

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Patienten**

In einer prospektiven Studie wurden zwischen Januar 1991 und Februar 2003 74 Patienten mit Verdacht auf ein Retinoblastom in der Klinik für Strahlenheilkunde der Charité, Campus Virchow-Klinikum magnetresonanztomographisch untersucht. Die Altersverteilung der 43 Jungen und 31 Mädchen lag zwischen 1 Woche und 27 Jahren. Es wurden 114 Augen untersucht, wobei es sich um 56 linke und 58 rechte Augen handelte. Alle Kinder erhielten in der zuweisenden Augenklinik eine umfassende augenärztliche Untersuchung bestehend aus indirekter Ophthalmoskopie und Sonographie in Vollnarkose (bis zum Alter von 6 Jahren).

Für die Beurteilung des typischen MRT-Erscheinungsbildes von Retinoblastomen wurden aus dem Patientenkollektiv 46 Patienten mit 63 betroffenen Augen in die Bewertung aufgenommen. Als Einschlusskriterium galt, dass die Patienten vor der MRT-Untersuchung keine Therapie in Form von Laserkoagulation, Chemotherapie, Radatio oder Kryotherapie erhalten haben. Somit konnten in der Beurteilung Therapieeffekte ausgeschlossen werden. Bei den 46 Kinder handelte es sich um 21 Patienten mit unilateralem, 22 mit bilateralem und 3 Patienten mit trilateralem Befall, wobei von den Patienten mit bilateralem und trilateralem Befall bei 7 Patienten wegen stattgehabter Therapien nur ein Auge und bei 18 Patienten beide erkrankten Augen in die Auswertung aufgenommen wurden.

Für die Korrelation zu den histologischen Befunden wurden aus dem Patientenkollektiv die Kinder ausgewählt, bei denen innerhalb von 14 Tagen nach der MRT-Untersuchung eine Enukleation des untersuchten Auges erfolgte. Insgesamt handelte es sich hierbei um 29 Patienten mit 30 erkrankten Augen. Im einzelnen waren das 18 Kinder mit unilateralem Befall, 10 Kinder mit bilateralem und 1 Kind mit trilateralem Befall. Bei Patienten mit bi- und trilateralen Befunden wurde in 10 Fällen nur das stärker betroffene Auge und in 1 Fall beide Augen enukleiert und somit in die Auswertung aufgenommen.

Für die Beurteilung des Erscheinungsbildes des Retinoblastoms im MRT nach bulbuserhaltender Therapie wurden die Fälle aus dem Patientenkollektiv ausgewählt, die vor der MRT-Untersuchung bulbuserhaltend therapiert worden waren. Insgesamt wurden 14 Patienten in die Bewertung aufgenommen. Hierbei handelte es sich um 10 unilaterale und 4 bilaterale Fälle.

## **3.2 Methoden**

### **3.2.1 MRT-Untersuchung**

Die Untersuchungen erfolgten über einen Zeitraum von 12 Jahren und wurden in den ersten Jahren an einem Siemens SP63 (n=62 Patienten) und zuletzt an einem Philips Gyroscan ACS - NT 1,5 T mit Powertrack 6000 (n=12 Patienten) durchgeführt, wobei an beiden Geräten eine 4 cm durchmessende zirkular-polarisierende Oberflächenspule zur Verfügung stand. Zusätzlich wurde, um einen trilateralen Befall auszuschließen, das gesamte Neukranium unter Verwendung einer Kopfspule untersucht.

### **3.2.2 Durchführung der MRT-Untersuchung**

Um während der Untersuchung eine Dislokation der Spule zu verhindern, wurde sie in einem Abstand von 1 cm über dem zu untersuchenden Auge angebracht. Um Bewegungsartefakte zu vermeiden, wurde der Kopf an den Seiten mit Reissäckchen fixiert und der Patient erhielt vor der Untersuchung eine Vollnarkose. Nur bei Kindern, die sehr gut kooperierten, konnte auf die Narkose verzichtet werden. Jede Untersuchung umfasste native transversale T2- und T1-gewichtete Sequenzen sowie nach intravenöser Kontrastmittelgabe (0,1 mmol pro kg Körpergewicht Gd-DTPA) koronare und sagittale T1-gewichtete Sequenzen.

Siemens SP63:

- T1-Gewichtung: TR 600 ms, TE 20 ms, Akquisitionen 3, FOV 90 mm, Matrix 256 x 256 Pixel, Schichtdicke 2 mm, Dauer 4:34 min.
- T2-Gewichtung: TR 4600 ms, TE 90 ms, Akquisitionen 2, FOV 90 mm, Matrix 240 x 256 Pixel, Schichtdicke 2 mm, Dauer 6:20 min.

Philips Gyroscan ACS-NT:

- T1-Gewichtung: TR 250 ms, TE 14 ms, TSE-Faktor 3, Akquisitionen 1, FOV 80 mm, Matrix 256 x 256 Pixel, Schichtdicke 2 mm, Dauer 3:31 min.
- T2-Gewichtung: TR 3000 ms, TE 160 ms, TSE-Faktor 41, Akquisitionen 1, FOV 80 mm, Matrix 256 x 256 Pixel, Schichtdicke 2 mm, Dauer 3:09 min.

Mit der verwendeten Oberflächenspule konnte jeweils nur ein Auge abgebildet werden. Aus diesem Grunde wurde die Untersuchung mit dem jeweils stärker betroffenen Auge begonnen und das weniger betroffene Auge nur mit Kontrastmittelgabe untersucht. Durch den

Spulenwechsel und die zusätzliche Kopfuntersuchung dauerte die gesamte Untersuchung etwa 60 Minuten.

### **3.2.3 Auswertung der MRT-Bilder**

Die Auswertung der MRT-Untersuchungen erfolgte nach verschiedenen Gesichtspunkten. Es erfolgte eine Einteilung hinsichtlich der folgenden Kriterien:

#### 1. Größe

Bezüglich der Größe wurden kleine (<0,5 ml), mittlere (0,5 - 1,0 ml) und große Tumoren (>1,0 ml) unterschieden. Die Einteilung in diese Größenkategorien erfolgte anhand der Volumenbestimmung mit Hilfe dreier repräsentativer Tumordurchmesser (Volumen = Prominenz des Tumors x Durchmesser A x Durchmesser B/2).

#### 2. Tumorposition

Hinsichtlich der Position des Tumors innerhalb des Bulbus wurde in Retinoblastome mit dem Hauptteil des Tumors „posterior“ und „anterior“ des Äquators eingeteilt.

#### 3. Tumorform

Bezüglich der Tumorform wurde in rasenförmige, flache, runde/hügelförmige und pilzförmige Tumoren unterschieden.

#### 4. Tumorwachstum

Das Tumorwachstum wurde als endophytisch (Wachstum von der Retina zur Bulbusmitte), exophytisch (Wachstum von der Retina in Richtung Aderhaut) oder gemischt endophytisch/exophytisch klassifiziert.

#### 5. Infiltration des Tumors in den Nervus opticus

Als Kriterium für die Infiltration des Tumors in den Nervus opticus bei Sehnerven-nahen Tumoren wurde eine signifikante Mehranreicherung in der kontrastverstärkten T1-gewichteten Sequenz angenommen. Die Einteilung erfolgte in „keine Infiltration“, „prälaminaire Infiltration“ und „postlaminaire Infiltration“ - gemäß der histologischen Beurteilung.

#### 6. Infiltration in die Uvea

Kennzeichnend für die Infiltration in die Uvea ist das Tumorwachstum durch die Bruchsche Membran, welche die innerste Schicht der Aderhaut als Grenze zwischen Aderhaut und Netzhaut bildet.

### 7. Verkalkungsgrad

Der Verkalkungsgrad des Tumors wurde als „keine“, „mäßige“ oder „deutliche“ Verkalkung beschrieben.

### 8. Signalintensität

Die Beurteilung der Signalintensität des Tumors wurde durch die Klassifizierung von +2 (deutlich hyperintens), +1 (gering hyperintens), 0 (isointens), -1 (gering hypointens) und -2 (deutlich hypointens) erreicht.

## **3.2.4 Korrelation zur Histologie**

Bei 29 Patienten erfolgte nach der MRT-Untersuchung die chirurgische Enukleation. Unmittelbar nach der chirurgischen Enukleation wurde das Auge in 4% Formalin fixiert. Anschließend wurde der Bulbus vermessen und makroskopisch untersucht. Von den enukleierten Augen wurden histologische Schnitte in verschiedenen Ebenen angefertigt. Dabei wurde sich an den Schnittebenen des bildgebenden Verfahrens orientiert. Die 5 mm dicken Schnitte wurden anschließend Hämatoxylin (HE) und einer Periodic-Acid-Schiff (PAS) Färbung unterzogen. Um einen Vergleich aus den Befunden der Histologie und der MRT-Untersuchung zu erzielen, erfolgte die histologische Betrachtung analog der MRT-Bewertung. Die Auswertung erfolgte nach folgenden Gesichtspunkten:

1. Tumorform
2. Verkalkungsgrad
3. Infiltration in den Nervus opticus
4. Infiltration in die Uvea

## **3.2.5 Beurteilung des Erscheinungsbildes des Retinoblastoms in der MRT nach bulbuserhaltender Therapie**

Die Beurteilung des Erscheinungsbildes des Retinoblastoms nach bulbuserhaltender Therapie erfolgte unter Auswertung des MRT-Bildes.

Als Kriterien für die Bewertung gelten erneut:

1. Tumorform
2. Tumorgröße
3. Tumorwachstum
4. Infiltration in die Uvea
5. Infiltration in den Nervus opticus
6. Beurteilung der Signalintensitäten des Tumors

### 3.2.6 Statistik

Um die histopathologisch-radiologische Korrelation des Retinoblastoms mit der MRT zu bestimmen, wurde die statistische Software StateXact, Version 7.0 benutzt.

Die Sensitivität wurde als Prozentsatz aus dem Quotienten der Summe falsch-positiver Ergebnisse und der Summe aus falsch-negativen Ergebnissen berechnet. Die Spezifität errechnet sich als Prozentsatz aus dem Quotienten der Summe wahr-negativer und falsch-positiver Befunde. Bei den univariaten Analysen wurde der Chi-Quadrat Test sowie der Fisher-Exact Test angewandt, um folgende Korrelationen zu untersuchen:

Für die 63 unbehandelten Augen:

1. Korrelation zwischen dem Ausmaß der Netzhautablösung und dem Tumorwachstum

Für die 30 histopathologisch untersuchten Augen:

1. Korrelation zwischen Tumorwachstum und Infiltration in den Nervus opticus
2. Korrelation zwischen der Art des Tumorwachstums und Infiltration in die Uvea
3. Korrelation zwischen Tumorgröße und Infiltration in den Nervus opticus
4. Korrelation zwischen Tumorgröße und Infiltration in die Uvea
5. Korrelation zwischen Tumorform und Infiltration in den Nervus opticus
6. Korrelation zwischen Tumorform und Infiltration in die Uvea

Für die Signifikanz in der unterschiedlichen Verteilung der Variablen wurde eine Differenz mit einem P-Wert von 0,05 als statistisch signifikant betrachtet.