

5 Diskussion

5.1 Artdiagnostik des Retinoblastoms

Das Retinoblastom ist der häufigste intraokulare Tumor in der Kindheit, der unbehandelt fast immer zum Tode führt. Zum Zeitpunkt des Auftretens der ersten Symptome wie Leukokorie und Strabismus kann der Tumor in seinem Wachstum bereits stark fortgeschritten sein. Aus diesem Grund ist eine möglichst exakte und richtige Diagnostik von großer Bedeutung für die sehr unterschiedlich ansetzenden Therapiemöglichkeiten. Die Diagnosestellung erfolgt vornehmlich durch den Ophthalmologen mittels Ophthalmoskopie und Ultraschall. In der bildgebenden Diagnostik spielt die MRT eine große Rolle. Sie dient zur Diagnosesicherung und liefert zusätzliche Informationen, die durch klinische Untersuchungsmethoden nicht eindeutig bestimmt werden können, wie zum Beispiel bei ungünstiger Lage des Tumors oder schlechter Einsicht ins Auge. Zudem hilft sie bei der Abgrenzung zu anderen intraokulären Neoplasien. Da sich die Therapie der unterschiedlichen Tumorentitäten zum Teil deutlich unterscheidet, ist gerade bei ophthalmologisch oder sonographisch unklaren Fällen (hervorgerufen zum Beispiel durch Glaskörperblutung) eine differentialdiagnostische Aussage mit der MRT wünschenswert. Das Retinoblastom weist in der MRT ein klassisches Erscheinungsbild auf, welches sich von anderen intraokulären Raumforderungen unterscheidet. In dieser Arbeit wurde das MR-Erscheinungsbild des Retinoblastoms nach verschiedenen Kriterien an 63 erkrankten Augen untersucht.

5.1.1 Signalintensitäten

In dem untersuchten Patientenkollektiv stellten sich die Retinoblastome bezüglich ihres Signalverhaltens auffallend einheitlich dar. Die Retinoblastome zeigen fast ausschließlich ein leicht hyperintenses Signal in T1-Gewichtung und ein überwiegend leicht hypointenses Signal gegenüber dem Glaskörper in T2-Gewichtung [43, 27, 44, 45, 46]. Zudem zeigte sich in der Hälfte eine signifikante Kontrastmittelanreicherung. Dieses typische Signalverhalten ist hilfreich, um das Retinoblastom von anderen intraokulären Raumforderungen abzugrenzen. Insbesondere gegenüber dem Morbus Coats und dem „Persistent hyperplastic primary vitreous“ (PHPV), die sich vor allem durch ihr hyperintenses Signal in der T2-Gewichtung vom Retinoblastom unterscheiden [47, 48, 45]. Außerdem zeigt sich im Fall des Morbus Coats keine und im Fall des PHPV nur eine geringfügige Kontrastmittelanreicherung. Schwer zu unterscheiden ist das Retinoblastom hinsichtlich der Signalintensität unter Umständen von den vornehmlich bei Erwachsenen vorkommenden Aderhautmelanomen und -metastasen. In vielen

verschiedenen Arbeiten wurden die bildmorphologischen Charakteristika bereits beschrieben. Für das klassisch pigmentierte Aderhautmelanom ergibt sich zwar ein deutlich hyperintenses Signalverhalten in T1-Gewichtung, welches im Gegensatz zum Retinoblastom steht. Doch kommt es durch sehr unterschiedliche Pigmentierungsgrade der Aderhautmelanome (die von amelanotisch bis stark melanisiert reichen) zur Überschneidung der Tumorentitäten in der Bildgebung [44]. Obwohl die Aderhautmelanome bzw.-Metastasen in der Bildmorphologie den Retinoblastomen sehr ähnlich sind, gelten sie nicht als typische Differentialdiagnosen, da sie nicht in der Kindheit auftreten.

5.1.2 Verkalkung

Verkalkungen treten bei Retinoblastom ab einer gewissen Tumorgroße regelmäßig auf. In der vorliegenden Arbeit traten Verkalkungen vor allem ab der mittleren Tumorgroße regelmäßig auf. Bis zum 3. Lebensjahr ist die Kombination von bildmorphologisch nachgewiesenen Verkalkungen pathognomonisch und somit differentialdiagnostisch wegweisend. Als die wichtigsten Differentialdiagnosen gelten in dieser Kategorie erneut der Morbus Coats, okuläre Toxoplasmose und PHPV. Diese Erkrankungen lassen sich durch das Fehlen von fokalen Verkalkungsherden zum Retinoblastom abgrenzen [43]. In der bildgebenden Darstellung von Verkalkungen im Retinoblastom gibt es verschiedene Untersuchungstechniken. Für viele Autoren gilt die Sonographie als die sensitivste, praktischste und kostengünstigste Methode zum Kalknachweis. Gegenüber der CT erwies sie sich als genauer in der Abgrenzung und der Darstellung von sehr kleinen Verkalkungsherden beziehungsweise von Verkalkungen in kleinen Tumoren. Allerdings entstehen in der Sonographie durch intraokuläre Verkalkungen Auslöschungsartefakte, die die Darstellung anderer Strukturen behindern können [49]. Für andere Autoren wie zum Beispiel Beets Than gilt nach wie vor die CT als die sensitivste Methode in der Darstellung von Kalk. Er berichtet von einer Sensitivität von 90% in der computertomographischen Detektion von Verkalkungen [27]. Auch Lindahl, Arrigg und Char beschreiben die CT als hoch spezifisch in der Abgrenzung von Kalk gegenüber normalem Gewebe. De Potter bewertet die Sonographie und die CT gleichwertig bezüglich der Sensitivität im Kalknachweis. Der MRT wurde lange Zeit die Fähigkeit abgesprochen, Kalk zu detektieren. Doch mit Verbesserung der MR-Technik und Erhöhung der Ortsauflösung durch den Einsatz von Oberflächenspulen stieg die Sensitivität für die Kalkdetektion. So berichtet De Potter von einer Sensitivität von 54% im Nachweis von Kalk in der MRT [50]. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen diese These. In den 63 erkrankten Augen wurde in 81% der Augen Kalk festgestellt, der bis auf einen Fall auch histologisch nachgewiesen werden konnte.

Damit belegt die Arbeit eine hohe Sensitivität der Methode bei Nachweis von Verkalkungen beim Retinoblastom. Zudem beweist sie, dass Kalk zur Artdiagnostik herangezogen werden kann.

5.1.3 Netzhautablösung

Netzhautablösungen infolge eines Retinoblastoms sind von primären Abhebungen der Retina, von Veränderungen im Rahmen eines Morbus Coats, Aderhautmelanomen und -metastasen oder von Fehlbildungssyndromen sowie von Blutungen zu unterscheiden. Häufig entsteht die Abhebung der Retina als Folge eines Netzhautloches oder -risses durch fortgeschrittenes Tumorwachstum. Vor allem bei exophytisch wachsenden Tumoren wird eine Begleitablatio beobachtet. Die Kontrastmittelapplikation ermöglicht dadurch, dass die losgelöste Netzhaut kein Kontrastmittel aufnimmt, eine sichere Differenzierung von Amotio und subretinaler Blutung auf der einen und soliden Tumoren auf der anderen Seite [51, 52]. Die vollständige Amotio retinae ist in der MRT durch das V-Zeichen charakterisiert, dessen Spitze zur Papille zeigt. Dieses Zeichen entsteht dadurch, dass die Ablatio retinae nach frontal die Ora serata nicht überschreitet, die Papille jedoch einbezieht. Die durch das Retinoblastom entstehende Netzhautablösung zeigt subretinale angehobene Signalintensitätswerte in der T1-Gewichtung. Als Ursache wird der unterschiedliche Proteingehalt der Flüssigkeit angenommen [53]. Die subretinale Flüssigkeit sämtlicher Retinoblastome weist ein signifikant hyperintenses Signal in T1-Gewichtung auf. Damit ist das Retinoblastom deutlich zu anderen Tumoridentitäten abzugrenzen. So ist das Signal bei Aderhautmelanomen und -metastasen in T1-Gewichtung nur in wenigen Fällen höher als das des Glaskörpers. Aufgrund der ähnlichen Signale von subretinaler Flüssigkeit von Retinoblastomen in T1-Gewichtung ist eine intravenöse Kontrastmittelgabe zur genauen Tumorabgrenzung obligat. In der vorliegenden Arbeit wurde in 57,1% der Fälle magnetresonanztomographisch eine Begleitablatio diagnostiziert.

5.1.4 Morphologie und Wachstum des Retinoblastoms

In dieser Arbeit wurde die Morphologie der Retinoblastome in Größe, Form und Position des Tumors bestimmt. Diese Angaben sind von grundlegender Bedeutung in der weiteren Therapieentscheidung, spielen aber auch in der Differentialdiagnostik gegenüber Aderhautmelanomen und Aderhautmetastasen eine wichtige Rolle. In der vorliegenden Studie handelt es sich hauptsächlich um Tumore, die im posterioren Anteil des Äquators gelegen sind. Diese Tumorverteilung ähnelt eher der von Aderhautmetastasen, die sich ebenfalls vorwiegend im hinteren Bulbusanteil anordnen. Bezüglich der Tumorform überwiegt bei den Retinoblastomen

das pilzförmige und das linsenförmige Wachstum. Aderhautmetastasen zeigen eine deutliche Häufung der rasenartigen und linsenförmigen Wachstumsform. Bei den Aderhautmelanomen überwiegt die Linsenform. Hügelform und Linsenform sind eher gleichmäßig verteilt [54, 55]. Hinsichtlich der Tumorgröße ist eine annähernde Gleichverteilung der drei Größenstufen bei Retinoblastomen zu verzeichnen, während Metastasen zu über 85% und Aderhautmelanome zu über 50% in der Kategorie klein einzuordnen sind. Eine Besonderheit der Retinoblastome ist das unterschiedliche Wachstumsverhalten. Sie weisen ein exophytisches, ein endophytisches oder gemischtes Wachstumsverhalten auf. Dieses konnte in 90% der Fälle bildmorphologisch zutreffend nachgewiesen werden. Zusätzlich ließ sich eine deutlich signifikante Korrelation zwischen Tumorgröße und Tumorform in Verbindung mit der Infiltration in den Sehnerven verzeichnen. Insbesondere pilzförmige Tumoren zeigten signifikant häufiger eine Optikusinfiltration. Diese Befunde wurden auch in der Arbeit von de Graaf beschrieben [56].

5.2 Wertigkeit der MRT zur Beurteilung des Ausbreitungsgrades des Retinoblastoms

5.2.1 Infiltration in den Nervus opticus

Die Infiltration in den Sehnerven bedeutet für die Patienten immer eine Verschlechterung ihrer Prognose, weil sich das Metastasierungsrisiko deutlich erhöht [36, 57, 58, 59]. Insbesondere der Penetrationstiefe kommt eine besondere Bedeutung zu. So weisen Patienten mit minimaler Invasion (prälaminaar oder laminaar) kein erhöhtes und Patienten mit postlaminaarer Invasion ein stark erhöhtes Risiko zur Metastasierung auf [59]. Aus diesem Grund kommt der Untersuchung des Nervus opticus mit Hilfe der bildgebenden Verfahren ein besonderer Stellenwert zu. Obwohl die Sonographie eine wichtige Rolle in der Diagnostik der Retinoblastome spielt, wird sie unbedeutend bei der Anwesenheit von intraokulären Verkalkungen. Insbesondere die Beurteilung über Sehnerv- oder Aderhautinfiltration wird durch entstehende Auslöschungsartefakte erheblich erschwert [49]. Die Schnittbildverfahren gewinnen durch die Darstellung des Retrobulbärtraumes in diesem Zusammenhang eine besondere Bedeutung. Lange Zeit hielten einige Autoren die CT für begrenzt geeignet in der Darstellung der Infiltration des Sehnervens. So berichtete die Studie von John-Mikolajewski, dass es nicht möglich sei, mit der CT eine Infiltration in den Nervus opticus darzustellen [60]. Die Gruppe von Jacquemin dagegen untersuchte den Sehnerven unter Verwendung der hochauflösenden CT mit Schichtdicken von 1,5 mm und intravenöser Kontrastmitteldosis und konnte eine sichere Infiltration in den Sehnerven durch Kontrastmittelaussparung nachweisen [49]. Andere Autoren wiederum halten

die MRT für die sensitivste Methode in der Darstellung des Nervus opticus. So untersuchten Ainbinder und Haikner in ihrer Studie den Nervus opticus mit Kontrastmittel in der MRT. Dabei zeigte sich eine deutliche Anreicherung des Kontrastmittels im Sehnerven, wenn er durch den Tumor infiltriert wurde. In der vorliegenden Arbeit wurden in 70% der Fälle die in der MRT diagnostizierten Fälle histologisch auch bestätigt. Zudem konnte in post- und prälaminaire Infiltration unterschieden werden. Allerdings ist die Sensitivität noch nicht sehr gut und die Methode stößt durch ihre noch nicht optimale Auflösung an ihre Grenzen.

5.2.2 Infiltration in die Uvea

Die Aderhautinvasion erhöht aufgrund ihres Gefäßreichtums signifikant das Metastasierungsrisiko. Die klinische Bedeutung als alleiniger Risikofaktor ist jedoch untergeordnet, weil sie häufig in Kombinationen mit anderen Risikofaktoren auftritt. Erst aus der Zusammenschau mehrerer Befunde lässt sich das Metastasierungsrisiko abschätzen [61]. Aus diesem Grunde ist auch hier eine genaue Diagnostik wünschenswert. Für die Eignung der Bulbussonographie zur Beurteilung der Aderhautinfiltration gilt dasselbe wie für die Beurteilung der Optikusinfiltration. Sie verliert in diesem Zusammenhang an Bedeutung. Auch die computertomographischen Untersuchungen brachten keine zufriedenstellenden Ergebnisse hervor. In der MRT gilt die Kontinuitätsunterbrechung der Aderhaut beziehungsweise der Durchbruch des Tumors durch die Bruchsche Membran als ausschlaggebendes Kriterium in der Bewertung der Infiltration der Aderhaut [61]. Von mehreren Arbeitsgruppen wurden bereits Studien zu diesem Thema veröffentlicht. Barkhof berichtet in seiner Studie von 6 Fällen, in denen mit der MRT zuverlässig eine Aderhautinvasion nachgewiesen werden konnte [43]. In der vorliegenden Arbeit konnte der Wert der MRT im Zusammenhang mit der Infiltration in die Uvea bestätigt werden. Von den histologisch nachgewiesenen Aderhautinfiltrationen wurden 75% (n=12) als solche im MRT diagnostiziert, dabei traten keine falsch positiven Befunde auf. Es ergibt sich eine hohe Spezifität für die Methode, während die Sensitivität mit 25% nicht detektierten Uveainfiltrationen noch nicht zufriedenstellend ist. Dabei ist aber zu bedenken, dass die Aderhaut sich als dünne Schicht nur von wenigen Pixeln darstellen lässt. Zudem ist der Intensitätsunterschied zwischen Aderhaut und Retinoblastom sowohl auf nativen sowie auf kontrastmittelgestützten Aufnahmen oft nicht besonders stark ausgeprägt.

5.2.3 Extraokuläres Wachstum

Der Nachweis beziehungsweise der Ausschluss von bulbusüberschreitendem Wachstum ist vor Beginn einer bulbuserhaltenden Therapie sehr wichtig, da im positiven Fall eine lokale

Tumorkontrolle sowie eine bulbuserhaltende Therapie aussichtsreicher ist. In diesen Fällen wird das Auge meistens enukleiert, da sich mit Vorhandensein von extraokulärem Wachstum die Prognose zunehmend verschlechtert [36, 34, 37]. Bezüglich des extraokulären Wachstums unterscheidet man:

1. Durchbruch durch die Sklera
2. Metastasierung entlang des Nervus opticus in den intrakraniellen Raum
3. hämatogene Aussaat bei bestehender Infiltration in die Choroidea
4. Auftreten von trilateralen Retinoblastomen

In der vorliegenden Arbeit wurde nach Hinweisen auf einen Durchbruch durch die Sklera gesucht. Da das Kontrastmittel Gadolinium-DTPA sich gut im Retinoblastom anreichert, ist eine Detektion von extraokulärem Wachstum möglich. Das Retinoblastom weist nach Kontrastmittelgabe eine hohe Signalintensität auf, die Sklera dagegen eine niedrige. In der vorliegenden Studie wurde in 16 Fällen ein bulbusüberschreitendes Wachstum gefunden.

5.3 Wertigkeit der MRT für die Diagnostik des Retinoblastoms im Vergleich zu anderen Methoden

Bei Verdacht auf das Vorliegen eines Retinoblastoms ist es von besonderer Wichtigkeit, den Tumor in seinem gesamten Ausmaß und seiner Morphologie zu bestimmen, um ihn von anderen Erkrankungen des Auges zu differenzieren. Es stellt sich die Frage nach der richtigen Untersuchungsmodalität. Die Sonographie ist die weit verbreitetste Methode und steht aufgrund der Kostengünstigkeit und schnellen Durchführbarkeit in der Regel am Anfang der Diagnostik. Tumorform, Tumorposition, Vorhandensein einer Netzhautablösung und mit Einschränkungen auch der Verkalkungsgrad können mit der Sonographie beurteilt werden. Der Zugangsweg der Sonographie ist jedoch durch die Anatomie der Orbita begrenzt. Dadurch ist nur eine Darstellung in sagittaler und transversaler Ebene möglich. Geht es allerdings um die Beurteilung der Infiltration der unterschiedlichen Schichten der Bulbuswand, stößt diese Methode schnell an ihre Grenzen. Ferner erreicht die Sonographie bei sehr kleinen Tumoren von nur wenig Prominenz die Grenze ihrer Auflösung. Die CT spielt in der Detektion von Kalk nach wie vor eine zentrale Rolle. Zudem ist die Methode in der Lage, genauere Hinweise über die knöchernen Strukturen der Orbita als auch über den Sehnerven zu liefern. Allerdings ist die CT mit der geringen Weichteilauflösung und der fehlenden Darstellung in drei Ebenen im erheblichen Nachteil zur MRT. Desweiteren ist die Strahlenexposition zu beachten. Die Magnetresonanztomographie stellt dagegen eine Erweiterung der diagnostischen Möglichkeiten dar. Gerade durch die Verwendung von Oberflächenspulen ist eine deutliche Verbesserung der Bildqualität erreicht

worden. Durch den besseren Weichteilkontrast können gegenüber der CT hinsichtlich Aderhaut- und Optikusinfiltration die besseren Bilder erzielt werden. Die Kontraste werden durch eine Vielzahl von Parametern beeinflusst. Bewährt haben sich vor allem T1- und T2-gewichtete Sequenzen. Die unterschiedlichen Signalintensitäten ermöglichen eine genauere Differentialdiagnostik.

5.4 Wertigkeit der MRT für die Therapieplanung des Retinoblastoms

Die Therapieplanung des Retinoblastoms ist häufig komplex und basiert auf dem Tumorstaging, welches in jedem Einzelfall durch die Lateralität des Tumors, durch die Tumoranzahl, durch okuläre Sekundärkomplikationen und insbesondere durch die extraokuläre Tumorausbreitung beeinflusst wird. Zur präzisen Tumorplanung ist deshalb eine umfassende und detaillierte Bildgebung wichtig. Während mit der Sonographie und der CT Verkalkungen nachgewiesen werden können, ist die Beurteilung der extraokulären Tumorausbreitung, insbesondere der Detektion von Sehnerv- oder Aderhautinfiltration mit diesen Methoden bislang noch nicht möglich. Die MRT dagegen eignet sich wie bereits dargestellt in hervorragender Weise, Tumorgröße, Tumorlokalisation, Tumorhöhe, Tumorwachstumsform, Tumorbegrenzung und retinale Tumorausdehnung zu bestimmen. Somit lässt sich aufgrund des Erscheinungsbildes im MRT eine optimale Therapieplanung zusammenstellen und die wichtige Entscheidung für oder gegen die Enukleation vornehmen. Zudem zeichnet sich die MRT durch eine hervorragende Weichteilauflösung und im Vergleich zur CT durch fehlende Strahlenbelastung aus. Zudem ist sie im Vergleich zur Sonographie untersucherunabhängig.

5.5 Wertigkeit der MRT für die Verlaufskontrolle und die Beurteilung von Therapieeffekten

Etablierte Therapieformen zur bulbuserhaltenden Therapie umfassen thermische Verfahren wie Licht- und Laserkoagulation oder Kryokoagulation. Mit diesen Verfahren können solitäre Tumoren mit einer maximalen Tumorprominenz von etwa 2,5 mm sicher behandelt werden. Bei größeren solitären Retinoblastomen kann eine lokale Therapie mit Strahlenträgern erfolgen. Die Brachytherapie mit ¹⁰⁶Ruthenium, die eine polychromatische Therapie emittieren, erlauben eine sichere Therapie von Retinoblastomen mit einer maximalen Tumorhöhe von etwa 6 mm. In dieser Arbeit erfolgte bei 9 bereits therapierten Augen eine MRT-Aufnahme. 5 Augen erhielten eine Polychemotherapie, 1 Auge eine Lasertherapie und 1 Auge eine Radiatio, 2 Augen wurden kombiniert behandelt. Die MRT-Aufnahmen wurden nach denselben Kriterien ausgewertet wie

die Aufnahmen der nicht therapierten Patienten. Es ergaben sich keine Unterschiede zu den Aufnahmen von nicht therapierten Patienten. In beiden Fällen war die Verteilung in den Größenkategorien ähnlich. Es überwogen die flachen Tumore gefolgt von den pilzförmigen. Bei der Beurteilung der Signalintensitäten ergab sich in allen Fällen ein hyperintenses Signal in T1-Gewichtung und ein hypointenses Signal in T2-Gewichtung des Tumors gegenüber dem Glaskörper. Schlußfolgernd ist zu erwähnen, dass sich keine starken Veränderungen im Erscheinungsbild des Retinoblastoms nach Therapie erkennen lassen. Als Grund könnten die zu geringen Untersuchungsabstände zur Therapie angeführt werden. Vielleicht sollte der Zeitpunkt der Aufnahme nach erfolgter Therapie später gewählt werden. Gegenwärtig wird die MRT relativ selten zur Beurteilung des Verlaufs eingesetzt. Die Gründe dafür sind vorwiegend der hohe Untersuchungsaufwand und die Belastung des Patienten durch die Narkose.