

Aus dem
Charité Centrum für Diagnostische und interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin
Institut für Radiologie und Kinderradiologie
Direktor: Prof. Dr. med. Bernd Hamm

Habilitationsschrift

Magnetresonanztomographie

des Auges und der Orbita:

Optimierung der Akquisition und diagnostischer Einsatz der multiparametrischen Bildgebung

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Radiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Dr. med. univ. Katharina Erb-Eigner
geboren in Wien

Eingereicht: März 2016
Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries
1. Gutachter/-in: Prof. Dr. med. Norbert Hosten, Greifswald
2. Gutachter/-in: Prof. Dr. med. Gerhard Adam, Hamburg

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	4
1. Einleitung und Fragestellung	5
1.1 MR-Bildgebung des Auges: Befundspektrum.....	6
1.2 MR-Bildgebung der Orbita: Befundspektrum.....	7
1.3 Technische Aspekte und Bildqualität	10
1.4 Klinischer Nutzen innovativer Sequenzen	11
1.5 Das 'parietale Auge': Die Glandula pinealis	12
1.6 Zielstellung der Arbeit.....	13
2. Eigene Arbeiten	15
2.1 Technische Aspekte und Chancen.....	15
Einfluss der Empfangsspule bei der MR-Diagnostik des Auges: Phantomstudie (Originalarbeit 1)	15
Einfluss der Feldstärke unter Berücksichtigung der Empfangsspule bei der MR-Diagnostik des Auges: Phantom- und Patientenstudie (Originalarbeit 2)	23
Biometrie des Auges mittels hoch-auflösenden MRT zur Abschätzung der Linsendimensionen (Originalarbeit 3)	34
2.2 Klinischer Nutzen innovativer Sequenzen	44
Diffusionsgewichtete Sequenz beim Aderhautmelanom (Originalarbeit 4)	44
Dynamische kontrastmittelgestützte Sequenz beim Aderhautmelanom (Originalarbeit 5)	54
Multiparametrische Bildgebung bei orbitalen Raumforderungen (Originalarbeit 6)	64
2.3 MR-Diagnostik des 'parietalen Auges': Die Glandula pinealis	81
MRT-basierte morphologische Evaluation der Glandula pinealis bei Patienten mit Retinoblastom bezüglich Pineoblastom (Originalarbeit 7)	81

3. Diskussion	91
3.1 Technische Aspekte und Chancen	91
3.2 Klinischer Nutzen innovativer Sequenzen	93
3.3 MR-Diagnostik des 'parietalen Auges': Die Glandula pinealis	96
3.4 Limitationen.....	96
4. Zusammenfassung	99
5. Eigene Originalarbeiten, die Bestandteil dieser Schrift sind	101
6. Literaturangaben	102
Danksagung	108
Erklärung.....	110

Abkürzungen

MRT	Magnetresonanztomographie
SRV	Signal-Rausch-Verhältnis
SE	Spin-Echo
ROI	Region of interest, Bereich von Interesse
SD	Standardabweichung, wird in () angegeben
DWI	Diffusion-weighted imaging, diffusionsgewichtete Bildgebung
ADC	Apparent diffusion coefficient, scheinbarer Diffusionskoeffizient
DCE	Dynamic contrast-enhanced imaging, dynamische kontrastmittelverstärkte Bildgebung
sAI	Standard anatomical imaging, standardisierte T1- und T2- gewichtete Sequenzen
K^{trans}	Volumentransferrate zwischen Blutplasma und extravaskulärem extrazellulärem Raum (/min); ein Maß für Permeabilität
k_{ep}	Flussrate vom extravaskulären, extrazellulären Raum in das Blutplasma (/min)
v_e	Volumen des extravaskulären, extrazellulären Raum (in ml)
iAUC	Initial area under the curve, initiale Fläche unter der Gadoliniumkonzentrationskurve während der ersten 60 Sekunden
IgG4	Immunglobulin G4
TR	Repetition time, Repetitionszeit
TE	Echo time, Echozeit
TSE	Turbospin-Echo
SPACE	Sampling Perfection with Application optimized Contrast using different Flip Angle Evolutions
ROC	Receiver Operating Characteristic, Grenzwertoptimierungskurve
PNET	Primitiver neuroektodermaler Tumor

1. Einleitung und Fragestellung

Mit dem technischen Fortschritt der letzten Jahre konnte die Bildqualität der MRT immer weiter verbessert werden. Die Weiterentwicklung der Hardware (Spulen- und Gradientensysteme) sowie die Optimierung der Radiofrequenz-Sequenzen führten zu einer Verbesserung der Bildqualität in sämtlichen Organregionen. Zudem machte die rasante Entwicklung der computerisierten Rechenleistung und Möglichkeiten der Datenverarbeitung eine immer schnellere Bildakquisition möglich.

Die Verbesserung der MRT-Bildqualität des Auges und der Orbita stellte allerdings eine besondere Herausforderung dar. Unwillkürliche Bewegungen des Auges können einen wesentlichen Einfluss auf die Bildqualität nehmen und die diagnostischen Möglichkeiten einschränken. Zudem können Artefakte durch Magnetfeldinhomogenitäten aufgrund der angrenzenden lufthaltigen Nasenneben- und Kieferhöhlen auftreten, was auf andere Körperregionen in dem Maße nicht zutrifft.

Aufgrund des hohen Weichteilkontrastes hat die MRT die Computertomographie in der Diagnostik von vielen pathologischen Prozessen des Auges und der Orbita weitgehend abgelöst. Ein weiterer Vorteil der MRT ist, dass keine ionisierenden Strahlen zur Anwendung kommen, welche beim Auge wegen der besonders strahlensensiblen Linse möglichst vermieden werden sollten. Hinzu kamen auch neue MR-Sequenztechnologien, welche neben den traditionellen T1- und T2-gewichteten Sequenzen bereits Vorteile an anderen Organregionen zeigen konnten. Insgesamt wurden die diagnostischen Möglichkeiten der MRT am Auge und der Orbita immer vielfältiger und das Indikationsspektrum immer größer.

Die wichtigsten Indikationen zur MR-Bildgebung des Auges und der Orbita umfassen derzeit:

- unklare ophthalmoskopische Befunde bei Glaskörpertrübung, Blutung und Netzhautablösung
- lokales Staging eines ophthalmoskopisch bekannten Befundes (z.B. Aderhautmelanom, Retinoblastom)
- die Abklärung intraorbitaler Raumforderungen hinsichtlich Dignität/Entität und weiterem therapeutischem Vorgehen

- die Abklärung unklarer Situationen bei endokriner Orbitopathie wie (z.B. einseitiger Befall, fehlende Schilddrüsen-Erkrankung) sowie die Aktivitäts-/ Verlaufsbeurteilung bzw. Stadieneinteilung

- die Abklärung von traumatischen Folgen an Auge und Orbita sowie die Abklärung von Verletzungen mit nicht-metallischen Fremdkörpern

Zudem wird bei Patienten mit Leukokorie und Verdacht auf Retinoblastom oder gesichertem Retinoblastom ein MRT des Kopfes zur weiteren Diagnostik von Tumoren der intrazerebralen Mittellinie empfohlen (z.B. Pineoblastom, 'Trilaterales Retinoblastom') (1).

1.1 MR-Bildgebung des Auges: Befundspektrum

Das Befundspektrum der im Augapfel mittels MRT darstellbaren Pathologien ist übersichtlich: *Intraokuläre Metastasen* und *Aderhautmelanome* stellen die häufigsten intraokulären Raumforderungen beim Erwachsenen dar. Metastasen manifestieren sich wie Aderhautmelanome aufgrund der reichlichen Blutversorgung typischerweise im Bereich der Uvea (choroidale Metastase/Aderhautmetastase), wobei Mammakarzinome und Lungenkarzinome die häufigsten Primärtumore darstellen (2). Seltener sind intraokuläre Metastasen aus Tumoren der Niere, der Schilddrüse, der Prostata, des Pankreas und des Hodens sowie Sarkom- und Melanometastasen (3).

Aderhautmelanome können mit einer Präzision von 99.7% ophthalmoskopisch diagnostiziert werden (4). Eine MRT erfolgt in der Regel bei größeren Aderhautmelanomen um eine Ausbreitung nach extraokulär zu detektieren, welche ophthalmoskopisch nicht erkennbar ist. An einigen Zentren wird der MRT-Datensatz zur Bestrahlungsplanung verwendet (5). Melanin verkürzt die T1- Relaxationszeit und führt dadurch bei melanotischen Aderhautmelanomen zu einer in T1-Wichtung hyperintensiven Signalgebung.

Der häufigste intraokuläre Tumor beim Kind ist das *Retinoblastom*. Die Diagnose eines Retinoblastoms kann in den meisten Fällen ophthalmoskopisch gestellt werden. Mittels MRT kann allerdings eine Ausdehnung nach extraokulär oder eine mögliche Nervus opticus - Infiltration detektiert werden. Ein eventuell vorliegendes, mit Retinoblastomen assoziiertes Pineoblastom oder ein anderer maligner Tumor der intrazerebralen Mittellinie, ein sogenanntes

'Trilaterales Retinoblastom' kann frühzeitig mittels MRT dargestellt werden und damit die Behandlungserfolge erhöhen (6).

1.2 MR-Bildgebung der Orbita: Befundspektrum

Das Befundspektrum der in der Orbita mittels MRT nachweisbaren Pathologien ist viel größer als am Auge. Die Vielzahl der in der Orbita vorkommenden unterschiedlichen Gewebeentitäten ermöglicht auch eine Vielzahl an unterschiedlichen pathologischen Prozessen. Eine systematische Herangehensweise nach Lokalisation unter Berücksichtigung des klinischen Befundes hat sich insbesondere bei der Diagnostik orbitaler Raumforderungen bewährt (7-13). Die korrekte diagnostische Einordnung ist von entscheidender Bedeutung, da sich die therapeutischen Strategien stark unterscheiden. Prominentes Beispiel ist das pleomorphe Adenom, welches in-toto reseziert werden und nicht biopsiert werden sollte, da es sonst zu Rezidiven neigt. Die zweifelsfreie diagnostische Einordnung kann allerdings insbesondere bei untypischen orbitalen Befunden mit Problemen behaftet sein.

Orbitale Befunde sowie deren typisches Signalverhalten im MRT sollen im Folgenden kurz zusammengefasst werden. Grob kann zwischen vaskulären Läsionen, entzündlichen Erkrankungen sowie benignen und malignen Raumforderungen der Orbita unterschieden werden.

Prominente Beispiele für vaskuläre Veränderungen in der Orbita sind das kapilläre und kavernöse Hämangiom. *Kapilläre Hämangiome* sind die häufigsten gutartigen orbitalen Raumforderungen im Kindesalter. Sie können sich spontan zurückbilden, allerdings auch schnell wachsen und sogar zu einer gefährlichen Kompression des Nervus opticus führen. Die Signalgebung in nativer Technik ist eher heterogen, in kontrastverstärkten Sequenzen zeigen sie eine kräftige Kontrastmittel-Aufnahme (14). Das in dynamischen Sequenzen abgebildete Kontrastmittelverhalten erlaubt eine gute Differenzierung von anderen Entitäten wie Schwannomen (15). *Kavernöse Hämangiome* hingegen zeigen zunächst eine punktförmige zentrale Signalverstärkung nach Kontrastmittelgabe, welche sich im Verlauf nach peripher über die gesamte Raumforderung ausbreitet ('umgekehrtes Irisblendenphänomen'). Ein in T2-Wichtung inkompletter hypointenser Halo (bedingt durch ein Chemical-Shift-Artefakt) um das kavernöse Hämangiom gilt ebenfalls als verlässlicher Hinweis, dass es sich um ein solches handelt (8).

Prinzipiell kann jedes Gewebe der Orbita auch entzündlichen Veränderungen unterliegen. Bei einer Entzündung des Sehnerven (*Neuritis nervi optici*) besteht häufig eine Multiple Sklerose als zugrunde liegende Erkrankung. Weitere Ursachen einer *Neuritis nervi optici* können andere Autoimmunerkrankungen wie Lupus, Neuromyelitis Optica und bei bilateraler *Neuritis* die akute disseminierte Enzephalomyelitis sein. Eher selten sind Erreger wie Syphilis, Borrelien und Herpes zoster Ursachen einer *Neuritis nervi optici*. Zur Darstellung einer *Neuritis nervi optici* mittels MRT eignen sich fettgesättigte T2-gewichtete Sequenzen in coronarer Schichtführung und bei unilateraler Manifestation der Vergleich mit dem nicht-betroffenen Nervus opticus. Typisch ist auch eine Signalverstärkung nach Kontrastmittelgabe des betroffenen Nervus opticus. Der *Pseudotumor orbitae* ist hingegen ein inflammatorischer Prozess unbekannter Ursache, welcher sich in der Augenmuskulatur, der Tränendrüse, im Bulbus (uveal-skleral), aber auch diffus in der gesamten Orbita manifestiert. Eine pathologische Signalsteigerung nach Kontrastmittelgabe ist typisch und eine intrakranielle Beteiligung mit Verdickung der Dura kann vorliegen. Spätere Stadien mit Fibrosierung führen typischerweise zu einem Signalabfall in T1- und T2-Wichtung. Als *Tolosa Hunt* wird die schmerzhafte Augenmuskellähmung durch eine granulomatöse Entzündung in der Orbitaspitze bezeichnet. Eine *Dakryoadenitis* (Tränendrüsenentzündung) z.B. bei Mumps und *Dacryozystitis* (Tränensackentzündung), meist durch Verschluss der Tränenwege, können oft schon anhand klinischer Parameter diagnostiziert werden, in ungewöhnlichen Fällen kann jedoch die weitere Abklärung mittels MRT erforderlich sein. Die entzündliche, oft bilaterale Drüsenvergrößerung gibt es im Rahmen des Mikulicz's Syndrom. Diese Erkrankung wird neuerdings unter dem Begriff 'IgG4 related disease' zusammengefasst. Die *endokrine Orbitopathie* ist eine Autoimmunerkrankung mit entzündlichem Befall des orbitalen Fett-, Binde- und Muskelgewebes in der nach absteigender Häufigkeit betroffenen Musculus rectus inferior, medialis, superior, lateralis und obliquus. Die Diagnose wird meist klinisch gestellt. Die MRT kann allerdings bei unklaren Situationen (z.B. einseitiger Befall und fehlende Schilddrüsenbeteiligung) hilfreich sein (16). Ein *subperiostaler Abszess* entsteht typischerweise aus einer komplizierten Sinusitis und betrifft häufig Kinder. Das Krankheitsbild ist sehr akut, Bildgebung und Behandlung sind als Notfall anzusehen, da durch die raumfordernde Komponente Blindheit drohen kann. Subperiostale Abszesse zeigen im MRT typischerweise ein flüssigkeitsisointenses Signal und Randenhancement nach Kontrastmittelgabe. Eine *Mukozele* oder *Pyozele* entsteht durch Verlegung und Expansion des angrenzenden Sinus, meist aus den Ethmoidalzellen. Gegebenenfalls kann ein minimales peripheres Enhancement

beobachtet werden. Bei länger bestehenden Mukozelen kommt es zu einer Remodellierung des angrenzenden Knochens.

Die Vielzahl an unterschiedlichen Gewebeentitäten in der Orbita erlaubt auch eine breite Palette an unterschiedlichen benignen und malignen Raumforderungen. Da periphere Nerven (III, IV, VI, V-Äste) auch in der Orbita vorliegen, können aus deren Hüllzellen (Schwann'sche Zellen) auch *Schwannome* (= *Neurinom, benigner peripherer Nervenscheidentumor*) hervorgehen. Am häufigsten entstehen Schwannome der Orbita aus Ästen des Nervus ophthalmicus (9). Das perineurale Wachstum verursacht typischerweise Schmerzen und andere Symptome der Nervenkompression. Die Signalgebung ist in T2-Wichtung eher heterogen-hyperintens. Das Anreicherungsmuster nach Kontrastmittelgabe ist unterschiedlich, beginnt allerdings häufig in der Peripherie (17). *Optikusgliome* sind histologisch im Allgemeinen juvenile pilozytische Astrozytome und häufig mit Neurofibromatose Typ 1 assoziiert. Charakteristisch ist die fusiforme Auftreibung des Nervus opticus. Die peripheren T2-Hyperintensitäten können Ausdruck einer perineuralen arachnoidalen Gliomatose (= leptomenigeale Infiltration und Proliferation) bei NF1 sein. *Optikusscheidenmeningeome* sind wie auch intrakranielle Meningeome bei Frauen häufiger als bei Männern und können mit Neurofibromatose Typ 2 assoziiert sein. Meningeome liefern mit ihren duralen Ausläufern und ihrer homogenen Signalsteigerung nach Kontrastmittelgabe meist ein charakteristisches Bild und eine Biopsie ist nur selten notwendig. Die Verbreiterung der Optikusscheide mit Aussparung des Nervus opticus wird gerne als 'tram-track'-Zeichen beschrieben (18). Die Optikusscheide wird komprimiert und gefangener Liquor hinter dem Bulbus kann kleine Zysten ausbilden, sog. perioptische Zysten (19). Die Lokalisation wird bei Optikusscheidenmeningeomen nach intraorbital, intracanalicular und/oder intrakraniell unterteilt. *Pleomorphe Adenome* (engl. 'benign mixed tumor') sind gut begrenzte Raumforderungen und zeigen eine charakteristische T1-hypointense und T2-hyperintense Signalgebung. Typisch ist auch eine homogene Signalverstärkung nach Kontrastmittelgabe, bei länger bestehenden Befunden kann es auch zu einer Verformung des angrenzenden Knochens kommen. Wichtig ist, dass bei pleomorphen Adenomen keine Biopsie erfolgt, sondern eine komplette en-bloc Resektion, da sonst Rezidive entstehen. Daher sollte schon die bildgebende Diagnostik eine richtige Zuordnung möglich machen. *Adenoid zystische Karzinome* sind im Gegensatz zum pleomorphen Adenom unscharf begrenzt, neigen zu perineuraler Invasion und können den angrenzenden Knochen destruieren (20).

Insgesamt stellen *Lymphome* die häufigsten malignen intraorbitalen Raumforderungen bei Erwachsenen dar. Da lymphatische Zellen auch in der Tränendrüse vorliegen, können sich Lymphome auch in der Tränendrüse manifestieren. Neben ihrer in T1- und T2-Wichtung typisch hypointensen Signalgebung konnte in der DWI bereits eine deutliche Diffusionsrestriktion mit einem stark erniedrigten ADC gezeigt werden und so können Lymphome gut von entzündlichen Veränderungen abgegrenzt werden (21) (siehe auch Abschnitt 'Einsatz innovativer Sequenzen'). *Intraorbitale Metastasen* von Karzinomen gehen am häufigsten von Primärtumoren der Mamma aus, gefolgt von malignen Melanomen, Primärtumoren der Prostata, der Niere, der Lunge und von unbekanntem Primärtumoren (22). Ein bilateraler Enophthalmus bei Frauen könnte auf eine orbitale Metastase eines zirrhotischen Mammakarzinoms hinweisen, welches durch eine fibrotische Komponente im orbitalen Fett zu einer paradoxen Bulbusretraktion führen kann (9).

1.3 Technische Aspekte und Bildqualität

Der Einsatz verschieden großer Oberflächenspulen am Auge und der Orbita wurde in verschiedenen Arbeiten diskutiert, wobei mit der zunehmenden technischen Entwicklung auch die Oberflächenspulen immer kleiner wurden und sich der Begriff der 'Mikroskopierspule' etabliert hat (23-25). Mit dem Durchmesser der Oberflächenspule nimmt allerdings die Ausleuchtung in der Tiefe ab. Die optimale Oberflächenringspulengröße zur Bildgebung des Auges sollte evaluiert werden, um ein stabiles Signal-Rausch-Verhältnis für diagnostische Fragestellungen zu erreichen. Der Einsatz der Kopfspule kann sinnvoll zur Darstellung beider Orbitae sein, insbesondere wenn der Vergleich der beiden Orbitae hilfreich ist, z.B. bei Erkrankungen des Sehnerven oder der Augenmuskeln. Eine systematische Untersuchung welche Empfangsspule oder Spulenkombination die beste Bildqualität am Auge wiedergibt, gab es bislang nicht.

Der technische Fortschritt brachte die Entwicklung höherer Feldstärkensysteme (1,5, 3 und 7 Tesla) mit sich, welche auch für MR-Untersuchungen am Auge Anwendung fanden (26-31). Die Vorteile der höheren Feldstärke bei 3 Tesla im Vergleich zu 1.5 Tesla hinsichtlich der Bildqualität konnte in verschiedenen Organregionen demonstriert werden (32-35). Prinzipiell sind Untersuchungen bei höheren Feldstärken anfälliger für Bewegungsartefakte, welche am Auge in besonderem Maße auftreten können. Erkenntnisse auf dem Boden systematischer

Untersuchungen, welchen Einfluss die Feldstärke auf die Bildqualität des Auges hat, lagen bislang nicht vor.

Die aufgrund des optimalen Einsatzes von Empfangsspule und Feldstärke erzielte höhere Bildqualität der Augen-MRT führt auch zu neuen Chancen: Für den Erfolg einer Katarakt- ('grauer Star') Operation ist die möglichst genaue Bestimmung der Linsendimensionen und damit indirekt der Kapselsackgröße entscheidend. Die operative Implantation einer Kunstlinse zur Behandlung eines Katarakts gehört weltweit zur am häufigsten durchgeführten Operation überhaupt. Eine Identifikation jener biometrischen Parameter des Auges an qualitativ hochwertig akquirierten MRT-Datensätzen, welche einen Einfluss auf die Linsendimensionen nehmen, erfolgte bislang nicht. Die Entwicklung eines solchen Modells könnte die präoperative Abschätzung der einzusetzenden Kunstlinsengröße erlauben, was das Auftreten postoperativer Komplikationen minimieren könnte.

1.4 Klinischer Nutzen innovativer Sequenzen

Das Routine-Protokoll einer Augen-/Orbita-MRT umfasst standardmäßig T1- und T2- gewichtete Turbospin-Echo Sequenzen sowie kontrastmittelgestützte T1-gewichtete Turbospin-Echo Sequenzen. Der Einsatz fettgesättigter Sequenzen ist meist sinnvoll bei Raumforderungen im retrobulbären Fettgewebe. Die transversale und coronare Schichtführung eignet sich zur Beantwortung der meisten Fragestellungen (7). Eine sagittale T2-gewichtete Sequenz mit Fettsättigung kann z.B. bei Lidschwellung bei endokriner Orbitopathie (Stadium II) sinnvoll sein (16).

Mehrere Arbeiten beschäftigten sich bereits mit dem Einsatz von diffusionsgewichteten Sequenzen (DWI) am Auge und der Orbita (36-40). Mittels kurzzeitig zugeschalteter Gradientenfelder in Spin-Echo Sequenzen erreicht man eine Diffusionswichtung, bei der die Brown'sche Molekularbewegung von Wassermolekülen dargestellt werden kann. Maligne Veränderungen scheinen durch die höhere Zelldichte eine Restriktion der Diffusionsbewegung zur Folge zu haben und sind daher in der DWI signalreich mit entsprechender Signalabsenkung in der ADC-Karte.

Eine Arbeitsgruppe aus den USA konnte zeigen, dass die Ergänzung einer DWI-Sequenz bei endokriner Orbitopathie eine Beurteilung der Aktivität und des Schweregrades der beteiligten Muskeln erlaubt (41). Bei subperiostalen Abszessen in der Orbita findet man in der DWI aufgrund der durch die hohe Viskosität und hohe Dichte inflammatorischer Zellen eine Diffusionsrestriktion (42). Der Einsatz einer DWI bei der diagnostischen Einordnung von pleomorphen Adenomen ist ebenfalls als vorteilhaft beschrieben, da in der ADC-Karte signifikant höhere Werte vorliegen, als für andere Raumforderungen der Tränendrüse (43). Politi et al. erreichte bei Lymphomen bei einem ADC von weniger als $775 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ eine diagnostische Präzision von 94,4% in einer Studie mit 96 Patienten mit verschiedenen orbitalen Raumforderungen (38).

Auch dem Einsatz dynamischer kontrastmittelverstärkter Sequenzen (DCE) werden diagnostische Vorteile zugesprochen. Der zeitliche Verlauf des kontrastmittelverstärkten MRT-Signals lässt Rückschlüsse auf die Vaskularisation und die Mikrozirkulation verschiedener Läsionen zu.

Somit lassen sich Raumforderungen auch mit Hilfe dieser Sequenzen besser in 'benigne' und 'maligne' einordnen, was an anderen Organsystemen bereits demonstriert werden konnte, z.B. bei malignen Läsionen der Mamma ('Washout') (44). Der sinnvolle Einsatz dynamischer kontrastmittelverstärkter Sequenzen in der Orbita konnte bei der Differenzierung zwischen Schwannomen und Hämangiomen gezeigt werden (15).

Eine systematische Evaluation der DWI und DCE beim Aderhautmelanom erfolgte bislang nicht. Der Einsatz von Sequenzen, welche quantifizierbare, funktionelle Eigenschaften pathologischer Veränderungen wiedergeben, wird als ‚multiparametrische Bildgebung‘ bezeichnet. Der gemeinsame, systematische Einsatz der DWI und DCE für die diagnostische Einordnung bei orbitalen Raumforderungen verschiedenster Entitäten blieb bislang offen.

1.5 Das 'parietale Auge': Die Glandula pinealis

Die Glandula pinealis (Synonyme 'Epiphyse' oder ‚Zirbeldrüse‘) wird in der Literatur auch als 'parietales' oder 'drittes' Auge bezeichnet. Bei einigen Fischen, Amphibien und Reptilien ist die Glandula pinealis lichtempfindlich und kann zur Unterscheidung hell und dunkel, von Tag und Nacht beitragen ('Scheitelauge'). Bei Menschen erreicht die Lichteinstrahlung die Glandula

pinealis nicht, dennoch ist dieses Organ für unseren Tag-Nacht-Rhythmus verantwortlich. Die in der Netzhaut eintreffenden Lichtreize gelangen über neuronale Verbindungen in die Glandula pinealis, woraufhin die Melatoninproduktion und damit der circadiane Rhythmus gesteuert wird.

Erkrankungen der Glandula pinealis sind insgesamt selten. Häufig hingegen werden gutartige Veränderungen beobachtet, wie Zysten oder Verkalkungen, die in der radiologischen Diagnostik gut bekannt sind. Bei Pineoblastomen handelt es sich um hoch-maligne Tumore des Pinealisparenchyms, welche den PNETs (primitiven neuroektodermalen Tumoren) zugeordnet werden. Insbesondere junge Patienten mit hereditärem Retinoblastom können an einem Pineoblastom ('Trilaterales Retinoblastom') erkranken. Histologisch besteht zwischen Pineozyten und Retinazellen, aus welchen Retinoblastome entstehen eine große Ähnlichkeit.

Bei allen neu-diagnostizierten Patienten mit Retinoblastom sollte eine MRT des Kopfes zur Beurteilung der Glandula pinealis hinsichtlich Pineoblastom erfolgen (1).

Die bildmorphologische Differenzierung zwischen gutartigen Veränderungen der Glandula pinealis und frühen Formen des Pineoblastoms kann jedoch äußerst schwierig sein. Die Indikation zur bioptischen Sicherung wird sehr streng gestellt und möglichst vermieden. Der Mangel an diagnostischen Alternativen sowie die schwerwiegenden therapeutischen Konsequenzen einer Diagnosestellung eines Pineoblastoms bei diesen zumeist sehr jungen Patienten machen die Bedeutung einer sicheren Diagnosestellung deutlich.

Ein systematischer Vergleich von Pinealisdrüsen gesunder Patienten mit jenen Pinealisdrüsen an einem Retinoblastom erkrankten Patienten zur diagnostischen Einschätzung eines potentiell vorliegenden Pineoblastoms erfolgte bislang nicht.

1.6 Zielstellung der Arbeit

In der vorgelegten Arbeit sollten die beschriebenen Herausforderungen auf dem Gebiet der MR-Bildgebung und Diagnostik des Auges und der Orbita aufgegriffen und bearbeitet werden.

Hinsichtlich technischer Aspekte und Bildqualität:

- Die systematische Evaluierung der Empfangsspulen und Spulenkombinationen anhand des objektiv bestimmbareren Signal-Rausch-Verhältnisses (SRV) hinsichtlich der Bildqualität

- Die systematische Evaluierung der Magnetfeldstärke anhand des objektiv bestimmbareren Signal-Rausch-Verhältnisses (SRV) sowie anhand subjektiv beurteilbarer Detailerkennbarkeit hinsichtlich der Bildqualität

- Die Bestimmung jener biometrischer Parameter am Auge anhand von hochaufgelösten T1- und T2-gewichteten Sequenzen, welche den größten Einfluss auf die Linse und indirekt auf die Kapselsackgröße ausüben (zur Planung der Implantation einer künstlichen Augenlinse)

Hinsichtlich des klinischen Nutzens innovativer MRT-Sequenzen:

- Die quantitative Bestimmung des Diffusionskoeffizienten in Aderhautmelanomen und der angrenzenden Netzhautablösung zur verbesserten Abgrenzung des Aderhautmelanoms

- Die quantitative Bestimmung des Signalanstiegs nach Kontrastmittelgabe in Aderhautmelanomen und die Korrelation mit dem klinischen Outcome

- Die Evaluation des systematischen Einsatzes der multiparametrischen Bildgebung bei orbitalen Raumforderungen hinsichtlich der diagnostischen Genauigkeit

Hinsichtlich der Evaluation der Glandula pinealis zum Ausschluss eines Pineoblastoms

- Die morphologische Analyse von MRT-Datensätzen von Patienten mit Retinoblastom im Vergleich zu einer alterskorrelierten Kontrollgruppe

2. Eigene Arbeiten

2.1 Technische Aspekte und Chancen

Einfluss der Empfangsspule bei der MR-Diagnostik des Auges: Phantomstudie (Originalarbeit 1)

Ocular MR Imaging: Evaluation of Different Coil Setups in a Phantom Study

Erb-Eigner K, Warmuth C, Taupitz M, Bertelmann E, Hamm B, Asbach P

Magn Reson Med Sci. 2013;12(3):177-82

Copyright © 2013 by Japanese Society for Magnetic Resonance in Medicine

<http://dx.doi.org/10.2463/mrms.2012-0081>

Im Allgemeinen werden Oberflächenringspulen mit unterschiedlichen Durchmessern für die MR-Bildgebung des Auges verwendet. Eine systematische Untersuchung, welche Oberflächenringspulengröße oder Spulenkombinationen die beste Bildqualität am Auge ergibt, gab es bislang noch nicht. In dieser Phantomstudie sollte die beste Oberflächenringspulengröße und die optimale Kombination aus den verfügbaren Spulen anhand des gemessenen SRVs evaluiert werden.

Für die systematische Untersuchung wurde ein einfaches Phantom konstruiert: Der hohe Wassergehalt des Augapfels wurde mit einer Limone simuliert, welche in einem Paket mit Butter platziert wurde, um das das Auge umgebende orbitale Fettgewebe nachzuahmen. T1- gewichtete SE-Sequenzen des Phantoms wurden an einem 1.5-Tesla System zweifach akquiriert um Subtraktionsaufnahmen für die Berechnung des lokalen SRVs zu erstellen (Messung des Signals auf der originären T1w SE Sequenz, Messung des Rauschens anhand der Subtraktionsaufnahmen). Die folgenden Spulen standen für die systematischen Messungen zur Verfügung:

- Eine 1-Kanal-Oberflächenringspule mit einem Durchmesser von 4 cm

- Eine 1-Kanal-Oberflächenringspule mit einem Durchmesser von 6 cm
- Eine Spulenkombination mit zwei Oberflächenringspulen mit je einem Durchmesser von 6 cm, rechtwinkelig zueinander angeordnet
- Eine 8-Kanal Kopfspule

Systematisch wurden die verschiedenen Spulen für die Bildgebung der Limone zunächst separat eingesetzt, anschließend wurden die verschiedenen Spulen miteinander kombiniert. Für die quantitative Ermittlung des SRVs wurden 4 gleich große Regionen (ROIs) in der Limone platziert. Der Abstand der ROIs zur jeweiligen Oberflächenspule wurde dokumentiert.

Die Ergebnisse zeigen, dass das höchste mittlere SRV (gemittelt über alle 4 ROIs) von 27.5 mit der 6 cm großen Oberflächenspule erreicht werden kann. Akzeptable SRVs wurden mit der 4 cm Oberflächenspule erreicht sowie mit dem Spulensystem zweier Oberflächenringspulen mit einem Durchmesser von je 6 cm. Interessanterweise verschlechterte das Hinzuschalten der Kopfspule das SRV in allen Versuchsanordnungen (**Originalarbeit 1**). Diese Ergebnisse zeigen deutliche Hinweise dafür, dass in der täglichen Routine eine Oberflächenringspule für die Untersuchung des Auges gut geeignet ist und das Hinzuschalten der Kopfspule unterlassen werden sollte um die Bildqualität dadurch nicht zu verschlechtern. Mutmaßlich führen gegenseitige Kopplungseffekte beim gemeinsamen Einsatz der Spulen zu geteilten und damit verschobenen Resonanzen, welche die Sensitivität der Spule und damit das SRV verringert.

Eine direkte Übertragung dieser am Phantom gewonnenen Erkenntnisse auf Untersuchungen am Patienten sollte im Weiteren erfolgen. Daher wurde eine Patientenstudie konzipiert um die Spulensysteme am Patienten zu evaluieren. Gleichzeitig sollte der Effekt der Hauptmagnetfeldstärke auf die MR-Augenbildgebung untersucht werden (**Originalarbeit 2**).

Einfluss der Feldstärke unter Berücksichtigung der Empfangsspule bei der MR-Diagnostik des Auges: Phantom- und Patientenstudie (Originalarbeit 2)

Impact of Magnetic Field Strength and Receiver Coil in Ocular MRI: A Phantom and Patient Study

Erb-Eigner K, Warmuth C, Taupitz M, Willerding G, Bertelmann E, Asbach P

Rofo. 2013 Sep;185(9):830-7

Thieme Publishing Group © License Number 3796380053668

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1335796>

Um den Einfluss der Feldstärke und verschiedener Empfangsspulen auf die Bildqualität des Auges zu untersuchen wurde zunächst ein den geometrischen Verhältnissen im menschlichen Gesichtsschädel so exakt wie möglich entsprechendes Modell konzipiert. Die Orbitae eines Schädelmodells wurden mit einer fetthaltigen Substanz ausgefüllt, anschließend wurden ex-vivo Schweineaugen in die Orbitae eingesetzt. Für die systematische Untersuchung der Bildqualität standen ein MRT-System mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla und 3 Tesla, sowie verschiedene Oberflächenringspulen mit verschiedenen Durchmessern (4 cm und 7 cm) sowie eine 20-Kanal-Kopfspule zur Verfügung. T2-gewichtete Sequenzen unter Einsatz der verschiedenen Spulen und Feldstärken wurden von diesem Modell zweifach akquiriert und ebenfalls Subtraktionsaufnahmen erstellt. Für die quantitative Analyse des SRVs wurden mehrere ROIs in das abgebildete Auge und das retrookuläre Fettgewebe gelegt.

Für die Beurteilung des Einflusses der Feldstärke und der verschiedenen Spulen wurden 20 Patienten bei sowohl 1,5 Tesla und bei 3 Tesla untersucht. Unter der Annahme, dass mit der höheren Feldstärke eine bessere Bildqualität erzielt werden kann, wurde am 3 Tesla System nur die Kopfspule für die Bildgebung des Auges verwendet. Die gleichen Patienten wurden bei 1,5 Tesla mit der 7 cm großen Oberflächenspule untersucht (Goldstandard). Für die qualitative Analyse wurde die anatomische Detailerkennbarkeit verschiedener orbitaler Strukturen subjektiv von 2 Radiologen unabhängig voneinander bewertet.

Die Ergebnisse der Messungen am Phantom zeigen deutlich, dass die Spule den höheren Einfluss auf die Bildqualität hat, als die Feldstärke (**Originalarbeit 2**). Das höchste mittlere SRV von 13,1 wurde mit der kleinsten Oberflächenspule (4 cm) bei 3 Tesla erzielt, gefolgt von 1,5 Tesla (9,6). Die niedrigsten mittleren SRVs wurden mit der Kopfspule erzielt: 3,2 bei 3 Tesla und 2,3 bei 1,5 Tesla. Die Unterschiede der Bildqualität sind mit freiem Auge nur teilweise zu erkennen (**Abbildung 1**).

Die qualitative Auswertung der Patienten ergab keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der anatomischen Detailerkennbarkeit zwischen 1,5 Tesla (unter Verwendung der 7 cm Spule) und 3 Tesla (unter Verwendung der Kopfspule) (**Originalarbeit 2**). MR-Bildgebung des Auges ist also sowohl bei niedriger Feldstärke unter Verwendung einer kleinen Oberflächenspule, als auch bei höherer Feldstärke unter Anwendung der Kopfspule mit ähnlichen Ergebnissen möglich. Diese Erkenntnis ist insbesondere unter praktischen Gesichtspunkten bedeutsam, da MR-Systeme mit einer Feldstärke von 3 Tesla seltener verfügbar sind. Auf der anderen Seite wird die Kopfspule von Patienten besser toleriert als die kleine Oberflächenspule, die direkt auf dem Gesicht des Patienten fixiert wird. Eine Untersuchung bei 3 Tesla mit der Kopfspule kann daher eine gute Alternative darstellen.

Im Rahmen der systematischen Messungen zur Ermittlung der optimalen Bildqualität unter dem Einsatz verschiedener Spulen und Feldstärken konnte insgesamt auch die Bildauflösung erheblich verbessert werden. Eine große Anzahl an qualitativ hochwertigen MR-Bildern des Auges konnte im Laufe der Zeit generiert werden. Nähere in-vivo Betrachtungen der Biometrie des Auges waren demnach naheliegend. Insbesondere über den Zusammenhang verschiedener anatomischer Parameter des Auges mit der Kapselsackgröße, welche von besonderer Bedeutung bei Katarakt-Operationen ist, bestand Unklarheit. In einer retrospektiven Analyse sollten daher verschiedene biometrische Parameter des Auges mit dem Linsendiameter korreliert werden (**Originalarbeit 3**).

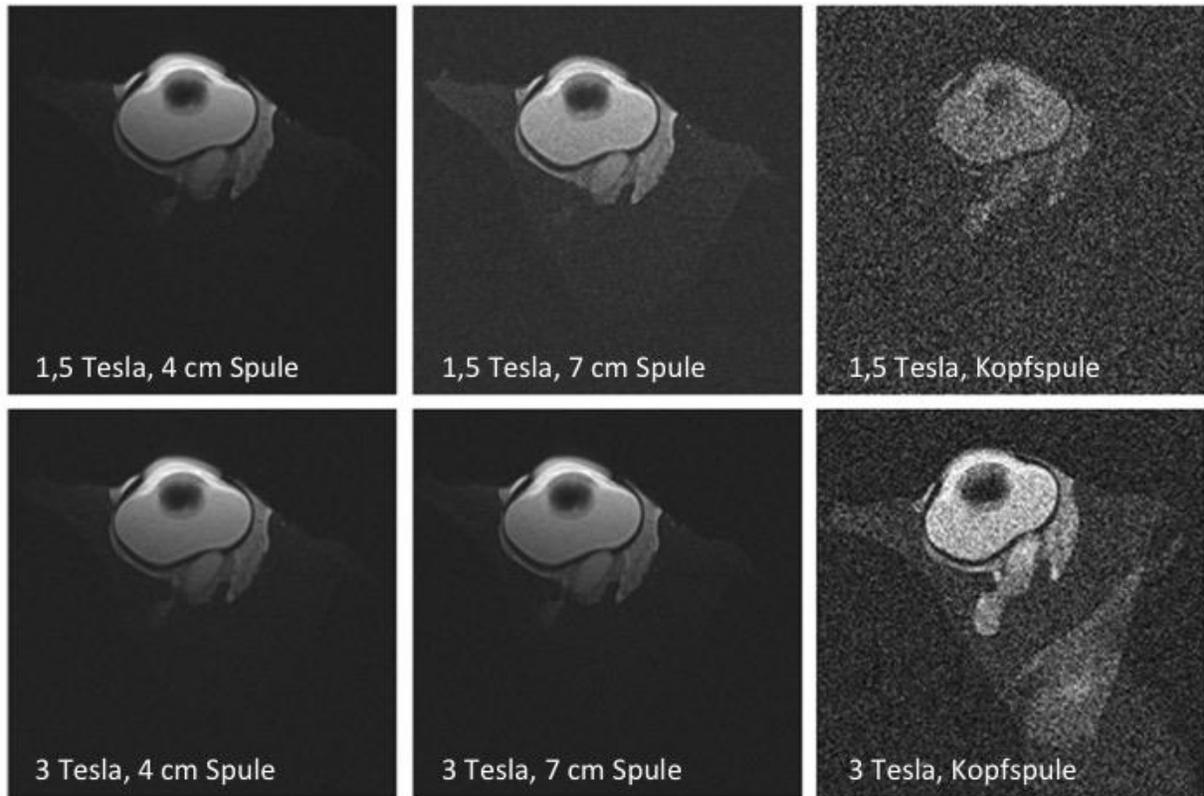


Abbildung 1: Systematische Untersuchung des Modells mit Schweineauge unter Verwendung unterschiedlicher Feldstärken und Empfangsspulen. Die unterschiedliche Bildqualität ist mit freiem Auge nur teilweise zu erkennen. Aus Originalarbeit 2, modifiziert.

Biometrie des Auges mittels hoch-auflösenden MRT zur Abschätzung der Linsendimensionen (Originalarbeit 3)

Predicting lens diameter: ocular biometry with high-resolution MRI

Erb-Eigner K, Hirnschall N, Hackl C, Schmidt C, Asbach P, Findl O

Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015;56:6847–6854

Association for Research in Vision and Ophthalmology © License Number 3800611175610

<http://dx.doi.org/10.1167/iovs.15-17228>

Der graue Star (Katarakt) ist weltweit eine der häufigsten Ursachen für Erblindung. Der operative Austausch der getrübbten Linse mit einer Kunstlinse gehört zu den am häufigsten durchgeführten operativen Eingriffen am Menschen überhaupt. Die präoperative Abschätzung der Kapselsackgröße der Linse ist für die richtige Auswahl der Kunstlinse und damit das klinische Ergebnis für den Patienten entscheidend. Die Kapselsackgröße kann jedoch in-vivo mit herkömmlichen Methoden nur ungenau abgeschätzt werden. In dieser retrospektiven Analyse der vorliegenden MRT-Datensätze des Auges sollten die biometrischen Parameter bestimmt werden, welche den größten Einfluss auf die Linse und damit den umgebenden Kapselsack haben.

Hochauflösende T1- und T2-gewichtete MRT-Datensätze von 62 Patientenaugen konnten in die Studie eingeschlossen werden und wurden von zwei erfahrenen Radiologen begutachtet. Verschiedene Dimensionen des Augapfels und der Linse wurden in diesen Sequenzen im Konsens bestimmt: Die anatomische Achsenlänge, die maximale Achsenlänge, der Weiss-zu-weiss-Abstand, die Hornhautdicke, die Vorderkammertiefe, der Abstand zwischen dem Sulcus ciliaris, die Linsendimensionen (horizontal, vertikal und die Linsenstärke), der quere Durchmesser des Augapfels und das Bogenmaß der hinteren Bulbushemisphäre.

Die Daten wurden statistisch mittels PLS (Partial least square) -Regressionsmodell ausgewertet. Das Verhältnis des horizontalen zum vertikalen Linsendurchmesser betrug 0,93 (SD: 0,04; 0,83-1,00). Das PLS-Modell demonstrierte einen signifikanten Zusammenhang ($p < 0,001$) zwischen den beiden Parametern:

Horizontaler Diameter = $5,91 + 0,32 * \text{vertikalem Diameter}$

In allen Patientenaugen konnte ein größerer vertikaler Diameter festgestellt werden.

Der horizontale Diameter der Linse war in unserem Kollektiv am besten mit dem Bulbusdurchmesser und der anatomischen Achsenlänge vorherzusagen:

Horizontaler Diameter = $5,97 + 0,06 * \text{anatomischer Achsenlänge} + 0,07 * \text{Bulbusdurchmesser}$

Wie beim horizontalen Diameter war der Bulbusdurchmesser auch die beste Einflussgröße auf den vertikalen Diameter (**Originalarbeit 3**).

Die in dieser Arbeit beschriebenen Modelle könnten als wertvolles Hilfsmittel in der präoperativen Abschätzung der Linsendimensionen und Kapselsackgröße dienen.

Der Einsatz innovativer Sequenzen am Auge, wie die diffusionsgewichtete Bildgebung und dynamische, kontrastmittelgestützte Sequenzen wurden in den Originalarbeiten 1, 2 und 3 nicht berücksichtigt. Der Vorteil dieser in anderen Organregionen zunehmend wichtiger Sequenzen sollte im Folgenden am Auge und der Orbita evaluiert werden (**Originalarbeit 4, 5 und 6**).

2.2 Klinischer Nutzen innovativer Sequenzen

Diffusionsgewichtete Sequenz beim Aderhautmelanom (Originalarbeit 4)

Diffusion-Weighted Imaging of Ocular Melanoma

Erb-Eigner K, Willerding G, Taupitz M, Hamm B, Asbach P

Invest Radiol. 2013 Oct;48(10):702-7

Wolters Kluwer Health Lippincott Williams & Wilkins©

<http://dx.doi.org/10.1097/RLI.0b013e31828eea67>

Aderhautmelanome können mit einer Präzision von 99.7% ophthalmoskopisch diagnostiziert werden (4). Ein MRT erfolgt in der Regel nur bei größeren Aderhautmelanomen um eine Ausbreitung nach extraokulär zu detektieren, welche ophthalmoskopisch nicht erkennbar ist. An einigen Zentren wird der MRT-Datensatz zur Bestrahlungsplanung verwendet (5). Melanin verkürzt die T1- Relaxationszeit und führt dadurch bei melanotischen Aderhautmelanomen zu einer in T1-Wichtung hyperintensen Signalgebung. Eine begleitende Netzhautablösung tritt häufig bei großen Aderhautmelanomen auf. In diesem Fall können Blutabbauprodukte unter der Netzhaut ebenfalls zu einer in T1 hyperintensen Signalgebung führen und eine sichere Differenzierung zwischen Netzhautablösung und Aderhautmelanom ist erschwert.

Der Einsatz diffusionsgewichteter Sequenzen beim Aderhautmelanom wird in der folgenden Arbeit beschrieben. Es bestand die Vermutung, dass Aderhautmelanome ähnlich wie andere maligne Tumore eine Diffusionsrestriktion zeigen. Zudem nahmen wir an, dass die DWI zur Differenzierung des Aderhautmelanoms von begleitender Netzhautablösung sinnvoll sein kann.

Vierzig Patienten mit der ophthalmoskopisch gesicherten Diagnose eines Aderhautmelanoms wurden schlussendlich in die Studie eingeschlossen. Zwei mit der Augenbildgebung erfahrene Radiologen bewerteten die akquirierten DWI-Datensätze der Aderhautmelanome hinsichtlich der Bildqualität unabhängig voneinander. Nur Datensätze mit geringen oder moderaten Verzerrungsartefakten wurden in die Studie inkludiert, allerdings entstammen die Datensätze unterschiedlichen Scannern (MAGNETOM Avanto, 1,5 Tesla, n = 10; MAGNETOM Aera, 1,5

Tesla, n =27; MAGNETOM Skyra, 3 Tesla, n = 3; Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland). Für die quantitative Analyse wurde eine ROI in das Aderhautmelanom, die Netzhautablösung, den Glaskörper und in weiße Hirnsubstanz platziert und der ADC-Wert bestimmt.

Der mittlere Durchmesser der Aderhautmelanome an der Basis betrug 14 mm. Bei 29 Patienten (66%) wurde nach MRT-Kriterien auch eine Netzhautablösung festgestellt, bei 4 Patienten davon fand sich eine subretinale Einblutung. Insgesamt konnte eine deutliche Diffusionsrestriktion in Aderhautmelanomen demonstriert werden (**Abbildung 2**). Der mittlere ADC betrug $891 (172) * 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ und unterschied sich signifikant vom ADC der Netzhautablösung ($1986 (375) * 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, $p < 0,001$) (**Abbildung 3**).

Insgesamt zeigt die Arbeit, dass der Einsatz einer diffusionsgewichteten Sequenz helfen kann das Aderhautmelanom von der begleitenden (insbesondere hämorrhagischen) Netzhautablösung zu differenzieren (**Originalarbeit 4**).

Die Anwendung dynamischer, kontrastmittelverstärkter Sequenzen bei Patienten mit Aderhautmelanom wird in der folgenden Arbeit beschrieben (**Originalarbeit 5**).

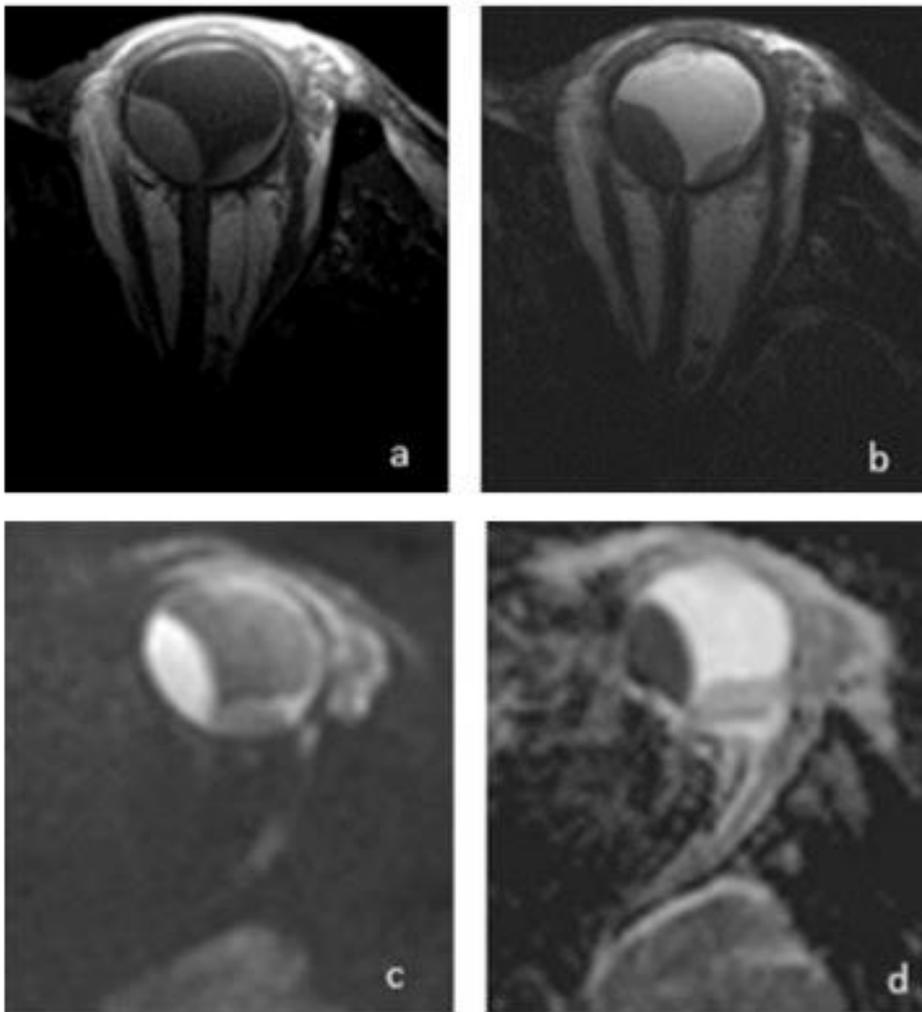


Abbildung 2: Beispiel eines Aderhautmelanomes des linken Auges. a. Native T1-gewichtete TSE Sequenz. b. T2-gewichtete TSE Sequenz. c. DWI, $b = 1000$. d. ADC-Karte. Die Diffusionsrestriktion im Tumor ist sehr gut zu erkennen und macht eine Differenzierung von der Netzhautablösung deutlich.

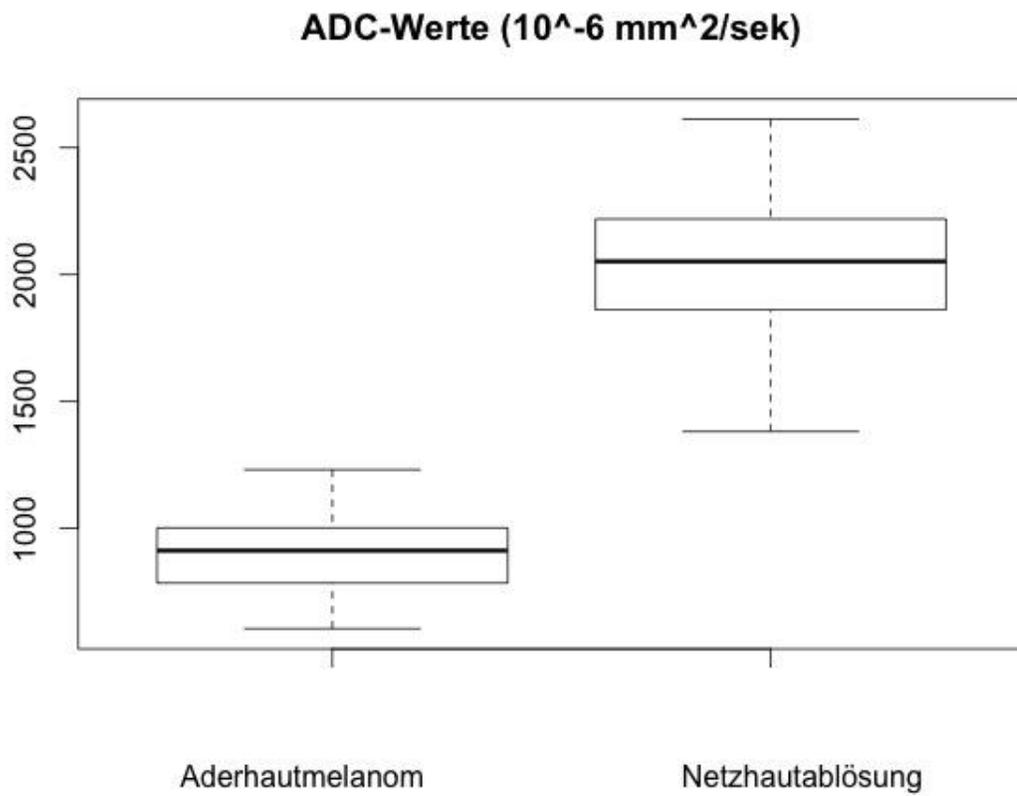


Abbildung 3: Boxplot der ADC-Werte der ROIs im Aderhautmelanom und unter der Netzhautablösung.

Dynamische Kontrastmittelgestützte Sequenz beim Aderhautmelanom (Originalarbeit 5)

Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of ocular melanoma

Jiang X, Asbach P, Willerding G, Dulce M, Xu K, Taupitz M, Hamm H, Erb-Eigner K

Melanoma Res. 2015 Apr;25(2):149-56

Wolters Kluwer Health Lippincott Williams & Wilkins©

<http://dx.doi.org/10.1097/CMR.000000000000142>

Dynamische, Kontrastmittelgestützte Sequenzen (DCE) konnten in anderen Organregionen, wie in der Brust, der Prostata, der Halsregion, im Gebärmutterhals und der Blase bereits sinnvoll eingesetzt werden (45-51). DCE-Sequenzen geben Hinweise auf die Tumervaskularisation, wobei ein langsamer Signalanstieg nach Kontrastmittelgabe eher mit benignen Läsionen assoziiert ist, während ein schneller Signalanstieg nach Kontrastmittelgabe eher mit malignen Veränderungen einhergeht. In unserer Arbeit wollten wir das Signalverhalten von Aderhautmelanomen nach Kontrastmittelgabe unter dem Einsatz dynamischer Sequenzen evaluieren. Ferner sollten die Daten mit klinischen Parametern, wie die Metastasierungsrate korreliert werden.

Vierzig Patienten konnten prospektiv in die Studie eingeschlossen werden und wurden bei 1,5 Tesla untersucht. Ein unspezifisches, Gadolinium-basiertes extrazelluläres Kontrastmittel wurde mit einer gewichtsadaptierten Standarddosierung appliziert (0,1 mmol Gd/kg Körpergewicht). Insgesamt wurden 14 Datensätze des Auges konsekutiv mit einer zeitlichen Auflösung von ca. 7,6 Sekunden akquiriert. Für die quantitative Analyse wurde eine ROI in das Aderhautmelanom gelegt. Folgende Parameter wurden bestimmt:

- das maximal erreichte Signal nach Kontrastmittelgabe (SI_{max})
- der Zeitraum bis zum Erreichen des maximalen Signalintensitätsanstiegs (T_{max})
- 90% des maximal erreichten Signals nach Kontrastmittelgabe (SI_{peak})
- der Zeitraum bis zum Erreichen der ersten 90% des maximal erreichten Signals nach Kontrastmittelgabe (T_{peak})

Aus diesen Parametern konnte die Washout-Rate (WR), die Signalverstärkungsrate (ER) und der maximale Kurvenanstieg (SL) berechnet werden (**Originalarbeit 5**). Adermelanome mit einem schnellem Signalanstieg und einem Washout von mehr als 10% wurden als 'Typ A' klassifiziert, jene mit einem Washout von weniger als 10%, als 'Typ B'. Aderhautmelanome mit einem langsamen Signalanstieg und dem Erreichen eines Tpeak am Ende der Kurve wurden als 'Typ C' klassifiziert.

In 39 (98%) der 40 Patienten ergab die quantitative Analyse einen schnellen Signalanstieg, wobei 30 Patienten hiervon eine Typ A-Kurve demonstrierten und 9 Patienten eine Typ B-Kurve. Lediglich ein Patient zeigte eine Typ C-Kurve. Bei diesem Patienten konnte ein deutlich inhomogenes Signal im nativen T1-gewichteten Bild demonstriert werden, passend zu einer Tumoreinblutung, welche den zögerlichen Signalanstieg nach Kontrastmittelgabe in der DCE Sequenz erklären könnte.

Klinische Follow-up-Daten konnten in 28 Patienten (70%) akquiriert werden. Der mittlere Follow-up-Zeitraum betrug 1 Jahr und 8 Monate, wobei mindestens 1 Jahr Follow-up aller Patienten gewährleistet werden konnte. Vier dieser Patienten entwickelten Lebermetastasen, ein Patient entwickelte extraokuläres Wachstum unter der Therapie, sodass das Auge enukleiert werden musste.

Die statistische Analyse zeigte, dass Patienten mit einem schlechteren klinischem Ergebnis (Lebermetastasen oder extraokuläres Wachstum) auch einen signifikant höheren SIpeak in den initial akquirierten DCE-Datensätzen zeigten ($p = 0,039$).

Insgesamt konnte in dieser Arbeit ein rascher Signalanstieg nach Kontrastmittelgabe in Aderhautmelanomen gezeigt werden, wie es typisch für maligne Tumore ist (**Originalarbeit 5**). Diese Ergebnisse können auch als Datenfundament für weitere wissenschaftliche Fragestellungen dienen, wie z.B. die Beurteilung des Therapieansprechens der Aderhautmelanome.

In der folgenden Studie sollte nun der Einsatz von DWI und DCE bei orbitalen Tumoren unterschiedlicher Entitäten näher betrachtet werden (**Originalarbeit 6**).

Multiparametrische Bildgebung bei orbitalen Raumforderungen (Originalarbeit 6)

Characterization of orbital masses by multiparametric MRI

Ro SR, Asbach P, Siebert E, Bertelmann E, Hamm B, Erb-Eigner K

Eur J Radiol. 2016 Feb; 85(2): 324–36.

Elsevier © License number 3793571504945

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.11.041>

Während im Augapfel nur eine überschaubare Gruppe verschiedener Tumore vorkommt (in erster Linie Retinoblastome beim Kind, Metastasen und Aderhautmelanome beim Erwachsenen), können in der Orbita eine Vielzahl an unterschiedlichen pathologischen Prozessen entstehen, aufgrund der dort vorkommenden sehr unterschiedlichen Gewebeentitäten. Eine systematische Herangehensweise bei der bildgebenden Diagnostik nach Lokalisation unter Berücksichtigung des klinischen Befundes hat sich insbesondere bei orbitalen Raumforderungen in Vergangenheit bewährt (7-9, 12, 13, 52-57). Trotzdem blieb die differenzialdiagnostische Einordnung mittels alleiniger Verwendung von T1- und T2- gewichteten Sequenzen oft unbefriedigend und ungenau.

Um Therapiemaßnahmen optimal auswählen zu können, ist es entscheidend die pathologischen Befunde der Orbita richtig einordnen zu können. Prominentes Beispiel ist das pleomorphe Adenom welches in-toto reseziert und nicht biopsiert werden darf, da es sonst zu Rezidiven neigt.

Aktuelle Arbeiten beschrieben einen diagnostischen Vorteil beim Einsatz von diffusionsgewichteten und dynamischen, kontrastmittelgestützten Sequenzen in der Beurteilung von orbitalen Raumforderungen. Der Begriff der 'multiparametrischen Bildgebung' begann sich an anderen Organregionen zu etablieren, bei der auch funktionelle Sequenzen wie DWI und DCE eingesetzt wurden. Keine der Arbeiten setzte jedoch beide der Sequenzen gemeinsam bei der Beurteilung orbitaler Pathologien ein.

In der folgenden Studie sollte die diagnostische Genauigkeit von DWI und DCE bei der Einordnung von verschiedenen orbitalen Raumforderungen in 'benigne' und 'maligne' beurteilt werden.

Für diese prospektive Studie gelang es 65 Patienten einzuschließen. Sämtliche Patienten wurden bei 3 Tesla untersucht. Während bei allen Patienten die standardisierten T1- und T2-gewichteten Sequenzen sowie kontrastmittelgestützte T1-gewichtete Sequenzen durchgeführt worden sind (sAI, standard anatomical imaging), erhielten auch alle Patienten eine diffusionsgewichtete Sequenz (DWI) und eine dynamische, kontrastmittelgestützte Sequenz (DCE) mit sehr hoher zeitlicher Auflösung.

Bei allen Patienten gelang es entweder nach eindeutigen klinischen Kriterien oder mittels Biopsie und histopathologischer Beurteilung eine definitive Diagnose zu stellen (Goldstandard).

Für die quantitative Analyse wurde die Größe der Raumforderung in 3 Ebenen ausgemessen. Eine ROI wurde in den DWI-Datensätzen platziert um den ADC-Wert zu bestimmen, eine weitere ROI wurde in den DCE-Datensätzen platziert um K^{trans} , k_{ep} , v_e und $i\text{AUC}$ nach dem Tofts-Modell zu bestimmen (58). Zudem wurden die Aufnahmen auch von zwei Radiologen, welche den klinischen Informationen gegenüber geblindet waren, unabhängig voneinander in insgesamt drei Sitzungen qualitativ bewertet. Die Sitzungen erfolgten mit längeren zeitlichen Abständen voneinander. Die Dignität der Raumforderung sollte anhand der Likert-Skala beurteilt werden: Sicher benigne, wahrscheinlich benigne, unklare Dignität, wahrscheinlich maligne, sicher maligne. In der ersten Sitzung wurde der Radiologe mit den sAI-Bildern und zusätzlich den DWI-Bildern konfrontiert, wobei zunächst nur die sAI-Bilder bewertet wurden und anschließend die sAI-Bilder gemeinsam mit den DWI-Datensätzen. In der zweiten Sitzung wurden ebenfalls zunächst die sAI-Bilder alleine begutachtet und anschließend die sAI-Bilder gemeinsam mit den DCE-Bildern. In der dritten Sitzung standen dem Radiologen alle Bilder zur Verfügung, also sAI, DWI und DCE gleichzeitig.

Schlussendlich wurden 33 der 65 Raumforderungen nach histopathologischen oder klinischen Kriterien als 'maligne' charakterisiert und 32 als 'benigne'. Der Größenunterschied zwischen benignen und malignen Raumforderungen war statistisch nicht signifikant (1,74 cm (0,86) bei benignen Läsionen; 1,64 (0,91) bei malignen Läsionen). Der ADC zwischen benignen und malignen Läsionen zeigte jedoch statistisch signifikante Unterschiede ($1258 (577) * 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ bei benignen Läsionen und $825 (437) * 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ bei malignen Läsionen, $p=0,001$). Auch die Auswertung der DCE-Datensätze ergab signifikante Unterschiede und zeigte bei malignen Läsionen deutlich höhere K^{trans} , k_{ep} , und $i\text{AUC}$ ($p < 0,01$).

Um die qualitativen Ergebnisse der Sitzungen zu veranschaulichen wurden ROC-Analysen erstellt. Bei beiden Radiologen ergab die Hinzunahme der DWI statistisch signifikant bessere Ergebnisse (Radiologe 1: $p = 0,015$, Radiologe 2: $p = 0,018$). Die DCE erhöhte zwar Sensitivität und Spezifität der Beurteilung der Läsion, die Ergebnisse waren jedoch nicht statistisch signifikant. Deutlich signifikant waren aber die Unterschiede unter Hinzunahme aller Sequenzen (sAI, DWI, DCE) im Vergleich zur alleinigen Verwendung der sAI (Radiologe 1: $p = 0,003$, Radiologe 2 = $0,006$).

Die Übereinstimmung der Radiologen untereinander wurde ebenfalls bestimmt und zeigte, dass die Übereinstimmung bei Hinzunahme der DWI und DCE deutlich zunahm ($\kappa = 0,644$).

Insgesamt zeigt die vorliegende Arbeit, dass der Einsatz der multiparametrischen Bildgebung bei der Einordnung orbitaler Raumforderungen in benigne und maligne hinsichtlich der quantitativen als auch der qualitativen Ergebnisse hilfreich ist. Daher wird die Ergänzung von DWI und DCE-Sequenzen zur Diagnostik orbitaler Raumforderungen in das Routineprotokoll empfohlen.

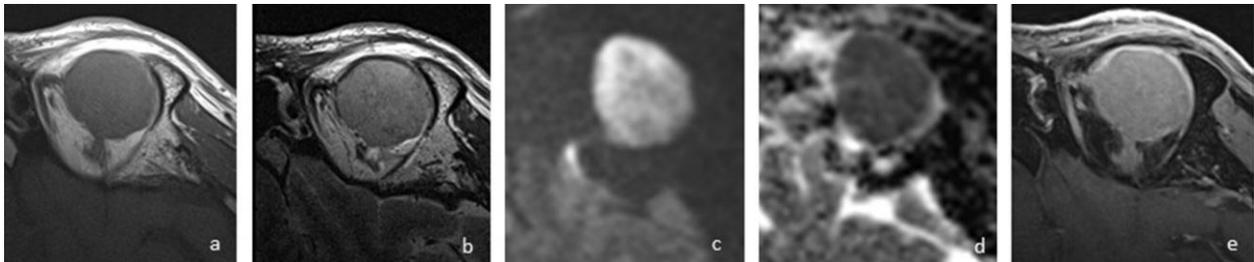


Abbildung 4: Darstellung eines oberhalb des Bulbus lokalisierten orbitalen Lymphoms. a. T1-gewichtete Sequenz. b. T2-gewichtete Sequenz. c. DWI, $b = 1000$. d. ADC-Karte. e. Kontrastmittelverstärkte T1-gewichtete Sequenz. Das orbitale Lymphom zeigt eine deutliche Diffusionsrestriktion in der DWI/ADC-Karte, welche typisch für maligne Tumore ist.

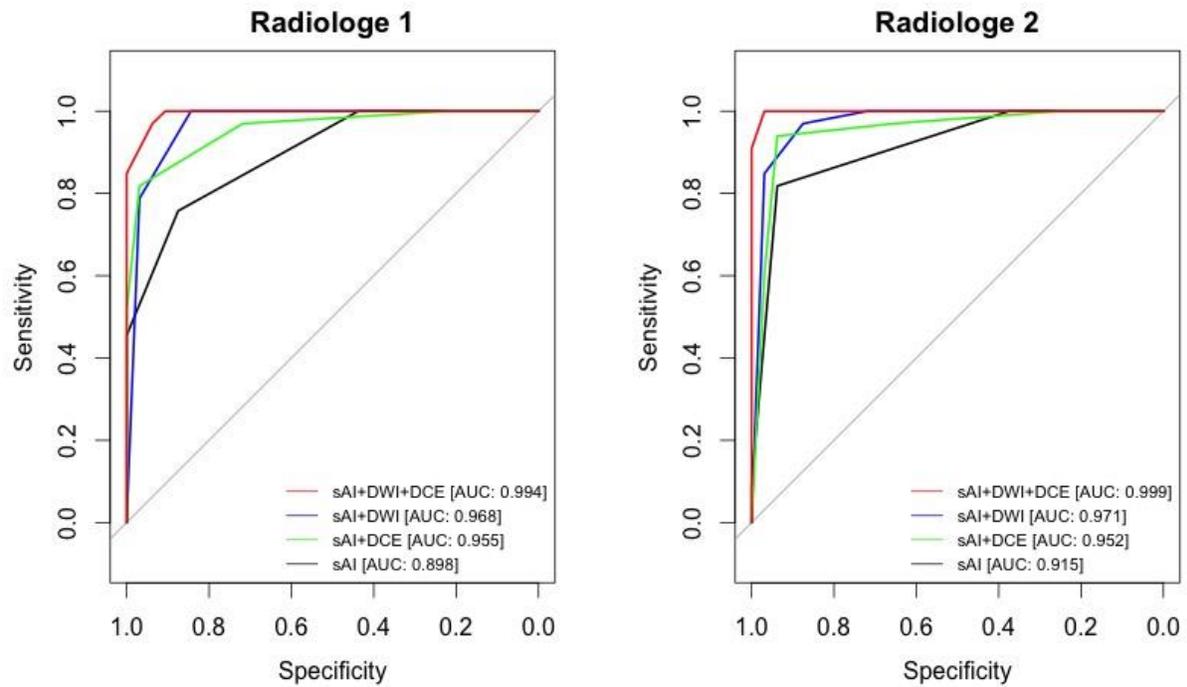


Abbildung 5: ROC-Analyse der Bewertungen der Dignität der orbitalen Raumforderungen. Die Abbildung zeigt die Erhöhung von Sensitivität und Spezifität bei beiden Radiologen unter Hinzunahme der DWI und DCE. Beide Radiologen erzielten unter Verwendung der DWI und DCE gemeinsam die höchste Sensitivität und Spezifität hinsichtlich der Bestimmung der Dignität orbitaler Raumforderungen (aus Originalarbeit 6, modifiziert).

2.3 MR-Diagnostik des 'parietalen Auges': Die Glandula pinealis

MRT-basierte morphologische Evaluation der Glandula pinealis bei Patienten mit Retinoblastom bezüglich Pineoblastom (Originalarbeit 7)

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

Pham TTH, Siebert E, Asbach P, Willerding G, Erb-Eigner K

J Neurol Sci. 2015 Nov; 359:185-192

Open access © 2015 The Authors. Published by Elsevier Inc.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2015.10.046>

In der vorliegenden Arbeit sollte die Glandula pinealis hinsichtlich ihrer Morphologie analysiert werden, um in der Literatur bereits diskutierte Unterschiede der Drüse zwischen Patienten mit und ohne Retinoblastom zu identifizieren. Dazu wurden 80 Patienten mit Retinoblastom, bei welchen auch ein zerebrales MRT vorlag, retrospektiv in die Studie eingeschlossen. Eine nach dem Alter korrelierte Kontrollgruppe von 80 Individuen mit zerebralem MRT und ohne Erkrankung der Mittellinie wurde in unserer Datenbank identifiziert und ebenfalls in die Studie eingeschlossen. Zwei Radiologen bestimmten die Größe der Glandula pinealis, das Signalverhalten in T1- und T2-gewichteten Sequenzen sowie nach Kontrastmittelgabe, die Begrenzung sowie das Vorhandensein von Zysten. Ein dritter, bezüglich der klinischen Diagnose geblindeter Radiologe, beurteilte die vorhandenen MRT-Datensätze der Retinoblastom-Patienten hinsichtlich des Vorhandenseins eines Pineoblastoms.

Unter den 80 Retinoblastom-Patienten befanden sich drei Patienten mit einem Pineoblastom, bei welchen insgesamt sieben MRTs vorlagen. Der dritte Radiologe identifizierte die Pineoblastome mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 94%. Der mittlere maximale Durchmesser der Glandula pinealis betrug 6,4 mm bei Retinoblastom-Patienten und unterschied sich nicht signifikant von jenen ohne der Diagnose eines Retinoblastoms (6,3 mm). Auch das Vorhandensein einer Zyste unterschied sich in den beiden Gruppen nicht signifikant. Die mittlere

Größe der in den sieben MRTs der Pineoblastom-Patienten ermittelten Glandula pinealis betrug 11,2 mm und lag deutlich über jenem mittleren Durchmesser der Retinoblastom-Patienten. Von statistischen Tests wurde aufgrund der kleinen Anzahl der Pineoblastom-Patienten (n=3) allerdings Abstand genommen. Die vorliegenden Daten können als Größenreferenz der Glandula pinealis bei jungen Patienten mit und ohne Retinoblastom dienen, wobei die Größe in unseren Kollektiven allerdings eine breite Streuung aufweist. Die Größe der Drüse ist unserer Ansicht nach trotzdem als wichtigstes Kriterium bei der Diagnose eines Pineoblastoms anzusehen.

3. Diskussion

3.1 Technische Aspekte und Chancen

Ziel der vorgelegten Arbeiten war es die Einflussfaktoren auf die Bildqualität der MRT des Auges systematisch zu ermitteln um eine Optimierung erzielen zu können (**Originalarbeit 1 und 2**). Das SRV ist ein objektives Kriterium für die Bildqualität und kann in eine hohe räumliche Auflösung investiert werden (59). Ein hohes SRV erhöht die Detailerkennbarkeit und kann damit die diagnostische Genauigkeit verbessern. Gerade am vergleichsweise kleinen Auge, dessen anatomischer Aufbau feingliedrig ist, ist eine hohe Detailerkennbarkeit von großer Bedeutung. Diagnostische Fragestellungen, wie z.B. die Frage nach extraokulärem Wachstum bei Aderhautmelanomen und Retinoblastomen erfordern eine optimale Bildqualität im Submillimeter-Bereich. Das SRV wird von der Empfangsspule beeinflusst. In der Regel gilt umso kleiner der Spulendurchmesser der Empfangsspule, umso höher ist das SRV, umso niedriger allerdings die Eindringtiefe in das Gewebe. Es gilt also einen guten Kompromiss zwischen hohem SRV und Ausleuchtung in die Tiefe zu finden. Im Laufe der Jahre wurden die Spulendurchmesser für die MR-Bildgebung des Auges und der Orbita immer kleiner von anfänglich 13 cm Durchmesser zu schlussendlich 4 cm Durchmesser (23, 24, 60-63). In der Literatur findet man auch die begriffliche Unterscheidung zwischen 'Globe coils' mit einem Durchmesser von 4-6 cm für die Untersuchung des Auges und 'Orbital coils' mit einem Durchmesser von 8-12 cm für die Untersuchung der Orbita (7).

In unseren Phantomstudien konnten wir zeigen, dass mit dem Einsatz einer Oberflächenringssule ein hohes mittleres SRV in der zu untersuchenden Region erzielt werden kann. Das Hinzuschalten der Kopfspule bringt keinen Vorteil, sondern verschlechtert die Bildqualität mutmaßlich durch Kopplungseffekte (**Originalarbeit 1**). Diese Erkenntnis ist besonders relevant für Untersuchungen von Kopf und Auge gemeinsam, wie es zum Beispiel bei Kindern mit Retinoblastomen der Fall ist, bei denen zusätzlich die Frage nach einer intrakraniellen Manifestation (trilaterales Retinoblastom, Pineoblastom) geklärt werden muss (1). Es konnte gezeigt werden, dass in oberflächlicheren Regionen die Spule den höheren Einfluss hat, als die Feldstärke (**Originalarbeit 2**). Dieses Ergebnis ist besonders relevant, da die Anschaffung einer

Spule wesentlich günstiger ist als ein Magnetresonanztomograph mit höherer Feldstärke. Die höhere Feldstärke kann allerdings auch in eine kürzere Untersuchungszeit investiert werden. Erste in-vivo Untersuchungen des menschlichen Auges mit noch höheren Feldstärken (7 Tesla) gibt es bereits (28, 29). Andere Autoren erreichten mit dem Einsatz einer Feldstärke von 7 Tesla SRVs von über 35 im vorderen Augenabschnitt (30). Tierexperimentelle Studien bei hohen Feldstärken (z.B. bis zu 11,74 Tesla) erlaubten sogar die Differenzierung verschiedener Retinaschichten bei Maus, Ratte und Katze (64-66). Magnetresonanztomographen mit Feldstärken von über 3 Tesla finden allerdings derzeit noch keinen breiten Einsatz zur Untersuchung am Patienten. Augenbildgebung muss somit in den meisten Fällen bei Feldstärken von 1,5 oder 3 Tesla erfolgen.

Es konnte bei systematischen Untersuchungen an Patienten ebenfalls gezeigt werden, dass hinsichtlich der anatomischen Detailerkennbarkeit keine signifikanten Unterschiede zwischen 1,5 Tesla mittels 7 cm Oberflächenspule und 3 Tesla mittels Kopfspule bestehen (**Originalarbeit 2**). Dieses Ergebnis ist insbesondere bei Untersuchungen an jenen Patienten interessant, welche die kleine Oberflächenspule nicht tolerieren, da diese in direktem Kontakt mit dem Gesicht steht. Die Kopfspule wird im Allgemeinen besser toleriert, da sie in den meisten Fällen im Gesichtsbereich keinen direkten Körperkontakt mit dem Patienten hat. Zudem ist die Kopfspule auch wesentlich einfacher in der Handhabung. Die kleine Oberflächenspule erfordert eine genaue Positionierung über der zu untersuchenden Region. Eine schlechte Positionierung oder ein Verrutschen während der Untersuchung kann zu einem verringerten SRV aufgrund der schlechten Ausleuchtung führen.

Die im Rahmen der systematischen Messungen an Patientenaugen verwendeten Sequenzparameter wurden beibehalten und eine große Anzahl an qualitativ hochwertigen MR-Datensätzen des Auges konnte gewonnen werden. Die bei 3 Tesla generierten MRT-Datensätze erreichten eine Voxelgröße von 0,3894 x 0,3894 x 2 mm (T1-gewichtete TSE-Sequenz) und von 0,4103 x 0,4103 x 1 mm (T2-gewichtete TSE Sequenz) und standen für biometrische Messungen des Augapfels zur Verfügung. Es sollten jene Parameter ermittelt werden, welche in Relation zu den Linsendimensionen und damit indirekt zur Kapselsackgröße stehen, da die Kapselsackgröße präoperativ mit herkömmlichen Messmethoden nicht ermittelt werden kann. Die präoperative Bestimmung der Größe, der in den Kapselsack zu implantierenden Linse ist jedoch von entscheidender Bedeutung, da eine gut passende Linse die Wahrscheinlichkeit von postoperativen

Komplikationen minimiert. In der vorliegenden Arbeit wurde aus verschiedenen, in den MRT-Datensätzen bestimmten Parametern des Augapfels, ein Modell erstellt, welches die Linsengröße abschätzen lässt. Das Verhältnis horizontaler-zu-vertikaler Linsendurchmesser betrug 0,93. Die beiden Parameter zeigten in dieser Arbeit einen signifikanten Zusammenhang ($p < 0,001$). Der horizontale Linsendurchmesser scheint mit der anatomischen Achsenlänge und dem Bulbusdurchmesser eng verknüpft zu sein. Das Alter zeigte sowohl beim horizontalen, als auch beim vertikalen Linsendurchmesser einen gewissen Einfluss (**Originalarbeit 3**). Frühere MRT-Studien konnten altersbedingte Veränderungen der Linse nachweisen (67, 68) oder beschäftigten sich mit physiologischen Vorgängen wie z.B. mit der Akkommodation (69-71). Andere Studien verwendeten eine Gonioskopie-Linse oder Ultraschall (Ultraschall-gestützte Biomikroskopie) zur Abschätzung der Kapselsackgröße (72, 73), aber keine MRT-Datensätze. Eine weitere Arbeit präsentiert ein Modell, auf dem Boden einer multiplen, linearen Regressionsanalyse, welches eine moderate Korrelation zwischen den biometrischen Parametern des Auges und der Linsengröße zeigen konnte (74). Die multiple, lineare Regressionsanalyse hat jedoch insofern Nachteile, als dass sie die erklärenden Variablen als unabhängig voneinander betrachtet. Dies ist jedoch bei diesen biometrischen Parametern am Auge nicht der Fall, daher wurde das PLS-Regressionsmodell für die statistische Analyse gewählt, welches auch den Zusammenhang unter den biometrischen Parametern des Auges berücksichtigt.

3.2 Klinischer Nutzen innovativer Sequenzen

In der vorliegenden Arbeit wurde auch der Einsatz innovativer, funktioneller Sequenzen, wie jener der diffusionsgewichteten und dynamischen, kontrastmittelgestützten Sequenz untersucht. Erstmals konnte ein mittlerer ADC-Wert in einer großen Anzahl von Aderhautmelanomen ($n = 40$) bestimmt werden ($891 (172) * 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$), welcher sich signifikant vom ADC-Wert der Netzhautablösung ($1986 (375) * 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, $p < 0,001$) unterscheidet (**Originalarbeit 4**). Die ermittelten ADC-Werte der Aderhautmelanome sind insgesamt typisch für maligne Veränderungen, für welche ein ADC-Wert von $< 1000 * 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ angenommen wird (39, 75). Der ermittelte ADC-Wert könnte im Rahmen des Therapiemonitorings einen Basiswert darstellen. Weitere wissenschaftliche Untersuchungen wären wünschenswert, welche den ADC-Wert als potentiellen Marker für Therapieansprechen oder -versagen evaluieren. Derzeit wird das

Therapieansprechen alleinig ophthalmoskopisch beurteilt, welches nur subjektiv möglich ist und bei Patienten mit Glaskörperersatz auch deutlich erschwert ist.

Die in dieser Arbeit vorgestellten quantitativen Ergebnisse des ADC-Wertes in Aderhautmelanomen und der Netzhautablösung eignen sich ausgezeichnet zur Differenzierung der beiden Pathologien. Aderhautmelanome präsentieren sich oft gemeinsam mit Netzhautablösungen (in unserer Studie 29 von 40 Patienten, 66%), welche MR-morphologisch manchmal nur schwer zu differenzieren sind. Aderhautmelanome sind oft hyperintens in der T1-Wichtung aufgrund ihres Melaningehaltes, zudem kann sich das Substrat unter der Netzhautablösung MR-morphologisch ähnlich darstellen, da frische subretinale Einblutungen ebenfalls in T1-Wichtung hyperintens sind. Eine Kontrastmittelapplikation hätte in diesem Fall auch keinen Vorteil, da eine Verschiebung der T1-Zeit im bereits hyperintensiven Aderhautmelanom und der subretinalen Einblutung keinen relevanten Effekt hätte. Die T2-Signalgebung des Aderhautmelanoms und der Netzhautablösung kann ebenfalls ähnlich ausfallen, sodass die DWI-Sequenz mit ADC-Karte sehr hilfreich bei der Differenzierung sein kann. Ähnlich zu unseren Ergebnissen zeigte eine bei Retinoblastomen durchgeführte Studie einen ebenfalls sehr hohen ADC-Wert unter der Netzhautablösung ($2,2 * 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) (76).

Die Anwendung dynamischer, kontrastmittelverstärkter Sequenzen bei 40 Patienten mit Aderhautmelanom konnte einen raschen Signalanstieg nach Kontrastmittelgabe zeigen (**Originalarbeit 5**). Die vorliegende Arbeit war die erste Studie, welche den Einsatz von dynamischen, kontrastmittelgestützten Sequenzen an einer größeren Gruppe von Patienten mit Aderhautmelanom systematisch untersuchte. Jene Patienten mit einem hohen Signalanstieg zeigten auch im Verlauf ein schlechteres klinisches Ergebnis im Sinne einer Lebermetastasierung oder eines lokalen Tumorprogress. Der rasche Signalanstieg nach Kontrastmittelgabe ist Ausdruck einer erhöhten Permeabilität, welcher als typisch für maligne Tumore anzusehen ist. Auch diese Ergebnisse können als Basis für die weitere Evaluation im Rahmen der Therapieüberwachung und Abschätzung der Prognose fungieren. Andere Autoren konnten den großen diagnostischen Nutzen der dynamischen, kontrastmittelgestützten Sequenz bei suspekten Brustläsionen demonstrieren (44). Ein rascher Signalanstieg nach Kontrastmittelgabe mit anschließendem Washout ist insgesamt typisch für maligne Veränderungen.

Der Einsatz der DWI und DCE-Sequenzen (= multiparametrische Bildgebung) bei der diagnostischen Einordnung orbitaler Raumforderungen in benigne und maligne konnte in der vorliegenden Arbeit als wertvoll gezeigt werden (**Originalarbeit 6**). Die Ergänzung von DWI und DCE-Sequenzen zum Routineprotokoll zur Diagnostik orbitaler Raumforderungen wird auf der Basis unserer Erkenntnisse empfohlen. Die quantitative Auswertung des ADC-Wertes in dieser prospektiven Studie von 65 Patienten ergab, dass die okuläre oder orbitale Raumforderung umso wahrscheinlicher maligne ist, umso niedriger der ADC-Wert ist. Die quantitative DCE-Analyse ergab, dass hohe K^{trans} -Werte, k_{ep} -Werte und $i\text{AUC}$ -Werte auch wahrscheinlicher bei malignen Raumforderungen vorliegen. Die Ergebnisse der Studie legen nahe, dass DWI und DCE sich einander ergänzen können, insbesondere für jene Fälle wo einer der beiden quantitativen Parameter zweideutig ausfällt.

Die ermittelten ADC-Werte in dieser Arbeit (maligne Läsionen $0,825 * 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; benigne Läsionen $1,258 * 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) sind ähnlich zu jenen aus anderen Studien (21, 36-38, 42, 43). Fatima et al. beschreiben einen mittleren ADC-Wert von $0,77 * 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ für maligne Veränderungen und von $1,23 * 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ für benigne Veränderungen der Orbita (37). Sepahdari et al. sprechen von einem mittleren ADC-Wert von $0,9 * 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ für maligne Läsionen und von $1,43 * 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ für benigne Läsionen der Orbita (36). Es wird von dieser Arbeitsgruppe ein Modell mit 2 Schwellenwerten vorgeschlagen, welche orbitale Läsionen in ‚maligne‘, ‚benigne‘ und ‚unbestimmbar‘ kategorisieren kann. Wir untersuchten die Sinnhaftigkeit eines solchen Modells an unseren Daten und setzten mit $0,8$ und $1,2 * 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ zwei künstliche Schwellenwerte. Lediglich 12% unserer malignen und 12,5 % der benignen Läsionen konnten mittels dieses Modells nicht richtig eingeordnet werden. Ein solches Modell mit zwei ADC-Schwellenwerten wird demnach als äußerst sinnvoll erachtet, hingegen ist ein Modell mit nur einem ADC-Schwellenwert deutlich ungenauer. Bei nur einem Schwellenwert wären 34% unserer benignen Läsionen als falsch ‚maligne‘ eingestuft worden und 24% unserer malignen Läsionen wären als falsch ‚benigne‘ eingestuft worden.

Die Ergebnisse der qualitativen Analyse zeigen deutlich, dass eine Hinzunahme von DWI- und DCE-Sequenzen die diagnostische Performance erhöht, wobei die höchste diagnostische Performance unter Verwendung aller Sequenzen (also sAI, DWI und DCE) vorliegt (**Abbildung 5, Originalarbeit 6**). Zudem sinkt auch die Variabilität zwischen den Radiologen bei Verwendung aller verfügbaren Sequenzen. Vorangegangene Studien beschäftigten sich entweder

mit der DWI oder der DCE, keine der Studien evaluierte den gemeinsamen Einsatz der DWI und DCE (36, 39, 77).

3.3 MR-Diagnostik des 'parietalen Auges': Die Glandula pinealis

In der vorliegenden Arbeit wurde erstmals die MR-Morphologie der Glandula pinealis von Patienten mit Retinoblastom mit jenen ohne Retinoblastom verglichen. Die Unterschiede wurden bislang kontrovers diskutiert, wobei insbesondere das häufigere Vorliegen einer Zyste bei hereditären Retinoblastomen diskutiert wurde (78). Zysten in der Glandula pinealis werden auch in gesunden Kollektiven beschrieben, wobei die beschriebenen Inzidenzen dabei auseinandergehen (79, 80). Das potentiell häufigere Vorkommen von Zysten in der Glandula pinealis zeigt aber offenbar keinen Einfluss auf den klinischen Verlauf der Patienten und deren Detektion hat daher einen untergeordneten Stellenwert. Die Detektion eines Pineoblastoms im frühen Stadium ist jedoch für den Therapieerfolg entscheidend. Obwohl bei allen Retinoblastom-Patienten eine Bildgebung des Neurocraniums mittels MRT bei Diagnosestellung empfohlen wird, gibt es derzeit keine Richtlinien wie eine auffällige oder nicht gänzlich normal erscheinende Glandula pinealis im weiteren Verlauf kontrolliert werden sollte. Die vorliegende Arbeit sollte mittels der gewonnenen morphologischen Daten eine Referenz schaffen, wobei die Ergebnisse zeigen, dass die Größe und das Volumen der Glandula pinealis bei Patienten mit Retinoblastom als auch bei Individuen ohne diese Erkrankung stark divergieren. Einige Autoren beobachten insgesamt ein vermindertes oder verzögertes Auftreten von Pineoblastomen seit Einführung der Behandlung mittels Chemotherapie für Retinoblastome (81).

3.4 Limitationen

In der vorliegenden Arbeit wurde die Bildqualität hinsichtlich des SRVs sowie der anatomischen Detailerkennbarkeit untersucht (**Originalarbeit 1 und 2**). Die Bewertung der Bildqualität hinsichtlich pathologischer Prozesse wie z.B. das Vorliegen einer extraokulären Tumormanifestation bei intraokulären Tumoren, erfolgte nicht. Dies könnte in zukünftigen Studien untersucht werden um weitere Erkenntnisse über die Ansprüche bei MR-Bildgebung des Auges und der Orbita zu erlangen. Ferner unterschieden sich die Sequenzparameter der Patientenmessungen zwischen 1,5 Tesla und 3 Tesla in der vorliegenden Arbeit geringfügig. Um

die spezifische Absorptionsrate am Patienten auch bei 3 Tesla gering zu halten, musste das TR verlängert werden.

Anhand hochauflösender Datensätze konnten die biometrischen Parameter des Auges ermittelt werden (**Originalarbeit 3**). Eine Limitation dieser Arbeit ist, dass die ermittelten biometrischen Parameter am Auge MRT-Datensätzen entstammen und die Übertragbarkeit auf Messungen, welche mit anderen Methoden ermittelt werden, letztlich nicht genau abgeschätzt werden kann. Trotzdem kann das vorgestellte Modell Anhaltspunkte bei der präoperativen Abschätzung der Linsengröße liefern und weitere Studien zur Anwendbarkeit des Modells sind daher sinnvoll.

Die ermittelten ADC-Werte in Aderhautmelanomen und unter der Netzhautablösung entstammen DWI-Datensätzen aus unterschiedlichen Scannern und Feldstärken (**Originalarbeit 4**). Dies könnte die Interpretation der Daten gering einschränken. Dennoch wird auf dem Boden der ermittelten Ergebnisse dieser Arbeit der Einsatz einer diffusionsgewichteten Sequenz bei Patienten mit Aderhautmelanom empfohlen.

Hinsichtlich des Einsatzes von DCE-Sequenzen bei Aderhautmelanomen können zwei Limitationen diskutiert werden (**Originalarbeit 5**): (1) Mittels der durchgeführten Sequenzen war eine Berechnung anderer Parameter der Kontrastmittelkinetik (K^{trans} , k_{ep} , v_e und $iAUC$) aufgrund der zeitlichen Auflösung nicht möglich. (2) Eine histologische Aufarbeitung der Aderhautmelanome ist im Rahmen der Therapie nicht vorgesehen, da diese rein ophthalmoskopisch diagnostiziert werden können und anschließend mit Protonen bestrahlt werden. Eine Korrelationsanalyse der zwei in den Aderhautmelanomen beobachteten Signalanstiegskurven (Typ A mit Washout, Typ B mit Plateauphase) kann also nicht mit histopathologischen Ergebnissen vorgenommen werden.

In der vorliegenden Arbeit zur multiparametrischen Bildgebung bei benignen und malignen orbitalen Veränderungen sind die Patienten über die Sprechstunde der Augenheilkunde in die Studie inkludiert worden (**Originalarbeit 6**). Das könnte einen Patientenpopulationsbias zur Folge haben, denn das Verhältnis benigne:maligne Läsionen betrug 1:1 und nicht 2:1 (benigne:maligne), wie es in der Literatur beschrieben wurde (22). Eine weitere Limitation könnte das manuelle Segmentieren der ROI im Tumor für die ADC-Wert-Berechnung und die Berechnung der quantitativen Parameter der Kontrastmittelkinetik haben. Die ROI berücksichtigt sehr heterogene Tumorbestandteile, unter anderem auch nekrotische Anteile ohne

Diffusionsrestriktion und Vaskularisation. Insgesamt wurden die DWI- und DCE-Datensätze dieser Arbeit mit der Kopfspule akquiriert, da der Einsatz einer kleinen Oberflächenspule nur für die sAI-Sequenzen zur Verfügung steht, nicht aber für die DWI und DCE-Sequenzen.

Die Ergebnisse der Analyse der Morphologie der Glandula pinealis bei Patienten mit Retinoblastom wurden retrospektiv an einem großen Datenkollektiv ermittelt (**Originalarbeit 7**). Einige Datensätze waren nur analog und nicht digital vorhanden, was die Genauigkeit der Analyse einschränkt. Zudem waren die Datensätze im Laufe des langen Untersuchungszeitraumes auch an unterschiedlichen Scannern mit unterschiedlichen Parametern akquiriert worden, was die Vergleichbarkeit (z.B. Signalintensität) etwas einschränken könnte. Bei sechs Retinoblastom-Patienten gab es keine Informationen zum weiteren klinischen Verlauf, daher ist bei diesen Patienten der endgültige Ausschluss eines Pineoblastoms mit Unsicherheit behaftet.

4. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Bildqualität der MRT des Auges und der Orbita im Rahmen der technischen Möglichkeiten zu optimieren und den Einsatz innovativer Sequenzen hinsichtlich des klinischen Nutzens zu evaluieren.

Die systematischen Untersuchungen mittels Empfangsspulen und Spulenkombinationen an Phantomen und 20 Patienten konnten zeigen, dass kleine Oberflächenringspulen das höchste SRV im Auge und der Orbita erzielen (**Originalarbeit 1 und 2**). Das Hinzuschalten der Kopfspule für eine Untersuchung des Auges sollte vermieden werden, da Kopplungseffekte das gemessene SRV und damit die Bildqualität negativ beeinflussen können. Das höchste mittlere SRV von 13,1 wurde mit der kleinsten Oberflächenspule (4 cm) bei 3 Tesla erzielt, gefolgt von 1,5 Tesla (9,6). Die in der Arbeit erzielten quantitativen und qualitativen Ergebnisse zeigen, dass die Oberflächenspule einen höheren Einfluss auf die Bildqualität hat, als die Feldstärke, d.h. optimale Bildqualität kann auch bei niedrigerer Feldstärke (1,5 Tesla) unter Einsatz einer kleinen Oberflächenspule erreicht werden (**Originalarbeit 2**).

Mittels hochaufgelöster T1- und T2-gewichteter Datensätze von insgesamt 62 Patientenaugen konnte ein PLS (Partial least square) -Regressionsmodell entwickelt werden, welches einen statistischen Zusammenhang zwischen biometrischen Parametern des Augapfels und der Linsengröße herstellt. Die Linsengröße ist mit herkömmlichen Methoden präoperativ nicht genau bestimmbar, allerdings für Kataraktoperationen eine entscheidende Größe (**Originalarbeit 3**).

Der Einsatz diffusionsgewichteter Sequenzen (DWI) beim Aderhautmelanom machte erstmals eine quantifizierbare Unterscheidung zur häufig vergesellschafteten Netzhautablösung möglich. Die quantitative Auswertung von DWI-Datensätzen von 40 Aderhautmelanomen ergab einen mittleren ADC-Wert von $891 (172) * 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ (**Originalarbeit 4**). Zudem gelang es mit dem Einsatz von dynamischen, kontrastmittelgestützten Sequenzen (DCE) das Signalverhalten nach Kontrastmittelgabe von Aderhautmelanomen zu quantifizieren. Es wurde erstmals an einem großen Kollektiv (n = 40) demonstriert, dass Aderhautmelanome ähnlich zu anderen malignen Veränderungen einen raschen Signalanstieg nach Kontrastmittelgabe aufweisen und anschließend eine ‚Washout‘- oder ‚Plateau-Phase‘ zeigen. Zudem beobachteten wir bei jenen Patienten ein

signifikant höheres Signal nach Kontrastmittelgabe, welche auch im Verlauf ein schlechteres klinisches Ergebnis (Lebermetastasen oder extraokuläres Wachstum) zeigten (**Originalarbeit 5**).

Der vorteilhafte Einsatz der multiparametrischen Bildgebung (DWI und DCE) bei der Einordnung orbitaler Raumforderungen in benigne und maligne konnte in der vorliegenden Arbeit im Rahmen einer prospektiven Studie unter Einschluss von 65 Patienten demonstriert werden. Der ADC zeigte zwischen benignen und malignen Läsionen statistisch signifikante Unterschiede ($1258 (577) * 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ bei benignen Läsionen und $825 (437) * 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ bei malignen Läsionen, $p=0,001$). Auch die Auswertung der DCE-Datensätze ergab signifikante Unterschiede und zeigte bei malignen Läsionen deutlich höhere K^{trans} -, k_{ep} -, und iAUC-Werte ($p < 0,01$). Auch nahm die Übereinstimmung der Radiologen untereinander bei Hinzunahme der DWI und DCE deutlich zu ($\kappa = 0,644$). Es wird daher die Ergänzung von DWI- und DCE-Sequenzen im Routineprotokoll zur Diagnostik okulärer und orbitaler Pathologien empfohlen (**Originalarbeit 6**).

Die in der vorliegenden Arbeit gewonnenen Ergebnisse der morphologischen Analyse des sogenannten ‚dritten‘ oder ‚parietalen‘ Auges, der Glandula pinealis bei Patienten mit Retinoblastom können als Größenreferenz bei der diagnostischen Aufarbeitung hinsichtlich eines Pineoblastoms dienen (**Originalarbeit 7**).

Insgesamt liefert diese Habilitationsschrift einen wissenschaftlichen Beitrag zu technischen Einflussgrößen zur Optimierung der Bildqualität und demonstriert den klinischen Nutzen der multiparametrischen Bildgebung bei der MRT-Diagnostik des Auges und der Orbita.

5. Eigene Originalarbeiten, die Bestandteil dieser Schrift sind

Originalarbeit 1

Erb-Eigner K, Warmuth C, Taupitz M, Bertelmann E, Hamm B, Asbach P. Ocular MR Imaging: Evaluation of Different Coil Setups in a Phantom Study. Magn Reson Med Sci. 2013;12(3):177-82.

Originalarbeit 2

Erb-Eigner K, Warmuth C, Taupitz M, Willerding G, Bertelmann E, Asbach P. Impact of Magnetic Field Strength and Receiver Coil in Ocular MRI: A Phantom and Patient Study. Rofo. 2013 Sep;185(9):830-7.

Originalarbeit 3

Erb-Eigner K, Hirnschall N, Hackl C, Schmidt C, Asbach P, Findl O. Predicting lens diameter: ocular biometry with high-resolution MRI. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015;56:6847–6854.

Originalarbeit 4

Erb-Eigner K, Willerding G, Taupitz M, Hamm B, Asbach P. Diffusion-Weighted Imaging of Ocular Melanoma. Invest Radiol. 2013 Oct;48(10):702-7.

Originalarbeit 5

Jiang X, Asbach P, Willerding G, Dulce M, Xu K, Taupitz M, Hamm H, Erb-Eigner K. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of ocular melanoma. Melanoma Res. 2015 Apr;25(2):149-56.

Originalarbeit 6

Ro SR, Asbach P, Siebert E, Bertelmann E, Hamm B, Erb-Eigner K. Characterization of orbital masses by multiparametric MRI. Eur J Radiol. 2016 Feb; 85(2): 324–36.

Originalarbeit 7

Pham TTH, 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. 2015 Nov; 359:185-192

6. Literaturangaben

1. de Graaf P, Goricke S, Rodjan F, Galluzzi P, Maeder P, Castelijns JA, et al. Guidelines for imaging retinoblastoma: imaging principles and MRI standardization. *Pediatric radiology*. 2012;42(1):2-14.
2. Lorente-Ramos RM, Arman JA, Munoz-Hernandez A, Gomez JM, de la Torre SB. US of the eye made easy: a comprehensive how-to review with ophthalmoscopic correlation. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 2012;32(5):E175-200.
3. Giuliari GP, Sadaka A. Uveal metastatic disease: current and new treatment options (review). *Oncology reports*. 2012;27(3):603-7.
4. Accuracy of diagnosis of choroidal melanomas in the Collaborative Ocular Melanoma Study. COMS report no. 1. *Archives of ophthalmology*. 1990;108(9):1268-73.
5. Marnitz S, Cordini D, Bendl R, Lemke AJ, Heufelder J, Simiantonakis I, et al. Proton therapy of uveal melanomas: intercomparison of MRI-based and conventional treatment planning. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]*. 2006;182(7):395-9.
6. Rodjan F, de Graaf P, Brisse HJ, Goricke S, Maeder P, Galluzzi P, et al. Trilateral retinoblastoma: neuroimaging characteristics and value of routine brain screening on admission. *Journal of neuro-oncology*. 2012;109(3):535-44.
7. Lemke AJ, Kazi I, Felix R. Magnetic resonance imaging of orbital tumors. *European radiology*. 2006;16(10):2207-19.
8. Heran F, Berges O, Blustajn J, Boucenna M, Charbonneau F, Koskas P, et al. Tumor pathology of the orbit. *Diagnostic and interventional imaging*. 2014;95(10):933-44.
9. Tailor TD, Gupta D, Dalley RW, Keene CD, Anzai Y. Orbital neoplasms in adults: clinical, radiologic, and pathologic review. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 2013;33(6):1739-58.
10. Goh PS, Gi MT, Charlton A, Tan C, Gangadhara Sundar JK, Amrith S. Review of orbital imaging. *European journal of radiology*. 2008;66(3):387-95.
11. Muller-Forell W, Pitz S. Orbital pathology. *European journal of radiology*. 2004;49(2):105-42.
12. Bertelmann E, Erb K, Mai C, Khan M. [Malignant neoplasms of the orbit]. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2012;229(5):e15-29; quiz 30-1.
13. Bertelmann E MN, Lohneis P, Erb K. Benigne Neoplasien der Orbita. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2011;228(12):1111-30.
14. Reiss-Zimmermann M, Sorge I, Sterker I, Hirsch W. [MR imaging of orbital disorders in paediatric patients]. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. 2011;183(9):781-7.
15. Xian J, Zhang Z, Wang Z, Li J, Yang B, Chen Q, et al. Evaluation of MR imaging findings differentiating cavernous haemangiomas from schwannomas in the orbit. *European radiology*. 2010;20(9):2221-8.

16. Daubner D, Spieth S, Engellandt K, von Kummer R. [Diagnosis and differential diagnosis of Graves' orbitopathy in MRI]. *Der Radiologe*. 2012;52(6):550-9.
17. Wang Y, Xiao LH. Orbital schwannomas: findings from magnetic resonance imaging in 62 cases. *Eye*. 2008;22(8):1034-9.
18. Kanamalla US. The optic nerve tram-track sign. *Radiology*. 2003;227(3):718-9.
19. Lindblom B, Norman D, Hoyt WF. Perioptic cyst distal to optic nerve meningioma: MR demonstration. *AJNR American journal of neuroradiology*. 1992;13(6):1622-4.
20. Jung WS, Ahn KJ, Park MR, Kim JY, Choi JJ, Kim BS, et al. The radiological spectrum of orbital pathologies that involve the lacrimal gland and the lacrimal fossa. *Korean journal of radiology : official journal of the Korean Radiological Society*. 2007;8(4):336-42.
21. Kapur R, Sepahdari AR, Mafee MF, Putterman AM, Aakalu V, Wendel LJ, et al. MR imaging of orbital inflammatory syndrome, orbital cellulitis, and orbital lymphoid lesions: the role of diffusion-weighted imaging. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2009;30(1):64-70.
22. 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.
23. Hosten N, Lemke A, Sander B, Requardt H, Wassmuth R, Maurer J, et al. [MRT of the eye: the normal anatomy and detection of the smallest lesions with a high-resolution surface coil]. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. 1996;164(2):126-31.
24. Lemke AJ, Hosten N, Grote A, Felix R. [Anatomy and pathology of the retrobulbar space in MRI using a high-resolution surface coil]. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*. 1996;93(3):292-8.
25. Georgouli T, Chang B, Nelson M, James T, Tanner S, Shelley D, et al. Use of high-resolution microscopy coil MRI for depicting orbital anatomy. *Orbit (Amsterdam, Netherlands)*. 2008;27(2):107-14.
26. Mafee MF, Rapoport M, Karimi A, Ansari SA, Shah J. Orbital and ocular imaging using 3- and 1.5-T MR imaging systems. *Neuroimaging clinics of North America*. 2005;15(1):1-21.
27. Lemke AJ, Alai-Omid M, Hengst SA, Kazi I, Felix R. Eye imaging with a 3.0-T MRI using a surface coil--a study on volunteers and initial patients with uveal melanoma. *European radiology*. 2006;16(5):1084-9.
28. Richdale K, Wassenaar P, Teal Bluestein K, Abduljalil A, Christoforidis JA, Lanz T, et al. 7 Tesla MR imaging of the human eye in vivo. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2009;30(5):924-32.
29. Christoforidis JB, Wassenaar PA, Christoforidis GA, Ho VY, Knopp MV, Schmalbrock PM. Retrobulbar vasculature using 7-T magnetic resonance imaging with dedicated eye surface coil. *Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2013;251(1):271-7.

30. Graessl A, Muhle M, Schwerter M, Rieger J, Oezerdem C, Santoro D, et al. Ophthalmic magnetic resonance imaging at 7 T using a 6-channel transceiver radiofrequency coil array in healthy subjects and patients with intraocular masses. *Investigative radiology*. 2014;49(5):260-70.
31. Lindner T, Langner S, Graessl A, Rieger J, Schwerter M, Muhle M, et al. High spatial resolution in vivo magnetic resonance imaging of the human eye, orbit, nervus opticus and optic nerve sheath at 7.0 Tesla. *Experimental eye research*. 2014;125:89-94.
32. Rossi C, Boss A, Lindig TM, Martirosian P, Steidle G, Maetzler W, et al. Diffusion tensor imaging of the spinal cord at 1.5 and 3.0 Tesla. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. 2007;179(3):219-24.
33. Regier M, Nolte-Ernsting C, Adam G, Kemper J. Intraindividual comparison of image quality in MR urography at 1.5 and 3 tesla in an animal model. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. 2008;180(10):915-21.
34. Rottgen R, Haltaufderheide K, Schroder RJ, Lorenz M, Herzog H, Neumann F, et al. [The effect of the field strength on standardized MRI of the brain to demonstrate cranial nerves and vessels: a comparison of 1.5 and 3.0 Tesla]. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. 2005;177(4):530-5.
35. Kuo R, Panchal M, Tanenbaum L, Crues JV, 3rd. 3.0 Tesla imaging of the musculoskeletal system. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2007;25(2):245-61.
36. Sepahdari AR, Politi LS, Aakalu VK, Kim HJ, Razek AA. 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.
37. Fatima Z, Ichikawa T, Ishigame K, Motosugi U, Waqar AB, Hori M, et al. Orbital masses: the usefulness of diffusion-weighted imaging in lesion categorization. *Clin Neuroradiol*. 2014;24(2):129-34.
38. Politi LS, Forghani R, Godi C, Resti AG, Ponzoni M, Bianchi S, et al. Ocular adnexal lymphoma: diffusion-weighted mr imaging for differential diagnosis and therapeutic monitoring. *Radiology*. 2010;256(2):565-74.
39. Sepahdari AR, Aakalu VK, Setabutr P, Shiehorteza M, Naheedy JH, Mafee MF. Indeterminate orbital masses: restricted diffusion at MR imaging with echo-planar diffusion-weighted imaging predicts malignancy. *Radiology*. 2010;256(2):554-64.
40. Lope LA, Hutcheson KA, Khademian ZP. Magnetic resonance imaging in the analysis of pediatric orbital tumors: utility of diffusion-weighted imaging. *Journal of AAPOS : the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus / American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2010;14(3):257-62.
41. Politi LS, Godi C, Cammarata G, Ambrosi A, Iadanza A, Lanzi R, et al. Magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging in the evaluation of thyroid-associated orbitopathy: getting below the tip of the iceberg. *European radiology*. 2014;24(5):1118-26.

42. Sepahdari AR, Aakalu VK, Kapur R, Michals EA, Saran N, French A, et al. MRI of orbital cellulitis and orbital abscess: the role of diffusion-weighted imaging. *AJR American journal of roentgenology*. 2009;193(3):W244-50.
43. Zhang F, Sha Y, Qian J, Huang WH, Li XF, Wang SJ, et al. Role of magnetic resonance diffusion-weighted imaging in differentiating lacrimal masses. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2014;40(3):641-8.
44. Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S, Leutner C, Wardelmann E, Gieseke J, 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.
45. Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S, Leutner C, Wardelmann E, Gieseke J, et al. Dynamic breast mr imaging: Are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? 1. *Radiology*. 1999;211(1):101-10.
46. Isebaert S, De Keyzer F, Haustermans K, Lerut E, Roskams T, Roebben I, et al. Evaluation of semi-quantitative dynamic contrast-enhanced MRI parameters for prostate cancer in correlation to whole-mount histopathology. *European journal of radiology*. 2012;81(3):e217-e22.
47. Lee FK-h, King AD, Ma BB-Y, Yeung DK-w. Dynamic contrast enhancement magnetic resonance imaging (DCE-MRI) for differential diagnosis in head and neck cancers. *European journal of radiology*. 2012;81(4):784-8.
48. Kim JH, Kim CK, Park BK, Park SY, Huh SJ, Kim B. Dynamic contrast-enhanced 3-T MR imaging in cervical cancer before and after concurrent chemoradiotherapy. *European radiology*. 2012;22(11):2533-9.
49. Nguyen T, Cron G, Mercier J, Footitt C, Torres C, Chakraborty S, et al. Diagnostic accuracy of dynamic contrast-enhanced MR imaging using a phase-derived vascular input function in the preoperative grading of gliomas. *American Journal of Neuroradiology*. 2012;33(8):1539-45.
50. Tuncbilek N, Kaplan M, Altaner S, Atakan IH, Süt N, Inci O, et al. Value of dynamic contrast-enhanced MRI and correlation with tumor angiogenesis in bladder cancer. *American Journal of Roentgenology*. 2009;192(4):949-55.
51. Donmez FY, Yekeler E, Saeidi V, Tunaci A, Tunaci M, Acunas G. Dynamic contrast enhancement patterns of solitary pulmonary nodules on 3D gradient-recalled echo MRI. *American Journal of Roentgenology*. 2007;189(6):1380-6.
52. Poloschek CM, Lagreze WA, Ridder GJ, Hader C. [Clinical and neuroradiological diagnostics of orbital tumors]. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*. 2011;108(6):510-8.
53. Aviv RI, Miszkiel K. Orbital imaging: Part 2. Intraorbital pathology. *Clinical Radiology*. 2005;60(3):288-307.
54. Goh PS, Gi MT, Charlton A, Tan C, Gangadhara Sundar JK, Amrith S. Review of orbital imaging. *European journal of radiology*. 2008;66(3):387-95.
55. Müller-Forell W, Pitz S. Orbital pathology. *European journal of radiology*. 2004;49(2):105-42.
56. Khan SN, Sepahdari AR. Orbital masses: CT and MRI of common vascular lesions, benign tumors, and malignancies. *Saudi journal of ophthalmology : official journal of the Saudi Ophthalmological Society*. 2012;26(4):373-83.

57. Hassler W UR, Schick U. Orbital Tumors - Diagnosis and Surgical Treatment. *Deutsches Ärzteblatt*. 2007;104(8):406-501.
58. Tofts PS, Brix G, Buckley DL, Evelhoch JL, Henderson E, Knopp MV, et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols. *J Magn Reson Imaging*. 1999;10(3):223-32.
59. Dietrich O, Raya JG, Reeder SB, Reiser MF, Schoenberg SO. Measurement of signal-to-noise ratios in MR images: influence of multichannel coils, parallel imaging, and reconstruction filters. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2007;26(2):375-85.
60. Bilaniuk LT, Schenck JF, Zimmerman RA, Hart HR, Jr., Foster TH, Edelstein WA, et al. Ocular and orbital lesions: surface coil MR imaging. *Radiology*. 1985;156(3):669-74.
61. Sullivan JA, Harms SE. Surface-coil MR imaging of orbital neoplasms. *AJNR American journal of neuroradiology*. 1986;7(1):29-34.
62. Wilms G, Marchal G, Decrop E, van Hecke P, Baert A, Dralands G. Surface coil magnetic resonance imaging of the orbit at 1.5T. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. 1988;149(5):496-501.
63. Mihara F, Murayama S, Gupta KL, Lee N, Robinson AE. Peripheral findings in MR using surface coil. *Comput Med Imaging Graph*. 1991;15(6):451-4.
64. Chen J, Wang Q, Zhang H, Yang X, Wang J, Berkowitz BA, et al. In vivo quantification of T1, T2, and apparent diffusion coefficient in the mouse retina at 11.74T. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 2008;59(4):731-8.
65. Shen Q, Cheng H, Pardue MT, Chang TF, Nair G, Vo VT, et al. Magnetic resonance imaging of tissue and vascular layers in the cat retina. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2006;23(4):465-72.
66. Berkowitz BA, Roberts R, Goebel DJ, Luan H. Noninvasive and simultaneous imaging of layer-specific retinal functional adaptation by manganese-enhanced MRI. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2006;47(6):2668-74.
67. Richdale K, Sinnott LT, Bullimore MA, Wassenaar PA, Schmalbrock P, Kao CY, et al. Quantification of age-related and per diopter accommodative changes of the lens and ciliary muscle in the emmetropic human eye. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2013;54(2):1095-105.
68. Strenk SA, Semmlow JL, Strenk LM, Munoz P, Gronlund-Jacob J, DeMarco JK. Age-related changes in human ciliary muscle and lens: a magnetic resonance imaging study. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1999;40(6):1162-9.
69. Hermans EA, Pouwels PJ, Dubbelman M, Kuijer JP, van der Heijde RG, Heethaar RM. Constant volume of the human lens and decrease in surface area of the capsular bag during accommodation: an MRI and Scheimpflug study. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2009;50(1):281-9.
70. Sheppard AL, Evans CJ, Singh KD, Wolffsohn JS, Dunne MC, Davies LN. Three-dimensional magnetic resonance imaging of the phakic crystalline lens during accommodation. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2011;52(6):3689-97.

71. Kasthurirangan S, Markwell EL, Atchison DA, Pope JM. MRI study of the changes in crystalline lens shape with accommodation and aging in humans. *Journal of vision*. 2011;11(3).
72. Modesti M, Pasqualitto G, Appolloni R, Pecorella I, Sourdille P. Preoperative and postoperative size and movements of the lens capsular bag: ultrasound biomicroscopy analysis. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2011;37(10):1775-84.
73. Vass C, Menapace R, Schmetterer K, Findl O, Rainer G, Steineck I. Prediction of pseudophakic capsular bag diameter based on biometric variables. *Journal of cataract and refractive surgery*. 1999;25(10):1376-81.
74. Rozema JJ, Atchison DA, Kasthurirangan S, Pope JM, Tassignon MJ. Methods to estimate the size and shape of the unaccommodated crystalline lens in vivo. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2012;53(6):2533-40.
75. Fornasa F, Nesoti MV, Bovo C, Bonavina MG. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the characterization of axillary lymph nodes in patients with breast cancer. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2012;36(4):858-64.
76. de Graaf P, Pouwels PJ, Rodjan F, Moll AC, Imhof SM, Knol DL, et al. Single-shot turbo spin-echo diffusion-weighted imaging for retinoblastoma: initial experience. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2012;33(1):110-8.
77. 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. *European journal of radiology*. 2013;82(9):1506-11.
78. Beck Popovic M, Balmer A, Maeder P, Braganca T, Munier FL. Benign pineal cysts in children with bilateral retinoblastoma: a new variant of trilateral retinoblastoma? *Pediatric blood & cancer*. 2006;46(7):755-61.
79. Osborn AG, Preece MT. Intracranial cysts: radiologic-pathologic correlation and imaging approach. *Radiology*. 2006;239(3):650-64.
80. Al-Holou WN, Garton HJ, Muraszko KM, Ibrahim M, Maher CO. Prevalence of pineal cysts in children and young adults. *Clinical article. Journal of neurosurgery Pediatrics*. 2009;4(3):230-6.
81. Shields CL, Shields JA, Meadows AT. Chemoreduction for retinoblastoma may prevent trilateral retinoblastoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(1):236-7.

Danksagung

Meinen aufrichtigen Dank möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Bernd Hamm aussprechen, welcher mir als Klinikdirektor den Zugang zu exzellenter klinischer und wissenschaftlicher Ausbildung sowie zu modernsten Technologien ermöglichte. Ich fühlte mich in seinem Institut nicht nur unterstützt sondern auch stets gefördert.

Mein außerordentlicher Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. med. Patrick Asbach, welcher mich in meiner klinischen und wissenschaftlichen Ausbildung entscheidend geprägt hat. Ich danke ihm für die ständige Inspiration und auch dafür, mir ein außerordentlicher Ratgeber und Lehrer gewesen zu sein.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Dipl. Phys. Matthias Taupitz, welcher mir als stellvertretender Direktor der Klinik mir am Campus Benjamin Franklin ein Umfeld ermöglichte, in welchem ich diese Arbeit durchführen und fertigstellen konnte.

Besonderen Dank möchte ich auch den Kollegen der Neuroradiologie aussprechen: Herrn Dr.med. Georg Bohner, Herrn Priv. Doz. Dr. med. Edzard Wiener, Herrn Dr. med. Hans-Christian Bauknecht, Herrn Dr. med. Eberhard Siebert, Frau Dr. med. Meike Manthey und insbesondere Herrn Prof. Dr. med. Randolph Klingebiel, welcher mir damals das Vertrauen schenkte und mir meine ersten Schritte an der Charité ermöglichte.

Bedanken möchte ich mich auch bei den zahlreichen wissenschaftlichen Kooperationspartnern: Den Kollegen der Augenheilkunde Frau Prof. Dr. med. Antonia Jousen, Priv. Doz. Dr. med. Eckart Bertelmann und Herrn Dr. med. Gregor Willerding, sowie den ausländischen Kooperationspartnern Herrn Univ.-Prof. Dr. med. univ. Oliver Findl, Herrn Dr. med. univ. Nino Hirnschall, Herrn Dr.med. univ. Christoph Hackl (Wien, Österreich) und Frau Jiang Xuyuan, MD (Shenyang, China). Ich danke auch den Doktorandinnen Sa-Ra Ro und Thi Thai Hien Pham für die stets zuverlässige Zusammenarbeit sowie allen Co-Autoren für den wissenschaftlichen Austausch und die gute Kooperation.

Bedanken möchte ich mich auch bei den Kollegen der Klinik und Hochschulambulanz für Radiologie am Standort Campus Benjamin Franklin für die kollegiale Zusammenarbeit über die

vielen Jahre, dabei insbesondere bei den Oberärzten Priv. Doz. Dr. med. Stefan Niehues, Priv. Doz. Dr. med. Thomas Elgeti und Priv. Doz. Dr. med. Zarko Grozdanovic, sowie bei Frau Silvia Seifried vom Sekretariat der Klinik.

Zudem geht mein Dank an die Nachwuchskommission der Charité (Vorsitzender Prof. Dr. Achim Kramer) für die Förderung mittels des ‚Rahel-Hirsch-Habilitationsstipendiums‘, welches mir die selbstständige Forschungstätigkeit und die Fertigstellung dieser Arbeit ermöglichte.

Mein spezieller Dank geht an meine Frau Mag. Barbara Eigner, welche mir stets Rückhalt gab. Ohne sie wäre die vorliegende Arbeit letztendlich nicht möglich gewesen.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Datum 30.03.2016

Dr. Katharina Erb-Eigner