

Aus der Klinik für Radiologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Multiparametrische Charakterisierung orbitaler Raumforderungen  
mittels Magnetresonanztomografie

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sa-Ra Ro

aus Berlin

Datum der Promotion: 09.12.2016

# Inhaltsverzeichnis

1 Kurzzusammenfassung.....	3
1.1 Einleitung .....	3
1.2 Material und Methoden .....	3
1.3 Ergebnisse .....	3
1.4 Schlussfolgerung .....	4
2 Abstract .....	5
2.1 Introduction .....	5
2.2 Material and methods .....	5
2.3 Results .....	5
2.4 Conclusion.....	6
3 Einleitung .....	7
4 Material und Methoden .....	9
4.1 Patienten.....	9
4.2 MRT-Technik.....	10
4.3 Bildanalyse .....	12
4.3.1 Quantitative Analyse .....	12
4.3.2 Qualitative Analyse .....	13
4.4 Statistische Analyse.....	14
5 Ergebnisse .....	15
5.1 Patienten.....	15
5.2 Quantitative Analyse .....	16
5.3 Qualitative Analyse .....	19
6 Diskussion .....	24
7 Referenzen.....	28
Lebenslauf .....	32
Eidesstattliche Versicherung .....	34
Danksagung.....	35

# 1 Kurzzusammenfassung

## 1.1 Einleitung

Orbitale und intraokuläre Raumforderungen sind relativ selten und ihre Differenzierung in benigne und maligne gestaltet sich auf Grund ihrer ähnlichen Symptomatik und mangelnder diagnostischer Hilfsmittel oft problematisch. Ziel dieser Arbeit ist daher die Bewertung der diagnostischen Leistungsfähigkeit der multiparametrischen Magnetresonanztomografie (mpMRT) bei der Unterscheidung maligner von benignen orbitalen Raumforderungen.

## 1.2 Material und Methoden

An dieser prospektiven, durch die Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin zugelassenen Studie nahmen 65 Patienten teil, nachdem sie ausführlich aufgeklärt wurden und schriftlich eingewilligt hatten. Die mpMRT wurde an einem 3 Tesla-Gerät unter Verwendung von konventioneller (= anatomischer), diffusionsgewichteter (DWI) und dynamisch kontrastverstärkter (DCE) MR-Bildgebung durchgeführt. Der scheinbare Diffusionskoeffizient (ADC) wurde für jede Raumforderung berechnet. Zur Beurteilung der Permeabilität der Kapillargefäße wurden die Perfusionsparameter  $K^{\text{trans}}$  (= Volumentransferrate vom Blutgefäß in den extravaskulären Extrazellularraum (EZR)),  $k_{\text{ep}}$  (= Flussrate vom extravaskulären EZR zurück ins Blutgefäß),  $v_e$  (= Volumen des extravaskulären EZR bezogen auf das Volumen des veränderten Gewebes) und  $i\text{AUC}$  (= initiale Fläche unter der Gadolinium-Konzentrations-Kurve innerhalb der ersten 60 Sekunden) mittels parametrischer Karten generiert. Um das Kontrastmittelverhalten der jeweiligen Raumforderung zu bestimmen, wurden Zeit-Signalintensitäts-Kurven aufgezeichnet. Zwei Radiologen schätzten die MRT-Aufnahmen hinsichtlich der Dignität der jeweiligen Läsion auf einer fünfstufigen Likert-Skala in zwei getrennten Sitzungen ein (zunächst nur konventionelle Sequenzen, danach konventionelle und entweder DWI- oder DCE-Sequenzen). Die Daten wurden mittels Mann-Whitney U-Test und Pearson  $\chi^2$  Test analysiert.

## 1.3 Ergebnisse

33 Patienten hatten maligne orbitale Raumforderungen und 32 Patienten hatten benigne orbitale Raumforderungen (Referenzstandard: Histopathologie in 35 Fällen und klinisches Follow-up bei 30 Patienten). Der Mittelwert des ADC maligner Raumforderungen unterschied sich signifikant von dem Mittelwert (SD) des ADC benigner Raumforderungen ( $825,4 [437,2] \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$  und

1257,8 [576,8] x 10<sup>-6</sup> mm<sup>2</sup>/s) (p = 0,001). K<sup>trans</sup>, k<sub>ep</sub> und iAUC zeigten in malignen Raumforderungen signifikant höhere Werte (p < 0,01). Benigne Raumforderungen zeigten höhere v<sub>e</sub>-Werte, während bei malignen Raumforderungen die v<sub>e</sub>-Werte niedriger waren. 25 bösartige Raumforderungen zeigten einen Washout-Kurvenverlauf, wohingegen 21 gutartige Raumforderungen einen persistierend steigenden Kurvenverlauf zeigten (p < 0,01). Die Analyse der konventionellen Sequenzen ergab eine moderate Spezifität und eine unbefriedigende Sensitivität. Durch Hinzunahme von DWI- bzw. DCE-Aufnahmen verbesserten sich Spezifität und Sensitivität deutlich.

#### *1.4 Schlussfolgerung*

DWI und DCE MR-Bildgebung unterstützen die Differenzierung orbitaler Raumforderungen in benigne und maligne und sollten daher in die Routinediagnostik orbitaler Raumforderungen aufgenommen werden.

## 2 Abstract

### 2.1 Introduction

Orbital and intraocular masses are relatively uncommon and it is often difficult to differentiate malignant orbital masses from benign ones due to their similar clinical presentation and insufficient diagnostic tools. Hence, the purpose of this work was to evaluate the diagnostic performance of multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) in distinguishing benign from malignant orbital masses.

### 2.2 Material and methods

This prospective IRB approved study with written informed consent included 65 patients. mpMRI at 3 Tesla including sAI (=standard anatomic imaging), DWI (=diffusion-weighted imaging) and DCE (=dynamic contrast enhanced MR imaging) was performed. Apparent diffusion coefficient (ADC) was calculated for each mass. To assess the capillary leakage parametric maps were generated for obtaining the perfusion parameters including  $K^{\text{trans}}$  (= volume transfer constant between blood plasma and extravascular extracellular space (EES)),  $k_{\text{ep}}$  (= efflux rate constant from EES to blood plasma),  $v_e$  (= EES volume per unit volume of tissue) and iAUC (= initial area under the gadolinium concentration curve during the first 60 s). Time-signal intensity curves were recorded to determine the curve pattern. Two radiologists estimated the likelihood of malignancy on a five-point Likert scale in two separate reading sessions (initially only sAI, afterwards sAI + either DWI or DCE). Data were analyzed using Mann-Whitney U test and Pearson Chi<sup>2</sup> test.

### 2.3 Results

33 patients had malignant orbital masses and 32 patients had benign orbital masses (reference standard histopathology in 35 cases and clinical follow-up in 30 patients). The mean ADC of malignant masses differed significantly from the mean (SD) ADC of benign masses ( $825.4 [437.2] \times 10^{-6}$  mm<sup>2</sup>/sec and  $1257.8 [576.8] \times 10^{-6}$  mm<sup>2</sup>/sec, respectively) ( $p = 0.001$ ).  $K^{\text{trans}}$ ,  $k_{\text{ep}}$  and iAUC were significantly higher in malignant masses ( $p < 0.01$ ). Benign masses demonstrated higher values while malignant lesions more often presented lower values of  $v_e$ . 25 malignant masses showed a washout pattern and 21 benign masses showed a persistent pattern ( $p < 0.01$ ). The reading of sAI resulted in an only moderate specificity and an unsatisfying sensitivity. Adding DWI and DCE images improved specificity and sensitivity considerably.

#### *2.4 Conclusion*

DWI and DCE MR imaging are helpful tools in differentiating malignant from benign orbital masses and should therefore be included in the routine diagnostic approach of orbital masses.

### 3 Einleitung

Orbitale und intraokulare Raumforderungen sind relativ selten im Vergleich zu anderen Raumforderungen des Körpers und stellen eine diagnostische Herausforderung dar (1). Laut Literatur sind zwei Drittel der orbitalen Tumore gutartig und ein Drittel ist maligne (2). Die Charakterisierung orbitaler Raumforderungen ist von entscheidender Bedeutung für die therapeutische Strategieplanung (3), da sich das Patienten-Management in Abhängigkeit von der Dignität der jeweiligen Raumforderung sehr unterscheidet (4, 5). Allerdings gestaltet sich die Differenzierung orbitaler Raumforderungen klinisch oft problematisch, da sich bösartige orbitale Raumforderungen und gutartige Läsionen zumeist mit ähnlichen Symptomen (6) wie zum Beispiel Exophthalmus präsentieren (7). Die Magnetresonanztomografie (MRT) kann die Diagnosefindung unterstützen, indem pathognomonische Merkmale bestimmter Raumforderungen, beispielsweise des Hämangioms (8) oder des Nervenscheidenmeningeoms (9), ausgenutzt werden. Derartige pathognomonische Merkmale sind jedoch nicht allen Raumforderungen eigen, so dass es in solchen Fällen wegen oft unspezifischer und überlappender Bildbefunde schwierig ist, eine genaue Diagnose basierend auf der MR-Bildgebung und der klinischen Präsentation (10) zu stellen. Aggravierend kommt hinzu, dass seltene Tumorentitäten unerwartet sind und daher falsch diagnostiziert werden können (10). Es gibt in der Literatur sogar einzelne Studien, die zeigen, dass keine der Möglichkeiten der orbitalen Bildgebung einschließlich CT und MRT eine ausreichend hohe Empfindlichkeit aufweist, um zwischen bösartigen und gutartigen orbitalen Raumforderungen zu unterscheiden (11).

Andere bereits veröffentlichte Arbeiten zeigen, dass die Nutzung moderner MRT-Sequenzen wie der diffusionsgewichteten Bildgebung (DWI) mit der quantitativen Kartierung des scheinbaren Diffusionskoeffizienten (ADC) und der dynamischen kontrastverstärkten (DCE) MR-Bildgebung zusätzliche Informationen über die Dignität und die Entität orbitaler Raumforderungen liefern kann (8, 10, 12-20). Basierend auf dem Phänomen der Diffusion von Wassermolekülen im Gewebe (Brownsche Molekularbewegung) macht sich die DWI-Bildgebung die Tatsache zu Nutze, dass die Bewegung von Protonen in der Regel in Geweben maligner Läsionen eingeschränkt ist (21). Die DCE-Bildgebung bietet indirekte funktionelle Informationen bezüglich Angiogenese und Tumorvaskularität (10). Mehrere Forschungsgruppen haben diesbezüglich die multiparametrische Magnetresonanztomografie an der Orbita durch Zugabe einer funktionellen Sequenz wie der DWI oder der DCE zu den konventionellen

morphologischen Sequenzen untersucht (6, 10, 12). Es wurde in der Literatur vermutet, dass DCE und DWI-Bildgebung sich ergänzende Informationen liefern können (22). Allerdings wurde nach unserer Kenntnis die diagnostische Aussagekraft von konventioneller Magnetresonanz-Bildgebung mit DWI- bzw. DCE-Bildgebung an einem gemeinsamen Patientenkollektiv bisher nicht verglichen.

Das Ziel dieser Arbeit war es daher, die diagnostische Leistungsfähigkeit der mpMRT prospektiv zur Unterscheidung maligner und benigner orbitaler Raumforderungen mit DWI bzw. DCE MR-Bildgebung zu evaluieren.



## 4 Material und Methoden

### 4.1 Patienten

Die Zulassung der vorliegenden prospektiven klinischen Studie erteilte die Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin (Antragsnummer: EA4/004/12). Die Studie wurde zudem auf der Website ClinicalTrials.gov unter der ClinicalTrials.gov-ID NCT01884207 registriert (1). Die Durchführung und Auswertung der Studie fand in der Klinik und Hochschulambulanz für Radiologie am Campus Benjamin Franklin der Charité statt. Nach einer ausführlichen Aufklärung gaben alle partizipierenden Patienten ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie.

Von Mai 2013 bis Juli 2014 wurden insgesamt 91 Patienten in der Hochschulambulanz der Klinik für Augenheilkunde des Charité Campus Virchow-Klinikum identifiziert, bei denen die Diagnose oder Verdachtsdiagnose einer raumfordernden Läsion der Orbita gestellt worden war (1). Ein auf orbitale Raumforderungen spezialisierter Ophthalmologe untersuchte alle Patienten vor der MRT-Untersuchung. Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten, die das Mindestalter von 18 Jahren nicht erfüllten ( $n = 1$ ) oder bei denen Kontraindikationen gegen eine MRT-Untersuchung (z.B. Herzschrittmacher) oder Gadolinium-basiertes Kontrastmittel ( $GFR < 30$  ml/min; Allergie) bestanden. Weitere Ausschlusskriterien umfassten Schwangerschaft oder Klaustrophobie. Darüber hinaus wurden Patienten mit einem therapierten Orbitatumor ausgeschlossen, falls zwischen der letzten histopathologischen Sicherung und der MRT-Untersuchung eine Therapie erfolgt war ( $n = 3$ ). Letztlich wurden 87 Patienten in die Studie eingeschlossen und im MRT untersucht. Jede MRT-Untersuchung beinhaltete konventionelle Sequenzen (siehe nachfolgenden Absatz MRT-Technik) und multiparametrische Sequenzen (mpMRT). Die multiparametrischen Sequenzen umfassten die DWI-Sequenz (diffusion weighted imaging; diffusionsgewichtete Sequenz) mit Erstellung einer entsprechenden ADC-Karte und die DCE-Sequenz (dynamic contrast enhanced imaging; dynamisch kontrastverstärkte Sequenz) (Tabelle 1). Im Laufe der Studie wurden neun weitere Patienten von der Studiauswertung ausgeschlossen, weil auf den MRT-Aufnahmen keine suspekten Veränderungen der Orbita zu erkennen waren. Die Raumforderungen fünf anderer Patienten waren zu klein, um sie adäquat zu analysieren, und bei vier Patienten wurde die MRT-Untersuchung nicht vollständig durchgeführt. Vier weitere Patienten konnten nicht eingeschlossen werden, da die Dignität der entsprechenden Läsion nicht abschließend geklärt werden konnte. Die finale Kohorte der Studie

bestand schließlich aus 65 Patienten. Die Diagnosen der verschiedenen Läsionen sind in Tabelle 2 aufgeschlüsselt.

Die endgültigen Diagnosen der orbitalen Läsionen wurden histopathologisch im Rahmen einer Exzision der Läsion (n = 2) oder Gewebebiopsie (n = 33), mit Hilfe einer Ophthalmoskopie (Aderhautmelanom, n = 17), durch pathognomonische bildmorphologische Charakteristika, wie ein in T2-Wichtung inkompletter hypointenser Halo um das kavernöse Hämangiom, der durch ein Chemical-Shift-Artefakt bedingt ist, (23) oder dem „tram-track-sign“ von Optikusscheidenmeningeomen nach Kontrastmittelgabe (24) (n = 7), oder im Rahmen einer klinischen und bildmorphologischen Kontrolluntersuchung nach einem Zeitraum von mindestens sechs Monaten (unveränderte benigne Läsionen, n = 4) gestellt. Des Weiteren gab es zwei Läsionen, die zweifelsfrei klinisch diagnostiziert wurden (multipel metastasiertes Mamma-Karzinom, n = 1; Pseudotumor orbitae, n = 1).

#### *4.2 MRT-Technik*

Alle MRT-Untersuchungen wurden an einem 3,0 Tesla-Gerät (MAGNETOM Skyra; Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) mit einer Einkanal-7-cm-loop-Oberflächenspule und einer 20-Kanal-Kopfspule durchgeführt. Eine detaillierte Übersicht über die verwendeten Sequenzen und ihre jeweiligen Parameter wird in Tabelle 1 gegeben (1).

**Tabelle 1: MRT-Protokoll.**

Sequenz	TR	TE	Inplane resolution (mm)	Field of view (mm)	Schicht-anzahl	Schicht-dicke (mm)	NEX	Phase oversampling (%)	Parallel acquisition algorithm (Beschleunigungsfaktor)	Akquisitionszeit (min)	Flip-winkel (°)	Bandbreite (Hz/px)	ETL
T1-TSE	650	9.1	0.39 x 0.39	100 x 81.3	25	2	1	100	-	3.04	139	391	3
T2-TSE	3500	69	0.42 x 0.42	100 x 81.3	50	1	1	100	-	3.53	150	223	15
3D-T1-GRE	15	4.23	0.42 x 0.42	80 x 65.04	48	1	1	100	-	3.37	12	140	-
DWI (SE-EPI)*	5000	100	1.13 x 1.13	144 x 144	15	3	8	33	GRAPPA (4)	5.12	-	1028	128 (EPI-Faktor)
DCE (TWIST)	5.13	2.03	1.21 x 0.83	160 x 160	20	2.5 (Schichtauflösung 62%)	1	20	GRAPPA (2)	5.49 (75 Messungen) = 4.56 s zeitliche Auflösung	12	260	-

TR, repetition time; TE, echo time; inplane resolution = field of view/matrix; NEX, number of excitations; px, pixel; ETL, echo train length; TSE, turbo spin echo; 3D indicates 3-dimensional; GRE, gradient echo; DWI, diffusion-weighted imaging; SE, spin echo; EPI, echo planar imaging; DCE, dynamic contrast enhanced; TWIST, time resolved angiography with stochastic trajectories.

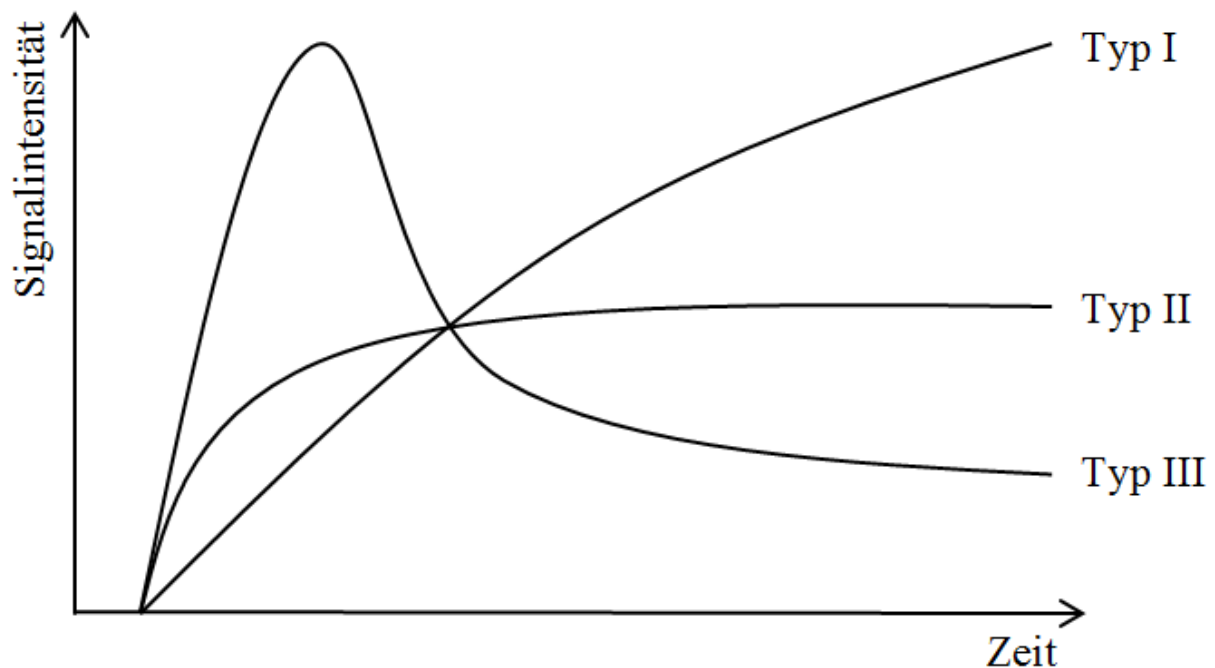
\*b-Werte: 0 und 1000 s/mm<sup>2</sup> (3 Ausrichtungen)

Gadolinium-basiertes, unspezifisches, extrazelluläres Kontrastmittel (Dotarem, Guerbet, Bordeaux, Frankreich) wurde nach der dritten DCE-Messung (nach ungefähr 13 Sekunden) als Bolusinjektion gewichtsadaptiert über einen 0,6 x 25 mm Zugang (STERICAN Kanüle Luer-Lok, Gr.16, B.Braun Melsungen AG, Deutschland) in eine Unterarmvene mit einer Injektionsgeschwindigkeit von 2 ml/s appliziert.

### 4.3 Bildanalyse

#### 4.3.1 Quantitative Analyse

In den DWI-Aufnahmen mit  $b = 0 \text{ s/mm}^2$  und  $b = 1000 \text{ s/mm}^2$  wurden manuell ROIs (region of interest) in den jeweiligen Läsionen platziert. Dabei wurden die Ränder der einzelnen Läsionen vermieden, um den Effekt der Partialvolumenmittelung zu minimieren. Die Anzahl der Pixel, die ROI-Größe und die Signalintensität (SI) bei  $b = 0 \text{ s/mm}^2$  und  $b = 1000 \text{ s/mm}^2$  wurden für jeden Patienten dokumentiert. Die ADC-Werte der jeweiligen ROIs wurden anhand der folgenden Formel berechnet:  $ADC = \ln((I_{b0}/I_{b1000}) / (b=1000 \text{ s/mm}^2 - b=0 \text{ s/mm}^2))$ . Zur Bildanalyse der DCE-Sequenzen wurde die zum MRT-Gerät zugehörige Nachbearbeitungssoftware (Tissue 4D; Siemens Healthcare) verwendet, die auf dem 2-Kompartiment-Model nach Tofts beruht und pharmakokinetische Berechnungen auf einer Pixel-zu-Pixel Basis ermöglicht. Eine Grundvoraussetzung für die pharmakokinetischen Berechnungen ist die arterielle Input-Funktion. Diese erlaubt Aussagen über zeitliche bedingte Änderungen der Kontrastmittelkonzentration in der Arterie, die das pathologische Gewebe versorgt (25). Eine ROI wurde manuell in das Areal mit der höchsten SI für die jeweiligen Läsionen der einzelnen DCE-Aufnahmen gezeichnet und Perfusionskarten mit den folgenden Parametern erstellt:  $K^{trans}$  (= Volumentransferrate vom Blutgefäß in den extravaskulären EZR),  $k_{ep}$  (= Flussrate vom extravaskulären EZR zurück ins Blutgefäß),  $v_e$  (= Volumen des extravaskulären EZR bezogen auf das Volumen des veränderten Gewebes) und  $iAUC$  (= initiale Fläche unter der Gadolinium-Konzentrations-Kurve innerhalb der ersten 60 Sekunden). Mit Hilfe derselben Software wurden für jede Läsion Zeit-Signalintensitäts-Kurven erstellt und die Ankunftszeit des Kontrastmittels, der Zeitpunkt der höchsten Kontrastmittelkonzentration und die Kontrastmittelkonzentration zum zuletzt gemessenen Zeitpunkt (nach 5 min 40 s) sowie die entsprechenden Signalintensitäten erfasst. Unterschieden wurden drei verschiedene Kurvenverläufe, die in Abbildung 1 dargestellt sind.



**Abbildung 1: Schematische Darstellung der Verlaufsformen von Zeit-Signalintensitäts-Kurven.**

Typ I zeigt einen kontinuierlichen Anstieg (SI des letzten Zeitpunkts = SI des Zeitpunkts der höchsten Kontrastmittelkonzentration). Typ II erreicht im Verlauf ein Plateau (SI des Zeitpunkts der höchsten Kontrastmittelkonzentration – SI des letzten Zeitpunkts  $\leq 10\%$  der SI des Zeitpunkts der höchsten Kontrastmittelkonzentration). Typ III ist im Verlauf von einem Washout gekennzeichnet (SI des Zeitpunkts der höchsten Kontrastmittelkonzentration – SI des letzten Zeitpunkts  $> 10\%$  der SI des Zeitpunkts der höchsten Kontrastmittelkonzentration) (26).

#### 4.3.2 Qualitative Analyse

Zwei Radiologen mit elf (Reader 1) und acht (Reader 2) Jahren Erfahrung auf dem Gebiet der Kopf-Hals-Bildgebung, denen die Diagnose, Klinik und Histopathologie der jeweiligen Läsion unbekannt war, analysierten die MRT-Aufnahmen unabhängig voneinander in zwei separaten Sitzungen mit einem Abstand von drei Wochen. Zu Beginn der ersten Sitzung vollzogen beide Reader ein kurzes Training, in dem ihnen drei benigne und drei maligne orbitale Raumforderungen in den jeweiligen Sequenzen gezeigt wurden. In der ersten Sitzung wurden jedem Reader zuerst die konventionellen Sequenzen und danach die konventionellen Sequenzen zusammen mit der DWI-Sequenz und der jeweiligen ADC-Karte zur Verfügung gestellt. In der zweiten Sitzung analysierten die Reader erneut zuerst die konventionellen Sequenzen und danach diese in Kombination mit der DCE MR-Sequenz. In jeder Sitzung wurden die Reader angewiesen die Sequenzen hinsichtlich der Aussage „die Untersuchung zeigt einen malignen Befund“ auf einer Likert-Skala von 1 bis 5 zu bewerten, um die subjektive Einschätzung der Reader in quantifizierbare Parameter zu konvertieren. Dabei stand 1 für „definitiv benigne“, 2

für „wahrscheinlich benigne“, 3 für „unklar“, 4 für „wahrscheinlich maligne“ und 5 für „definitiv maligne“. Des Weiteren wurden von jedem Reader die Bildqualität der konventionellen Sequenzen bezüglich der Aussage „die Untersuchung zeigt eine perfekte Darstellung der Orbita ohne Artefakte“ und die Bildqualität der DWI-Sequenzen hinsichtlich der Aussage „die Untersuchung weist eine diagnostische Bildqualität auf“ bewertet. 1 stand dabei für „trifft auf gar keinen Fall zu“, 2 für „trifft nicht zu“, 3 für „trifft weder zu noch nicht zu“, 4 für „trifft zu“ und 5 für „trifft auf jeden Fall zu“.

#### *4.4 Statistische Analyse*

Für die statistische Analyse wurde die Statistical Package for the Social Sciences Software (SPSS version 11.5) verwendet. Für jeden Reader und jede Sequenz wurden die Ergebnisse der qualitativen Analyse bezogen auf die Dignitäten der einzelnen Raumforderungen deskriptiv ausgewertet und die entsprechende Sensitivität und Spezifität berechnet. Die Unterschiede der Sensitivitäten und Spezifitäten der einzelnen Sitzungen wurden mittels Binomialtest auf Signifikanz getestet. Mit dem nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben wurde untersucht, inwiefern sich die Werte von  $v_e$ , ADC,  $K^{trans}$ ,  $k_{ep}$  und iAUC benigner Läsionen von malignen Läsionen unterschieden. Die Kurvenverläufe der einzelnen Läsionen wurden mittels Pearson  $\chi^2$  Test auf Signifikanz getestet. Wegen multipler Testung wurden die p-Werte nach Bonferroni korrigiert. Nach dieser Adjustierung wurde ein p-Wert  $< 0,01$  als statistisch signifikant angesehen.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Patienten

Von 91 in Frage kommenden Patienten wurden 87 Patienten im MRT untersucht. Von diesen wurden 22 Patienten ausgeschlossen (s. Abbildung 2), so dass die endgültige Kohorte 65 Patienten umfasste (37 Männer, 28 Frauen, Altersspektrum 20-88 Jahre, Durchschnittsalter 57 Jahre) (1). In 33 Fällen (51 %) wurde eine maligne Läsion nachgewiesen (Altersspektrum 26-80 Jahre, Durchschnittsalter 58 Jahre), unter ihnen waren 17 Männer (Altersspektrum 26-80 Jahre, Durchschnittsalter 60 Jahre) und 15 Frauen betroffen (Altersspektrum 38-68 Jahre, Durchschnittsalter 55 Jahre). Die übrigen 32 Patienten (49 %) hatten gutartige Läsionen (Altersspektrum 20-88 Jahre, Durchschnittsalter 56 Jahre), unter ihnen waren 20 Männer (im Alter von 20-75 Jahren, Durchschnittsalter 53 Jahre) und 13 Frauen (im Alter von 29-88 Jahren, Durchschnittsalter 61 Jahre).

In Tabelle 2 sind alle Diagnosen zusammengefasst. Mit Ausnahme des Aderhautmelanoms, dessen diagnostischer Goldstandard die Ophthalmoskopie ist (27), und einer Metastase eines Mammakarzinoms, das innerhalb von drei Monaten nach Therapie ein Rezidiv und eine disseminierte Organmetastasierung mit einer neu aufgetretenen Raumforderung im Auge zeigte, wurden die Diagnosen aller weiteren malignen Läsionen durch die Histopathologie festgestellt. Von den 32 benignen Läsionen wurden die Diagnosen von 18 Läsionen anhand ihres histopathologischen Befundes gestellt. 7 Läsionen konnten unter Berücksichtigung ihrer pathognomonischen Charakteristika in der MRT-Bildgebung identifiziert werden, dazu gehörten vier Hämangiome, zwei Optikusscheidenmeningeome und eine Thrombose der Vena ophthalmica. Eine Pyozele und ein Pseudotumor orbitae wurden durch einen operativen Eingriff diagnostiziert. Ein anderer Pseudotumor orbitae wurde als definitive klinische Diagnose nach Ausschluss von Differenzialdiagnosen bestimmt. Mittels bildmorphologischer Follow-up-Untersuchung nach mindestens 6 Monaten wurden die Diagnosen einer Angiomatose, eines Lymphangioms, einer endokrinen Orbitopathie und eines Hämatoms gestellt.

**Tabelle 2: Diagnosen der eingeschlossenen benignen und malignen Läsionen.**

<b>benigne Läsionen</b>		<b>maligne Läsionen</b>	
	n		n
Hämangiom	5	Aderhautmelanom	17
kavernöses Hämangiom	3	Lymphom	8
unbestimmt	2	Marginalzonenlymphom	4
Meningeom	3	follikuläres Lymphom	2
Optikusscheidenmeningeom	2	Mantelzelllymphom	2
chordoides Meningeom	1	Metastase	3
Entzündung der Tränendrüse	3	Mamma-Karzinom	2
Lipom	2	a.e. Prostata-Karzinom	1
Pseudotumor orbitae	2	Karzinom	3
lymphatisches Gewebe	2	Bindehaut-Karzinom	1
Angiomatose	1	Plattenepithelkarzinom	1
Neurofibrom	1	adenoid-zystisches Karzinom	1
Lymphangiom	1	Ästhesioneuroblastom	1
Sarkoidose	1	malignes Melanom	1
endokrine Orbitopathie	1		
Amyloidose	1		
Hämatom	1		
Mukozele	1		
Zyste	1		
Schwannom	1		
Thrombose der Vena ophthalmica	1		
Granulationsgewebe	1		
Myxom	1		
Pyozele	1		
nicht näher definiert, jedoch sicher benigne	1		

## 5.2 Quantitative Analyse

Die durchschnittliche (SD) Anzahl der Pixel pro ROI in den DW-Sequenzen betrug 29 (17). Die durchschnittliche Größe (SD) einer ROI betrug 29 (20) mm<sup>2</sup>. Es gab signifikante Unterschiede in Bezug auf die ADC-Werte zwischen bösartigen und gutartigen Läsionen (p = 0,001). Der Mittelwert (SD) der ADC-Werte maligner Läsionen war 825 (437) x 10<sup>-6</sup> mm<sup>2</sup>/s, während der Mittelwert (SD) der ADC-Werte gutartiger Läsionen bei 1258 (577) x 10<sup>-6</sup> mm<sup>2</sup>/s lag. Definierte man einen ADC-Wert von 1000 x 10<sup>-6</sup> mm<sup>2</sup>/s als Grenzwert zur Unterscheidung zwischen gutartigen und bösartigen Läsionen, so zeigten 75 % der malignen Läsionen einen ADC-Wert unter diesem Grenzwert und 25 % einen ADC-Wert über dem Grenzwert. Zur präziseren Analyse wurde ein 2-ADC-Grenzwert-Modell mit 800 x 10<sup>-6</sup> mm<sup>2</sup>/s und 1200 x 10<sup>-6</sup> mm<sup>2</sup>/s als Grenzwerten angewandt. Dadurch hatten 12 % der malignen Läsionen einen ADC-Wert größer



als  $1200 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$  (Abb. 2). Die gleichen Grenzwerte wie für die malignen Läsionen wurden bei den benignen Läsionen verwendet. Erneut reduzierte sich die Zahl der falsch positiven benignen Läsionen bei Anwenden des 2-ADC-Grenzwertmodells verglichen zu einem Grenzwert; in diesem Fall von 34 % auf 12,5 %.

Genauere Einzelheiten zu den DCE MR-Aufnahmen sind Abbildung 2 dargestellt, bei 3 Patienten wurde statt der DCE MR-Bildgebung eine 2D Perfusionsbildgebung durchgeführt, wodurch diese 3 Patienten von der statistischen Auswertung der Perfusionsparameter ausgeschlossen wurden. In den übrigen 62 Fällen zeigten die Perfusionsparameter  $K^{\text{trans}}$ ,  $k_{\text{ep}}$  und  $i\text{AUC}$  in malignen Läsionen ( $p < 0,01$ ) signifikant höhere Werte als in benignen Läsionen. Wohingegen der durchschnittliche  $v_e$ -Wert in malignen Läsionen tendenziell niedriger war als in benignen Läsionen. Allerdings ließ sich hier keine statistische Signifikanz nachweisen ( $p = 0,108$ ). Für alle 65 Patienten konnte eine Zeit-Signalintensitätskurve-Kurve generiert werden. Die Kurvenverläufe maligner Läsionen unterschieden sich signifikant von den Kurvenverläufen benigner Läsionen ( $p < 0,01$ ). Maligne Läsionen (25/33) zeigten vor allem ein Washout-Verhalten, während benigne Läsionen zumeist einen kontinuierlich steigenden Kurvenverlauf zeigten (21/32).

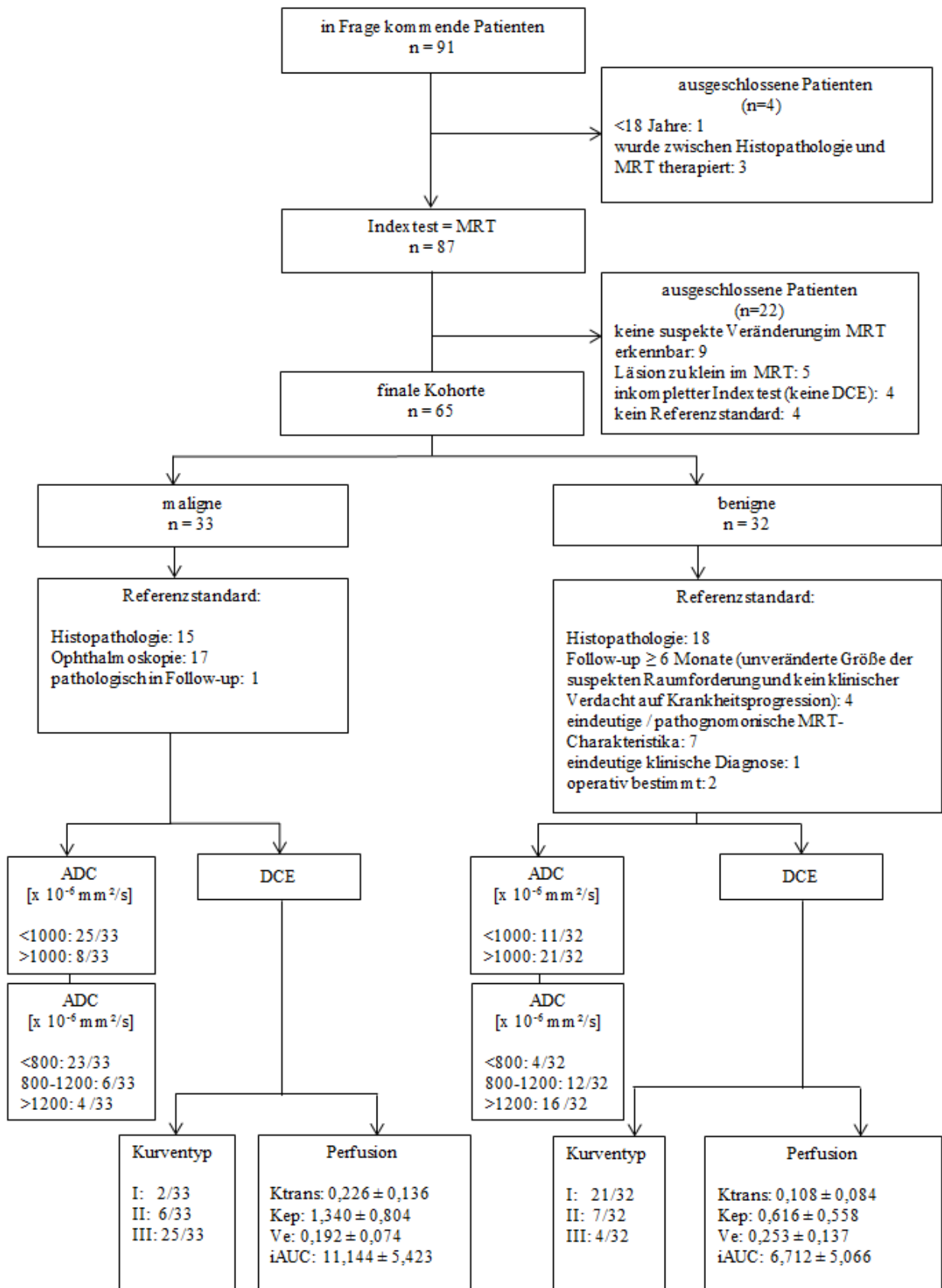
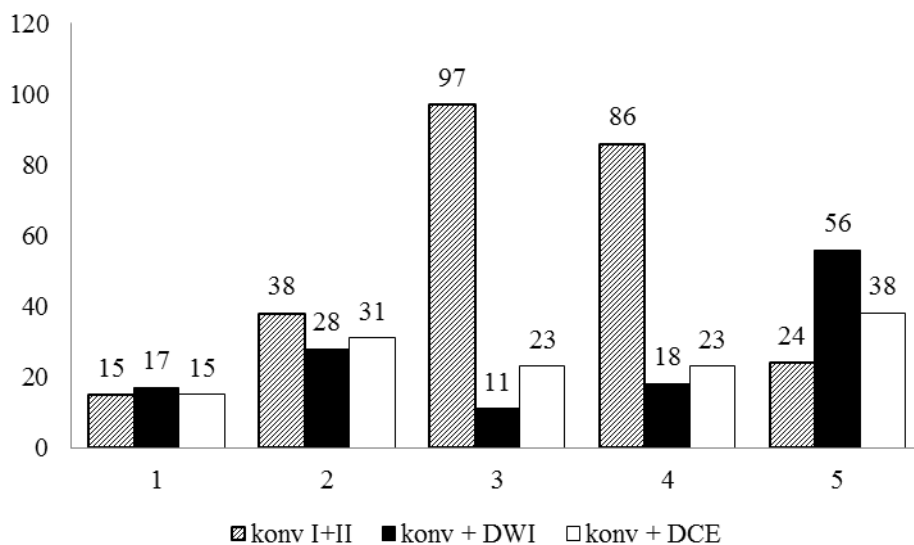


Abbildung 2: Übersicht des Selektionsprozesses der Studienteilnehmer und die Ergebnisse der quantitativen Analyse (1).

### 5.3 Qualitative Analyse

Da die konventionellen Sequenzen in beiden Sitzungen gezeigt und analysiert wurden, gab es zu den konventionellen Aufnahmen insgesamt 130 Readings. Während für die Kombination der konventionellen MR-Bildgebung mit der DWI- oder mit der DCE MR-Bildgebung jeweils 65 Fälle zu analysieren waren. Wie in Abbildung 3 erkenntlich, bewerteten beide Reader die Sequenzen meist als unbestimmt oder als wahrscheinlich maligne, wenn sie nur die konventionellen Sequenzen zur Verfügung hatten. Die Kombination der konventionellen Sequenzen mit den DWI-Sequenzen erwies sich als am besten geeignet, um die abgebildeten Läsionen auf Malignität hin zu untersuchen. Während die Hinzunahme von DCE MR-Sequenzen zu den konventionellen Sequenzen zur Bestimmung der Dignität der abgebildeten Läsionen im Vergleich zur DWI kein besseres Ergebnis erbrachte, war die Kombination doch hilfreich, zwischen bösartigen und gutartigen Läsionen zu unterscheiden. Genauere Details zu den Bewertungen und der jeweiligen Sensitivität und Spezifität für jeden Reader und für jede Sitzung sind in Tabelle 3 angegeben.



**Abbildung 3: Verteilung der Readings der qualitativen Analyse der beiden Reader.**

Die Fallzahlen beider Sitzungen wurden für jede Bildgebung und jeden Reader entsprechend addiert. Schraffiert: Fallzahl der konventionellen Aufnahmen ( $n = 260$ ). Schwarz: Fallzahl der konventionellen Aufnahmen zusammen mit den DWI-Aufnahmen ( $n = 130$ ). Weiß: Fallzahl der konventionellen Aufnahmen zusammen mit den DCE MR-Aufnahmen ( $n = 130$ ). Y-Achse entspricht der Fallzahl. X-Achse entspricht der Likert Bewertungsskala (1 = eindeutig benigne, 2 = wahrscheinlich benigne, 3 = nicht ganz eindeutig, 4 = wahrscheinlich maligne, 5 = eindeutig maligne).

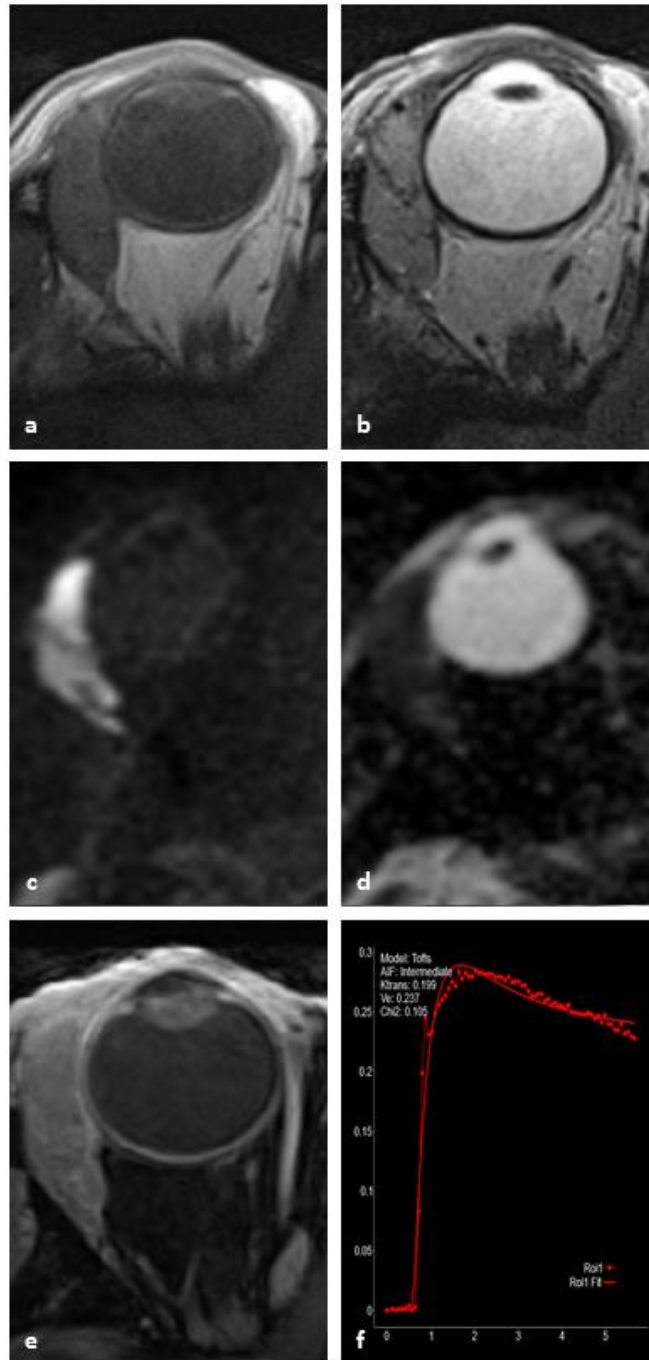
Für Reader 1 ergab die Kombination aus konventionellen Sequenzen gepaart mit den DWI-Aufnahmen die höchste Sensitivität (71,87%) und die höchste Spezifität (96,96%). Für Reader 2 war die Sensitivität am besten in der Kombination konventioneller Aufnahmen mit DCE-Aufnahmen (71,87%), während die beste Spezifität durch Hinzunahme der DWI-Aufnahmen zu den konventionellen Sequenzen erlangt wurde (100%). Alles in allem zeigten die Sensitivität und Spezifität beider Reader bezüglich der Diagnosefindung eine signifikante Verbesserung sowohl durch die Hinzunahme von DWI- als auch von DCE-Aufnahmen ( $p < 0,01$ ).

**Tabelle 3: Zusammenfassung der Ergebnisse der qualitativen Analyse der beiden Reader und ihre jeweiligen Sensitivität und Spezifität.**

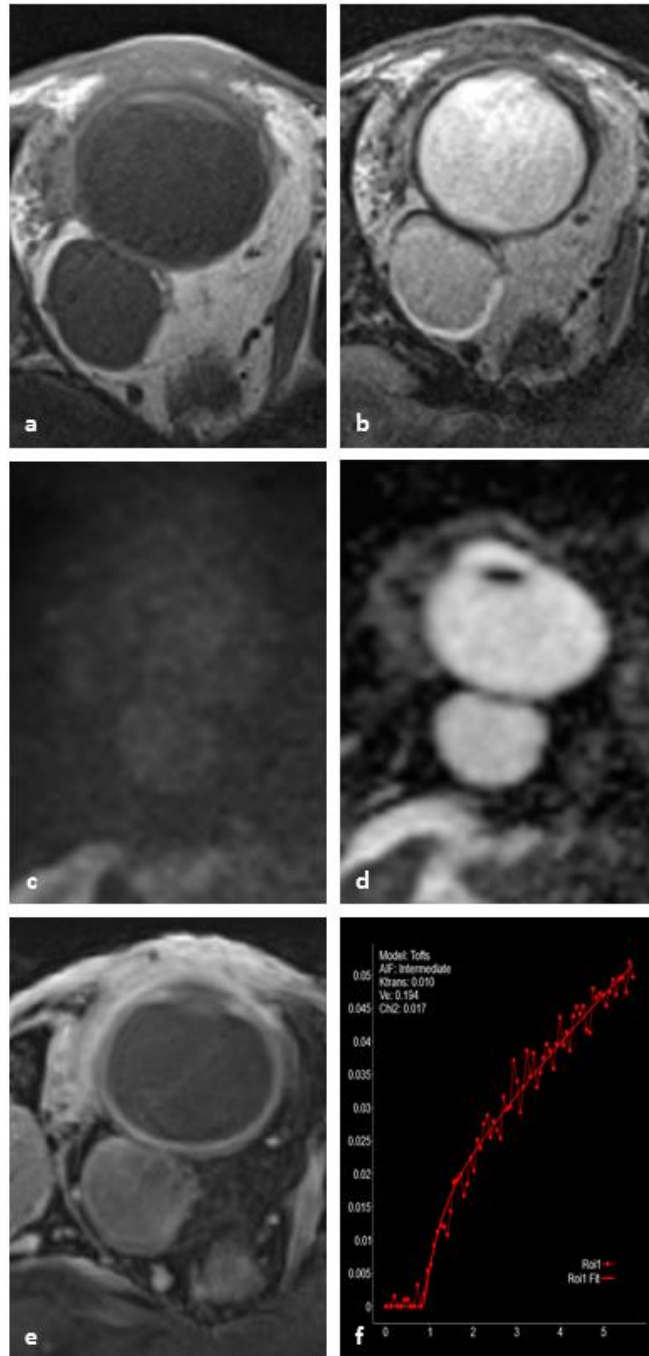
Reader 1	1	2	3	4	5	Sensitivität	Spezifität
konventionell (1. Reading)	1	11	24	26	3	37,5%	81,8%
konventionell (2. Reading)	2	11	24	28	0	37,5%	78,8%
konventionell + DWI	8	15	6	7	29	71,87%	96,96%
konventionell + DCE	8	14	10	12	21	65,62%	93,93%
Reader 2							
konventionell (1. Reading)	8	6	22	14	15	43,75%	75,75%
konventionell (2. Reading)	4	10	27	18	6	37,5%	69,7%
konventionell + DWI	9	13	5	11	27	68,75%	100%
konventionell + DCE	7	17	13	11	17	71,87%	81,81%

1 = eindeutig benigne, 2 = wahrscheinlich benigne, 3 = nicht ganz eindeutig, 4 = wahrscheinlich maligne, 5 = eindeutig maligne.

Abbildung 4 und Abbildung 5 zeigen exemplarisch jeweils eine benigne und eine maligne Läsion in den konventionellen Aufnahmen, in der DWI-Aufnahme, auf der ADC-Karte, in der post-KM T1-gewichteten Aufnahme sowie ihre zugehörige Zeit-Signalintensitätskurve.



**Abbildung 4: 67-jährige Patientin mit einem follikulären Lymphom der rechten Tränendrüse.** (a) Auf der axialen T1-gewichteten Aufnahme ist das follikuläre Lymphom im Vergleich zur Muskulatur isointens. (b) Auf der axialen T2-gewichteten Aufnahme ist das follikuläre Lymphom im Vergleich zur Muskulatur hyperintens. (c) Auf der axialen DWI Aufnahme zeigt das follikuläre Lymphom eine sehr hohe Signalintensität. (d) Auf der ADC-Karte zeigt das follikuläre Lymphom eine sehr niedrige Signalintensität, die vereinbar ist mit einer Diffusionsrestriktion innerhalb des Lymphoms. (e) Auf der axialen post-KM-T1-gewichteten Aufnahme ist die Signalintensitätssteigerung des follikulären Lymphoms nach Kontrastmittelgabe erkennbar. (f) Die Zeit-Signalintensitäts-Kurve des follikulären Lymphoms zeigt ein Washout im Verlauf (Typ III – Kurve).



**Abbildung 5: 63-jähriger Patient mit einem kavernösen Hämangiom der rechten Orbita.** (a) Auf der axialen T1-gewichteten Aufnahme ist das kavernöse Hämangiom im Vergleich zur Muskulatur isointens. (b) Auf der axialen T2-gewichteten Aufnahme ist das kavernöse Hämangiom im Vergleich zur Muskulatur hyperintens, das typische Chemical-Shift-Artefakt im Randbereich ist gut erkennbar. (c) Auf der axialen DWI Aufnahme zeigt das kavernöse Hämangiom eine geringe Signalintensität. (d) Auf der ADC-Karte zeigt das kavernöse Hämangiom eine sehr hohe Signalintensität, die vereinbar ist mit einer fehlenden Diffusionsrestriktion innerhalb des kavernösen Hämangioms. (e) Auf der axialen post-KM-T1-gewichteten Aufnahme ist die Signalintensitätssteigerung des kavernösen Hämangioms nach Kontrastmittelgabe erkennbar. (f) Die Zeit-Signalintensitäts-Kurve des kavernösen Hämangioms zeigt einen kontinuierlichen Anstieg (Typ I – Kurve).

Beide Reader stimmten einander zu (Score 4 oder 5 auf der Likert-Skala), dass die konventionellen Sequenzen und die DCE-Sequenz eine artefaktfreie, perfekte Darstellung der Augenhöhle in 64 der 65 Fälle zeigten. In einem Fall wurde die Darstellung mit einer 3 auf der Likert-Skala bewertet. Eine angemessene diagnostische Bildqualität mittels DW-Bildgebung wurde von Reader 1 in 58 der 65 Fälle gesehen. In den übrigen Fällen bewertete Reader 1 5 Fälle mit einer 3 und befand, dass in zwei Fällen keine angemessene diagnostische Bildqualität erreicht wurde. Reader 2 befand die Bildqualität der DWI-Aufnahmen in 51 Fällen für Diagnosezwecke ausreichend, in 5 Fällen für ungenügend und in 9 Fällen für grenzwertig.

## 6 Diskussion

In dieser Arbeit konnten signifikante, quantifizierbare Unterschiede zwischen malignen und benignen orbitalen Raumforderungen mit mpMRT aufgezeigt werden: Je niedriger der ADC-Wert einer orbitalen Raumforderung, desto eher war diese bösartig, während benigne orbitale Raumforderungen signifikant höhere ADC-Werte zeigten (1). Zusätzlich zeigten hohe Werte der Perfusionsgrößen von  $K^{\text{trans}}$  (= Volumentransferrate vom Blutgefäß in den extravaskulären EZR),  $k_{\text{ep}}$  (= Flussrate vom extravaskulären EZR zurück ins Blutgefäß) und iAUC (= Menge und Geschwindigkeit des innerhalb der ersten 60 Sekunden ankommenden Kontrastmittels) (28) eine hohe Wahrscheinlichkeit für Malignität. In der Analyse der  $v_e$ -Werte ( $v_e$  = Volumen des extravaskulären EZR bezogen auf das Volumen des veränderten Gewebes) (28) der einzelnen orbitalen Raumforderungen zeichnete sich eine Tendenz ab: Benigne Raumforderungen zeigten höhere Werte für  $v_e$ , wohingegen maligne Läsionen öfter mit niedrigeren  $v_e$ -Werten auffielen (1). Darüber hinaus deuten unsere Ergebnisse daraufhin, dass DWI- und DCE MR-Bildgebung komplementäre Erkenntnisse liefern. Führt die Analyse einer der beiden Sequenzen zu einem unklaren Ergebnis hinsichtlich der Dignität einer Läsion, kann unter Zuhilfenahme der anderen Sequenz dieselbe Läsion näher charakterisiert werden und so die Wahrscheinlichkeit erhöht werden, die Läsion zutreffend in benigne bzw. maligne einzuteilen. Beispielsweise wurde bei einem Patienten mit Sarkoidose ein ADC-Wert von  $1092,9 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$  berechnet, der mit dem 1-ADC-Grenzwert-Modell mit  $1000 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$  als Grenzwert als benigne eingestuft werden konnte. Mit dem 2-ADC-Grenzwert-Modell mit den Grenzwerten  $800$  und  $1200 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$  wäre es aber möglich, den Wert als benigne oder maligne zu werten. Eine Erklärung für diesen nicht eindeutigen Wert im 2-ADC-Grenzwert-Modell wäre das dichte Bindegewebe als dominierende Reaktion der Sarkoidose und damit einhergehend eine eingeschränkte Diffusion. Betrachtete man dieselbe Läsion mittels DCE MR-Bildgebung, wurden ein persistierend steigender Kurvenverlauf und niedrige Werte für  $K^{\text{trans}}$ ,  $k_{\text{ep}}$  und iAUC offenbar, was für einen benignen Charakter der Läsion spricht. In diesem Falle konnte auf diese Weise die Sarkoidose zutreffend als benigne Läsion erkannt werden.

Die DWI-Bildgebung visualisiert Unterschiede in der Gewebezellstruktur und wurde mehrfach an verschiedenen Organen des Körpers angewandt, um Läsionen in "benigne" oder "maligne" (29-34) zu kategorisieren. Nach dem Maß der Zellularität können demnach Raumforderungen in maligne und benigne (35) unterschieden werden. Eine hohe Zellularität eines Gewebes verursacht eine starke Restriktion der Bewegung der Wassermoleküle in diesem Gewebe, die wiederum mit niedrigeren ADC-Werten (35) assoziiert ist. Sepahdari et al. beschrieben, dass



durch Hinzunahme von DWI die Treffgenauigkeit der MR-Bildgebung bei der Charakterisierung von unbestimmten orbitalen Läsionen verbessert wird und die Patienten so besser dahingehend triagiert werden können, dass sie entweder einer frühzeitigen Intervention oder einer initial konservativen Behandlung (14) zugeführt werden. In der vorliegenden Arbeit ließen sich orbitale Raumforderungen eindeutiger in maligne und benigne mit einem 2-ADC-Grenzwert-Modell kategorisieren als mit nur einem Grenzwert (Beispiel: bösartige Raumforderungen, deren ADC-Wert über dem Grenzwert lag und die damit für benigne gehalten werden konnten: Bei Anwendung von 1 ADC- Grenzwert: 24,24%, bei Anwendung von 2-ADC-Grenzwerten: 12,12%). Dies korreliert mit den Erkenntnissen von Sepahdari et al., die dem 2-ADC-Grenzwerte-Modell in der Kategorisierung orbitaler Raumforderungen eine hohe Konfidenz (13) zuschrieben. Die Verwendung nur eines Grenzwertes ergab eine signifikant höhere Fehlerrate in der Einteilung der orbitalen Raumforderungen als die Verwendung von zwei Grenzwerten. Für die klinische Praxis hätte dies in unserer Arbeit bedeutet, dass mit nur einem Grenzwert acht und mit zwei Grenzwerten vier maligne Läsionen fälschlicherweise als benigne eingeschätzt und zur Folge zumindest verzögert therapiert worden wären. Die Einführung eines 2-ADC-Grenzwerte-Modells hätte zur Folge, dass in den sechs Grenzfällen zur genauen Bestimmung der Dignität der Läsion weitere Diagnostik betrieben und die Wahrscheinlichkeit erhöht werden würde, die jeweilige Läsion richtig zu therapieren.

Eine weitere funktionelle MRT-Sequenz ist die DCE MR-Bildgebung. Die DCE MR-Bildgebung ermöglicht Einblicke in die Vaskularisation von Raumforderungen und ist in der Charakterisierung der verschiedensten Raumforderungen des Körpers mehrfach erprobt worden (22, 36-42). Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass die Analyse des Kurventyps (kontinuierlich steigend, Plateau- und Washout-Verhalten) das Level-of-Confidence des Betrachters in der Charakterisierung der jeweiligen Läsion in "benigne" oder "maligne" steigert (1). Es gab lediglich zwei maligne Läsionen, die fälschlicherweise als benigne eingestuft wurden, während mit den DWI-Sequenzen acht ( $ADC > 1000 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) beziehungsweise vier maligne Läsionen ( $ADC > 1200 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) fälschlicherweise als benigne eingestuft wurden. Die Analyse der Perfusionsparameter der DCE MR-Bildgebung ( $K^{\text{trans}}$ ,  $k_{\text{ep}}$  und  $i\text{AUC}$ ) zeigte in malignen Läsionen signifikant höhere Werte als in benignen Raumforderungen. Schließlich werden typischerweise in malignen Läsionen auf Grund einer defekten Blutgewebebarriere (28) eine höhere Gefäßpermeabilität und höhere Perfusion (43) erwartet.

Die Ergebnisse der qualitativen Analyse legen nahe, dass allein der optische Eindruck der DWI- und DCE-Sequenzen zusätzlich zu den konventionellen Sequenzen das Level-of-Confidence des Betrachters steigert. Das alleinige Betrachten der konventionellen Sequenzen resultierte in einer

mäßigen Spezifität und einer unbefriedigenden Sensitivität. Das Hinzufügen von DWI- bzw. DCE-Sequenzen verbesserte die Spezifität und Sensitivität der Reader deutlich, wobei die DWI-Sequenz eine größere Verbesserung derselben brachte als die DCE-Sequenz (1). Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass beide Reader durch die alltägliche Praxis allgemein mit DWI-Aufnahmen besser vertraut waren als mit DCE-Aufnahmen. Es wurden jedoch auch mit der DWI-Sequenz einige Läsionen falsch kategorisiert. Beispielsweise wurde das Hämatom nicht als gutartige Läsion erkannt, was möglicherweise auf den Einfluss der für Blut und seine Abbauprodukte typischen magnetischen Suszeptibilitätsartefakte zurückzuführen ist. Eine suboptimale Bildqualität der DWI-Sequenzen kann als weiterer Grund für die nicht perfekte Sensitivität und Spezifität der Reader in Betracht kommen. So stufte Reader 1 auf beiden DWI-Aufnahmen, deren diagnostische Bildqualität er für ungenügend bewertet hatte, und auf drei DWI-Aufnahmen, deren diagnostische Bildqualität er für grenzwertig hielt, die jeweils abgebildete Läsion falsch ein. Reader 2 stufte eine Läsion mit grenzwertiger und 4 Läsionen mit ungenügender diagnostischer Bildqualität in der DWI-Sequenz falsch ein.

In der Literatur fanden sich bereits Studien, die sich entweder mit der DWI- oder der DCE-Bildgebung orbitaler Raumforderungen beschäftigt haben, aber nach unserem Wissensstand gab es keine Studie, die beide Sequenzen im gleichen Patientenkollektiv untersucht hat. Daher konnten Selektionsbias, die möglicherweise in den Studien aufgetreten sind, die nur die DWI- oder die DCE-Bildgebung untersuchten, in der vorliegenden Arbeit vermieden werden. Weiterhin beschränkten sich viele Forschungsgruppen auf die quantitative Analyse ihrer Daten, wohingegen in der vorliegenden Arbeit die Daten auch auf ihre qualitativen Aspekte hin untersucht wurden.

Die vorliegende Arbeit hat ihre Limitationen. Ein Bias bezogen auf die Patientengruppe kann nicht ausgeschlossen werden, was sich in der Verteilung der orbitalen Raumforderungen hinsichtlich ihrer Dignität widerspiegelt. Die eingeschlossenen Raumforderungen reflektierten das Einweisungsverhalten in die Hochschulambulanz der Klinik für Augenheilkunde des Charité Campus Virchow-Klinikum, was in der vorliegenden Arbeit zu einer 1:1-Verteilung benigner und maligner Läsionen führte, und nicht zu einem Verhältnis von zwei Dritteln zu einem Drittel (benigne zu maligne), wie in der Literatur angegeben (2). Eine weitere mögliche Limitation ist die manuelle Abgrenzung der Läsionen und die Berechnung der DCE-Parameter über die gesamte Raumforderung. So wird die Signalintensität der ROI gemittelt und der Wert für den Zeitpunkt der höchsten Kontrastmittelkonzentration durch die Komplexität und Heterogenität (z.B. Nekrose) der Läsion beeinflusst.

Zusammenfassend bestätigt die vorliegende Arbeit, dass die mpMRT durch Zugabe von DWI- und DCE MR-Bildgebung zu den konventionellen Sequenzen nicht nur das Level-of-Confidence des Readers in der Charakterisierung orbitaler Raumforderungen (qualitative Analyse) verbessert, sondern auch eine gute diagnostische Genauigkeit in Bezug auf quantifizierbare Ergebnisse (quantitative Analyse) aufweist. DWI und DCE MR-Bildgebung sind nützliche Werkzeuge bei der Differenzierung benigner und maligner orbitaler Raumforderungen und sollten daher in die MRT Routinediagnostik der Orbita akquiriert werden.

## 7 Referenzen

1. **Ro S-R, Asbach P, Siebert E, et al. Characterization of orbital masses by multiparametric MRI. European Journal of Radiology. 2016;85(2):324-36.**
2. Shields JA, Shields CL, Scartozzi R. Survey of 1264 patients with orbital tumors and simulating lesions: The 2002 Montgomery Lecture, part 1. *Ophthalmology*. 2004;111(5):997-1008.
3. Lemke AJ, Kazi I, Felix R. Magnetic resonance imaging of orbital tumors. *Eur Radiol*. 2006;16(10):2207-19.
4. Yan J, Wu Z, Li Y. The differentiation of idiopathic inflammatory pseudotumor from lymphoid tumors of orbit: analysis of 319 cases. *Orbit*. 2004;23(4):245-54.
5. Valvassori GE, Sabnis SS, Mafee RF, et al. Imaging of orbital lymphoproliferative disorders. *Radiol Clin North Am*. 1999;37(1):135-50, x-xi.
6. Razek AA, Elkhamary S, Mousa A. Differentiation between benign and malignant orbital tumors at 3-T diffusion MR-imaging. *Neuroradiology*. 2011;53(7):517-22.
7. Rootman J SB, Goldberg RA. *Orbital Surgery: a Conceptual Approach*. Lippincott-Raven. Philadelphia; 1995:353–84.
8. Xian J, Zhang Z, Wang Z, et al. Evaluation of MR imaging findings differentiating cavernous haemangiomas from schwannomas in the orbit. *Eur Radiol*. 2010;20(9):2221-8.
9. Kanamalla US. The optic nerve tram-track sign. *Radiology*. 2003;227(3):718-9.
10. Xian J, Zhang Z, Wang Z, et al. Value of MR imaging in the differentiation of benign and malignant orbital tumors in adults. *Eur Radiol*. 2010;20(7):1692-702.
11. Ben Simon GJ, Annunziata CC, Fink J, et al. Rethinking orbital imaging establishing guidelines for interpreting orbital imaging studies and evaluating their predictive value in patients with orbital tumors. *Ophthalmology*. 2005;112(12):2196-207.
12. Roshdy N, Shahin M, Kishk H, et al. MRI in diagnosis of orbital masses. *Curr Eye Res*. 2010;35(11):986-91.
13. Sepahdari AR, Politi LS, Aakalu VK, et al. Diffusion-weighted imaging of orbital masses: multi-institutional data support a 2-ADC threshold model to categorize lesions as benign, malignant, or indeterminate. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35(1):170-5.

14. Sepahdari AR, Aakalu VK, Setabutr P, et al. Indeterminate orbital masses: restricted diffusion at MR imaging with echo-planar diffusion-weighted imaging predicts malignancy. *Radiology*. 2010;256(2):554-64.
15. Fatima Z, Ichikawa T, Ishigame K, et al. Orbital masses: the usefulness of diffusion-weighted imaging in lesion categorization. *Clin Neuroradiol*. 2014;24(2):129-34.
16. Politi LS, Forghani R, Godi C, et al. Ocular adnexal lymphoma: diffusion-weighted mr imaging for differential diagnosis and therapeutic monitoring. *Radiology*. 2010;256(2):565-74.
17. Zhang F, Sha Y, Qian J, et al. Role of magnetic resonance diffusion-weighted imaging in differentiating lacrimal masses. *J Magn Reson Imaging*. 2014;40(3):641-8.
18. Pakdaman MN, Sepahdari AR, Elkhamary SM. Orbital inflammatory disease: Pictorial review and differential diagnosis. *World J Radiol*. 2014;6(4):106-15.
19. Sepahdari AR, Aakalu VK, Kapur R, et al. MRI of orbital cellulitis and orbital abscess: the role of diffusion-weighted imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;193(3):W244-50.
20. Kapur R, Sepahdari AR, Mafee MF, et al. MR imaging of orbital inflammatory syndrome, orbital cellulitis, and orbital lymphoid lesions: the role of diffusion-weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30(1):64-70.
21. Romano A, Bozzao A, Bonamini M, et al. Diffusion-weighted MR Imaging: clinical applications in neuroradiology. *Radiol Med*. 2003;106(5-6):521-48.
22. Lee FK, King AD, Ma BB, Yeung DK. Dynamic contrast enhancement magnetic resonance imaging (DCE-MRI) for differential diagnosis in head and neck cancers. *Eur J Radiol*. 2012;81(4):784-8.
23. Heran F, Berges O, Blustajn J, et al. Tumor pathology of the orbit. *Diagn Interv Imaging*. 2014;95(10):933-44.
24. Kanamalla US. The Optic Nerve Tram-Track Sign. *Radiology*. 2003;227(3):718-9.
25. Tofts PS. Modeling tracer kinetics in dynamic Gd-DTPA MR imaging. *J Magn Reson Imaging*. 1997;7(1):91-101.
26. Yuan Y, Kuai XP, Chen XS, Tao XF. Assessment of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in the differentiation of malignant from benign orbital masses. *Eur J Radiol*. 2013;82(9):1506-11.
27. Accuracy of diagnosis of choroidal melanomas in the Collaborative Ocular Melanoma Study. COMS report no. 1. *Arch Ophthalmol*. 1990;108(9):1268-73.
28. Tofts P. T1-weighted DCE Imaging Concepts: Modelling, Acquisition and Analysis. 03/2010.

29. Vandecaveye V, De Keyzer F, Verslype C, et al. Diffusion-weighted MRI provides additional value to conventional dynamic contrast-enhanced MRI for detection of hepatocellular carcinoma. *Eur Radiol.* 2009;19(10):2456-66.
30. Thomassin-Naggara I, De Bazelaire C, Chopier J, et al. Diffusion-weighted MR imaging of the breast: advantages and pitfalls. *Eur J Radiol.* 2013;82(3):435-43.
31. Holzapfel K, Bruegel M, Eiber M, et al. Characterization of small ( $\leq 10$  mm) focal liver lesions: value of respiratory-triggered echo-planar diffusion-weighted MR imaging. *Eur J Radiol.* 2010;76(1):89-95.
32. Gibbs P, Liney GP, Pickles MD, et al. Correlation of ADC and T2 measurements with cell density in prostate cancer at 3.0 Tesla. *Invest Radiol.* 2009;44(9):572-6.
33. Somford DM, Hambrock T, Hulsbergen-van de Kaa CA, et al. Initial experience with identifying high-grade prostate cancer using diffusion-weighted MR imaging (DWI) in patients with a Gleason score  $\leq 3 + 3 = 6$  upon schematic TRUS-guided biopsy: a radical prostatectomy correlated series. *Invest Radiol.* 2012;47(3):153-8.
34. Lichy MP, Aschoff P, Plathow C, et al. Tumor detection by diffusion-weighted MRI and ADC-mapping--initial clinical experiences in comparison to PET-CT. *Invest Radiol.* 2007;42(9):605-13.
35. Del Grande F, Subhawong T, Weber K, et al. Detection of soft-tissue sarcoma recurrence: added value of functional MR imaging techniques at 3.0 T. *Radiology.* 2014;271(2):499-511.
36. Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S, et al. Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? *Radiology.* 1999;211(1):101-10.
37. Isebaert S, De Keyzer F, Haustermans K, et al. Evaluation of semi-quantitative dynamic contrast-enhanced MRI parameters for prostate cancer in correlation to whole-mount histopathology. *Eur J Radiol.* 2012;81(3):e217-22.
38. Kim JH, Kim CK, Park BK, et al. Dynamic contrast-enhanced 3-T MR imaging in cervical cancer before and after concurrent chemoradiotherapy. *Eur Radiol.* 2012;22(11):2533-9.
39. Nguyen TB, Cron GO, Mercier JF, et al. Diagnostic accuracy of dynamic contrast-enhanced MR imaging using a phase-derived vascular input function in the preoperative grading of gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012;33(8):1539-45.

40. Tuncbilek N, Kaplan M, Altaner S, et al. Value of dynamic contrast-enhanced MRI and correlation with tumor angiogenesis in bladder cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;192(4):949-55.
41. Donmez FY, Yekeler E, Saeidi V, et al. Dynamic contrast enhancement patterns of solitary pulmonary nodules on 3D gradient-recalled echo MRI. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;189(6):1380-6.
42. Knopp MV, Giesel FL, Marcos H, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in oncology. *Top Magn Reson Imaging.* 2001;12(4):301-8.
43. Kiessling F, Jugold M, Woenne EC, Brix G. Non-invasive assessment of vessel morphology and function in tumors by magnetic resonance imaging. *Eur Radiol.* 2007;17(8):2136-48.

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.





## **Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Sa-Ra Ro, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Multiparametrische Charakterisierung orbitaler Raumforderungen mittels Magnetresonanztomografie selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## **Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen**

Sa-Ra Ro hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: S.-R. Ro, P. Asbach, E. Bertelmann, B. Hamm, K. Erb-Eigner, Characterization of orbital masses by multiparametric MRI, European Journal of Radiology, 2016

Beitrag im Einzelnen:

Beteiligung an der Konzeption der Studie, Rekrutierung der Patienten, Mitdurchführung der MRTs, quantitative Auswertung der Studien-MRTs, Koordinierung der qualitativen Auswertung, Erstellung der Datenbank, Mitdurchführung der statistischen Auswertung, Interpretation der Daten, Erstellung des Manuskripts, Mitbearbeitung der Revision, Zustimmung zur finalen Manuskriptversion.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift der Doktorandin

## **Danksagung**

Herrn PD Dr. Asbach und Frau Dr. Erb-Eigner danke ich vielmals für die freundliche Bereitstellung des Themas sowie für die engagierte und geduldige Betreuung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Ebenso bedanke ich mich bei Herrn PD Dr. Bertelmann für seine Hilfe bei der Patientenrekrutierung sowie Herrn Dr. Siebert für seine Mitwirkung bei der qualitativen Analyse der Daten.

Ganz herzlich bedanke ich mich auch für jede Form der praktischen und moralischen Unterstützung bei meiner Familie und meinen Freunden.