

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

DISSERTATION

MRT-basierte morphologische Untersuchung der Glandula pinealis zur Detektion
des Pineoblastoms bei Patienten mit Retinoblastom

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Thi Thai Hien Pham
aus Berlin

Datum der Promotion: 10.03.2017

Inhaltsverzeichnis	Seite
1. Zusammenfassung	3
2. Einleitung und Hintergrund	7
2.1. Glandula pinealis (Anatomie, Physiologie, Entwicklung)	7
2.2. Geschichte der Glandula pinealis	8
2.3. Retinoblastom	9
2.4. Trilaterales Retinoblastom	11
2.5. Fragestellung der Arbeit	13
3. Material und Methoden	15
3.1. Studiendesign und Patientenkollektiv	15
3.2. MRT Bildgebung	16
3.3. Diagnose des Pineoblastoms	17
3.4. Radiomorphologische Untersuchung der Glandula pinealis	18
3.5. Statistische Analyse	19
4. Ergebnisse	21
4.1. Patientenkollektiv	21
4.2. Radiomorphologische Parameter	23
4.3. Diagnostische Genauigkeit	29
5. Diskussion	30
6. Literatur	37
7. Anhang	42
8. Lebenslauf	45
9. Eidesstattliche Erklärung	48
10. Danksagung	49

1. Zusammenfassung Autor: Thi Thai Hien Pham

Titel: MRT-basierte morphologische Untersuchung der Glandula pinealis zur Detektion des Pineoblastoms bei Patienten mit Retinoblastom

Abstract (deutsch)

Einleitung:

Das Trilaterale Retinoblastom (Trb) ist eine äußerst seltene Erkrankung, bei der zusätzlich zum Retinoblastom ein Pineoblastom auftritt. Die Inzidenz beträgt ca. 3% und die MRT-basierte Diagnostik stellt eine Herausforderung dar. Das Ziel dieser Studie ist die MRT-basierte radiomorphologische Untersuchung der Glandula pinealis bei Patienten mit Retinoblastom (mit und ohne Pineoblastom) und in einer alterskorrelierten Kontrollgruppe um die Identifizierung des Pineoblastoms zu verbessern.

Material und Methodik

80 Patienten mit Retinoblastom (Rb) sowie 80 alterskorrelierte Kontrollpatienten wurden in dieser retrospektiven, durch die Ethikkommission genehmigten Kohortenstudie untersucht. Das Haupteinschlusskriterium war das Vorhandensein einer neurocraniellen MRT. Zwei unabhängige Radiologen analysierten die Glandula pinealis in Bezug auf folgende Parameter: Signalintensität in T1- und T2-gewichteten Aufnahmen, Muster der Kontrastmittelanreicherung, die Begrenzung der Glandula pinealis, das Vorhandensein zystischer Anteile, die Größe der Glandula pinealis sowie die Größe der Pinealiszyste, falls vorhanden. Ein dritter Radiologe analysierte alle MRT-Aufnahmen in Bezug auf das Vorliegen eines Pineoblastoms.

Ergebnisse

Drei Patienten hatten die Diagnose eines Pineoblastoms (Trb-Kohorte) und 77 Patienten (Nicht-Trb-Kohorte) hatten kein Pineoblastom. Der Mittelwert der Größe der Glandula pinealis (ap, ml, cc) bei Nicht-Trb Patienten war deutlich kleiner (6.4 x 5.2 x 4.6 mm) als bei Trb Patienten (11.1 x 8.6 x 7.8 mm). In der Kontrollgruppe betrug der Mittelwert der Größe 6.1 x 5.2 x 4.4 mm, womit kein signifikanter Unterschied zu Nicht-Trb Patienten feststellbar ist. Bis auf das Muster der Kontrastmittelanreicherung zeigten alle weiteren untersuchten Parameter keine relevanten Unterschiede. Der dritte Radiologe identifizierte das Pineoblastom mit einer Sensitivität von 100% (3 von 3) und einer Spezifität von 94% (72 von 77).

Schlussfolgerung

Die Größe der Glandula pinealis ist das wichtigste Kriterium für die Erkennung eines Pineoblastoms im MRT. Zwischen Nicht-Trb Patienten und der alterskorrelierten Kontrollgruppe bestehen keine Unterschiede bezüglich der Größe der Glandula pinealis und der Größe der Pinealiszysten. Die ermittelten Größen der Glandula pinealis sowie der Pinealiszysten können als Vergleichsgrundlage für die Beurteilung der Glandula pinealis bei zukünftigen Patienten dienen.

Autor: Thi Thai Hien Pham

Titel: Magnetic resonance imaging based morphologic evaluation of the pineal gland for suspected pineoblastoma in retinoblastoma-patients and age-matched controls

Abstract (english)

Purpose:

Trilateral retinoblastoma (Trb) is a very rare disease in which retinoblastoma (Rb) patients develop a pineoblastoma. The purpose of this study was to evaluate the morphologic MR characteristics of the pineal gland in retinoblastoma patients without and with pineoblastoma in comparison to age-matched controls to improve early identification of a pineoblastoma.

Methods and Materials

80 patients with retinoblastoma (Rb cohort) and 80 age-matched controls who had undergone brain MRI were included in this retrospective ethical review board approved cohort study. Two radiologists independently analyzed the following MR characteristics of the pineal gland: Signal intensity on T1- and T2 weighted images, enhancement pattern, delineation of the gland, presence of cystic components, size of pineal gland and size of pineal cyst, respectively. A third radiologist assessed all images for presence or absence of pineoblastoma.

Results

Three patients were positive (Trb-cohort) and 77 were negative for pineoblastoma (non-Trb-cohort). The mean size (ap, ml, cc) of the pineal gland in non-Trb patients was considerably smaller (6.4 x 5.2 x 4.6 mm) compared to the Trb-patient-cohort (11.1 x 8.6 x 7.8 mm). In the control group the mean size of the pineal gland measured 6.1 x 5.2 x 4.4 mm (no statistically significant difference compared to the non-Trb-cohort). The third radiologist identified pineoblastomas with a sensitivity of 100% (3 of 3) and a specificity of 94% (72 of 77).

Conclusion

The size of the pineal gland is the most important diagnostic parameter for the identification of pineoblastomas. Our non-Trb patients did not show significant differences in the size of the pineal gland and pineal gland cysts compared to age-matched controls. The presented data can serve as a size reference of normal pineal gland and pineal cysts in the diagnostic work-up of Rb patients with suspected pineoblastoma.

2. Einleitung

Der Kerninhalt dieser Arbeit ist in folgendem wissenschaftlichen Artikel publiziert: Magnetic resonance imaging based morphologic evaluation of the pineal gland for suspected pineoblastoma in retinoblastoma patients and age-matched controls, Pham et al., Journal of the Neurological Sciences 359 (2015) 185-192¹.

2.1. Glandula pinealis (Anatomie, Physiologie, Entwicklung)

Die Zirbeldrüse hat eine pinienförmige Gestalt und wurde dementsprechend nach dem lateinischen Begriff *Pinea*, was einer Zirbel entspricht, benannt. Die Drüse besitzt viele Synonyme: Epiphyse, Glandula pinealis und Pinealorgan. Sie besitzt eine länglich ovale Form sowie eine grau-gelbliche bzw. grau-rötliche Färbung². Bei Erwachsenen nimmt sie einen Durchmesser von 7-8mm sowie ein Gewicht von 100-500 mg² ein. Die Zirbeldrüse ist ein neuroendokrines Organ, welches u.a. die Funktion der Gonaden sowie der Hypophyse moduliert³. Wichtig ist sie ebenfalls für den Schlaf-Wach-Rhythmus, indem sie ein für den zirkadianen Rhythmus des Menschen obligaten Transmitter, nämlich Melatonin herstellt⁴. In der Phase der Embryonalentwicklung ist die Drüse ab dem 36. Tag sichtbar^{2,5}. Sie entsteht aus der Ausstülpung des 3. Ventrikels und wird durch Zellproliferation zum soliden Organ⁶ gebildet. Mit der Einleitung der Geburt ist die Entwicklung der Drüse fast vollkommen abgeschlossen⁶. Die Glandula pinealis ist ein Teil des Epithalamus. Die afferenten Fasern stehen über den Nucleus intermediolateralis und den Nucleus suprachiasmaticus des Hypothalamus mit der Retina in Verbindung. Lichtreize blockieren entsprechend die Synthese von Tryptophan, woraufhin bei Dunkelheit vermehrt Melatonin gebildet wird. Melatonin ist folglich ein Neurotransmitter, der durch Koordinierung des zirkadianen Rhythmus als Zeitgeber fungiert³. Gerade bei niederen

Vertebraten ist die Glandula pinealis über ein Parietalauge direkten Lichteinflüssen ausgesetzt und ist folglich lichtempfindlich⁷. Höhere Vertebraten besitzen eine Schädeldecke, die den direkten Lichtkontakt verhindert. Allerdings wird hier die Funktion der Zirbeldrüse über Fasertrakte reguliert, die mit der Retina in Verbindung stehen⁶. Histologisch betrachtet ist die Zirbeldrüse ein aus Parenchym und Bindegewebe bestehender lockerer Zellverband. Das Parenchym besteht je nach Geschlecht zu 76-82% aus Pinealozyten⁸ sowie Gliazellen und Nervenfasern⁹. Pinealozyten sind große Zellen, die Melatonin synthetisieren. Das Bindegewebe unterteilt die Drüse in unterschiedlichen Septen⁹.

2.2. Geschichte der Glandula pinealis

Vom antiken Rom über das alte Griechenland bis in die Antike indischer Kultur ist die Glandula pinealis bekannt. Um das vermeintlich einzige unpaare Organ des Gehirns rankten sich bis ins 20. Jahrhundert viele Spekulationen. Nach Kappers¹² kann man die Geschichte der Forschung an der Drüse in drei Abschnitte unterteilen: Die erste Phase beginnt mit der Entdeckung des Organs im Jahre 300 v.Chr. von Herophilos (235-280 v.Chr.) und reicht bis ins mittlere 19. Jahrhundert^{12,13}. Der Name der Drüse ist von Claudius Galenus von Pergamon (130-200 n.Chr.) geprägt worden. Er war der Erste, der sich mit der Lokalisation sowie der zapfenförmigen Struktur befasste und ihr entsprechend ihren Namen „Pinie“ gab. René Descartes (1596-1650) betrachtete die Glandula pinealis oftmals als Sitz der Seele, wo seiner Ansicht nach Gedanken geformt werden¹³. Die zweite Phase beginnt in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts. Dieser Abschnitt ist stark von der Weiterentwicklung in den Bereichen Anatomie, Histologie und Embryologie beeinflusst¹². Das Interesse wird u.a. durch die Entdeckung endokriner Organe wiederentdeckt¹². Zudem stehen

seit diesem Zeitpunkt mehr Forschungsmethoden zur Verfügung. Ahlborn (1884) und Rabl-Rückhardt (1886) beschreiben erstmalig die Verbindung zwischen Pinealdrüsen von Nicht-Säugetieren und dem primären optischen Vesikel¹². De Graaf, Korschelt und Spencer zufolge entspricht die Epiphyse als photosensorisches Organ von Amphibien und Reptilien der Glandula pinealis von Säugetieren. Der Pädiater Otto Heubner entdeckte 1898 an einem Patientenfall die endokrine Funktion der Drüse. Ein junger Patient leidet unter Pubertas praecox bei vorliegendem Pinealstumor¹⁴. 1917 ist der Begriff Melatonin im Zusammenhang mit der endokrinen Drüse zum ersten Mal durch McCord und Allen im *Journal of experimental Zoology* geprägt worden¹⁵. Ein Jahr später beschreibt A. Schüller¹⁶ im klassischen Röntgenbild Verkalkungen der Glandula pinealis. Letztendlich wird der dritte Abschnitt hauptsächlich von J. Kitay und M. Altschule mit ihrer Abhandlung *The pinealgland: a review of the physiologicalliterature (1954)*¹⁷ über den damaligen Wissensstand der Zirbeldrüse eingeleitet. Diese beiden Forscher haben eine Alterskorrelation der Verkalkungen feststellen können. Je älter der Mensch ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit Kalk in der Zirbeldrüse zu entwickeln^{2,18}. Seit 1995 wurde Melatonin vom Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin als „arzneilich wirksame Substanz“ anerkannt und ist beispielsweise in USA frei auf dem Markt erhältlich¹⁹.

2.3.Retinoblastom

Das Retinoblastom (Rb) ist eine seltene maligne Erkrankung des Auges, die sich aus Retinazellen entwickelt. Mit ca. 4% aller malignen Erkrankungen des Kindesalters ist sie somit die häufigste primäre maligne intraokulare Tumorerkrankung des Kindes. Die Erkrankung tritt in der Regel in den ersten fünf Lebensjahren auf und kann entweder ein Auge (unilateral) oder beide Augen

(bilateral) betreffen. Das Retinoblastom tritt etwa zu 30% bilateral und zu 70% unilateral auf. Das Retinoblastom kann man in zwei unterschiedliche Formen unterteilen: hereditär und sporadisch. Die hereditäre Vererbung basiert auf einer Mutation oder eines Verlusts des RB1 Gens auf dem Chromosom 13q14 und wird autosomal-dominant vererbt²⁰. Hier besteht eine hohe Penetranz von >90%. Das RB1 Gen ist ein Tumorsuppressorgen, welches das Retinoblastomprotein codiert. Dieses spielt eine wichtige Rolle im Zellzyklus, bei der Zelldifferenzierung sowie dem Überleben der Zelle gegenüber der Apoptose. Alle Patienten mit bilateraler Erkrankung besitzen zu 100% eine Keimbahnmutation. Unilaterale Patienten haben diesen Typ der Mutation zu 10-15%. Diese Verteilung beruht auf der von Knudsons 1971 vorgestellten „Two Hit Theory“²⁰. Nach Knudsons Theorie trifft der erste „Schlag oder Hit“ die Keimzellen. Dementsprechend haben alle Zellen des Körpers in diesem Fall eine Mutation des RB1 Gens. Der zweite „Schlag“ korreliert entsprechend mit der Mutation des „gesunden“ Allels in dem genannten Organ Auge. Ein Funktionsverlust des Gens resultiert in einem exzertiert tumorösen Wachstum – dem Retinoblastom^{10,20}. Diese Erkrankung geht oftmals mit Entwicklungsverzögerung sowie dysmorpher Veränderungen einher. Dass nicht-hereditäre Patienten an einem Retinoblastom erkranken können, liegt u.a. an einer De-novo-Mutation beider Allele des Rb1 Gens. Zusammenfassend kann man sagen, dass alle bilateralen Rb Patienten eine Keimbahnmutation besitzen und eine zusätzliche Mutation der Retina. Unilaterale Rb Patienten weisen entweder zu einem kleinen Prozentsatz eine Keimbahnmutation oder eine De-novo-Mutation mit zusätzlicher somatischen Mutation der Retina auf²⁰. Im ersteren Fall ist die Wahrscheinlichkeit natürlich höher, dass beide Augen betroffen sind. Im letzteren Fall ist bei einer De-novo-Mutation die Wahrscheinlichkeit des beidseitigen Befalls niedriger.

Patienten mit einer Keimbahnmutation sind besonders anfällig für sekundäre Primärtumoren (SPT). Die Inzidenz von SPTs liegt im Alter von 40 Jahren bei 28% und erhöht sich auf 36% bei Patienten ab 50 Jahren. Diese Arten von Tumoren sind eine der führenden Todesursachen von hereditären Rb-Patienten²¹. Zusätzlich zu dem erhöhten Risiko ein SPT zu entwickeln sind Patienten noch ionisierenden Strahlen der Therapie ausgesetzt. Patienten, die sich in ihrem ersten Lebensjahr einer Strahlentherapie unterziehen müssen, sind zwei- bis achtmal anfälliger SPTs zu entwickeln als Patienten, die diese Therapieform nach dem ersten Lebensjahr erhalten²². SPTs betreffen oftmals Weichteilanteile des Kopfes, des Gehirns, der Haut und des Knochens. Von allen bestrahlten Patienten, die das Rb überlebt haben, entwickeln 40% einen SPT im Bestrahlungsfeld²².

2.4. Trilaterales Retinoblastom

1977 beschrieb Jacobiec et al.²³ als erster die Assoziation zwischen dem Retinoblastom und einem intrakraniellen Tumor in der Zirbeldrüsenregion. Der Begriff „Trilaterales Retinoblastom“ (Trb) wurde erstmalig von Bader et al.⁷ im Jahre 1980 genannt und beinhaltet das Vorliegen eines bilateralen Retinoblastoms in Kombination mit einem zeitgleich bestehenden primären neuroektodermalen Tumor (PNET). Das Trb wird als maligne Veränderung in der Glandula pinealis oder in der suprasellären Region bei Rb-Patienten definiert²⁴. Nach Rodjan et al.²⁴ kann sogar ein quadrilaterales Retinoblastom (QRb) vorkommen, und zwar wenn sowohl ein Tumor in der Glandula pinealis als auch im suprasellären Bereich bei einem Rb-Patienten vorliegen. Die Inzidenz eines PNET bei Rb Patienten beträgt 2-5%^{25,26}. Von diesen sind die meisten bilateral betroffen; lediglich von einem unilateralen Fall wurde ebenfalls berichtet²⁷. Das Risiko eines Rb-

Patienten ein Trb zu entwickeln liegt bei der sporadischen unilateralen Erkrankung bei <0,5%, bei der sporadischen bilateralen Erkrankung bei 5-13% und bei der familiären bilateralen Erkrankung bei 5-15%²⁸. Pineoblastomzellen sind den Retinazellen histologisch sehr ähnlich. Sowohl Retinazellen als auch Pinealozyten entstehen aus dem embryologischen Neuroektoderm und mikroskopisch erscheinen sie fast identisch²⁵. Nach Bader et al.⁷ und wie oben bereits genannt, besitzen Reptilien und Amphibien Pinealozyten, die photorezeptor-ähnliche Elemente beinhalten. Diese sind im Vergleich zu retinalen Photorezeptoren in ihrer Funktionalität und Morphologie sehr ähnlich. Darüber hinaus wird berichtet, dass der gemeinsame Ursprung beider Zellarten einen Grund für ihre Anfälligkeit gegenüber dem Retinoblastomgen darstellt⁷. Das Pineoblastom präsentiert sich als unscharf definierte Raumforderung, welche eine starke Tendenz zu einer infiltrativen Aussaat im Liquorsystem hat. Die WHO klassifiziert das Pineoblastom als Grad 4 Tumor des zentralen Nervensystems (ZNS)⁹. In der Computertomographie (CT) stellt sich das Pineoblastom mit einem soliden Anteil dar, welches im Vergleich zum angrenzenden Hirnparenchym leicht hyperdens auffällt. Dies basiert wahrscheinlich auf einer erhöhten Zellularität sowie Kalzifikation²⁹. In der Magnetresonanztomographie (MRT) erscheint das Pineoblastom als solide Raumforderung, auf T1-gewichteten Aufnahmen zur grauen Substanz isointens und nach Kontrastmittelgabe mit einer homogenen Anreicherung³⁰. Klinisch können Trb-Patienten zusätzlich zu den o.g. Symptomen des Rb noch Hirndruckzeichen entwickeln. Das können Übelkeit, konvulsive Anfälle, Vergrößerung des Kopfumfangs und das Parinaud-Syndrom (neurologische Symptome durch Schädigung der Hirnnervenkerne des Mittelhirns) sein. Diese treten allerdings meist in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung auf und indizieren eine sehr schlechte Prognose. Asymptomatische Erkrankungen werden aufgrund der frühzeitigen neurocraniellen MR-Bildgebung bei Diagnosestellung des Retinoblastoms früher als

symptomatische entdeckt, beeinflussen jedoch nicht das Outcome²⁶. Bei klinischem Verdacht auf ein Retinoblastom unterliegen alle Patienten einer neurokraniellen Bildgebung zur Detektion eines PNET. De Graaf et al.¹⁰ beschreiben hierfür ein standardisiertes MRT-Protokoll. Vermutlich tritt bei früher Diagnosestellung von asymptomatischen Patienten ein sog. Lead-time Bias auf, sodass eine frühe Detektion keinen Einfluss auf das Outcome ausübt. Insgesamt ist die Überlebensrate bei einer Trb-Erkrankung sehr niedrig. Eine Mortalitätsrate von 88% wurde in einer Metaanalyse von Kivelä et al.³¹ genannt. Die Todesfälle ereigneten sich üblicherweise innerhalb 60-61²⁴³¹⁻³⁵ Monaten nach Diagnosestellung. Im Ganzen gibt es nur wenige Langzeitüberlebende. Die mediane Zeit zwischen der Erstdiagnose des Rb und des Trbs liegen zwischen 16 und 21 Monate³¹²⁴.

2.5 Fragestellung der Arbeit

Das Trb ist eine sehr seltene Erkrankung. Insgesamt betrachtet, gibt es nach derzeitigem Stand nur wenige radiologische Studien über das Trb und auch diese waren oftmals einzelne Falldarstellungen. Nach unserem Wissen gibt es sehr wenige Studien, die sich mit der Thematik der Erkennung des Trb unter radiologischen Gesichtspunkten befassen^{24,323036}. Die MRT ist im Rahmen der Rb-Diagnostik in vielen Aspekten der CT überlegen. Somit nimmt die MRT eine immer wichtigere Rolle in der Bildgebung des Kopfes ein, da aufgrund kontinuierlicher technischer Weiterentwicklungen die Darstellung detaillierter ist und die Qualität der Abbildung von Weichteilen zunimmt. Auch wenn die typische maligne Veränderung der Glandula pinealis bei Rb-Patienten ansatzweise von Rodjan et al.³⁷ beschrieben wurde, stellt die MR-tomografische Diagnose eines Pineoblastoms weiterhin eine diagnostische Herausforderung dar, insbesondere

im Anfangsstadium der Erkrankung. Vor allem erschweren Veränderungen kleiner Zirbeldrüsen die Diagnosestellung eines Pineoblastoms, da diese sich nicht immer offensichtlich als maligner Tumor präsentieren. Insbesondere auch im Hinblick auf die Unterscheidung zwischen einem Pineoblastom und einer Pinealiszyste bestehen Schwierigkeiten, da Pinealiszysten auch in einigen Fällen einen malignen Prozess vortäuschen können³⁷. Das Ziel dieser Studie ist daher die MRT-basierte radiomorphologische Untersuchung der Glandula pinealis bei Patienten mit Retinoblastom (mit und ohne Pineoblastom) und in einer alterskorrelierten Kontrollgruppe um die Identifizierung des Pineoblastoms zu verbessern.

3. Material und Methoden

In dieser Arbeit bezieht sich Rb (Retinoblastom) auf den intraokulären Tumor, wohingegen sich Trb (trilaterales Retinoblastom) auf den intrakraniellen Tumor der Glandula pinealis (primärer neuroektodermaler Tumor, PNET) bei Patienten mit Retinoblastom bezieht.

3.1. Studiendesign und Patientenkollektiv

In dieser retrospektiven Studie wurden in dem Zeitintervall von 1997 bis 2013 zunächst 91 Patienten mit der Erkrankung Retinoblastom identifiziert, bei denen eine MRT des Neurokraniums erfolgt war¹. Hierzu wurde unsere digitale radiologische Befundungsdatenbank (Picture Archiving and Communication System, PACS) im Hinblick auf die Schlagworte „Retinoblastom“ und „Pineoblastom“ durchsucht. Die Diagnose Retinoblastom wurde mittels umfassender Untersuchungen wie Fundoskopie und MRT gestellt und war in den Patientenakten dokumentiert. Alle Patienten sind am Universitätsklinikum Charité (Campus Mitte, Campus Benjamin Franklin und Campus Virchow-Klinikum) behandelt worden. 2013 haben sowohl die Ethikkommission und die Datenschutzbeauftragten der Charité diese retrospektive Studie bewilligt. Von den zunächst identifizierten 91 Patienten mussten fünf Patienten aufgrund insuffizienter MRT-Qualität (siehe Punkt 3.2. MRT-Bildgebung) oder nicht auffindbarem MRT (teilweise nicht digital archiviert, sondern im radiologischen Bildarchiv als Filmausdrucke dokumentiert) ausgeschlossen werden. Weitere sechs Patienten wurden ausgeschlossen, da die endgültige klinische Diagnose nach Einsicht der Patientenakte kein Retinoblastom war. Die finale Kohorte umfasste daher 80 Patienten (Rb-Kohorte), die sich je nach Vorhandensein eines Pineoblastoms in folgende zwei Gruppen unterteilt (siehe auch im nachfolgenden Punkt 3.3): Die

erste Gruppe besteht aus drei Patienten mit positivem Pineoblastombefund (Trb-Kohorte); die zweite Gruppe beinhaltet 77 Patienten mit negativem Pineoblastombefund (Nicht-Trb-Kohorte)¹. Die Geschlechterverteilung in der Nicht-Trb-Gruppe ergibt 33 weibliche und 44 männliche Patienten. Das Alter variiert zwischen zwei Wochen Lebensalter bis zu 61 Jahren und bezüglich Lateralität gibt es 35 bilaterale und 42 unilaterale Retinoblastome. Für jeden der 80 Rb-Patienten wurde jeweils ein Kontrollpatient identifiziert, der in Bezug auf das Alter zum Zeitpunkt der MRT-Bildgebung äquivalent ist. Die Einschlusskriterien für diese Kontrollgruppe bestanden neben dem korrekten Alter aus dem Vorhandensein einer MRT des Kopfes ohne pathologische Veränderungen des Dienzephalons. Aus den klinischen Akten wurden Geschlecht, Alter bei erster MRT-Aufnahme, das Datum der letzten bildgebenden Untersuchung, Lateralität des Retinoblastoms, positive Familienanamnese für Retinoblastom sowie ggf. die Heredität entnommen und in der Studiendatenbank dokumentiert.

3.2 MRT Bildgebung

Die MRT-Bildgebung erfolgte aufgrund des langen Studienzeitraums an unterschiedlichen MRT Scannern mit einer Hauptmagnetfeldstärke von 1-1.5 Tesla (Siemens Magnetom Vision, Symphony, Avanto oder Aera, Philips GyroscanIntera oder General Electric Genesis Signa). Dadurch, dass die MRT-Sequenz-Protokolle von Campus zu Campus aufgrund verschiedener Scanner (im zeitlichen Verlauf auch Erneuerung der Scanner) variieren, gibt es kein einheitliches MRT-Sequenz-Standardprotokoll. Die MRT-spezifischen Einschlusskriterien für diese Studie sind daher zum einen das Vorliegen von MRT-Aufnahmen in zwei Dimensionen oder das Vorliegen von Aufnahmen in einer Dimension, welche die Glandula pinealis klar beinhaltet. Zum

anderen wurden eine minimale Bildmatrix von 192 Bildpunkten und ein Field-of-View von maximal 220 mm als Kriterium definiert, sodass die minimale Ortsauflösung innerhalb einer Schicht 1.15×1.15 mm betrug. Ältere MRT-Aufnahmen lagen lediglich in ausgedruckter Filmform vor, wohingegen die aktuelleren Aufnahmen digital verfügbar waren.

3.3. Diagnose des Pineoblastoms

Im Jahr 2013 wurden 77 Fragebögen an alle Patienten der Nicht-Trb-Kohorte bzw. je nach Alter deren Eltern postalisch zugeschickt, um den aktuellen Stand der klinischen Symptomatik und damit indirekt das Überleben zu erfassen. Die drei Patienten mit in der klinischen Krankenakte gesicherten Diagnose eines Pineoblastoms (Trb-Kohorte) wurden von der Befragung ausgeschlossen. Der Fragebogen beinhaltete eine Familienanamnese sowie eine aktuelle Anamnese, um eine mögliche Entwicklung eines Pineoblastoms zu erfassen. Patienten wurden postalisch maximal zweimalig kontaktiert. Der Fragebogen ist im Anhang aufgeführt.

Der Goldstandard für die Diagnose Pineoblastom ist die in der klinischen Krankenakte aufgeführte Hauptdiagnose Pineoblastom. Der Goldstandard zum Ausschluss eines Pineoblastoms beruht auf den kumulativen Informationen aus den drei folgenden unterschiedlichen Informationsquellen ohne Hinweis auf ein Pineoblastom: Fragebogen, klinische Krankenakte sowie die Befragung des behandelnden Ophthalmologen. Klinische Krankenakten sind hierfür hinsichtlich des Zeitintervalls zwischen Erstdiagnose des Retinoblastoms und letzter klinischer Vorstellung des Patienten sowie etwaiger Therapien analysiert worden. Falls keine aktuellen Angaben zum klinischen Befund (mehr als drei Jahre seit letztem Eintrag) in der Akte vermerkt waren, wurde der behandelnde Arzt kontaktiert, um den

aktuellen klinischen Befund zu eruieren. Therapieverlauf sowie mögliche Todesfälle sind ebenfalls vermerkt worden.

3.4. Radiomorphologische Untersuchung der Glandula pinealis

Die Rb-Kohorte, welche 80 Patienten umfasst, hatte eine Gesamtzahl von 159 MRT Untersuchungen. Zwei unabhängige Radiologen mit sieben und zwölf Jahren Erfahrung in der Auswertung von neurokranialen MRT-Untersuchungen(cMRT) haben diese 159 cMRTs sowie die 80 cMRT-Untersuchungen der Kontrollgruppe hinsichtlich der radiomorphologischen Erscheinung der Glandula pinealis evaluiert. Beide Radiologen haben die Bildsequenzen individuell analysiert, jegliche unterschiedliche Einschätzungen sowie etwaige Unklarheiten (z.B. Glandula pinealis nicht klar erkennbar) wurden in einem 'Konsensustreffen' erörtert. Folgende radiomorphologischen Parameter wurden bewertet: die Größe der gesamten Drüse in drei Dimensionen (mm), der größte Durchmesser einer vorliegenden Pinealiszyste (falls vorhanden), Signalintensitäten der Drüse auf T1-gewichteten sowie T2-gewichteten Aufnahmen im Vergleich zur grauen Substanz, der Aspekt der Drüse(solide, partiell zystisch, zystisch) sowie die Signalintensität nach i.v. Kontrastmittelgabe (homogen gegenüber heterogen).

Ein dritter Radiologe (Neuroradiologe mit neun Jahren Erfahrung in der Evaluation von cMRTs) hat die 159 Kopf-MRT-Aufnahmen hinsichtlich der Diagnose Pineoblastom beurteilt (ohne Kenntnis der (Ausschluss-)Diagnose Pineoblastom). Beurteilt wurde sowohl das Vorhandensein oder die Abwesenheit eines Pineoblastoms, als auch Qualität und Eignung der jeweils vorhandenen Bildgebung zur Diagnostik eines Pineoblastoms. Aufgrund der Seltenheit des Pineoblastoms wurden dem dritten Radiologen vorab MRT-Aufnahmen aus der Literatur von

normalen sowie von pathologisch veränderten Zirbeldrüsen in unbestimmter Reihenfolge zusammen mit der jeweiligen Diagnose präsentiert (Teaching-Session). Daraufhin analysierte der dritte Radiologe die 159 MRT-Aufnahmen in Bezug auf die beiden folgenden Fragestellungen: 1. ob der vorliegende Befund auf ein Pineoblastom zutrifft und 2. ob die vorliegende Untersuchung geeignet ist, ein Pineoblastom zu diagnostizieren. Die Bewertung erfolgte anhand einer drei-Punkte-Likert-Skala (ja, unklar, nein).

3.5. Statistische Analyse

Mögliche Unterschiede in der Größe der Glandula pinealis (bzw. der Pinealiszysten) zwischen der Nicht-Trb-Gruppe und der Kontrollgruppe wurden mittels des Mann-Whitney-U-Tests untersucht. Um die Unterschiede in der Anzahl von Patienten mit einer Pinealiszyste zu prüfen, wurde der Chi²- Test verwendet. Zur Bestimmung der Größe der Glandula pinealis diente im Falle des Vorhandenseins mehrerer MRT-Untersuchungen jeweils die erste MRT-Bildgebung eines jeden Patienten, diese diente dann auch zur Ermittlung des individuellen Alters für die Kontrollgruppe. Jeder Patient erhielt folglich einen altersgleichen Kontrollpatienten. Unterschiede bezüglich der radiomorphologischen Parameter zwischen beiden Gruppen sind mit einer Kreuztabelle bestimmt worden.

Gemäß der verwendeten drei-Punkte-Likert-Skala (ja, unklar, nein) wurde auch eine 3x2 Tabelle verwendet, da eine 2x2 Tabelle die unklaren oder nicht evaluierbaren Befunde nicht berücksichtigt. Demzufolge entschieden wir uns für die Verwendung einer 3x2 Tabelle wie von Schütz et al³⁸ vorgeschlagen. Um eine Überschätzung der Sensitivität und Spezifität zu vermeiden, wurden unklare oder nicht evaluierbare Befunde entsprechend des Referenzstandards

als „falsch-positiv“ oder „falsch-negativ“ in eine 2x2 Tabelle überführt, wie von Schütz et al beschrieben.

Aufgrund der niedrigen Fallzahl von Trb Patienten (n=3) wurden keine statistischen Berechnungen hinsichtlich der Unterschiede in den radiomorphologischen Parametern zwischen dieser und der nicht-Trb-Kohorte (inklusive der Kontrollgruppe) durchgeführt.

Alle statistischen Berechnungen wurden mit dem Programm SPSS Version 11.5 durchgeführt.

4. Ergebnisse

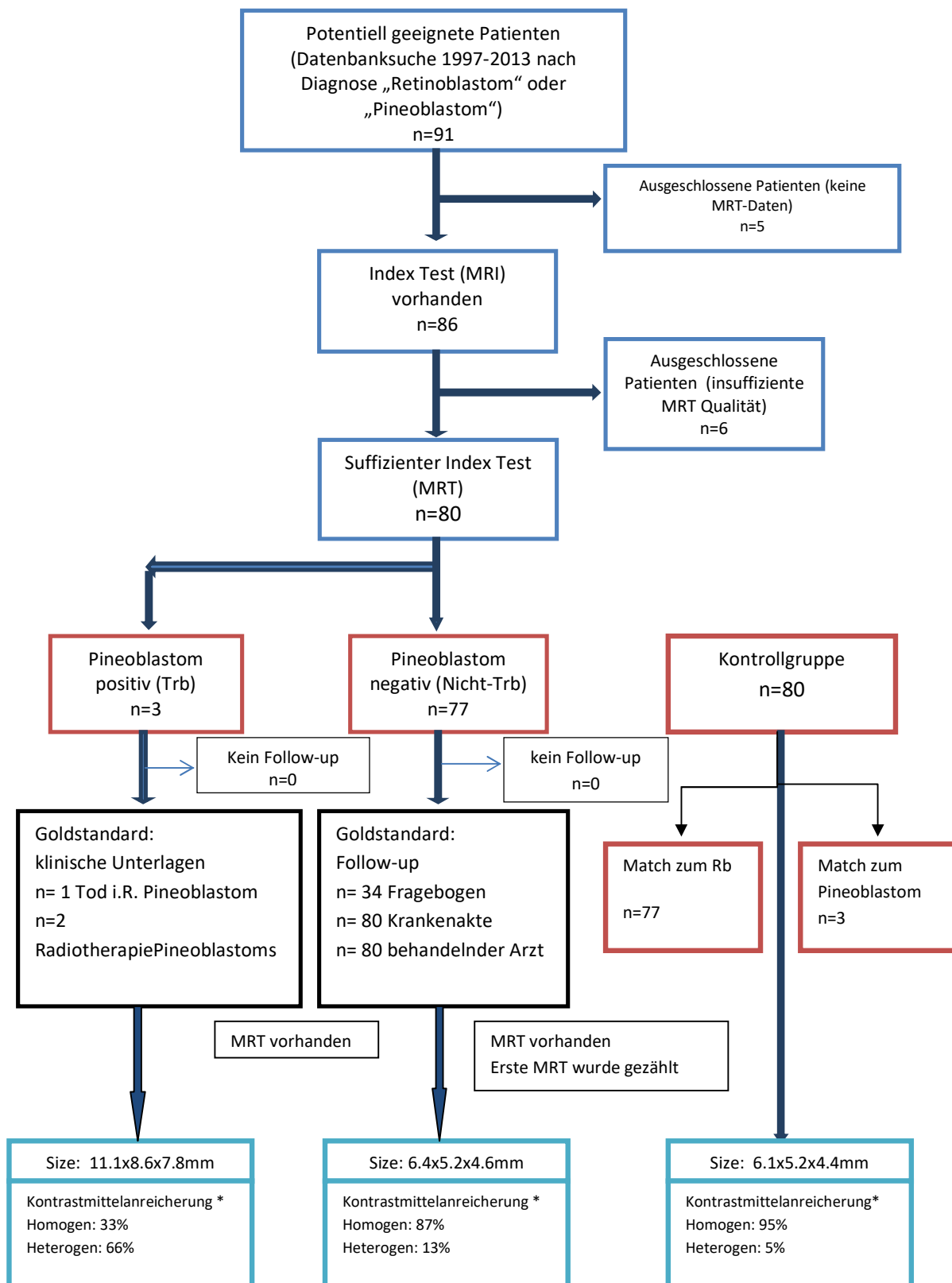
4.1. Patientenkollektiv

Zum Zeitpunkt der ersten MRT-Bildgebung hatte die Nicht-Trb-Kohorte von 77 Patienten (45 männlich, 32 weiblich) ein medianes Alter von 2.08 Jahren (Altersspektrum 14 Tage bis 28 Jahre). Das Verhältnis von bilateralem zu unilateralem Retinoblastom betrug 35 zu 42 Patienten. Bei keinem dieser Patienten wurde eine Radiatio der Glandula pinealis durchgeführt.

Die Trb-Kohorte bestand aus drei Patienten (1 männlich, 2 weiblich). Zum Zeitpunkt der ersten MRT-Bildgebung hatten diese ein medianes Alter von 1.3 Jahren (Altersspektrum 7 Monate bis 2 Jahre und 7 Monate). Die Patienten der Trb-Kohorte hatten alle ein bilaterales Retinoblastom. Kurz nach der Diagnose des Pineoblastoms verstarb ein Patient; die zwei anderen Patienten erhielten eine Radiatio und werden bis heute in der Nachsorge betreut.

Von den 77 Patienten der Nicht-Trb-Kohorte gab es für sechs Patienten keine Follow-up Daten, drei Patienten sind nachfolgend verstorben (im Rahmen der Bestrahlung des Retinoblastoms an einem sekundären fazialen Sarkom; an einem Lokalrezidiv an der Resektionsschnittfläche des Nervus Opticus oder an einer Hirnmetastase). Demzufolge hatten 68 Patienten eine Nachsorge mit einer medianen Follow-up Zeit von 55 Monaten (Zeitintervall 3 Monate bis 197 Monate).

Das mediane Alter der Kontroll-Kohorte für die Nicht-Trb Kohorte betrug 2.16 Jahre ($n = 77$: 47 männlich, 30 weiblich). Hieraus resultierte eine mittlere Altersdifferenz von 13 Tagen zwischen der Nicht-Trb-Kohorte mit der entsprechenden Kontroll-Kohorte.



*basiert auf der Anzahl von MRT Bildern mit 2 Radiologen

4.2. Radiomorphologische Parameter

Die mittlere Größe (Ausdehnung anteroposterior = ap, mediolateral = ml, craniocaudal = cc) der Glandula pinealis betrug bei der Trb-Gruppe 11.1 x 8.6 x 7.8 mm, wohingegen die Nicht-Trb-Gruppe eine mittlere Größe von 6.4 x 5.2 x 4.6 mm und die altersentsprechende Kontrollgruppe eine mittlere Größe von 6.1 x 5.2 x 4.4 mm aufwies (siehe Tabelle 1). Im Vergleich zwischen der Nicht-Trb- Gruppe mit der Kontrollgruppe zeigte sich statistisch kein signifikanter Unterschied ($p=.472$; $p=.900$; $p=.186$) hinsichtlich der Größe in der jeweiligen Ausdehnung. Vergleicht man Patienten, die nur bilateral und hereditär (bRb; $n=35$) betroffen sind mit der altersentsprechenden Kontrollgruppe, dann ergibt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=.616$; $p=.388$; $p=.213$). Von den drei Trb-Patienten, bei denen insgesamt sieben MRTs analysiert wurden, war eine Pinealiszyste auf fünf von sieben MRTs sichtbar (71%). In der Nicht-Trb-Kohorte mit 77 Patienten konnte eine Pinealiszyste auf 106 von 152 MRTs (70%) nachgewiesen werden. Der mittlere Durchmesser der größten Zyste unterschied sich nicht zwischen den Patienten der Nicht-Trb- Gruppe (2.7mm), Patienten mit bRb (2.9mm) und der Kontrollgruppe (2.2mm; 2.3mm) ($p=.178$; $p=.528$) (Tabelle 1).

Die Prävalenz von Pinealiszysten unterschied sich nicht signifikant zwischen der Nicht-Trb-Gruppe und der altersentsprechenden Kontrollgruppe. Allerdings kann ein Trend hinsichtlich eines Unterschieds zwischen den beiden Gruppen ab einer Zystengröße über 5mm beobachtet werden ($p=.071$) (Tabelle 1).

Die mittlere Größe der Pinealiszyste in der Trb-Gruppe betrug 5.2mm (Tabelle 1).

Die Signalintensität der Glandula pinealis nach Kontrastmittelgabe differiert zwischen der Trb- und der Nicht-Trb-Gruppe (Tabelle 2). Alle anderen radiomorphologischen Parameter

unterscheiden sich nicht markant zwischen der Trb-, der Nicht-Trb- und der Kontrollgruppe (Tabelle 2).

TABELLE 1¹. Ermittelte Größen (Mittelwert), Prävalenz der Zysten und p-Wert der Patienten mit Rb im Vergleich zur alterskorrelierten Kontrollgruppe sowie der Untergruppen (bilaterales Rb und unilaterales Rb)

Mittlere	Größe der Gl.pinealis			Pinealiszyste			
	ap (mm)	ml (mm)	cc (mm)	Zysten vorhanden	Zyste≥5mm vorhanden	Zystengröße (mm)	
Rb (n=77)	6.4	5.2	4.6	47 (61%)	9 (12%)	2.7	
Kontroll (n=77)	6.1	5.2	4.4	53 (69%)	3 (4%)	2.2	
p=	.472	.900	.186	.311	.071	.178	
bilat. Rb¹ (n=35)	5.9	5.2	4.5	18 (51%)	4 (11%)	2.9	
Kontroll (n=35)	5.7	4.9	4.1	23 (66%)	2 (6%)	2.3	
p=	.616	.388	.213	.225	.393	.528	
unilat. Rb (n=42)	6.7	5.3	4.7	29 (69%)	5 (12%)	2.6	
bilat. Rb (n=35)	5.9	5.2	4.5	18 (51%)	4 (11%)	2.9	
p=	.071	.904	.696	.114	.948	.856	
TRb (n=3)²	11.1	8.6	7.8	5 (71%)	4 (57%)	5.2	
Pt 1	MRT # 1	8.0	7.0	-	solide	nein	0
	MRT # 2	23.5	10.0	7.5	solide	nein	0
Pt 2	MRT # 1	9.0	8.0	7.5	zystisch	ja	5
	MRT # 2	9.0	7.5	7.5	zystisch	ja	5
	MRT # 3	7.5	6.5	5.0	zystisch	nein	4
Pt 3	MRT # 1	10.5	11.0	9.0	zystisch	ja	8
	MRT # 2	10.5	10.5	10.0	zystisch	ja	8

¹ Ein Patient mit unilateralem Rb, aber nachgewiesenem hereditärem Rb wurde in dieser Untergruppe aufgenommen.

² Die mittlere Ausmessung inkludiert alle vorhandenen MRT Bilder (n=7). Aufgrund der kleinen Fallzahl wurde von statistischen Tests abgesehen.

TABELLE 2 1. MRT- basierte morphologische Evaluation der Glandula pinealis bei Pineoblastom Patienten (Trb), bei Pineoblastom negativen Retinoblastom Patienten (Nicht-Trb) und in der alterskorrelierten Kontrollgruppe

	Trb-Kohorte		Nicht-Trb-Kohorte		Alterskorrelierte Kontrollgruppe	
Anzahl der MRT	7		152		80	
Anzahl der Patienten	3		77		80	
	Radiologe 1	Radiologe 2	Radiologe 1	Radiologe 2	Radiologe 1	Radiologe 2
T1 Signalintensität³						
Hypointens	3 (43%)	0 (0%)	19 (13%)	13 (9%)	7 (9%)	17 (21%)
Isointens	2 (29%)	5 (71%)	74 (49%)	102 (67%)	49 (61%)	56 (70%)
Hyperintens	0 (0%)	0 (0%)	5 (3%)	1 (1%)	2 (3%)	0 (0%)
T2 Signalintensität⁴						
Hypointens	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	9 (11%)
Isointens	3 (43%)	5 (71%)	87 (57%)	93 (61%)	79 (99%)	71 (89%)
Hyperintens	3 (43%)	1 (14%)	16 (11%)	26 (17%)	0 (0%)	0 (0%)
Begrenzung der Drüse						
Regulär	6 (86%)	6 (86%)	152 (100%)	152 (100%)	80 (100%)	80 (100%)
Irregulär	1 (14%)	1 (14%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Enhancementpattern						
Homogen	5 (71%)	3 (43%)	114 (75%)	139 (91%)	45 (56%)	42 (53%)
Heterogen	2 (28%)	4 (57%)	30 (20%)	9 (6%)	0 (0%)	3 (4%)
Beschaffenheit der Glandula pinealis⁵						
Solide	2 (29%)	2 (29%)	46 (30%)	46 (30%)	21 (26%)	26 (33%)
Partiell zystisch	3 (43%)	4 (57%)	85 (56%)	99 (65%)	46 (58%)	51 (64%)
Zystisch	2 (29%)	1 (14%)	21 (14%)	7 (5%)	13 (16%)	3 (4%)

³ Im Vergleich zu Basalganglien

⁴ Im Vergleich zu Basalganglien

⁵ 'Partiell zystisch' bedeutet, dass die Drüse aus weniger als 50% Zyste besteht, 'zystisch' bedeutet, dass die Drüse aus über 50% Zyste besteht

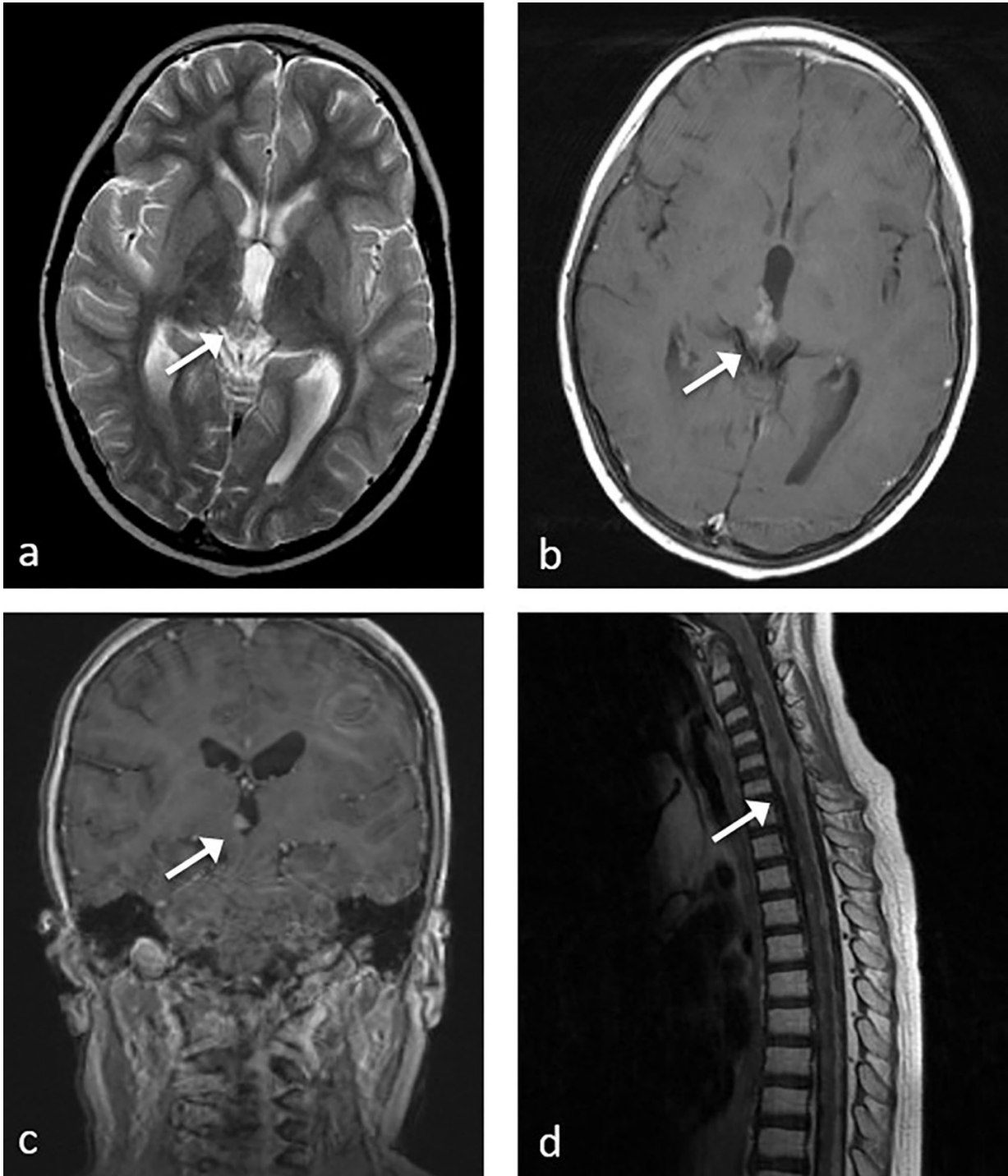


Abbildung 1¹ zeigt ein MRT der Glandula pinealis eines Trb-Patienten. a. T2-gewichtetes und b-c. kontrastmittelgestützte T1- gewichtete Aufnahmen zeigen eine vergrößerte Glandula pinealis i.R. eines Pineoblastoms (siehe Pfeil). d. Kontrastmittelgestütztes T1-gewichtetes Bild der Wirbelsäule mit leptomeningealer Metastasierung entlang des Rückenmarks (Pfeil). Der Patient verstarb i.R. des Pineoblastoms und der ausgedehnten Metastasierung.

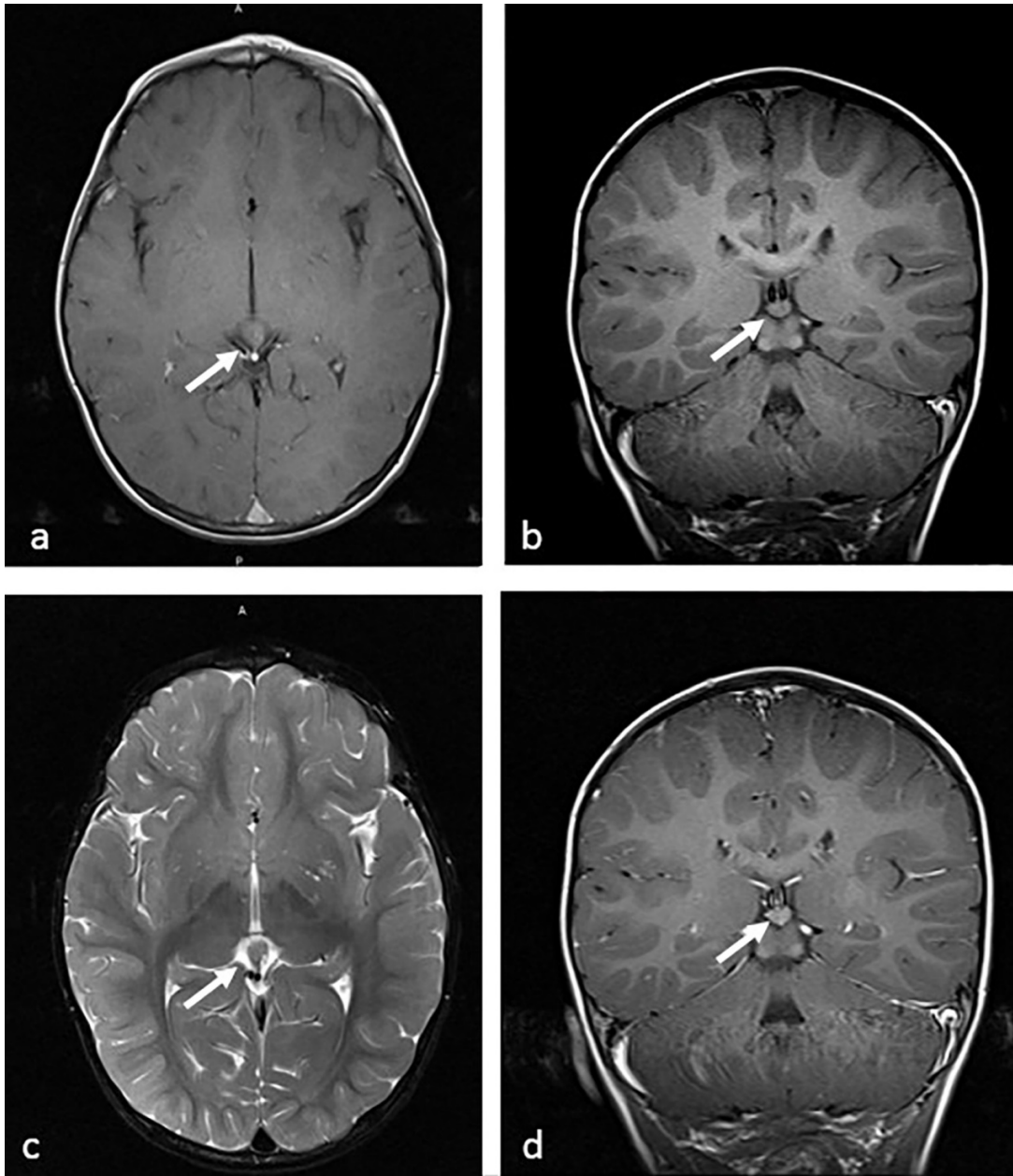


Abbildung 2¹ zeigt einen Nicht-Trb Patient mit bilateralem Retinoblastom. a-b. natives T1-gewichtetes, c. T2-gewichtetes und d. Kontrastmittelgestütztes T1-gewichtetes Bild eines Nicht-Trb Patienten mit einer eher soliden Glandula pinealis mit normaler Größe (Pfeil)

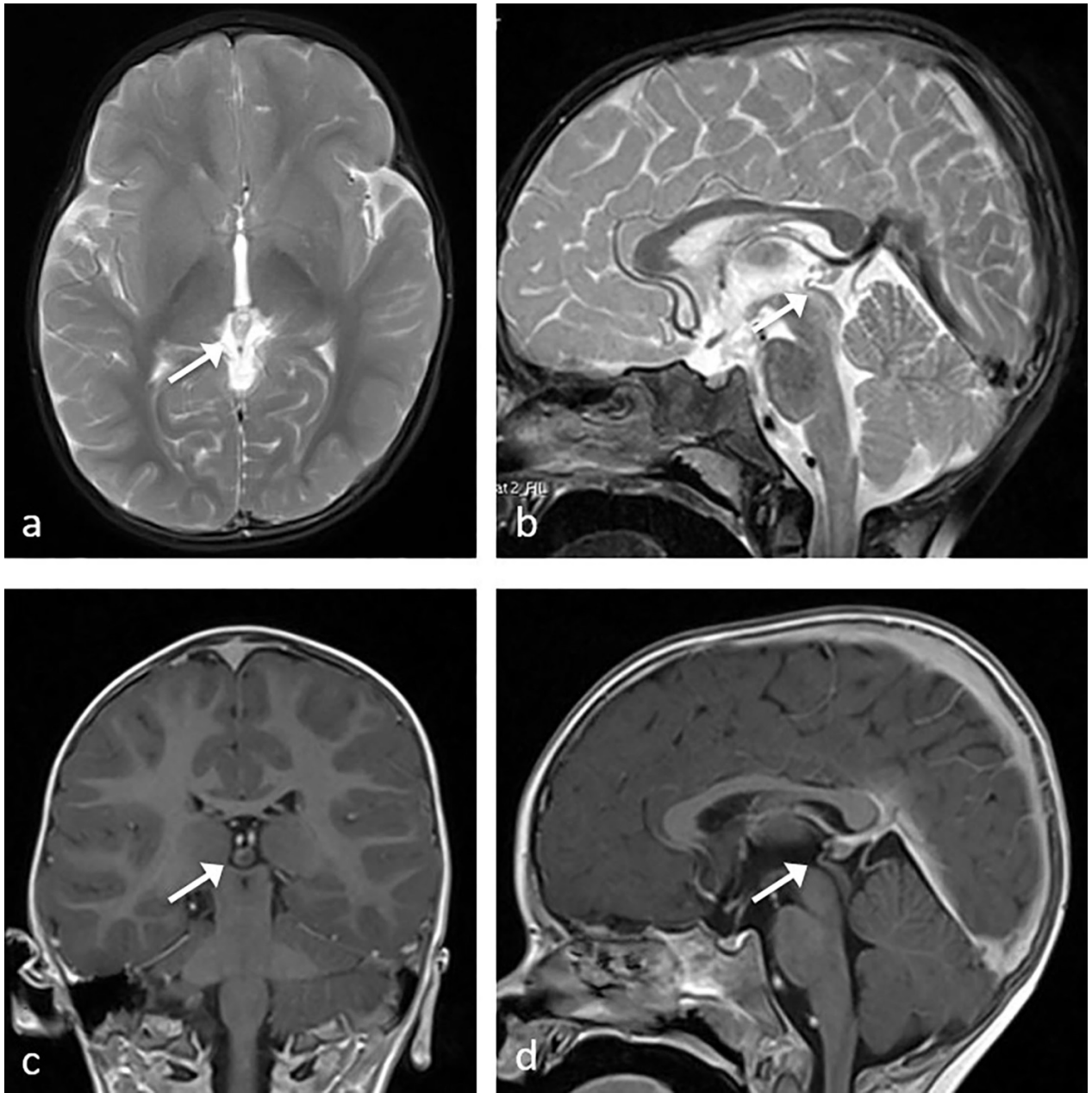


Abbildung 3¹ zeigt einen Nicht-Trb Patienten mit unilateralem Retinoblastom. a-b. T2-gewichtetes und c. natives sowie d. Kontrastmittel angereichertes T1-gewichtetes Bild von einem Nicht-Trb Patienten mit einer zystischen Glandula pinealis bei normaler Größe (Pfeil).

4.3. Diagnostische Genauigkeit

Der Neuroradiologe hatte auf Patientenebene eine Sensitivität von 100% (3 von 3), eine Spezifität von 94% (72 von 77) und auf MRT-Untersuchungsebene eine Sensitivität von 57% (4 von 7) sowie eine Spezifität von 91% (139 von 152).

5. Diskussion

Die frühe Diagnosestellung eines Pineoblastoms nimmt einen hohen Stellenwert ein, da die Prognose von kleineren Pineoblastomen besser ist als von größeren Pineoblastomen³⁹. In dieser Studie beträgt die mittlere Größe der Glandula pinealis in der Trb-Kohorte (und damit die Größe der Pineoblastome) 11.1 x 8.6 x 7.8 mm. Die mittlere Größe der Pinealiszysten beträgt bei den Trb Patienten 5.2 mm, was im Vergleich zur Nicht-Trb-Gruppe sowie zur Kontrollgruppe eindeutig größer ist¹. Dementsprechend scheint eine deutliche Zunahme der Größe ein sehr wichtiger Parameter für die Identifizierung eines malignen Prozesses der Glandula pinealis zu sein. Bei Vorhandensein eines Pineoblastoms mit zystischer Komponente findet zudem vermutlich eine Größenzunahme der Zyste im Rahmen des malignen Prozesses mit der gesamten Größenzunahme der Glandula pinealis statt.

Das Ergebnis unserer Studie zeigt keinen eindeutigen Unterschied in der radiomorphologischen Erscheinung der Glandula pinealis zwischen der Nicht-Trb-Gruppe mit der altersentsprechenden Kontrollgruppe. In der aktuellen Literatur wird die Inzidenz von Pinealiszysten und die zystische Degenerationen der Glandula pinealis in der Allgemeinbevölkerung kontrovers diskutiert. In Bezug auf die Häufigkeit von Pinealiszysten berichten einige Autoren über eine Inzidenz von 10-11% in der Routinebildgebung sowie über eine 20-40%ige Inzidenz in Autopsiestudien^{40,41}. In unserem Patientenkollektiv kann wesentlich häufiger Pinealiszysten nachgewiesen werden, wobei wir auch kleine Zysten von 1mm Durchmesser in der Studie diagnostiziert haben, was in Autopsiestudien möglicherweise nur erschwert möglich ist und somit der Unterschied am besten erklärt werden kann. So zeigte sich im MRT eine Prävalenz von Zysten von 69% in der Kontrollgruppe und 61% in der Nicht-Trb-Gruppe. 4% der der Patienten aus der Kontrollgruppe zeigten eine Zyste mit einer

Größe ≥ 5 mm. Al-Holou et al.⁴² identifizierte hingegen in der pädiatrischen Population Pinealiszysten von ≥ 5 mm Größe zu 2%. Allerdings wurde die Schichtdicke der MRT Bildsequenzen in dieser Studie nicht dokumentiert⁴². Die erhöhte Anzahl von Pinealiszysten könnte in unserer Studie am ehesten aufgrund einer besseren räumlichen Auflösung der MRT-Bildgebung bedingt sein.

In unserer Studienpopulation können Pinealiszysten ≥ 5 mm häufiger in der Nicht-Trb-Gruppe als in der alterskorrelierten Kontrollgruppe nachgewiesen werden, der Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant (9 vs. 3 Patienten, $p=0.71$). Auch Ruiz et al⁴³ dokumentiert eine höhere Anzahl von Pinealiszysten im Vergleich zwischen Rb Patienten mit der Allgemeinbevölkerung (17/206 Patienten). In der Studie von Popovic et al. zeigen 5.3% der Patienten mit bilateralem Rb eine Pinealiszyste, wohingegen unilateral betroffene Rb Patienten keine Zysten aufweisen³⁰. Rodjan et al. Berichten von einer gesamten Inzidenz von 5.4% in einer Rb Studienpopulation (168 Patienten), wovon sieben Patienten der nicht-hereditären Gruppe und zwei Patienten der hereditären Gruppe angehören. Bezüglich des Vergleiches zwischen der Pinealiszyste und der Größe der Glandula pinealis zeigt unsere Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen der unilateralen Rb und der bilateralen Rb Gruppe.

Die Entstehung der Pinealiszyste ist bislang unbekannt. Zur Entwicklung von Pinealiszysten bei Rb Patienten wurden bisher 2 Hypothesen postuliert: 1. Sowohl die Glandula pinealis als auch Retinazellen finden ihren Ursprung im Neuroektoderm und besitzen Photorezeptoranteile, welche u.a. mit dem sogenannten parietalen Auge von niederen Tieren assoziiert werden³⁰. 2. Eine spontane Rückbildung findet nicht selten in Retinoblastomen statt, sodass Pinealiszysten als eine Form einer

Spontanregression von Pineoblastomen angesehen werden können³⁰. Nach derzeitigem Kenntnisstand der Literatur tritt die Pinealiszyste in der normalen Bevölkerung gehäuft auf und hat keinen Krankheitswert. In postmortalen Studien sind bis zu 25-40% der Individuen altersunabhängig betroffen^{2,37}. Die Inzidenz von pinealen Verkalkungen variiert zwischen den ethnischen Gruppen⁴⁴. In aktueller Literatur beschrieben liegt diese bei 2-8% in der Allgemeinbevölkerung^{42,45} vor; bei Kindern unter einem Jahr bei 0,5% und bei Kinder unter 5 Jahren bei 1,6%. Bei 5% der Rb-Patienten konnten einer Studie entsprechend Pinealiszysten identifiziert werden³⁰. Die Inzidenz bei Weißen ist in einer Studie sogar bis zu 195% höher als bei afrikanisch-amerikanischen Populationen⁴⁶. Eine Pinealiszyste präsentiert sich radiologisch mit einer vergrößerten Drüse mit einem hypointensen Zentrum in T1- gewichteten Aufnahmen, homogen hyperintens auf T2- gewichteten Aufnahmen und einem zarten Rand von weniger als 2 mm mit diskreter Signalsteigerung nach Injektion von Gadolinium-basiertem Kontrastmittel³⁰. Kalkablagerungen lokalisieren sich meistens im Drüsenzentrum, periphere Herdmanifestationen sind eher selten⁴⁷. Ein Zusammenhang von Pinealiszysten und dem Pineoblastom wurde von Popovic et al. vermutet³⁰. Sie postulieren, dass das Vorhandensein einer Pinealiszyste als eine benigne Form des Pineoblastoms anzusehen sei und dass eine zystische Veränderung stark mit dem hereditären bilateralen Rb korreliert³⁰. Aber auch in diesem Punkt sind sich viele Autoren nicht einig und einige sagen, dass keine Korrelation zwischen der Zyste und dem hereditären Rb bestünde³⁷.

Die potenziell höhere Inzidenz von Pinealiszysten bei Rb Patienten ist klinisch irrelevant, da eine benigne zystische Degeneration nicht mit irgendeiner Erkrankung oder mit dem Tod assoziiert zu sein scheint. Unterstützend sind unsere Daten der Rb-Patienten, welche sehr häufig zystische Veränderungen der Pinealis zeigen. Wenn ein unentdecktes, sich in den Anfangsstadien befindendes

Pineoblastom im Rahmen der Grunderkrankung Retinoblastom mit Chemotherapie behandelt wird, kann sowohl eine Hemmung des exzessiven Wachstums als auch eine Inversion eintreten⁴⁸. Rb-Patienten, die metachron zum Retinoblastom das Pineoblastom entwickeln, können entsprechend durch eine Strahlen- oder Chemotherapie profitieren^{30,39,43}. Somit müssen Fälle vermutet werden, wo die Diagnosestellung Trb noch nicht erfolgt ist und der Tumor sich durch die Rb Therapie verkleinert oder sogar involutiert. Wie ebenfalls bei Shields et al.⁴⁸ gezeigt, kann eine Chemotherapie das Risiko eines Pineoblastoms vermindern und auch das Auftreten des Trb verzögern^{48,49}. Popovic et al.³⁰ berichten im Zusammenhang mit der Einführung von Chemotherapie über eine verminderte Inzidenz des Pineoblastoms. Diese steht im Verdacht in die Entwicklung eines PNET zu interferieren. Hingegen vermuten andere Autoren, dass eine Vermeidung von Radiotherapie bei Rb Patienten die Entwicklung eines PNET verringert⁵⁰.

Eine klare Größenzunahme des Corpus pineale kann folglich als eine maligne Veränderung betrachtet werden. Auch wenn zystische Drüsen mit einem Größenwachstum einhergehen, nehmen diese nicht solche Maßstäbe an wie bei einer malignen Entartung. Ein Größenzuwachs der Glandula pinealis kann bis zu einem bestimmten Grad physiologisch sein. Ein exzessives Wachstumsverhalten allerdings gilt entsprechend als ein malignes Zeichen. Eine intakte Zirbeldrüse kann in ihrem Wachstum stagnieren, durch Flüssigkeitseinlagerungen bei einem Vorliegen einer zystischen Degeneration zunehmen oder sogar durch Involution abnehmen. Diesbezüglich postuliert Klein et al.⁵⁰ drei Thesen, welche die Größenzunahme der Pinealiszyste erklären: 1. Die Vergrößerung kann auf einer Koaleszenz verschiedener kleinerer Zysten entstehen. 2. Das Einbluten in eine Zyste kann deren Volumen vergrößern. 3. Durch hormonelle Veränderung wie bei einer Schwangerschaft oder Menstruation kann die Zyste an Größe zunehmen⁵⁰.

Die Kontrastmittelanreicherung der Glandula pinealis bei Patienten mit Pineoblastom ist in unserer Studie häufig heterogen (2 bzw. 4 von 7 MRT Aufnahmen – siehe auch Tabelle 2). Diese heterogene Textur des Pineoblastoms resultiert vermutlich aus einer Inkonsistenz der entarteten Drüse. Das Pineoblastom dominiert histologisch mit dicht bepackten, zytoplasma-armen Zellen⁹. Wie in der Literatur beschrieben sind zudem Homer-Wright-Rosetten, Nekrosen, Einblutungen und eine hohe Mitoserate charakteristisch^{9,50}. Die Glandula pinealis entwickelt in diesem Stadium unterschiedliche Entitäten wie Kalkherde, Zysten sowie Nekrosen⁹. Die äußere Membran ist dementsprechend nicht glatt wie bei einer benignen Zyste, sondern kann wie bei Rodjan et al³⁷ beschrieben eine unregelmäßige Dicke mit soliden Anteilen annehmen. Folglich bestünde diesbezüglich eine inhomogene Kontrastmittelanreicherung. Trotz der Malignität des Pineoblastoms kann auf nahezu allen MRT-Aufnahmen eine klare Begrenzung der Drüse festgestellt werden. Vermutlich begründet sich dies in der Lokalisation der Glandula pinealis. Der Tumor wächst anatomisch aufgrund des Bezugs zum Ventrikelsystem ohne starke räumliche Einschränkung. Physiologisch wird die gesamte Zirbeldrüse von einer Bindegewebskapsel umschlossen. Möglicherweise resultiert auch darin die hohe Anzahl von klar begrenzter Zirbeldrüse sowohl mit benigner als auch in frühen Stadien maligner Entitäten. Das Pineoblastom neigt primär bei Metastasenbildung zu leptomeningealer Aussaat⁹. Die übrigen untersuchten radiomorphologischen Parameter erweisen sich für die Erkennung des Pineoblastoms als nicht zielführend.

Viele Autoren haben die diagnostische Herausforderung bei der Differenzierung einer benignen Pinealiszyste von einem Pineoblastom in subklinischem Stadium hervorgehoben⁵¹⁻⁵³. Unserer Studie zufolge scheinen die Größe der Glandula pinealis und der Pinealiszyste die wichtigsten

Kriterien zur Differenzierung zwischen einem Pineoblastom und einer benignen Glandula pinealis darzustellen. Dennoch kann im diagnostischen Teil der vorliegenden Studie eine sichere Diagnosestellung aller Pineoblastome trotz eines erfahrenen Neuroradiologen nicht erreicht werden. Zusätzlich haben alle anderen morphologischen MRT-basierten Kriterien, welche in dieser Studie untersucht wurden, keine ausreichend gute Identifizierung eines Pineoblastoms. Diese Tatsache verstärkt nochmals die Notwendigkeit für Follow-up Richtlinien für Hochrisikopatienten mit einer verdächtigen Glandula pinealis.

Eine Limitation dieser Studie besteht in der heterogenen MRT-Bildqualität, da einige ältere Aufnahmen nicht digital vorliegen. Dementsprechend konnte die manuelle Ausmessung und Bildanalyse nicht in derjenigen Präzision gemacht werden, wie es mit digitalen MRT-Aufnahmen möglich gewesen wäre. Aufgrund des durch die Seltenheit der Erkrankung bedingten langen Zeitintervalls der Studie von 17 Jahren und entsprechend unterschiedlicher MRT-Scanner mit variabler Sequenztechnologie bestand kein einheitliches MRT Sequenzen-Protokoll. Angesichts der sehr niedrigen Inzidenz des Pineoblastoms umfasst unsere Studie nur eine Trb-Kohorte von drei Patienten. Eine statistische Analyse ist aufgrund dieser kleinen Patientenfallzahl nicht möglich. Zuletzt waren Follow-up Daten von sechs Patienten nicht verfügbar (und drei Patienten verstarben aufgrund anderer Gründe als das Trb), sodass ein PNET in dieser Gruppe nicht vollkommen ausgeschlossen werden kann.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Nicht-Trb-Patienten bezüglich der Größe der Glandula pinealis und der Pinealiszysten keinen signifikanten Unterschied zu den alterskorrelierten

Kontrollpatienten zeigen. Diese Daten können als Größenreferenz für die normale Glandula pinealis und der Pinealiszysten bei Patienten mit Retinoblastom und Verdacht auf ein Pineoblastom verwendet werden. Zur Erkennung eines Pineoblastoms scheint die Größe der Glandula pinealis die wichtigste Bedeutung zuzukommen, ein weiteres wichtiges Kriterium ist die Heterogenität der Drüse als mögliches Kriterium für ein Pineoblastom.

6. Literatur

1. Pham, T. T. H., Siebert, E., Asbach, P., Willerding, G. & Erb-Eigner, K. Magnetic resonance imaging based morphologic evaluation of the pineal gland for suspected pineoblastoma in retinoblastoma patients and age-matched controls. *J. Neurol. Sci.* **359**, 185–192 (2015).
2. Hasegawa, A., Ohtsubo, K. & Mori, W. Pineal gland in old age; quantitative and qualitative morphological study of 168 human autopsy cases. *Brain Res.* **409**, 343–349 (1987).
3. Touitou, Y., Arendt, J. & Pévet, P. *Melatonin and the pineal gland, from basic science to clinical application: proceedings of the International Symposium on Melatonin and the Pineal Gland: From Basic Science to Clinical Application, Paris, 6-9 September 1992.* (Excerpta Medica, 1993).
4. Axelrod, J. The pineal gland. *Endeavour* **29**, 144–148 (1970).
5. Moore, K. L. & Persaud, T. V. N. *Embryologie: Entwicklungsstadien, Frühentwicklung, Organogenese, Klinik.* (Elsevier, Urban & Fischer Verlag, 2007).
6. Berblinger, W. in *Drüsen mit Innerer Sekretion* (eds. Berblinger, W. et al.) 681–759 (Springer Berlin Heidelberg, 1926). at <http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-47987-8_3>
7. Bader, J. L. et al. Trilateral retinoblastoma. *Lancet* **2**, 582–583 (1980).
8. Tapp, E. & Huxley, M. The histological appearance of the human pineal gland from puberty to old age. *J. Pathol.* **108**, 137–144 (1972).
9. Paulus, W. & Schröder, M. J. *Pathologie: Neuropathologie.* (Springer-Verlag, 2011).
10. de Graaf, P. et al. Guidelines for imaging retinoblastoma: imaging principles and MRI standardization. *Pediatr. Radiol.* **42**, 2–14 (2012).
11. Junqueira, L. C. & Carneiro, J. *Basic histology text and atlas.* (London: McGraw Hill, 2005, 2005). at <<http://pgim.srilankahealthrepository.org/handle/123456789/7199>>

12. Kappers, J. A. *The Pineal Gland of Vertebrates Including Man*. (Elsevier, 2011).
13. Simonneaux, V. & Ribelayga, C. Generation of the Melatonin Endocrine Message in Mammals: A Review of the Complex Regulation of Melatonin Synthesis by Norepinephrine, Peptides, and Other Pineal Transmitters. *Pharmacol. Rev.***55**, 325–395 (2003).
14. Pearce, J. M. S. Heubner's Artery. *Eur. Neurol.***54**, 112–114 (2005).
15. Brooks, W. K., Harrison, R. G., Zoologists, A. S. of & Biology, W. I. of A. and. *The Journal of experimental zoology*.v. **23 (1917)**, (Wiley-Liss [etc.], 1917).
16. Schüller, A. in *Innere Sekretion und Nervensystem* 337–347 (Springer Berlin Heidelberg, 1913). at http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-662-34543-6_7
17. KITAY, J. I. & ALTSCHULE, M. D. The pineal gland. A review of the physiologic literature. xiv+280 pp. (1954).
18. Schmid, H. A., Requintina, P. J., Oxenkrug, G. F. & Sturner, W. Calcium, calcification, and melatonin biosynthesis in the human pineal gland: a postmortem study into age-related factors. *J. Pineal Res.***16**, 178–183 (1994).
19. Skarupinski, P. & Jakobs, S. Stoffe wie Melatonin im rechtlichen Grenzbereich zwischen Arzneimittel, Medizinprodukt und Lebensmittel im Rahmen der Bewertung von gesundheitsbezogenen Angaben durch die EFSA. *Aktuelle Ernährungsmedizin***39**, 312–319 (2014).
20. Knudson, A. G. Mutation and Cancer: Statistical Study of Retinoblastoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.***68**, 820–823 (1971).
21. Miller, J. W. *et al.* Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is temporally and spatially correlated with ocular angiogenesis in a primate model. *Am. J. Pathol.***145**, 574–584 (1994).
22. Abramson, D. H. & Scheffler, A. C. Update on retinoblastoma. *Retina Phila. Pa***24**, 828–848 (2004).
23. Jakobiec, F. A., Tso, M. O., Zimmerman, L. E. & Danis, P. Retinoblastoma and intracranial malignancy. *Cancer***39**, 2048–2058 (1977).

24. Rodjan, F. *et al.* Trilateral retinoblastoma: neuroimaging characteristics and value of routine brain screening on admission. *J. Neurooncol.* **109**, 535–544 (2012).
25. Bader, J. L. *et al.* Bilateral retinoblastoma with ectopic intracranial retinoblastoma: trilateral retinoblastoma. *Cancer Genet. Cytogenet.* **5**, 203–213 (1982).
26. de Jong, M. C. *et al.* Trilateral retinoblastoma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* (2014). doi:10.1016/S1470-2045(14)70336-5
27. Kingston, J. E., Plowman, P. N. & Hungerford, J. L. Ectopic intracranial retinoblastoma in childhood. *Br. J. Ophthalmol.* **69**, 742–748 (1985).
28. D’Elia, G. *et al.* Two novel cases of trilateral retinoblastoma: genetics and review of the literature. *Cancer Genet.* **206**, 398–401 (2013).
29. Ganti, S. R. *et al.* CT of pineal region tumors. *AJR Am. J. Roentgenol.* **146**, 451–458 (1986).
30. Beck Popovic, M., Balmer, A., Maeder, P., Braganca, T. & Munier, F. L. Benign pineal cysts in children with bilateral retinoblastoma: a new variant of trilateral retinoblastoma? *Pediatr. Blood Cancer* **46**, 755–761 (2006).
31. Kivelä, T. Trilateral retinoblastoma: a meta-analysis of hereditary retinoblastoma associated with primary ectopic intracranial retinoblastoma. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **17**, 1829–1837 (1999).
32. Bagley, L. J. *et al.* Imaging in the trilateral retinoblastoma syndrome. *Neuroradiology* **38**, 166–170 (1996).
33. Nelson, S. C. *et al.* Successful therapy for trilateral retinoblastoma. *Am. J. Ophthalmol.* **114**, 23–29 (1992).
34. De Potter, P., Shields, C. L. & Shields, J. A. Clinical variations of trilateral retinoblastoma: a report of 13 cases. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus* **31**, 26–31 (1994).

35. Finelli, D. A., Shurin, S. B. & Bardenstein, D. S. Trilateral retinoblastoma: two variations. *AJNR Am. J. Neuroradiol.***16**, 166–170 (1995).
36. Provenzale, J. M., Gururangan, S. & Klintworth, G. Trilateral retinoblastoma: clinical and radiologic progression. *AJR Am. J. Roentgenol.***183**, 505–511 (2004).
37. Rodjan, F. *et al.* Brain abnormalities on MR imaging in patients with retinoblastoma. *AJNR Am. J. Neuroradiol.***31**, 1385–1389 (2010).
38. Schuetz, G. M., Schlattmann, P. & Dewey, M. Use of 3x2 tables with an intention to diagnose approach to assess clinical performance of diagnostic tests: meta-analytical evaluation of coronary CT angiography studies. *BMJ***345**, e6717 (2012).
39. de Jong, M. C. *et al.* Trilateral retinoblastoma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.***15**, 1157–1167 (2014).
40. Osborn, A. G. & Preece, M. T. Intracranial cysts: radiologic-pathologic correlation and imaging approach. *Radiology***239**, 650–664 (2006).
41. Lacroix-Boudhrioua, V. *et al.* Pineal cysts in children. *Insights Imaging***2**, 671–678 (2011).
42. Al-Holou, W. N., Garton, H. J. L., Muraszko, K. M., Ibrahim, M. & Maher, C. O. Prevalence of pineal cysts in children and young adults. Clinical article. *J. Neurosurg. Pediatr.***4**, 230–236 (2009).
43. Ruiz Del Río, N., Abelairas Gómez, J. M., Alonso García de la Rosa, F. J., Peralta Calvo, J. M. & de Las Heras Martín, A. [Trilateral retinoblastoma. Correlation between the genetic anomalies of the RB1 gene and the presence of pineal gland cysts]. *Arch. Soc. Esp. Oftalmol.***89**, 4–9 (2014).
44. Berhouma, M. *et al.* Update on the management of pineal cysts: Case series and a review of the literature. *Neurochirurgie.* (2014). doi:10.1016/j.neuchi.2013.08.010
45. Mamourian, A. C. & Yarnell, T. Enhancement of pineal cysts on MR images. *AJNR Am. J. Neuroradiol.***12**, 773–774 (1991).

46. Gur, R. E. *et al.* Incidental findings in youths volunteering for brain MRI research. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* **34**, 2021–2025 (2013).
47. Jänisch, W. & Flegel, H. G. [Craniopharyngioma in a fetus]. *Zentralblatt Für Allg. Pathol. U Pathol. Anat.* **135**, 65–69 (1989).
48. Shields, C. L., Meadows, A. T., Shields, J. A., Carvalho, C. & Smith, A. F. Chemoreduction for retinoblastoma may prevent intracranial neuroblastic malignancy (trilateral retinoblastoma). *Arch. Ophthalmol. Chic. Ill 1960* **119**, 1269–1272 (2001).
49. Shields, C. L., Shields, J. A. & Meadows, A. T. Chemoreduction for retinoblastoma may prevent trilateral retinoblastoma. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **18**, 236–237 (2000).
50. Klein, P. & Rubinstein, L. J. Benign symptomatic glial cysts of the pineal gland: a report of seven cases and review of the literature. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **52**, 991–995 (1989).
51. de Jong, M. C. *et al.* From a Suspicious Cystic Pineal Gland to Pineoblastoma in a Patient with Familial Unilateral Retinoblastoma. *Ophthalmic Genet.* 1–3 (2015). doi:10.3109/13816810.2014.929717
52. Pastel, D. A., Mamourian, A. C. & Duhaime, A.-C. Internal structure in pineal cysts on high-resolution magnetic resonance imaging: not a sign of malignancy. *J. Neurosurg. Pediatr.* **4**, 81–84 (2009).
53. De Ioris, M. A. *et al.* Baseline central nervous system magnetic resonance imaging in early detection of trilateral retinoblastoma: pitfalls in the diagnosis of pineal gland lesions. *Anticancer Res.* **34**, 7449–7454 (2014).

7. Anhang:

Fragebogen

Sehr geehrte Eltern und Patienten,

bei Ihnen / Ihrem Kind wurde in der Charité ein Retinoblastom behandelt. In seltenen Fällen ist das Retinoblastom mit einer Erkrankung der Zirbeldrüse (einer Drüse im Gehirn) vergesellschaftet. **Im Rahmen Ihrer Behandlung an der Charité wurde dies bereits untersucht und ggf. ausgeschlossen.** Im Rahmen einer Studie untersuchen wir nun, wie die Zirbeldrüse bei am Retinoblastom Erkrankten beschaffen ist (z.B. Größe). Diese Studie ist insofern sehr wichtig, um möglicherweise früher und genauer Auffälligkeiten der Zirbeldrüse erkennen und entsprechend früher behandeln zu können.

Durchschnittlich erkranken 60 Kinder unter 5 Jahren jährlich in Deutschland an einem Retinoblastom. Allerdings erkranken grob geschätzt 3-5% aller Retinoblastom-Kinder auch an einer bösartigen Erkrankung der Zirbeldrüse, dem **Pineoblastom** (auch trilaterales Retinoblastom genannt). Im direkten Fokus dieser Studie analysieren wir genauer die Beschaffenheit der Zirbeldrüse, um eine gesunde Zirbeldrüse von einer krankhaft veränderten Zirbeldrüse besser unterscheiden zu können.

Folglich sind wir sehr auf Ihre Mithilfe angewiesen, um Veränderungen der Zirbeldrüse besser aufzufinden und um sensitiver auf diese Erkrankung des Auges und des Gehirns einzugehen. In dieser Studie analysieren wir nochmals die bereits vorhandenen Magnetresonanztomografie (MRT) Aufnahmen von Ihnen / Ihrem Kind unter noch genauerem Blick auf die Zirbeldrüse – neue MRT Aufnahmen sind **nicht** erforderlich. **Zudem möchten wir diese MRT-Bildbefunde mit dem aktuellen Befinden Ihres Kindes/von Ihnen abgleichen.** Das Ziel ist es mit dieser Studie ein besseres Beurteilungssystem der Zirbeldrüse zu entwickeln, damit am Pineoblastom erkrankte Säuglinge und Kinder früher erkannt und therapiert werden können.

Die Teilnahme an dieser Studie ist auf freiwilliger Basis, Sie müssten uns lediglich den beiliegenden Fragebogen ausfüllen und zurücksenden (per email, Fax oder postalisch). Der Fragebogen wurde von der Ethikkommission der Charité genehmigt. Die Zusendung des Fragebogens wurde vom Berliner Datenschutzbeauftragten genehmigt. Bei Interesse und Fragen können Sie sich jederzeit unter der Rufnummer 030 8445 3041 an uns wenden. Ein spezialisierter Facharzt wird dann Ihre Fragen beantworten. Für Ihre Mitarbeit und Hilfe möchten wir uns im Voraus bedanken.

Prof. Dr. med. Bernd Hamm

PD Dr. med. Patrick Asbach

Dr. med. Katharina Erb-Eigner

Bitte schicken Sie uns folgenden Fragebogen entweder per Email (patrick.asbach@charite.de), per Fax (030 450 7 527 953) oder per Post an folgende Adresse:

Charité Campus Benjamin Franklin
Klinik für Radiologie
Professor Dr. Bernd Hamm
Hindenburgdamm 30
12203 Berlin

FRAGEBOGEN

Allgemeine Daten des Patienten

Name: Vorname:

Geburtsdatum:

Fragen zur damaligen Diagnostik und zur Familie

1. Wann bzw. in welchem Alter wurde Ihr Kind/sind Sie mit Retinoblastom diagnostiziert worden?

.....

2. Sind beide Augen betroffen oder nur ein Auge? Falls ein Auge betroffen ist, bitte geben Sie an welches.

.....

3. Ist neben dem Retinoblastom auch eine Erkrankung der Zirbeldrüse behandelt worden?

.....

4. Ist oder war in Ihrer Familie noch jemand am Retinoblastom erkrankt? Wenn ja, wer?

.....

Fragen zum momentanen Zustand

5. Gibt es momentan Einschränkungen für Sie/Ihr Kind im Alltag?

keine selten oft immer

6. Hatten Sie/ Hatte Ihr Kind in den letzten 3 Monaten einen oder mehrere Fälle von diesen Symptomen, falls zutreffend bitte ankreuzen:

- Veränderte Empfindlichkeit einer Körperseite
- Morgendliche Kopfschmerzen oder Kopfschmerzen, die nach dem Erbrechen verschwinden
- Übelkeit und Erbrechen
- Krampfanfälle

- Veränderte Aktivität
- Ungewöhnliche Müdigkeit
- Änderung der persönlichen Eigenschaften oder des Verhaltens
- Gewichtsveränderung
- Hörverminderung
- Sehstörung auch Doppelbilder
- Gangstörung
- Gedächtnisstörung

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

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Thi Thai Hien Pham, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: **MRT-basierte morphologische Untersuchung der Glandulapinealis zur Detektion des Pineoblastoms bei Patienten mit Retinoblastom** 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) 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

Thi Thai Hien Pham hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Pham, T. T. H., Siebert, E., Asbach, P., Willerding, G., Erb-Eigner, K. Magnetic resonance imaging based morphologic evaluation of the pineal gland for suspected pineoblastoma in retinoblastoma patients and age-matched controls. *Journal of the Neurological Sciences* 2015;**359**, 185–192

Beitrag im Einzelnen:

Mitentwicklung Studienkonzept, Miterstellung Ethikantrag, Registrierung clinicalTrials.gov, Identifikation der Studienpatienten, Begleitung der qualitativen und quantitativen Auswertungen, Erstellung der Datenbank, Analyse und Interpretation der Ergebnisse, Verfassen des Manuskripts, Mitbegleitung des Review-Prozesses, Freigabe der finalen Manuskriptversion.

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

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Danksagung

Für diese Arbeit möchte ich mich herzlich bei Herrn PD Dr. Patrick Asbach sowie bei Frau Dr. Katharina Erb-Eigner für die geduldige und immer motivierte Betreuung bedanken. Ohne deren zeitintensive, freundliche und immense Hilfe wäre diese Arbeit nur schwer umzusetzen gewesen.

Zusätzlich möchte ich mich bei Herrn Dr. Siebert sowie Herrn Dr. Willerding dafür bedanken, dass sie sich stets die Zeit genommen haben, bei der Datenauswertung mitzuhelfen und jegliche Fragen zügig beantwortet haben.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie und Freunden bedanken, die mich in jeglicher Phase verständnisvoll unterstützt und motiviert haben.