ³⁸ van Bruggen N, Roberts T. Chapter 3: MRI Measurement of cerebral water diffusion and its application to experimental research in biomedical imaging in experimental Neuroscience. Boca Raton, FL, USA: CRC Press, 2002:56-85
- ³⁹ Goßrau Peter. Wertigkeit des apperent diffusion coefficient in der Funktionsdiagnostik der großen Speicheldrüsen und der Beurteilung pathologischer Veränderungen mittels Magnetresonanztomographie bei 1,5T und 3T. Dissertation. 2005 eingereicht an der Universität Hamburg.
- ⁴⁰ Heiland S, Sartor K. Magnetic resonance tomography in stroke—its methological bases and clinical use. RoFo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 1999; 171:3-14.
- ⁴¹ Le Bihan D, Turner R, Douek P, Patronas N. Diffusion MR Imaging: Clinical Applications. AJR 1992; 159:591-599.

-
- ⁴² Hagmann P, Jonasson L, Maeder P, Thiran JP, Wedeen, VJ, Meuli R. Understanding Diffusion MR Imaging Techniques: From Scalar Diffusionweighted. Imaging to Diffusion Tensor Imaging and Beyond. Radiographics 2006; 26:205-223.
- ⁴³ Mori S, Barker P. Diffusion Magnetic Resonance Imaging: Its Principle and Applications. The Anatomical Record (New Anat.) 257. 1999:102-109.
- ⁴⁴ Connelly A, Calamante F, Porter D, Gadian D. Diffusion- und Perfusions-Magnetresonanztomographie bei Schlaganfall im Kindesalter. Electromedica 68 – neuro 2000:2-8.
- ⁴⁵ Zimmermann RA, Gibby WA, Carmody RF. Neuroimaging: Clinical and Physical Principles. Springer – Verlag New York Berlin Heidelberg 2000:209-212.
- ⁴⁶ Mulkern RV et al. Biexponential characterization of prostate tissue water diffusion decay curves over an extended b-factor range. Magn Reson Imaging 2006; 24:563-568
- ⁴⁷ Yankeelov TE, Lepage M, Chakravarthy A, Broome E, Niermann K, Kelley M, Meszoely I, Mayer I, Herman C, and McManus K. Integration of quantitative DCE-MRI and ADC mapping to monitor treatment response in human breast cancer: initial results. Magn Reson Imaging 2007; 25: 1–13).
- ⁴⁸ Dirschedl, P.: Nichtparametrische Methoden zur Diskriminanzanalyse. Vortrag des 33. Biometrischen Kolloquiums 1987 in Trier.
- ⁴⁹ Dr. Thomas Keller, ACOMED-statistik, Leipzig. Statistik-Support für Studenten ROC-Kurven-Analyse.
http://www.medilearn.de/medizinstudium/campus/Studium/Doktorarbeit/Statistikberatung/Statistik-Support_fuer_Studenten_-_ROC-Kurven-Analyse/
- ⁵⁰ Tsuruda JS, Chew WM, Moseley ME, Norman D. Diffusion-weighted MR imaging of extraaxial tumors. Magn Reson Med 1991; 19:316-320.
- ⁵¹ Tien RD, Felsberg GJ, Friedman H, Brown M, MacFall J. MR imaging of high-grade cerebral gliomas: value of diffusion-weighted echoplanar pulse sequences. AJR Am J Roentgenol 1994; 162:671-677.

-
- ⁵² Namimoto T, Yamashita Y, Sumi S, Tang Y, Takahashi M. Focal liver masses: characterization with diffusion-weighted echo-planar MR imaging. *Radiology* 1997; 204:739-744.
- ⁵³ Yamada I, Aung W, Himeno Y, Nakagawa T, Shibuya H. Diffusion coefficients in abdominal organs and hepatic lesions: evaluation with intravoxel incoherent motion echo-planar MR imaging. *Radiology* 1999; 210:617-623.
- ⁵⁴ Muller MF, Prasad P, Siewert B, Nissenbaum MA, Raptopoulos V, Edelman RR. Abdominal diffusion mapping with use of a whole-body echo-planar system. *Radiology* 1994; 190:475-478.
- ⁵⁵ Takashima S, Noguchi Y, Okumura T, Aruga H, Kobayashi T. Dynamic MR imaging in the head and neck. *Radiology* 1993; 189:813-821.
- ⁵⁶ Tsushima Y, Matsumoto M, Endo K. Parotid and parapharyngeal tumours: tissue characterization with dynamic magnetic resonance imaging. *Br J Radiol* 1994; 67:342-345.
- ⁵⁷ Ikeda K, Katoh T, Ha-Kawa SK, Iwai H, Yamashita T, Tanaka Y. The usefulness of MR in establishing the diagnosis of parotid pleomorphic adenoma. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996; 17:555-559.
- ⁵⁸ Habermann CR, Gossrau P, Graessner J, et al. Diffusion-weighted echo planar MRI: a valuable tool for differentiating primary parotid gland tumors? *Fortschr Roetgenstr*, 2005;177:940-945.
- ⁵⁹ Wang J, Takashima S, Takayama F et al. Head and neck lesions: characterization with diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 2001; 220:621-630.
- ⁶⁰ Chawla S.; Kim S.; Wang S.; Poptani H. Difusion-wighted imaging in head and neck cancers. *Future Oncol* 2009 Sep; 5(7):959-75
- ⁶¹ Osman Koc; Yahya Paksoy; Ibrahim Erayman; Ali Sami Kivrak; Hamdi Arbag. Role of diffusion weighted MR in the discrimination diagnosis of the cystic and/or necrotic head and neck lesions. *European Journal of Radiology* 62 (2007) 205–213
- ⁶² Castelijns JA; van den Brekel MW. Imaging of lymphqdenopathy in the neck. *Eur Radiol* 2002;205-13

-
- ⁶³ Som PM. Detection of metastasis in cervical lymph nodes : CT and MR criteria and differential diagnosis. *AJR Am J Roentgenol* 1992;158:961-9
- ⁶⁴ Curtin HD; Ishwaran H; Mancuso AA; Dalley RW; Caudry DJ; McNeil BJ. Comparison of CT and MR imaging in staging of neck metastasis. *Radiology* 1998;207:123-30
- ⁶⁵ A. Srinivasan; R. Dvorak; K. Perni; S. Rohrer; S.K. Mukherji. Differentiation of Benign and Malignant Pathology in the Head and Neck Using 3T Apparent Diffusion Coefficient Values: Early Experience
- ⁶⁶ Eida S, Sumi M, Sakihama N, Takahashi H, Nakamura T. Apparent diffusion coefficient mapping of salivary gland tumors: prediction of the benignancy and malignancy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28:116-121.
- ⁶⁷ Friedrich K.; Matzek W.; Gentsch S.; Sulzbacher I.; Czerny C.; Herneth A.. Diffusion- weighted magnetic resonance imaging of head and neck squamous cell carcinomas. *European Journal of radiology* 68 (2008): 493-498
- ⁶⁸ Sumi M. et al. Diagnostic ability of apparent diffusion coefficients for lymphomas and carcinomas in the pharynx. *Eur Radiol* 2007; 17: 2631–2637
- ⁶⁹ Kato H. et al. Head and neck squamous cell carcinoma: usefulness of diffusion-weighted MR imaging in the prediction of a neoadjuvant therapeutic effect. *Eur Radiol* 2009 ; 19 : 103–109
- ⁷⁰ King A. D. Squamous cell carcinoma of the head and neck: diffusion-weighted MR imaging for prediction and monitoring of treatment response. *Eur Radiol* 2010; 20: 2213-2220
- ⁷¹ Jakobi, H., Link, R. (1978). Adenoide Vegetationen. In Berendes, J., Link, R., Zöllinger, F. (Hrsg.). *HNO- Heilkunde in Praxis und Klinik; Mund- Rachen und Speiseröhre, Tropenkrankheiten*. Georg Thieme Verlag, 3.1- 3.12 und 4.18-4.23
- ⁷² Maiworm, V. Nachweis von Clyndamycin in Adenoiden vorgelegt 2007 in Essen. <http://www-brs.ub.ruhr-uni-bochum.de/netahtml/HSS/Diss/MaiwormVerena/diss.pdf>
- ⁷³ Habermann CR, Cramer MC et al. Functional Imaging of Parotid Glands: Diffusion-Weighted Echo-Planar MRI Before and After Stimulation *Fortschr Röntgenstr* 2004; 176(10): 1385-1389

⁷⁴ Sumi M, Takagi Y, Uetani M, et al. Diffusion-weighted echoplanar MR imaging of the salivary glands. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178:959-965.

⁷⁵ Patel RR, Carlos RC, Midia M, Mukherji SK. Apparent diffusion coefficient mapping of the normal parotid gland and parotid involvement in patients with systemic connective tissue disorders. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25:16-20.

⁷⁶ Thoeny HC; De Keyzer F et al. Diffusion-weighted imaging of the parotid gland: Influence of the choice of b-values on the apparent diffusion coefficient value. *J Magn Reson Imaging* 2004 Nov;20(5):786-90

⁷⁷ Juan HJ, Chang HC et al. Salivary Glands: Echo-Planar versus PROPELLER Diffusionweighted MR Imaging for Assessment of ADCs (*Radiology* 2009;253(1):144-152)

⁷⁸ Oguraa A, Hayakawaa K. et al. Imaging parameter effects in apparent diffusion coefficient determination of magnetic resonance imaging (*Eur J Radiol* 2011 Jan;77(1):185-8)

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Dietbert Hahn, der mir durch die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe die Durchführung meiner Doktorarbeit ermöglichte.

Besonders danken will ich Herrn Dr. F. Wendel für die persönliche Einarbeitung in die Thematik, durch die meine Begeisterung für diese Untersuchungsmethode geweckt wurde. Mit seiner großen Erfahrung, seinen Fähigkeiten, seiner hervorragenden Betreuung und seiner immerwährenden Hilfsbereitschaft trug Herr Dr. Wendel zum Gelingen der Arbeit bei. Hervorheben möchte ich auch das angenehme Arbeitsklima während meiner Doktorandenzeit.

Weiterhin danke ich Frau Imme Haubitz für ihre Kooperation und ihr persönliches Interesse, die Untersuchungen und Auswertungen voranzutreiben.

Außerdem möchte ich mich bei allen Mitarbeitern des Instituts für Röntgendiagnostik der Universitätsklinik Würzburg für die Unterstützung und Kooperation bei meiner Arbeit bedanken.

Vielen Dank auch meinen lieben Eltern und Schwestern, die mir dieses Studium und die Zeit für diese Promotion eingeräumt haben und mir stets mit Rat und Tat beiseite standen.

Lebenslauf

Name: Cornelia Boldt
Geburtsdatum: 05.05.1987
Geburtsort: 88069 Tett nang

Schul Ausbildung

1993- 1997: Grundschule Tett nang
1997-2006: Montfort-Gymnasium Tett nang
2006: Allgemeine Hochschulreife

Studium

2006-2011: Studium der Zahnmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
Seit 01.02. 2012 Assistenzärztin in der Zahnarztpraxis Dr. Merkle in Ditzingen