

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

**Aus dem Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie und
Neuroradiologie**

**Verteilung von Gadolinium-haltigem Kontrastmittel in orbitalen Strukturen bei
MRT-Untersuchungen von Kindern mit Retinoblastom**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Paula Irene von Lampe
aus Köln

2022

DuEPublico

Duisburg-Essen Publications online

UNIVERSITÄT
DUISBURG
ESSEN

Offen im Denken

ub | universitäts
bibliothek

Diese Dissertation wird via DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt und liegt auch als Print-Version vor.

DOI: 10.17185/duepublico/81486

URN: urn:nbn:de:hbz:465-20240307-094350-5

Alle Rechte vorbehalten.

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer

1. Gutachter: Herr Priv.-Doz. Dr. med. C. Deuschl

2. Gutachter: Frau Priv.-Doz. Dr. med. E. Biewald

Tag der mündlichen Prüfung: 25. Januar 2024

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden publiziert in:

Katerina Deike-Hofmann; Paula von Lampe; Heinz-Peter Schlemmer; Nikolaos Bechrakis; Christoph Kleinschnitz; Michael Forsting; Alexander Radbruch

The anterior eye chamber: entry of the natural excretion pathway of gadolinium contrast agents?

European Radiology. 2020 Aug;30(8):4633-4640. doi: 10.1007/s00330-020-06762-4; Epub 2020 Mar 16. PMID: 32179994

Katerina Deike-Hofmann; Paula von Lampe; Maija Eerikaeinen; Saskia Ting; Sabrina Schlüter; Heinz-Peter Schlemmer; Nikolaos E Bechrakis; Michael Forsting; Alexander Radbruch

Anterior chamber enhancement predicts optic nerve infiltration in retinoblastoma

European Radiology. 2022 Nov;32(11):7354-7364. doi: 10.1007/s00330-022-08778-4; Epub 2022 May 7. PMID: 35524782; PMCID: PMC9668776

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
1.1 Gadolinium-haltige Kontrastmittel und deren Retention	6
1.2 Die Grundlagen der Anatomie des Auges	9
1.3 Das Retinoblastom	10
1.4 Fragestellungen dieser Dissertationsarbeit	14
1.4.1 Erste Fragestellung: Übertritt von i.v. KM in okuläre Strukturen	14
1.4.2 Zweite Fragestellung: Korrelation der KM-Anreicherung in der VA von an Rb erkrankten Augen mit einer Infiltration des Nervus opticus	15
1.4.3 Dritte Fragestellung: Untersuchung der Korrelation von KM-Anreicherung in der VA mit einer Volumenreduktion des Rb in der Reduktionschemotherapie	15
2. Allgemeine Methodik	17
2.1 Ethikvotum	17
2.2 Studiendesign	17
2.3 Patientenkollektiv	17
2.4 MRT-Protokoll	17
2.5 Prescan-Normalisierung	18
2.5.1 Patientenkollektiv für die Untersuchung des Einflusses der Prescannormalisierung	18
2.5.2 Analyse	18
2.5.3 Ergebnisse der Normalisierungsfiter-Untersuchung	21
3. Erste Fragestellung: Übertritt von i.v. KM in okuläre Strukturen	23
3.1 Methodik der ersten Fragstellung	23
3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	23
3.1.2 Analyse	23
3.2 Ergebnisse zur ersten Fragestellung	25
3.2.1 Beschreibung des Patientenkollektivs	25
3.2.2 visuelle KM-Anreicherung und Δ SIR	25
3.2.3 Korrelation mit Alter und Postinjektionszeit	26
4. Zweite Fragestellung: Korrelation der KM-Anreicherung in der VA von an Rb erkrankten Augen mit einer Infiltration des NO	29
4.1 Methodik der zweiten Fragstellung	29
4.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	29
4.1.2 Analyse	30
4.2 Ergebnisse zur zweiten Fragestellung	31
4.2.1 Beschreibung des Patientenkollektivs	31
4.2.2 Δ SIR und visuelle KM-Anreicherung	31

4.2.3 Korrelation mit dem Alter	33
4.2.4 Gepaarter Vergleich der erkrankten und gesunden Augen.....	33
4.2.5 Zusammenhang von VA Enhancement mit der Histopathologie des Rb	35
5. Dritte Fragestellung: Untersuchung der Korrelation von KM-Anreicherung in der VA mit einer Größenreduktion des Rb durch Chemotherapie	40
5.1 Methodik der dritten Fragestellung	40
5.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	40
5.1.2 Analyse.....	41
5.2 Ergebnisse zur dritten Fragestellung	43
5.2.1 Beschreibung des Patientenkollektivs	43
5.2.2 Korrelation von visueller KM-Anreicherung und Therapieansprechen.....	43
6. Diskussion	46
6.1 Ergebnisinterpretationen und Forschungskontext	46
6.1.1 Erste Fragestellung: Übertritt von i.v. KM in okuläre Strukturen.....	46
6.1.2 Zweite Fragestellung: Korrelation der KM-Anreicherung in der VA von an Rb erkrankten Augen mit einer Infiltration des NO	47
6.1.3 Dritte Fragestellung: Untersuchung der Korrelation von KM-Anreicherung in der VA mit einer Volumenreduktion des Rb durch Chemotherapie	51
6.2 Stärken und Limitationen	52
7. Abstract (deutsch)	55
8. Abstract (english)	56
9. Literaturverzeichnis.....	57
10. Anhang	64
10.1 Abkürzungen.....	64
10.2 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	66
Danksagung.....	68
Lebenslauf.....	69

1. Einleitung

1.1 Gadolinium-haltige Kontrastmittel und deren Retention

Das Metall Gadolinium (Gd) besitzt durch seine sieben freien Elektronen paramagnetische Eigenschaften. Dadurch kann es die lokale Relaxation umgebender Wasserstoff-Moleküle verändern und somit die Signalintensität in Kontrastmittel (KM) aufnehmenden Kompartimenten in der Magnetresonanztomographie (MRT) verstärken. Nach intravenöser (i.v.)-Gabe eines KM kann durch diese Kontrasterhöhung eine hochwertigere Bildqualität und Differenzierbarkeit von Strukturen erreicht werden (Sherry et al., 2009). Diese für die Diagnostik entscheidenden Vorteile in Sensitivität und Spezifität der MRTs führten dazu, dass heutzutage weltweit in 30 bis 45% der MRT-Untersuchungen KM zum Einsatz kommen (Kanal, 2016). Seit die Gd-haltigen KM (GBCA) auf dem Markt sind, ist man sich der schädlichen Wirkung freier Gd-Ionen bewusst, allerdings wird das Gd nicht frei, sondern in Chelatbindungen verabreicht, also eingehüllt in Moleküle, die das Gd binden und stabilisieren. Je nachdem wie diese Bindung aufgebaut ist, handelt es sich um lineare oder makrozyklische KM. Bei den linearen KM sind die Liganden offen an das Gd-Ion angelagert, die makrozyklischen KM betten das Ion in einen Ring aus Liganden ein und gelten damit als stabiler. Beispiele für makrozyklische Kontrastmittel sind Gadoteridol (ProHance®), Gadobutrol (Gadovist®) und Gadoterat-Meglumin (Dotarem®) (Runge, 2016).

Im Jahr 2014 berichteten Kanda et al. von Signalintensitäts (SI)-Anstiegen im Globus pallidus (GP) der Basalganglien sowie im Nucleus dentatus (DN) in nativen T1-gewichteten MRT-Sequenzen nach serieller KM-Applikation und stellten die These auf, dass es sich hierbei um KM-Rückstände handelte (Kanda et al., 2014). Vorher war zwar bereits Gd in Femurkopfresektaten (Gibby et al., 2004), in Organen von Patienten mit nephrogener systemischer Fibrose (High et al., 2007) und auch in resezierten Hirntumoren (Xia et al., 2010) detektiert worden, allerdings richtete sich die Aufmerksamkeit der Medizin und auch der Medien erst durch die Berichte von Kanda et al. verstärkt auf diese Problematik.

In dieser prägenden Studie wurde noch nicht zwischen verschiedenen KM-Klassen differenziert (die Patienten hatten verschiedene Präparate erhalten). Es folgten weitere Untersuchungen, die ergaben, dass vor allem die serielle Applikation von linearen KM

zu SI-Anstiegen im GP und DN führte (Kanda et al., 2015; Ramalho et al., 2015). Jost et al. zeigten zudem, dass sich 24 Stunden nach KM-Applikation sowohl von linearen als auch makrozyklischen KM bei Ratten ein SI-Anstieg im Liquor und in der Gehirnmasse beobachten lässt (Jost et al. 2017). Robert et al. dagegen fanden heraus, dass vier Wochen nach Applikation nur für die linearen KM ein SI-Anstieg beobachtet werden konnte (Robert et al. 2016). Viele andere Arbeitsgruppen hielten ebenso daran fest, makrozyklische KM gegen den von linearen KM verursachten SI-Anstieg abzugrenzen, da sich auch nach teilweise hoher kumulativer Applikation kein SI-Anstieg in nativen Sequenzen darstellen ließ (Kanda et al. 2015), (Radbruch et al. 2015), (Radbruch et al. 2017). Die Erklärung für diese widersprüchlichen Beobachtungen lieferten Frenzel et al. im Jahr 2017, indem sie Ratten lineare und makrozyklische KM injizierten und drei sowie 24 Tage nach der letzten Dosis die Gehirne histologisch untersuchten. Sie fanden heraus, dass Makrozyklika nur in gelöster Form und als Mikromoleküle zu finden waren, während die linearen KM in löslicher als auch unlöslicher Form und gebunden an Makromoleküle von mehr als 300kDa vorlagen (Frenzel et al. 2017). Bei linearen KM dechelierte das Gd also in signifikanten Mengen aus dem Chelatkomplex und war somit frei, sich an Makromoleküle zu binden und im Gehirn abzulagern. Dieses unterschiedliche Dechelierungsverhalten linearer und makrozyklischer KM wurde bereits 2008 in in-vitro Versuchen beobachtet (Frenzel et al. 2008). Die Europäische Arzneimittel-Agentur EMA empfahl daher die Zulassung linearer MRT KM - mit Ausnahme der intraartikulären Anwendung und von Leber-spezifischen KM - Ruhen zu lassen.

Die oben aufgeführten Erkenntnisse zu potenziellen KM-Ablagerungen werfen die Frage auf, wie die KM nach i.v. Applikation ins Gehirn gelangen, entgegen der Annahme, dass die Blut-Hirn-Schranke dies verhindert, und wie es sich dort verteilt. Anders als im extrazerebralen Gewebe gibt es intrazerebral keine Lymphgefäße, über die Stoffwechselprodukte abtransportiert werden können. Einem solchen Lymphsystem entsprechend findet sich intrazerebral das sogenannte glymphatische System (GS), ein Netzwerk von Liquormikrozirkulation über perivaskuläre Räume, auch genannt Virchow-Robin-Räume. Der Liquor fließt über diese perivaskulären Räume entlang von Arterien aus dem Subarachnoidalraum in das Hirnparenchym, wird dabei von Astrozytenfortsätzen aufgenommen und über Aquaporin-4 in den Zellzwischenraum

weitergeleitet, von wo es über paravenöse Räume dem Lymphsystem und letztendlich dem Blutkreislauf zugeführt wird. Durch diese exkretorische Funktion führt es zur Elimination von Proteinen, wie β -Amyloid u.ä. (Iliff et al., 2012). Für die Verbreitung von intrathekal verabreichtem KM über das GS gibt es bereits Hinweise (Ringstad et al., 2017; Ringstad et al., 2018), das Zusammenspiel von GS und Lymph- bzw. Blutkreislauf ist allerdings weiter zu definieren. Insbesondere in Hinblick auf die Eintrittspforten in das GS wurden zuletzt zwei konkurrierende Wege vorgeschlagen: Der Plexus choroideus und die vordere Augenkammer (VA) (Deike-Hofmann et al., 2019; Jost et al., 2017). Unter dem Abschnitt 1.3 wird auf diese noch genauer eingegangen, denn sie sind zentraler Bestandteil dieser Arbeit.

1.2 Die Grundlagen der Anatomie des Auges

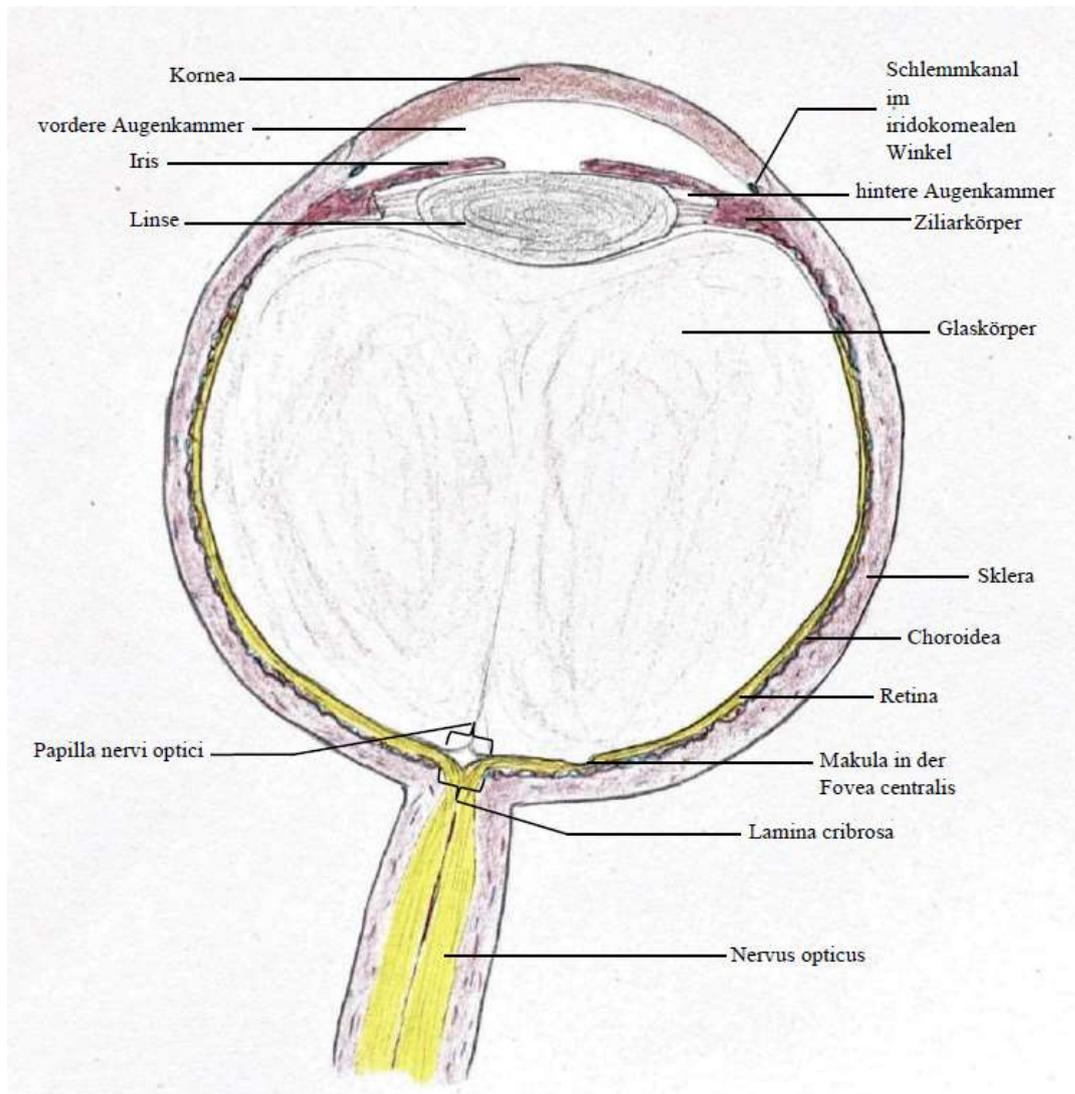


Abb. 1: Die Anatomie des Auges.

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an: Bildatlas Prometheus Kopf, Hals und Neuroanatomie S. 162 (Schünke et al., 2018).

Das Auge als Sehorgan setzt sich aus dem optischen Apparat, welcher ein Bild auf der Netzhaut entstehen lässt, und dem Hilfsapparat zusammen, welcher das Auge schützen soll und für dessen Ausrichtung sorgt. Die Photorezeptoren in der Retina können elektromagnetische Strahlung von 300-750nm Wellenlänge verarbeiten. Die Lichtstrahlen passieren dafür die Kornea, die VA, die Linse, den Glaskörper und die inneren Schichten der Retina, bis es in den Photorezeptorzellen in elektrische Impulse umgewandelt wird. Noch in der Retina wird das Signal zweimal verschaltet: auf die

Bipolarzellen und von dort auf die Ganglienzellen, welche mit ihren Axonen den Nervus opticus (NO) bilden. Dieser zieht durch die Lamina cribosa, eine Öffnung in der Sklera, und läuft mit Meningen umhüllt weiter nach intrakranial (Aumüller et al., 2014).

1.3 Das Retinoblastom

Das Retinoblastom (Rb) ist der häufigste intraokuläre maligne Tumor im Kindesalter (Grehn, 2019). Mit einer Prävalenz von 1:18.000 bis 1:20.000 Fällen und 5000 Neuerkrankungen pro Jahr weltweit (Rao and Honavar, 2017) handelt es sich allerdings um eine seltene Tumorerkrankung. Sie macht 3% aller Tumorerkrankungen bei Kindern aus. Unbehandelt ist sie tödlich, therapiert liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 95% (MacCarthy et al., 2006).

Das Rb kann unilateral oder bilateral auftreten, mit unifokalen oder multifokalen Herden. Unterteilt wird es in sporadisches oder hereditäres Auftreten. Nur 15% der unilateralen Rbs sind hereditär (Lohmann et al., 1997), ein bilaterales Rb ist nahezu immer hereditär. Der Tumor entsteht aus den embryonalen Retinazellen, deren Wachstum durch das RB1-Gen kontrolliert wird. Das RB1-Gen liegt auf dem langen Arm von Chromosom 13 (13q) (Grehn, 2019). Durch einen Funktionsverlust beider Allele des RB1-Gens, der meist durch eine Frameshift-Mutation oder einen Nonsense-Codon verursacht wird (Rao and Honavar, 2017), entsteht der Tumor. Bei den hereditären Fällen ist die Mutation des ersten Allels des RB1-Gens (first hit) eine autosomal-dominant vererbte Keimbahnmutation, die von den Eltern zu 50% an ihre Kinder vererbt wird und dann in jeder Körperzelle vorhanden ist. Die des zweiten Allels (second hit) ist ein Mutationsereignis in der retinalen Zelle, sodass dann beide Allele mutiert sind und das RB1-Gen nicht mehr als Tumorsuppressor-Gen funktionieren kann. Bei sporadischem Auftreten eines Rb handelt es sich in beiden Fällen um Mutationsereignisse (Nichols et al., 2009).

Da es sich, wie oben beschrieben, um das unkontrollierte Wachstum von embryonalen Retinazellen handelt, tritt die Erkrankung in den allermeisten Fällen vor dem 5. Lebensjahr auf, das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung beträgt 18 Monate. Das häufigste Zeichen ist die Leukokorie, also der weißliche Augenreflex bei Gegenlichttests.

Außerdem können Strabismus, Visusverschlechterungen und ein Glaukom auftreten (Rao and Honavar, 2017).

Das Rb ohne extraokuläres Wachstum wird nach der „International Classification System for Intraocular Retinoblastoma“ (ICRB) eingeteilt. Diese richtet sich nach Größe und vor allem nach Kontakt des Tumors zu wichtigen Strukturen wie der Papille des NO, der Fovea und dem Glaskörper im Sinne histopathologischer Risikofaktoren für eine metastatische Ausbreitung des Rb außerhalb des Auges. So wird das Rb in die Stadien A bis E klassifiziert (Shields et al., 2006):

Tabelle 1: ICRB Klassifikation des Retinoblastoms

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an: (Shields et al., 2006)

A	≤ 3mm Größe mit Abstand zu Fovea und Papille
B	Auf Netzhaut beschränkt, nicht zu Klasse A gehörend
C	Minimale (≤ 3mm) subretinale oder intravitreale Aussaat
D	Fortgeschrittene (≥ 3mm) subretinale oder intravitreale Aussaat
E	Ausgedehntes Rb mit Kontakt zur Linse, Glaukom, Glaskörperblutung oder Infiltrationen

Für die Klassifikation des extraokulärem Wachstums wird das „International Retinoblastoma Staging System“ (IRSS) herangezogen:

Tabelle 2: IRSS Klassifikation des Retinoblastoms

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an: (Chantada et al., 2006)

0	Konservativ behandelte Patienten, keine Enukleation
I	Enukleation erfolgt, histologisch komplette Resektion
II	Auge enukleiert, mikroskopischer Resttumor vorhanden
III	Regionale Ausbreitung IIIA orbital IIIB vorderer Augenabschnitt oder lymphogen
IV	Metastasiertes Retinoblastom IVA hämatogen IVB in das zentrale Nervensystem (ZNS)

Das intra- und extraokuläres Wachstum werden von der TNM-Klassifikation zusammengefasst.

Die Therapie unterscheidet sich je nach Größe und Infiltration des Tumors, sowie nach unilateralem oder bilateralem Auftreten, wobei ein rezidivfreies Überleben sowie der Visuserhalt angestrebt wird. So wird bei unilateralem, insbesondere höhergradigen Tumoren häufig eine Enukleation durchgeführt. Bei histologischen Risikofaktoren für eine metastatische Ausbreitung des Rb außerhalb des Auges folgt eine adjuvante Chemotherapie (CTX), auf welche im Folgenden noch genauer eingegangen wird.

Um bei bilateralem Befall die Sehfähigkeit zu erhalten, sowie bei Rb von sehr geringer Größe, wird versucht eine Enukleation zu verhindern (MacCarthy et al., 2009), und andere Therapieoptionen sind von Relevanz: bei kleinen Tumoren, welche auf Grund der dabei entstehenden Narbe keinen Kontakt zu Makula oder Papilla nervi optici aufweisen sollten, kann mittels Lokalthherapie behandelt werden: Bei der Kryokoagulation werden Tumore mit unter 3mm Durchmesser (ggf. nach erfolgter Chemoreduktion, siehe unten) unter Vollnarkose bei -40°C vereist, wobei der Frost durch Kristallbildung die Zellen zerstört. Proteine denaturieren und die Zellmembranen gehen kaputt. Der Blutfluss wird unterbrochen und Mikrothromben entstehen, es kommt zu einer Ischämie im Tumor (Lincoff et al., 1967). Nach ähnlichem Prinzip funktioniert die Laserkoagulation, bei der die Blutgefäße zerstört werden und somit die Blutzufuhr ebenfalls unterbrochen wird (Abramson and Scheffler, 2004). Auch hier sollte der Tumor nicht größer als 4,5mm sein (Yanagisawa, 2004). Eine andere Form der Lasertherapie ist die transpupilläre Thermotherapie (TTT), in der das Gewebe ohne Koagulation auf 60°C erhitzt wird und in Deutschland als Kombination mit Carboplatin als Thermochemotherapie (TCT) erfolgt. Dabei wird nach intravenöser Verabreichung von Carboplatin das Tumorgewebe erhitzt und somit die Wirksamkeit erhöht (Yanagisawa, 2004). Eine weitere lokale Therapieoption, insbesondere für mittelgroße Tumore von bis zu 16mm im Durchmesser und 3-9mm Dicke (Ancona-Lezama et al., 2020) stellt die Brachytherapie dar: Da die Anwendung von perkutanen Bestrahlungen ein erhöhtes Risiko für Zweittumoren mit sich bringt (Abramson, 1999) und aus diesem Grund eher nur noch als Salvage-Therapie eine Rolle spielt, wird mehr und mehr auf die Brachytherapie zurückgegriffen, wo ein mit einem radioaktiven Isotop (meist Ruthenium-

106 oder Iod-125) beladener Applikator für Stunden bis Tage intraokulär eingesetzt wird. Hier zeigt sich ein deutlich geringeres Zweittumorrisiko (Shields et al., 2004).

Die systemische CTX als alleinige Therapie weist ein hohes Lokalrezidivrisiko auf (Abramson and Scheffler, 2004), weshalb sie im IRSS Stadium 0 als Chemoreduktion vor darauffolgenden Lokaltherapien eine Rolle spielt (Abramson and Scheffler, 2004), sowie als adjuvante Therapieoption nach Enukleation bei vorliegenden histopathologischen Risikofaktoren durchgeführt wird. Sie besteht meist aus einer Kombination der Chemotherapeutika Vincristin, Etoposid und Carboplatin (als VEC bezeichnet). In Essen und anderen Zentren wird diese teilweise um Cyclophosphamid ergänzt und in der Carboplatindosierung reduziert (als CyVEC bezeichnet) und konnte zunächst als gleichwertige Therapieoption zur Chemoreduktion im IRSS Stadium 0 (Künkele et al., 2013) sowie gleichwertige adjuvante Chemotherapie im IRSS Stadium I und II (Künkele et al., 2015) gezeigt werden. Bei allerdings erhöhtem Risiko für sekundäre Primärmalignität nach Verabreichung von alkylierenden Chemotherapeutika wie Cyclophosphamid (Wong et al., 2014), wurde seit 2016 auch VEC angewendet und in neueren Studien auf Unterschiede bezüglich des Therapieerfolges untersucht: Es konnte eine Überlegenheit von VEC gegenüber CyVEC im progressionsfreien 2-Jahres-Überleben gezeigt werden (Grümme et al., 2022).

Bei Tumoraussaat in den Glaskörper kann eine intravitreale Chemotherapie verabreicht werden (Munier et al., 2012). Die intraarterielle Chemotherapie (IAC) mit Melphalan, Topotecan oder Carboplatin ist ein eher neues Therapiekonzept und hat die Ergebnisse der Rb-Therapie sehr verbessert. Die IAC hat den Vorteil der höheren Konzentration am Tumor und der ausbleibenden systemischen Toxizität mit Erbrechen, Diarrhoe, Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Anämie etc. (Gobin et al., 2011). Sie wird in die A. ophthalmica injiziert und ist bei besonders großen Tumoren (Stadium D und E) der intravitrealen Therapie laut neuer Studien überlegen (Manjandavida et al., 2019). Zur weiterführenden Behandlung von fortgeschrittenen Rb im IRSS Stadium III und IV kommen multimodale Therapiekonzepte in Betracht, die den Rahmen dieser Arbeit überschreiten.

Bei der Bandbreite an Möglichkeiten ist es wichtig, vorab die richtige Therapie zu finden. Insbesondere Informationsgewinn darüber, ob eine Enukleation vermeidbar ist und durch

eine systemische Chemoreduktion die ausreichende Größenregression für eine anschließende Lokalthherapie erreicht werden kann, sind von großer Relevanz für diese Arbeit und werden im Folgenden weiter erörtert.

1.4 Fragestellungen dieser Dissertationsarbeit

1.4.1 Erste Fragestellung: Übertritt von i.v. KM in okuläre Strukturen

In den letzten drei Jahrzehnten wurden mehr als 500 Millionen Dosen GBCAs als integraler Bestandteil der MRT-Diagnostik injiziert (Runge et al., 2011). Wie bereits oben aufgeführt, lenkten jüngere Studien über eine Deposition des Gd im Gehirn die Aufmerksamkeit auf die mögliche Eintrittspforte des i.v.-injizierten Gd in das durch die Blut-Hirn-Schranke geschützte Gehirn und dessen Ausscheidungswege (Naganawa et al., 2017; Taoka et al., 2018; Taoka and Naganawa, 2018) Tierstudien von Jost et al. zeigten, dass der Plexus choroideus und die VA als Eintrittspforten diskutiert werden müssen (Jost et al., 2017). In Humanstudien von Deike-Hofmann et al. konnte drei Stunden nach KM-Gabe in der stark T2-gewichteten FLAIR Sequenz gesunder Augen beobachtet werden, dass das KM über den Ziliarkörper und anschließend über das GS des NO in das Liquorsystem gelangt (Deike-Hofmann et al., 2019).

Die erste Fragestellung dieser Arbeit untersucht die Hypothese, dass Gd KM nach i.v. Applikation in die VA übertritt. Dafür sollen T1-gewichtete orbitale MRT-Sequenzen vor und unmittelbar nach KM-Applikation untersucht werden, die mithilfe von hochauflösenden Augenspulen aufgenommen wurden, wobei die untersuchten Kinder unter Intubationsnarkose standen, um Bewegungsartefakte zu reduzieren. Dies soll eine zeitlich und räumlich hochaufgelöste radiologische Darstellung der VA ermöglichen, um auch den potenziellen Übertritt geringer Mengen von GBCAs detektierbar zu machen. Kinder mit Verdacht auf Rb werden in Intubationsnarkose mit einer beidseitigen Augenspule unter Aufnahme von T1-gewichteten MRT-Sequenzen prä und post KM erstuntersucht und verlaufskontrolliert. Das Problem bei der Untersuchung der KM-Zirkulation im Gehirn sind die sehr geringen KM-Konzentrationen und die niedrige Sensitivität der MRT-Untersuchungen. Der Einsatz der Augenspule ergibt eine deutlich höhere Bildauflösung der Orbita mit der Möglichkeit zur Detektion des GBCA in einzelnen Strukturen.

1.4.2 Zweite Fragestellung: Korrelation der KM-Anreicherung in der VA von an Rb erkrankten Augen mit einer Infiltration des Nervus opticus

Bei Patienten mit ischämischem Gehirnschaden wurde eine von der Krankheitsausprägung abhängige KM-Anreicherung in der VA beobachtet (Hitomi et al., 2018), und es bleibt daher zu prüfen, ob auch bei anderen pathologischen Vorgängen des Auges ein vergleichbarer Sachverhalt besteht und daraus klinische Konsequenzen abgeleitet werden können, wie beispielsweise bei onkologischen Erkrankungen des Auges die Einschätzung der Tumorausdehnung. Diese ist besonders beim Rb von klinischer Relevanz, da das Rb auf Grund seines hohen Streuungs-Risikos als „no-touch-Läsion“ gilt (McCubbin and Spratt, 1980). Biopsien mit histologischer Sicherung können also vor der Enukleation nicht durchgeführt werden. Umso wichtiger ist daher das bildgebende Staging von Tumorausdehnung und Infiltrationsstatus, um zu entscheiden, ob eine Enukleation durchgeführt werden soll. Radiologische Hinweise auf eine Infiltration sind insbesondere bei Tumoren mit der Klassifikation D entscheidend, da Tumore der Klassifikation E bereits so fortgeschritten sind, dass sie nahezu immer enukleiert werden.

Kletke et al. beschäftigten sich mit klinischen Prädiktoren für die Risikoeigenschaften der Histopathologie von Rbs und fanden heraus, dass eine mittels Fundoskopie dargestellte Makula-Beteiligung, eine Verschattung des NO sowie eine Retinaablösung prädiktiv für Hochrisikoeigenschaften in der Histopathologie sein können (Kletke et al., 2019). Diesen Prädiktoren kommt daher in der Diagnostik besondere Bedeutung zu und jedes weitere Kriterium, das ebenfalls zur Entscheidungsfindung beitragen kann, ist hilfreich.

2003 zeigten Galluzzi et al. bei 16 an Rb erkrankten Augen eine Korrelation der Gd KM Anreicherung in der VA mit einer Optikusinfiltration (OI) in der Histopathologie (Galluzzi et al., 2003). In dieser Arbeit wird diese Beobachtung an einem größeren Kollektiv untersucht.

1.4.3 Dritte Fragestellung: Untersuchung der Korrelation von KM-Anreicherung in der VA mit einer Volumenreduktion des Rb in der Reduktionschemotherapie

An die Überlegungen für oder gegen eine Enukleation schließt sich auch die Frage an, welche alternative Therapie wirksam sein könnte, z.B. ob es prognostische Hinweise in der MRT gibt, mit denen das Ansprechen einer Chemotherapie abgeschätzt werden kann.

Deike et al. zeigten 2019, dass der GK drei und 24 Stunden nach i.v. KM Applikation wie ein Reservoir KM aufnimmt, was eine verlängerte KM-Exposition des Tumor bedeuten könnte (Deike-Hofmann et al., 2019). Die Beobachtung der unterschiedlichen Durchlässigkeit für das KM am Auge je nach Krankheitsausprägung (Hitomi et al., 2018) legt die Vermutung nahe, dass dies auch für andere Substanzen mit ähnlichen biochemischen oder elektrophysiologischen Eigenschaften gilt, wie z.B. die Chemotherapeutika der Retinoblastomtherapie. Eine vermehrte KM-Anreicherung der VA und konsekutiv des GK könnte also vermuten lassen, dass auch die Chemotherapeutika der Rb-Therapie in höherer Konzentration in die VA und von dort über die hintere Augenkammer und nachfolgend über den Glaskörper in den subretinalen Raum und somit an den Tumor gelangen. Die dritte Fragestellung dieser Arbeit untersucht daher, ob eine Korrelation zwischen KM-Enhancement der VA und Tumolvolumenreduktion unter Reduktionschemotherapie besteht.

2. Allgemeine Methodik

2.1 Ethikvotum

Diese retrospektive Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Duisburg-Essen genehmigt. Durch den retrospektiven Charakter konnte auf eine schriftliche Einwilligung der Patienten verzichtet werden.

2.2 Studiendesign

Bei den Untersuchungen aller drei Fragestellungen handelt es sich um eine retrospektive monozentrische Studie, welche Untersuchungen von 01.01.2011 bis 31.07.2019 beinhaltet.

2.3 Patientenkollektiv

Zur Identifizierung der zwischen dem 01.01.2011 und dem 31.07.2019 der Radiologie des Uniklinikums Essen untersuchten Patienten mit der Verdachtsdiagnose eines Rb wurde die digitale radiologische Befundungsdatenbank (Centricky®) im Hinblick auf das Schlagwort „Retinoblastom“ durchsucht. Die Fälle wurden in Microsoft Excel 2013 dokumentiert und dann nach den entsprechenden Fragestellungen sortiert.

2.4 MRT-Protokoll

Alle Patienten wurden am gleichen MRT-Scanner (1.5 T Siemens Aera, Siemens AG, Erlangen) unter Gebrauch einer Augenspule (4cm Loop Coil, Siemens AG, Erlangen) untersucht. Zur Auswertung herangezogen wurden die T1-gewichteten Sequenzen (Repetitionszeit 583 ms, Echozeit 16 ms, Schichtdicke 2,0 mm, Pulswinkel 90 Grad, Voxelgröße 0,2x0,2x2,0 mm, Sichtfeld (field of view: FoV) Read 80 mm, FoV Phase 131.3 %, 20 Schichten, Entfernungsfaktor 20 %, Erfassungszeit 7:53 min) jeweils vor und nach der einmaligen Injektion von Dotarem® in der Standard-Dosierung von 0.1 ml/kg Körpergewicht. Die Kinder wurden in Intubationsnarkose, induziert mit 1 ml 1%-Propofol/kg Körpergewicht, untersucht.

2.5 Prescan-Normalisierung

Im Frühjahr 2019 veröffentlichten K. Young et. al. eine Studie, in der an Gelphantomen und gesunden Probanden Veränderungen der SI durch Modifikation der MRT-Sequenzparameter wie beispielsweise dem Prescan-Normalisierungsfiter (NF) beobachtet wurden (Young et al., 2019). Eine Prescan-Normalisierung wird angewendet, um im MRT-Bild einen Tiefenausgleich herbeizuführen, da Empfangsspulen-nahe Strukturen artifiziell ein höheres Signal aufweisen als Spulen-ferne Strukturen. Da die hier durchgeführten Untersuchungen neben einer visuellen Auswertung auf der quantitativen Analyse von Differenzen in Signalintensitätsratios (Δ SIRs) verschiedener Strukturen beruhen, musste sichergestellt werden, dass der NF sich nicht inhomogen auf die Δ SIRs auswirkt.

Dies wurde einerseits berücksichtigt durch die Wahl der Referenzstruktur, für die die Augenlinse herangezogen wurde, da diese unmittelbar benachbart zur VA liegt und daher einem der VA ähnlichen Einfluss des NF unterliegt.

Darüber hinaus folgte eine Berechnung bei einer Stichprobe der Patienten aus den Sequenzen mit aktivierter Prescan-Normalisierung die Bilder mit deaktivierter Prescan-Normalisierung und ein Vergleich der sich entsprechenden Δ SIRs, um die Validität der Δ SIRs mit aktivierter Prescan-Normalisierung sicherzustellen.

2.5.1 Patientenkollektiv für die Untersuchung des Einflusses der Prescannormalisierung

Als Ausschlusskriterium für beide Augen galt eine unilaterale Prothese, da diese durch ihre materiellen Eigenschaften und deren Verhalten mit Magnetresonanzwellen die zu messenden Signalintensitäten verfälscht, oder eine qualitativ zu schlechte oder verwackelte Bildaufnahme. Nur ein Auge konnte eingeschlossen werden, wenn das kontralaterale Auge tumorbedingt nicht beurteilbar war, da durch das Retinoblastom Linse und VA nicht voneinander abzugrenzen waren. Das war bei zwei Patienten der Fall. So ergab sich ein Kollektiv von $n=74$ Augen von 38 Patienten.

2.5.2 Analyse

Die Bildanalyse wurde mit Hilfe des Programms Centricity®PACS durchgeführt und "Regions of interest" (ROI) in die VA und in die Linse als Referenzstruktur gezeichnet,

um deren Signalintensitäten (SI) zu erfassen. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Schicht mit dem größten und symmetrischsten Anschnitt von VA und Linse gewählt wurde. Außerdem musste die ROI die gesamte Struktur erfassen, allerdings keine angrenzenden Strukturen miteinschließen.

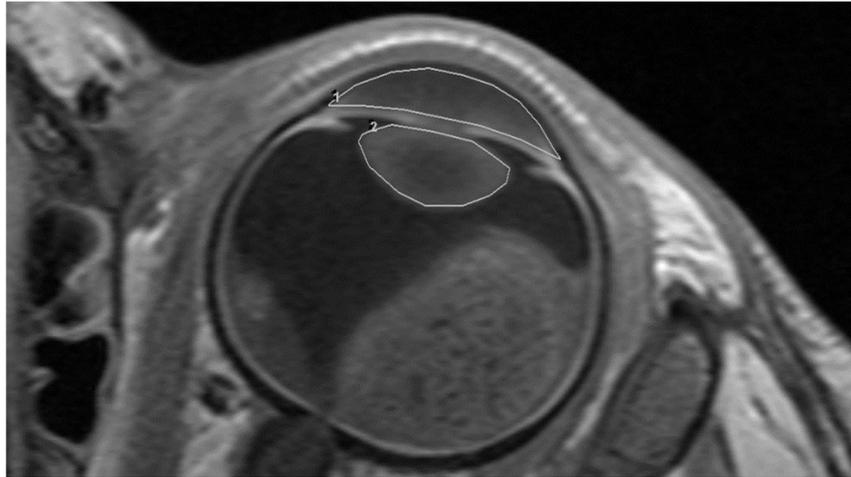


Abb. 2: Positionierung der ROI

Abgebildet ist das linke Auge eines 3 Monate alten Mädchens. Zu sehen sind die Positionierung der regions of interest (ROI) in vorderer Augenkammer und Linse in einer MRT-Aufnahme nach Kontrastmittelgabe.

Quelle: Patientenkollektiv Universitätsklinikum Essen.

Bei der NF-Untersuchung galt es insbesondere zu beachten, dass der bestmögliche, aber auch identische Anschnitt von VA und Linse in allen vier Sequenzen gewählt wurde (NF an/aus jeweils vor und nach KM-Gabe), um zu verhindern, dass Unterschiede der Signalintensitäten mit und ohne NF eigentlich an verschieden gewählten Anschnitten der Strukturen liegen könnten.

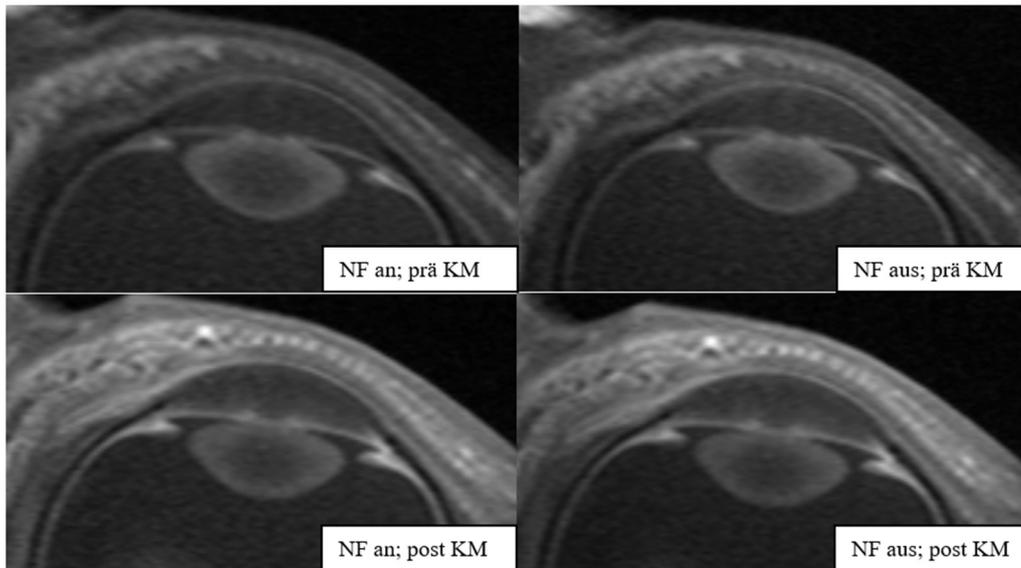


Abb. 3: Prescan-Normalisierungsfiter im MRT

Die Abbildung zeigt vier Mal im identischen Anschnitt das linke Auge eines zum Untersuchungszeitpunkt 15 Monate alten Jungen, jeweils vor und nach Kontrastmittel (KM)-Gabe, mit eingeschaltetem Prescan-Normalisierungsfiter (NF), und mit ausgeschaltetem NF.

Quelle: Patientenkollektiv Universitätsklinikum Essen.

Anschließend wurden die SI Ratios (SIR) jeweils für NF_{an} und NF_{aus} wie folgt gebildet:

$$SIR_{prä_an} = (VA_{prä_an} / Linse_{prä_an}) \quad \text{und} \quad SIR_{post_an} = (VA_{post_an} / Linse_{post_an})$$

sowie

$$SIR_{prä_aus} = (VA_{prä_aus} / Linse_{prä_aus}) \quad \text{und} \quad SIR_{post_aus} = (VA_{post_aus} / Linse_{post_aus}).$$

Um eine Veränderung dieser Verhältnisse durch eine eventuelle KM-Anreicherung in der VA zu bestimmen, wurde wieder jeweils für NF_{an} und NF_{aus} die Differenz dieser Ratios (ΔSIR) gebildet:

$$\Delta SIR_{NF_{an}} = (VA_{post_an} / Linse_{post_an}) - (VA_{prä_an} / Linse_{prä_an})$$

und

$$\Delta SIR_{NF_{aus}} = (VA_{post_aus} / Linse_{post_aus}) - (VA_{prä_aus} / Linse_{prä_aus}).$$

Der Vergleich dieser ΔSIR erlaubte anschließend eine Aussage über den Einfluss des NF auf die Beurteilbarkeit der MRT-Aufnahmen mit eingeschaltetem NF.

Die statistische Analyse wurde unter Anwendung des Programmes R (R Foundation for Statistical Computing, version 3.5.2, 2018-12-20) realisiert. Ein Signifikanzniveau von $p=0,05$ wurde festgelegt und der Zusammenhang mit dem Neyman-Pearson-Test geprüft.

2.5.3 Ergebnisse der Normalisierungsfiter-Untersuchung

Unter den eingeschlossenen 38 Patienten sind 16 (42%) weibliche und 22 (58%) männliche Patienten. Von den 72 Augen handelt es sich bei 25 (35%) um gesunde und bei 47 (65%) um erkrankte Augen. Der Altersdurchschnitt (\pm Standardabweichung; SD) der Kinder lag bei 26 (\pm 22) Monaten.

Die statistische Auswertung der oben angegebenen $\Delta\text{SIR NF}_{\text{an}}$ und $\Delta\text{SIR NF}_{\text{aus}}$ ergab eine starke lineare Korrelation in den erkrankten (Abb. A) sowie in den gesunden (Abb. B) Augen mit einem $r_{\text{pearson}} > 0.99$ und $p < 0.0001$.

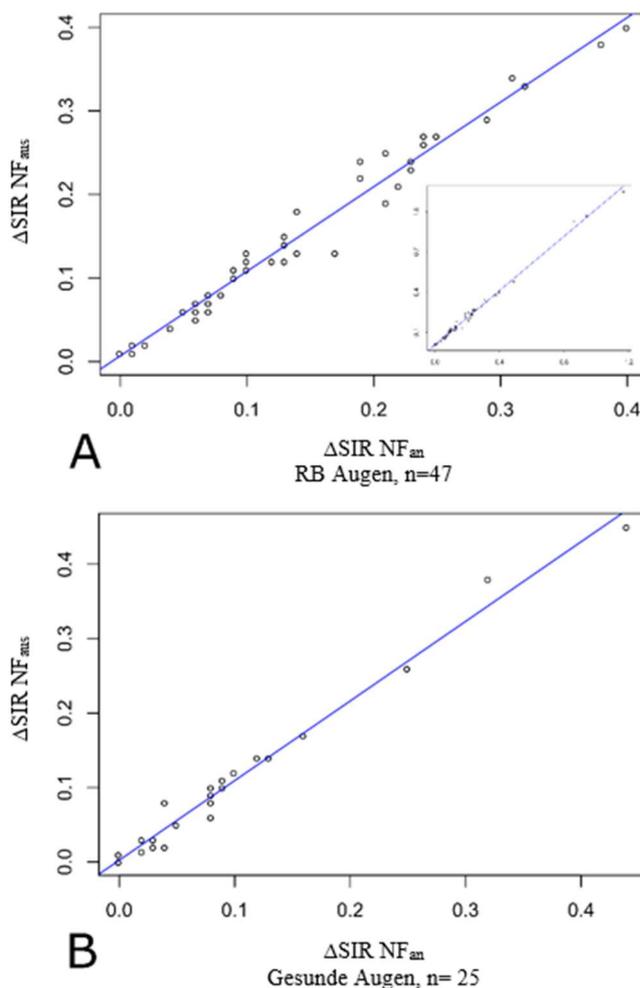


Abb. 4: Grafik zum Prescan-Normalisierungsfiter

Lineare Korrelationen von eingeschaltetem und ausgeschaltetem Normalisierungsfiler bei erkrankten Augen (oben) und gesunden Augen (unten). Die Differenzen der Signalintensitäts-Ratios (Δ SIR) bei eingeschaltetem Prescan-Normalisierungsfiler (NF) korrelieren jeweils mit den Δ SIR bei ausgeschaltetem NF und liegen somit bei graphischer Darstellung auf einer Geraden.

Quelle: Eigene Darstellung.

Der NF hat keinen für die hier angestellten Untersuchungen relevanten Unterschied bezüglich des Verhältnisses der SIs in VA und Linse.

3. Erste Fragestellung: Übertritt von i.v. KM in okuläre Strukturen

Kann eine KM-Anreicherung in der VA unmittelbar nach KM-Gabe beobachtet werden?

Die erste Fragestellung dieser Arbeit bezieht sich auf das KM-Verhalten in den gesunden, nicht-therapierten Augen. Es wurde untersucht, ob unmittelbar nach der KM-Gabe ein SI-Anstieg in der VA beobachtet werden kann, welcher auf einen KM-Übertritt hindeuten kann. Dieser wurde außerdem mit dem Alter des Kindes sowie mit der Postinjektionszeit zwischen KM-Gabe und Bildaufnahme korreliert.

3.1 Methodik der ersten Fragestellung

3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Erfasst in das Projekt wurden erstmal alle Kinder, die mit Verdacht auf Retinoblastom zwischen dem 01.01.2011 und dem 31.07.2019 am Uniklinikum Essen im Rahmen ihrer Behandlung eine MRT mit Augenspule erhielten ($n = 574$). Ausgeschlossen wurden Kinder mit bilateralem Retinoblastom, Kinder, die bereits vor Scannen der Baseline-MRT eine onkologische Therapie erhalten hatten oder bei denen die Baseline-MRT ohne Augenspule aufgenommen wurde sowie MRTs mit zu schlechter Bildqualität für die korrekte Platzierung der ROIs.

So ergab sich ein Kollektiv von $n = 200$ gesunden Augen.

3.1.2 Analyse

Die Bildanalyse wurde ebenfalls mit Hilfe des Programms Centricity®PACS durchgeführt und ROIs in die vordere Augenkammer (VA) und in die Linse als Referenzstruktur gelegt. Dabei wurde wieder darauf geachtet, dass die Schicht mit dem bestmöglichen Anschnitt von VA und Linse gewählt wurde und die ROI die gesamte Struktur erfasst, allerdings keine angrenzenden Strukturen miteinschließt:

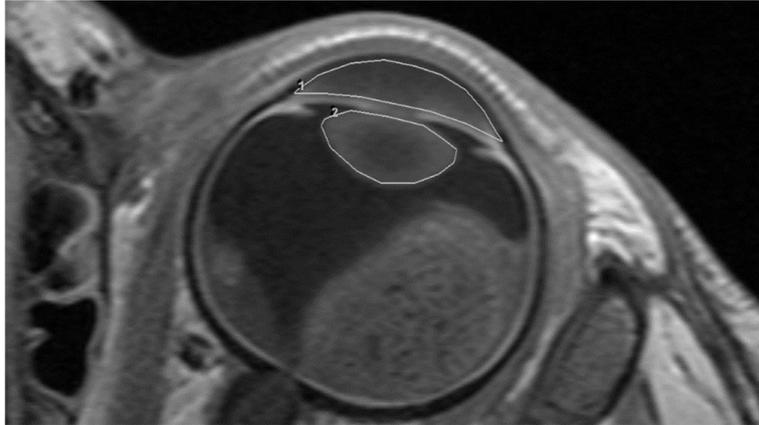


Abb. 2: Zu sehen ist die Positionierung der regions of interest in der vorderen Augenkammer und Linse des linken Auges eines drei Monate alten Mädchens in einer MRT-Aufnahme nach Kontrastmittelgabe.

Quelle: Patientenkollektiv Universitätsklinikum Essen.

Die SIR wurden erneut gebildet mit der Linse als Referenzstruktur, um dann eine eventuelle SI-Veränderung nach KM-Gabe feststellen zu können:

$$VA\text{-zu-Linse } SIR_{prä} = (VA_{prä} / Linse_{prä})$$

und

$$VA\text{-zu-Linse } SIR_{post} = (VA_{post} / Linse_{post})$$

mit

$$\Delta SIR = (VA_{post} / Linse_{post}) - (VA_{prä} / Linse_{prä}).$$

Für die statistische Analyse kam der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zum Einsatz, um die Gleichheit der Tendenzen der ΔSIR zu testen (H_0). Mit multiplen linearen Regressionsanalysen wie der Spearman-Korrelation wurden die ΔSIR mit dem Alter der Kinder und mit der Postinjektionszeit von KM-Applikation bis Aufnahmezeitpunkt der T1-gewichteten Sequenz post KM-Gabe korreliert. An die Daten wurde ein lineares sowie ein nichtlineares Regressionsmodell angepasst. Das Signifikanzniveau wurde auf 0,05 festgelegt.

3.2 Ergebnisse zur ersten Fragestellung

3.2.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Von den eingeschlossenen 200 Patienten waren 98 (49%) weiblich und 102 (51%) männlich. Der Altersdurchschnitt (\pm SD) lag bei 21.9 ± 15.6 Monaten (Spannweite 0 – 91 Monate). Bei 108 (54%) Augen handelte es sich um das linksseitige, bei 92 (46%) um das rechtsseitige Auge. Die durchschnittliche Postinjektionszeit zwischen KM-Applikation und Aufnahmezeitpunkt der T1-gewichteten Sequenz post KM (\pm SD) betrug $12:21 \pm 2:36$ Minuten.

3.2.2 visuelle KM-Anreicherung und Δ SIR

Beim Betrachten der mit Augenspule aufgenommenen MRT-Bilder konnte bei 40 Kindern (20%) auch visuell ein SI-Anstieg durch KM-Anreicherung festgestellt werden. Der SI-Anstieg wurde also nicht nur im Rahmen der SI-Werte bestimmt, sondern auch als visueller Eindruck dokumentiert. Dabei fiel auf, dass die Aufhellung ihr Maximum ventral der Iris im iridokornealen Winkel zeigt und die hintere Augenkammer keinen SI-Anstieg aufweist, wie in folgende Beispielbildern zu erkennen ist:

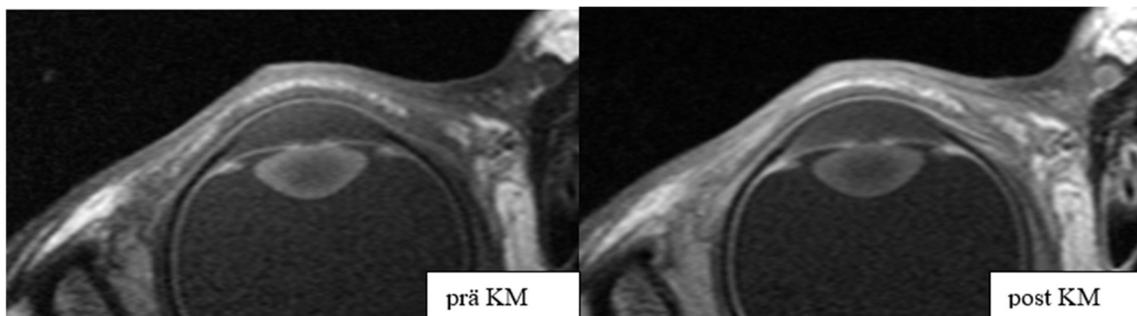


Abb. 5: Visuelle KM-Anreicherung in gesunden Augen

Zu sehen ist die visuelle KM-Anreicherung im gesunden rechten Auge eines 18 Monate alten Mädchens. Die Postinjektionszeit zwischen Kontrastmittel (KM)-Gabe und Aufnahme des post-KM-MRT betrug 13 Minuten.

Quelle: Patientenkollektiv Universitätsklinikum Essen.

Bei der Auswertung der gemessenen Δ SIR ergab sich ein signifikant höherer medianer SIR der T1-Sequenz post KM als der mediane SIR der nativen T1-Sequenz ($\text{Median}_{\text{SIRpost}} = +0,74$ (IQR: 0,70-0,79) vs. $\text{Median}_{\text{SIRprae}} = +0,66$ (IQR: 0,63-0,68), mit $\text{Median}_{\Delta\text{SIR}} = +0,08$ (IQR: 0,05-0,12), gepaarter Wilcoxon-Test mit $z=-12,26$ und $p < 0,0001$, $n=200$).

Die geschilderten Ergebnisse werden auch in folgenden Abbildungen deutlich:

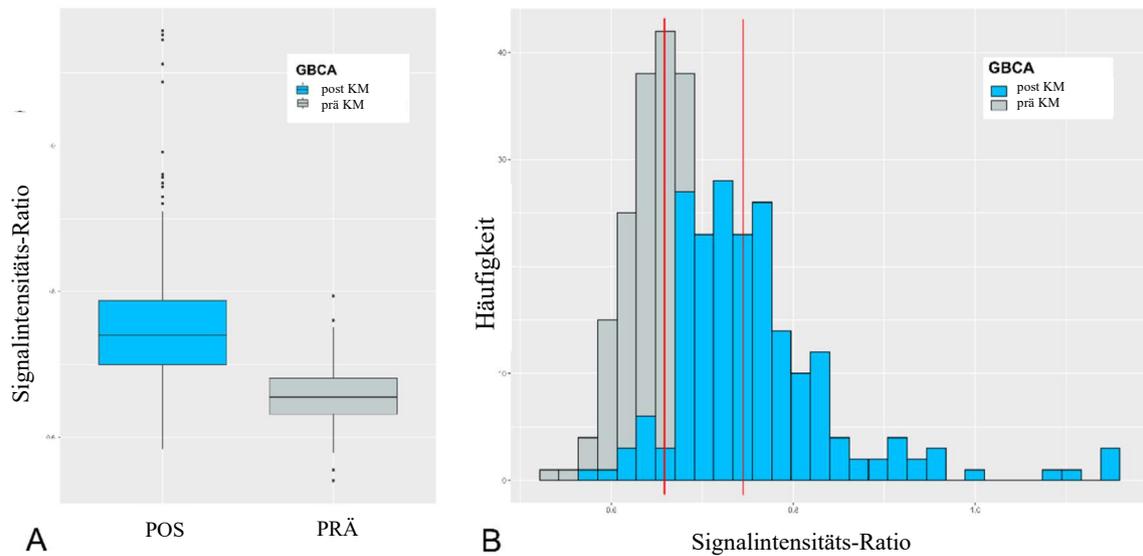


Abb. 6: Signalintensitäts-Ratio in gesunden Augen

Boxplot und Verteilung der Signalintensitäts-Ratio (SIR)-Werte im gesunden Auge prä und post Kontrastmittel (KM)-Gabe. Grafik A zeigt der Boxplot „POST“ deutlich höhere SIR-Werte an als der Boxplot für „PRÄ“ daneben. In der Grafik B wird die Verteilung der SIR-Werte angezeigt und es lässt sich erkennen, dass die post KM Verteilung mehr höhere SIR-Werte aufweist.

Quelle: Eigene Darstellung.

3.2.3 Korrelation mit Alter und Postinjektionszeit

Bei der Korrelation der Δ SIR mit dem Alter der Kinder mit Hilfe der Spearman Korrelation, ergab sich ein stark negativer Zusammenhang (Spearman-Korrelationskoeffizient $\rho = -0.52$, $p < 0.0001$).

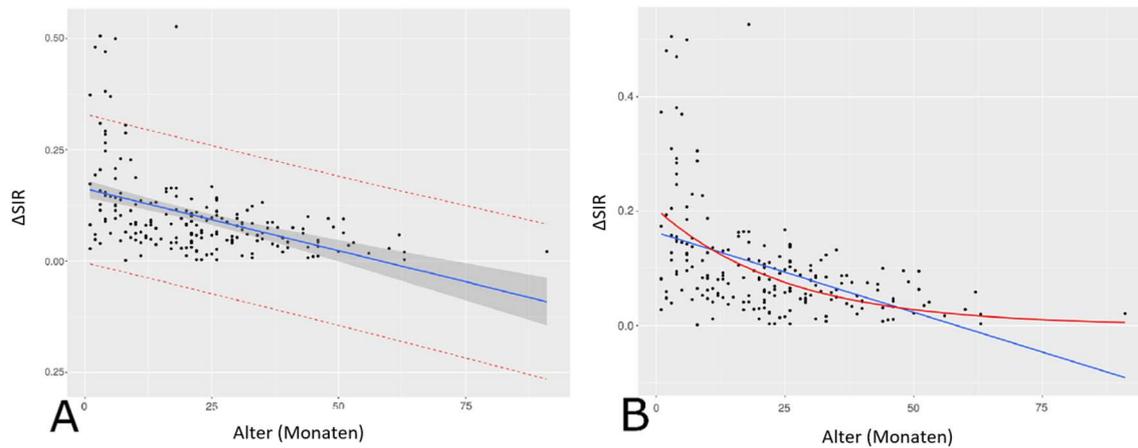


Abb. 7: Korrelation von Signalintensitäts-Ratio und Alter

Abgebildet sind lineare und exponentielle Korrelationen der Differenzen der Signalintensitäts-Ratios (ΔSIR) gesunder Augen mit dem Alter. Links (Abb. A) ist die Korrelation in einem linearen Modell dargestellt, welches den Zusammenhang zwischen ΔSIR und dem Alter der Kinder mit folgender Formel beschreibt: $\Delta\text{SIR} = -0.003 \cdot \text{Alter} + 0.16$ ($p < 0,001$). Rechts (Abb. B) wurde der gleiche Zusammenhang in einem exponentiellen Modell dargestellt und durch folgende Formel beschrieben: $\Delta\text{SIR} = \exp(-1.59 - 0.04 \cdot \text{Alter})$ ($p < 0,001$).

Quelle: Eigene Darstellung.

Wie beim Betrachten der Grafiken deutlich wird, ist das exponentielle Modell besser geeignet zur Beschreibung des Zusammenhangs, vor allem die extremen x-Werte (jüngste und älteste Kinder) liegen deutlich eher auf einer exponentiellen Kurve als auf einer Geraden. Diese Beobachtung lässt eine exponentielle Verringerung exponentielle Verringerung des Übertritts von KM in die VA mit steigendem Patientenalter vermuten.

Wenn außerdem die oben beschriebene Postinjektionszeit in die Korrelation mit aufgenommen wird, bestätigt sich dieser negative Zusammenhang und es zeigt sich eine positive Korrelation zwischen der ΔSIR und der Postinjektionszeit (Korrelationskoeffizienten: $M_{\text{Alter}} = -0,003$, $p < 0,0001$; $m_{\text{Minuten}} = 0,005$, $p < 0,03$): Bei Postinjektionszeiten < 4 Minuten ergeben sich niedrige ΔSIR , auch bei sehr jungen Kindern. Wenn allerdings eine bestimmte Postinjektionszeit überschritten wird, hängt die ΔSIR stärker von dem Alter des Kindes ab als von eben dieser Postinjektionszeit.

Dies wird in folgender Grafik verdeutlicht:

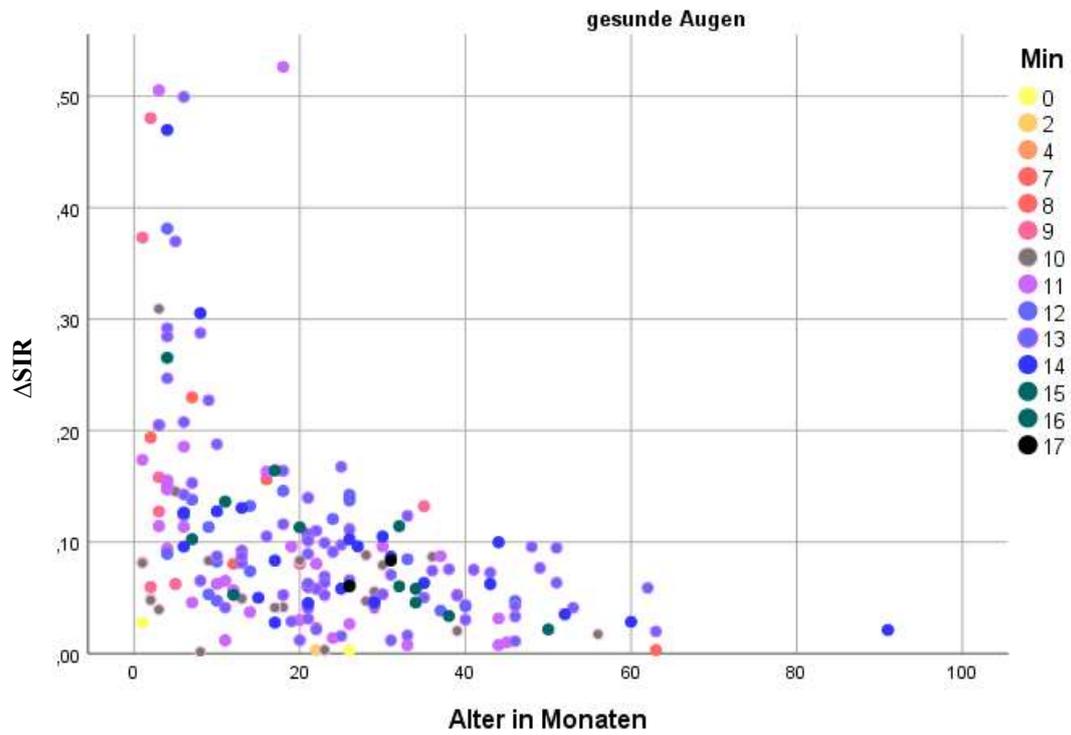


Abb. 8: Korrelation von Signalintensitäts-Ratio und Alter mit Differenzierung nach Postinjektionszeit
 Punktdiagramm zeigt die Korrelation der Postinjektionszeit in Minuten mit dem Alter der Kinder und der Differenzen der Signalintensitäts-Ratios (Δ SIR). Die Δ SIR der Kinder mit langer Postinjektionszeit (graue/schwarze Punkte) übertreffen nicht deutlich die anderen Δ SIRs.

Quelle: Eigene Darstellung.

4. Zweite Fragestellung: Korrelation der KM-Anreicherung in der VA von an Rb erkrankten Augen mit einer Infiltration des NO

Gibt es einen Unterschied in der KM-Anreicherung zwischen den gesunden und den erkrankten Augen? Gibt es einen Zusammenhang zwischen KM-Anreicherung und der Histopathologie des Retinoblastoms?

Bei der zweiten Fragestellung dieser Arbeit geht es um die erkrankten Augen und die Tumordinfiltration und somit die Abschätzung der Notwendigkeit einer Enukleation. Die Δ SIR der erkrankten Augen wurden mit denen der kontralateralen gesunden Augen verglichen, um einen möglichen Einfluss des Retinoblastoms auf das Kontrastmittelverhalten zu untersuchen. Weiterführend wurde geprüft, ob es bei den erkrankten Augen eine Korrelation zwischen dem Grad der KM-Anreicherung der VA und histopathologischen Tumoreigenschaften gibt.

4.1 Methodik der zweiten Fragestellung

4.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen in dieses Projekt wurden alle Kinder mit unilateralem oder bilateralem Retinoblastom, die zwischen dem 01.01.2011 und dem 31.07.2019 eine MRT mit Augenspule im Rahmen der Behandlung stattgefunden hatte und die Baseline MRT vor Therapiestart, also auch vor Enukleation stattfand. Ausgeschlossen wurden außerdem die Augen, bei denen die VA oder Linse auf Grund der Tumorausdehnung nicht beurteilbar waren. Es wurden die erkrankten Augen, als auch die bei unilateralem Befall vorhandenen kontralateralen gesunden Augen analysiert, die bereits Teil der Untersuchungen aus der ersten Fragestellung waren.

Korrelationen mit der Histopathologie konnten bei allen erkrankten Augen, die außerdem eine Enukleation erhalten hatten, durchgeführt werden.

Die Analyse umfasste insgesamt 556 Augen, davon 356 erkrankte und 200 gesunde Augen.

207 der erkrankten Augen wurden im Verlauf enukleiert. Für die Korrelation mit der Histopathologie wurden davon diejenigen ausgeschlossen, von denen der pathologische

Bericht des enukleierten Auges nicht auffindbar war. So ergab sich ein Kollektiv von 201 Augen für die Korrelation mit der Histopathologie. Korrelationen mit dem Infiltrationsstatus des NO konnten bei allen enukleierten Augen durchgeführt werden. Für Infiltration in den Ziliarkörper, die Choroidea, die Sklera und die vordere Augenkammer lagen nicht für alle enukleierten Augen Daten vor.

4.1.2 Analyse

Die Bildanalyse gestaltete sich nach demselben Vorgehen wie bei Fragestellung 1 (vgl. 3.1.2).

Die SIR wurden erneut gebildet, um dann eine eventuelle SI-Veränderung nach KM-Gabe feststellen zu können:

$$\text{SIR}_{\text{prä}} = (\text{VA}_{\text{prä}} / \text{Linse}_{\text{prä}}) \quad \text{und} \quad \text{SIR}_{\text{post}} = (\text{VA}_{\text{post}} / \text{Linse}_{\text{post}})$$

mit

$$\Delta\text{SIR} = (\text{VA}_{\text{post}} / \text{Linse}_{\text{post}}) - (\text{VA}_{\text{prä}} / \text{Linse}_{\text{prä}}).$$

Die entsprechenden ΔSIR wurden wieder wie in Fragestellung 1 durch den Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test auf signifikante Unterschiede geprüft.

Eine multivariable logistische Regression mit Anpassung an die Tumorgröße wurde durchgeführt, um zu untersuchen, ob der ΔSIR histopathologische Tumormerkmale vorhersagen kann. Die logistische Regression wurde gewählt, weil nicht nur ΔSIR und Histopathologie miteinander korreliert werden sollten, sondern auch der Wert von ΔSIR bei der Vorhersage einer dichotomen Zielvariable untersucht werden sollte, d. h. Vorhandensein oder Nichtvorhandensein einer histopathologischen Infiltration. Da nur der ΔSIR , aber nicht die Zielvariable „Infiltrationsstatus“ vom Alter des Patienten und der Postinjektionszeit zwischen Injektion des KM und Bildaufnahme abhängt, mussten hier Alter und Postinjektionszeit nicht als Störfaktoren berücksichtigt werden.

Um multiples Testen zu vermeiden, wurde ein hierarchischer Testansatz durchgeführt und die Regressionstests in der durch die Histogrammanalyse vorgeschlagene Reihenfolge durchgeführt: Die OI wurde zuerst getestet, gefolgt von der Infiltration der Aderhaut und dann aufgrund von fehlender Signifikanz auf weiteres Testen verzichtet.

4.2 Ergebnisse zur zweiten Fragestellung

4.2.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Die erste Analyse dieser Fragestellung umfasste 356 erkrankte Augen und 200 gesunde Augen von 200 (70%) unilateral und 87 (30%) bilateral erkrankten Patienten. Von diesen 287 Kindern, waren 158 (55%) männlichen und 129 (45%) weiblichen Geschlechts. Das durchschnittliche Alter betrug 18,9 (0-91) Monate und das durchschnittliche Serum-Kreatinin lag bei 0,43 (0,19-0,77) mg/dl. Ausgewertet wurden 279 (50,5%) linke Augen und 277 (49,5%) rechte Augen. Die durchschnittliche Postinjektionszeit zwischen KM-Applikation und Aufnahmezeitpunkt der T1-gewichteten Sequenz post KM (\pm SD) betrug 12:21 \pm 2:36 Minuten

In der zweiten Analyse wurde eine Paarvergleichstest nur zwischen den unilateral erkrankten Augen und den zugehörigen kontralateralen gesunden Augen durchgeführt. Dafür wurden 183 Patienten eingeschlossen, davon waren 97 (53%) männlichen Geschlechts und 86 (47%) weiblichen Geschlechts.

4.2.2 Δ SIR und visuelle KM-Anreicherung

Auch in den erkrankten Augen ließen sich unterschiedliche SI jeweils vor und nach KM-Gabe feststellen. Visuell war dies bei 238 (66,9%) der 356 erkrankten Augen der Fall:

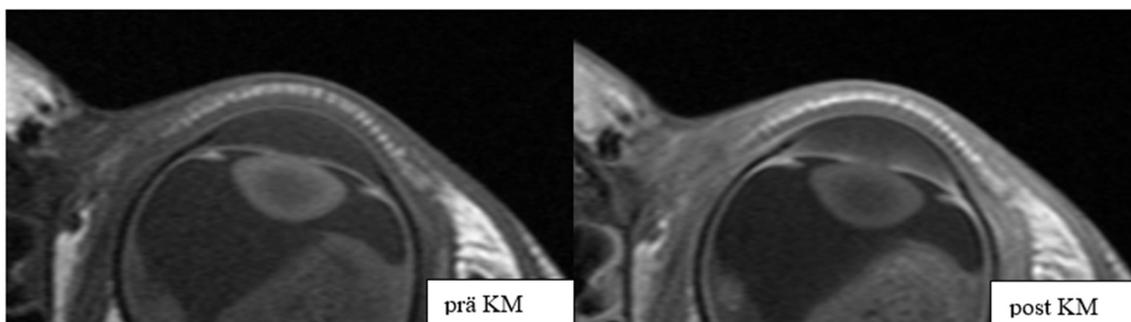


Abb. 9: visuelle KM-Anreicherung in erkrankten Augen

Diese Abb. zeigt die vordere Augenkammer und die Linse eines an Retinoblastom erkrankten linken Auge eines 3 Monate alten Mädchens, links vor Kontrastmittelgabe und rechts 13 Minuten nach Kontrastmittelgabe.

Quelle: Patientenkollektiv Universitätsklinikum Essen.

Bei Auswertung der gemessenen Δ SIR-Werte ergab sich auch bei den erkrankten Augen ein signifikant höherer mittlerer SIR der T1-gewichteten Sequenz post KM als der

mittlere SIR der nativen T1-Sequenz ($\text{Median}_{\text{SIR}_{\text{post}}} = +0,89$ (IQR: 0,76-1,26) vs. $\text{Median}_{\text{SIR}_{\text{prae}}} = +0,66$ (IQR: 0,63-0,70), mit $\text{Median}_{\Delta\text{SIR}} = +0,23$ (IQR: 0,1-0,58); gepaarter Wilcoxon-Test mit $z = -16,352$ und $p < 0,0001$, $n = 356$). Die Effektstärke ist mit $r = 0,61$ hoch.

Sowohl gesunde als auch erkrankte Augen wiesen in der MRT nach der KM-Gabe eine Anreicherung auf (vgl. 3.2.2 Abb. 6), allerdings ist die Signalintensitätssteigerung in den erkrankten Augen stärker. Das kann in den folgenden Histogrammen dargestellt werden. Hier wurden die Häufigkeiten der unterschiedlich hohen SIR von vorderer Augenkammer zu Linse der erkrankten Augen vor und nach KM-Gabe, sowie die ΔSIR der erkrankten und gesunden Augen im Vergleich aufgetragen:

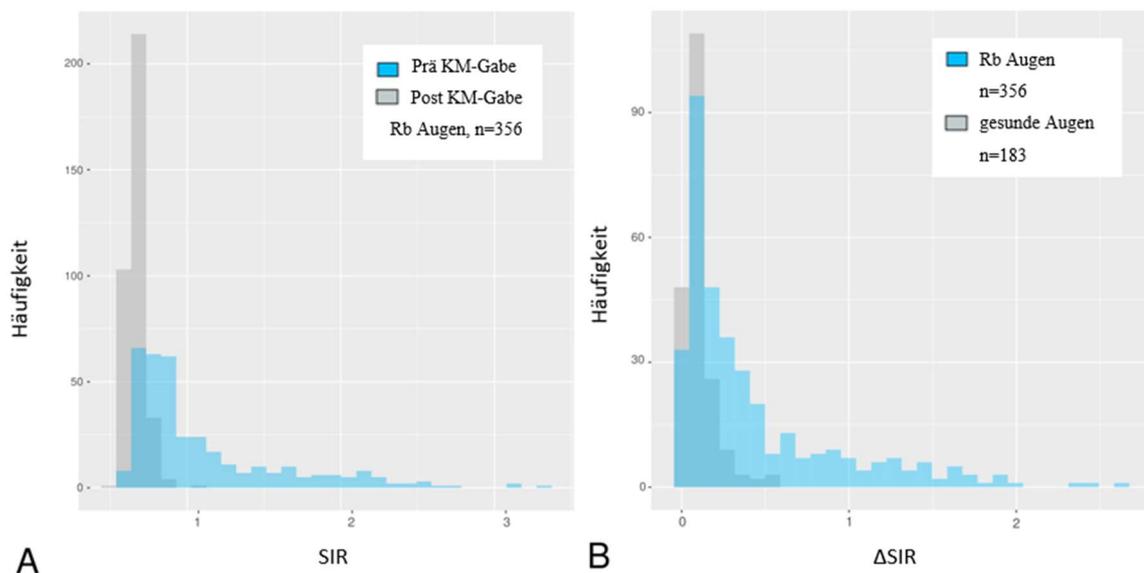


Abb. 10: Signalintensitätsanstieg gesunder und erkrankter Augen im Vergleich

A: Histogramm der Signalintensitätsratios (SIR) von vorderer Augenkammer zur Linse jeweils prä und post Kontrastmittel (KM)-Gabe bei an Retinoblastom (Rb) erkrankten Augen. **B:** Histogramm der Differenzen der Signalintensitätsratios (ΔSIR) der gesunden und erkrankten Augen. Es wird deutlich, dass die erkrankten Augen (blau) die höheren ΔSIR aufweisen, während die gesunden Augen (grau) keinen so starken Anstieg nach KM-Gabe aufweisen.

Quelle: Eigene Darstellung.

4.2.3 Korrelation mit dem Alter

Wenn man die Δ SIR der erkrankten Augen auf eine mögliche Korrelation mit dem Alter untersucht, fällt auf, dass hier im Gegensatz zu den gesunden Augen kein signifikanter Zusammenhang vorliegt (Spearman-Korrelationskoeffizient $\rho = 0,004$, $p = 0,93$). Dies wird ebenfalls in folgendem Punktdiagramm deutlich, in dem weder eine exponentielle noch eine lineare Funktion die Punktverteilung gut beschreiben könnte:

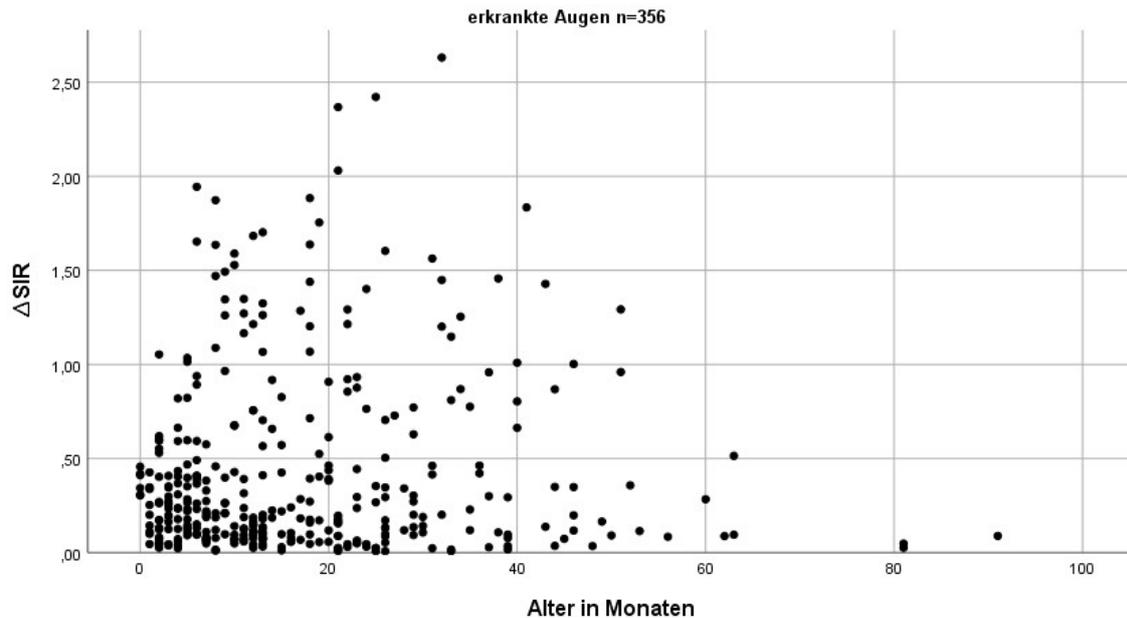


Abb. 11: Korrelation von Signalintensitäts-Ratio und Alter bei erkrankten Augen

Dieses Punktdiagramm zeigt die Korrelation der Differenzen der Signalintensitäts-Ratios (Δ SIR) von vorderer Augenkammer zu Linse jeweils prä und post Kontrastmittel (KM)-Gabe mit dem Alter der Kinder mit Retinoblastom. Weder eine exponentielle noch eine lineare Funktion könnte die hier abgebildete Verteilung beschreiben, was vermuten lässt, dass der bei den gesunden Augen beobachtete Einfluss des Alters auf die Durchlässigkeit der Blut-Kammerwasserschranke in erkrankten Augen nicht im Vordergrund steht.

Quelle: Eigene Darstellung.

4.2.4 Gepaarter Vergleich der erkrankten und gesunden Augen

In einer zweiten Analyse wurde bei 183 Patienten ein intraindividueller Vergleich der erkrankten Augen mit den zugehörigen gesunden Augen innerhalb jedes Patienten durchgeführt. Dabei ließ sich mit Hilfe des gepaarten Wilcoxon-Tests eine signifikant höhere Δ SIR bei den kranken Augen feststellen ($\text{Median}_{\Delta\text{SIR}_{\text{Rb}}} = 0,26$; $\text{Median}_{\Delta\text{SIR}_{\text{gesund}}} = 0,08$; asymptotischer Wilcoxon-Test: $z = -10,367$; $p < 0,0001$; $n = 183$). Die Effektstärke nach Cohen liegt bei $r = 0,54$ und entspricht somit einem starken Effekt. Bei dieser Analyse

sind das Alter der Patienten und die Postinjektionszeit zwischen KM-Gabe und Bildaufnahme keine Störfaktoren und somit ist die Aussagekraft besonders hoch.

Neben der Δ SIR wurde in dieser Analyse auch die visuelle KM-Anreicherung verglichen:

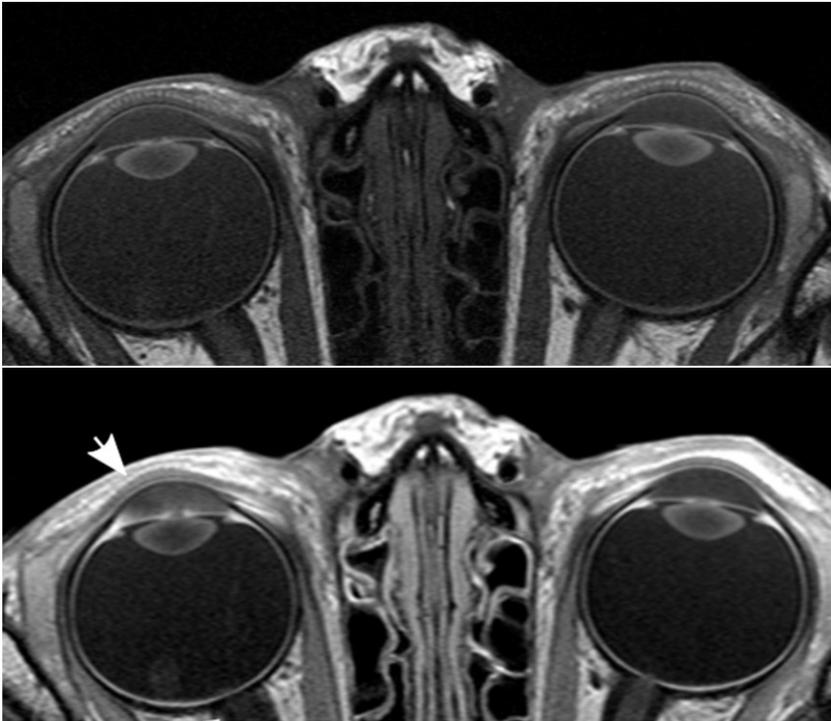


Abb. 12: visuelle KM-Anreicherung bei unilateralem Rb

T1-gewichtete MRT-Aufnahme eines unilaterales Retinoblastoms (Rb) des rechten Auges bei einem 35 Monate alten Jungen. Oben prä Kontrastmittel (KM) -Gabe und unten post KM. Im erkrankten Auge fällt die KM-Anreicherung stärker aus (s. Pfeil) als im gesunden.

Quelle: Patientenkollektiv Universitätsklinikum Essen.

Tabelle 3: Gepaarte Analyse: Verteilung der visuellen KM-Anreicherung bei gesunden und an Retinoblastom (Rb) erkrankten Augen im Vergleich.

Quelle: Eigene Darstellung.

	Keine visuelle KM-Anreicherung	Positive visuelle KM-Anreicherung
Rb-erkrankte Augen	54 (29,5%)	129 (70,5%)
Gesunde Augen	145 (79,2%)	38 (20,8%)

Bei 70,5% der erkrankten Augen liegt eine positive visuelle KM-Anreicherung vor; bei den gesunden Augen ist dies nur bei 20,8% der Fall.

4.2.5 Zusammenhang von VA Enhancement mit der Histopathologie des Rb

Von den für die Auswertung der OI berücksichtigten 201 Augen ergab die Histopathologie bei 107 (53,5%) Augen einen positiven Befund bezüglich der OI. Die durchschnittliche Δ SIR bei den Augen mit positiver OI war signifikant höher im Vergleich zu den erkrankten Augen ohne OI ($\text{Median}_{\Delta\text{SIR}_{\text{keineOI}}} = 0,27$ mit $n=94$, $\text{Median}_{\Delta\text{SIR}_{\text{OIVorhanden}}} = 0,67$ mit $n=107$; Wilcoxon-Test mit $p = 0,001$).

Dabei handelte es sich bei 73 (36,3%) um eine prälaminiäre Infiltration, bei 20 (10%) um eine intralaminäre Infiltration und bei den übrigen 14 (7%) infiltrierte der Tumor den NO über die Lamina cribrosa hinaus (postlaminiäre Infiltration).

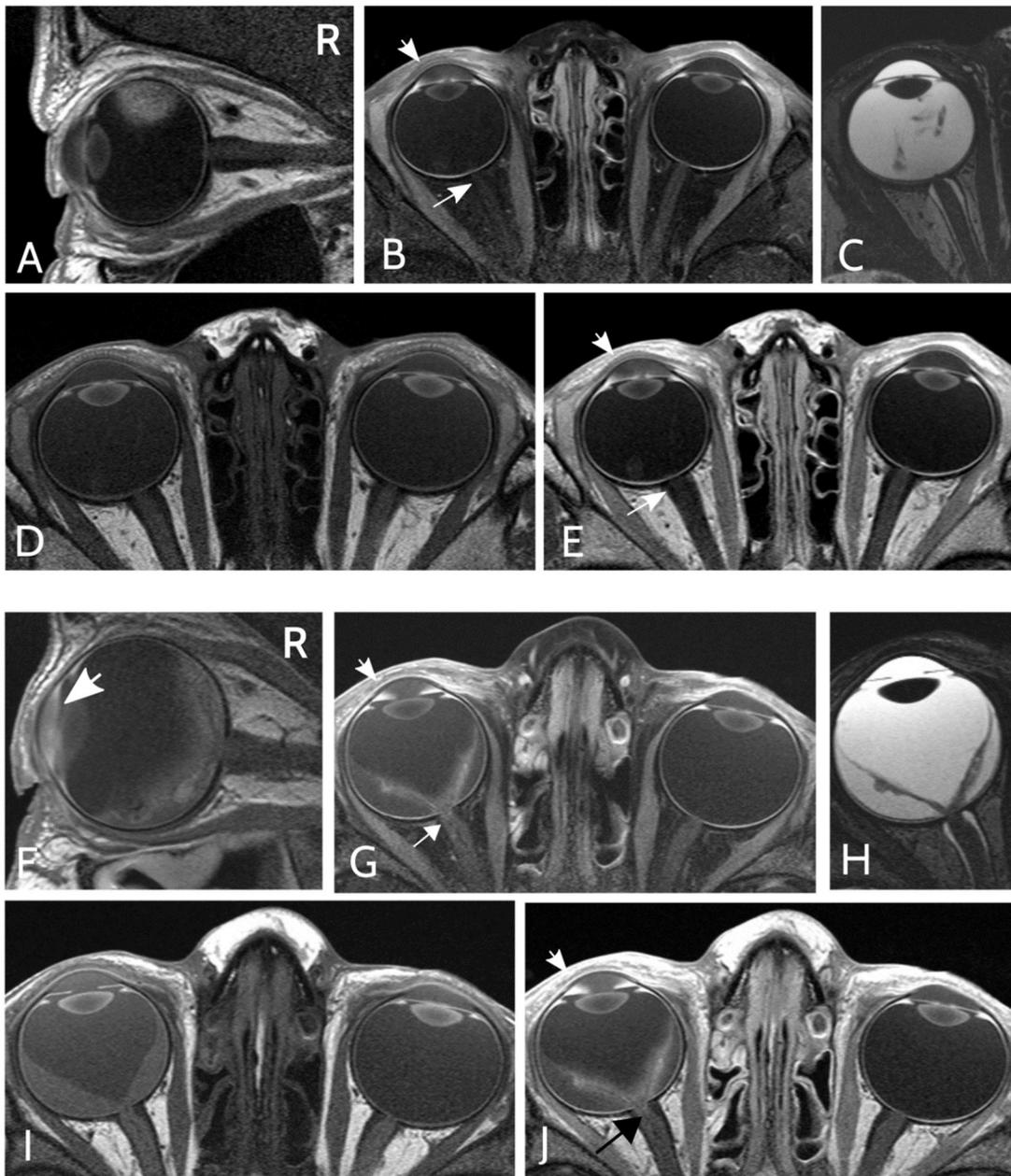


Abb. 13: KM-Anreicherung je nach Infiltrationstiefe des Nervus opticus

Sagittale (A, F) und axiale fettgesättigte (B, G) T1-gewichtete MRT-Aufnahmen post Kontrastmittel (KM)-Injektion. Axiale T2-gewichtete (C, H) und axiale native (D, I) als auch post-KM (E, J) T1-gewichtete MRT-Aufnahmen.

A-E zeigen das rechte Auge eines an Retinoblastom (Rb) erkrankten 36 Monate alten Jungen mit prälaminaer Optikusinfiltration (OI). In der rechten vorderen Augenkammer (VA) ist eine KM-Anreicherung zu sehen (Pfeil in B, E), der Nervus opticus (NO) scheint nicht mit KM angereichert (Pfeil in B, E). Histopathologie nach Enukleation ergab eine prälaminaere OI.

F-J zeigen das rechte Auge eines an Rb erkrankten 40 Monate alten Jungen mit postlaminaer OI. Rechte VA und distaler NO zeigen eine KM-Anreicherung (Pfeil in G, J).

Quelle: Patientenkollektiv Universitätsklinikum Essen.

Je tiefer der Infiltrationsgrad des Tumors war, desto höher waren die gemessenen Δ SIR-Werte in der VA. Das zeigt die folgende Abbildung:

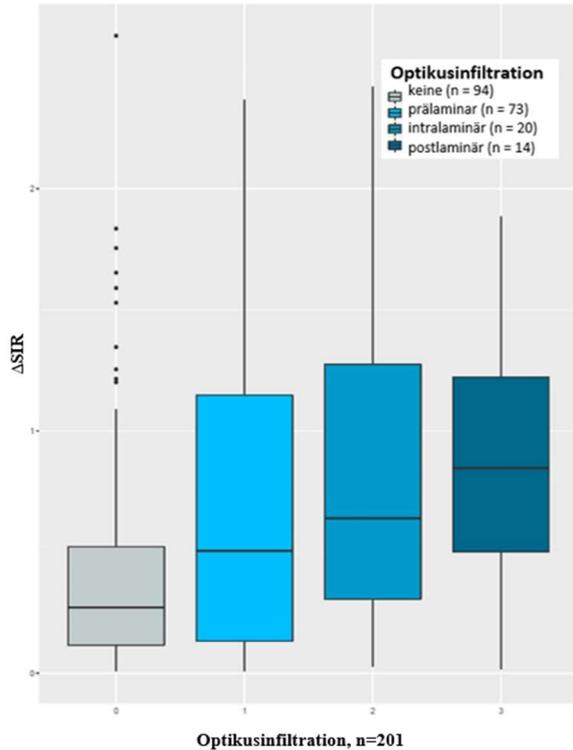


Abb. 14: Boxplots Δ SIR –

Infiltrationstiefe des Nervus opticus

Boxplots der Differenzen der Signalintensitäts-Ratios (Δ SIR) von vorderer Augenkammer zu Linse jeweils prä und post Kontrastmittel (KM)-Gabe bei verschiedener Optikusinfiltrationstiefe. Je tiefer die Infiltration, desto höher die Signalintensität nach KM-Gabe.

Quelle: Eigene Darstellung.

Die Δ SIRs stieg mit dem Grad der Infiltration an. Jedes einzelne Infiltrationslevel zeigte im Wilcoxon-Test eine signifikant höhere Δ SIR als bei fehlender OI ($p = 0,03$ für prälaminaare OI; $p = 0,004$ für intralaminare OI; $p = 0,01$ für postlaminaare OI).

Die multivariable logistische Regressionsanalyse mit Adjustierung für die TumorgroÙe ergab, dass die Δ SIR ein unabhängiger positiver Prädiktor für die OI mit doppeltem Infiltrationsrisiko pro Einheitsänderung von Δ SIR war (Odds Ratio $_{\Delta$ SIR} (IQR) = 1,9 (1,1-3,6), p_{Δ SIR} = 0,03). Mit einem maximal beobachteten Δ SIR von 2,6 war das Risiko dieses Patienten für eine optische Infiltration fünfmal so hoch wie das Risiko des Patienten mit dem niedrigsten beobachteten Δ SIR von Null.

Δ SIR war ein stärkerer Prädiktor für die OI als die TumorgroÙe (Odds Ratio $_{\text{TumorgroÙe}}$ (IQR) = 1,3 (1,0-1,6), $p_{\text{TumorgroÙe}} = 0,04$).

Es konnte die Δ SIR nicht als prädiktiver Faktor für die Wahrscheinlichkeit einer Infiltration der Choroidea ($n = 195$; $p = 0,3$) festgestellt werden. Dem hierarchischem

Testansatz zu somit ebenfalls nicht für die Infiltration von Sklera (n=79), VA (n=123) oder Ziliarkörper (n=77). Dies wird auch in folgender Abbildung dargestellt:

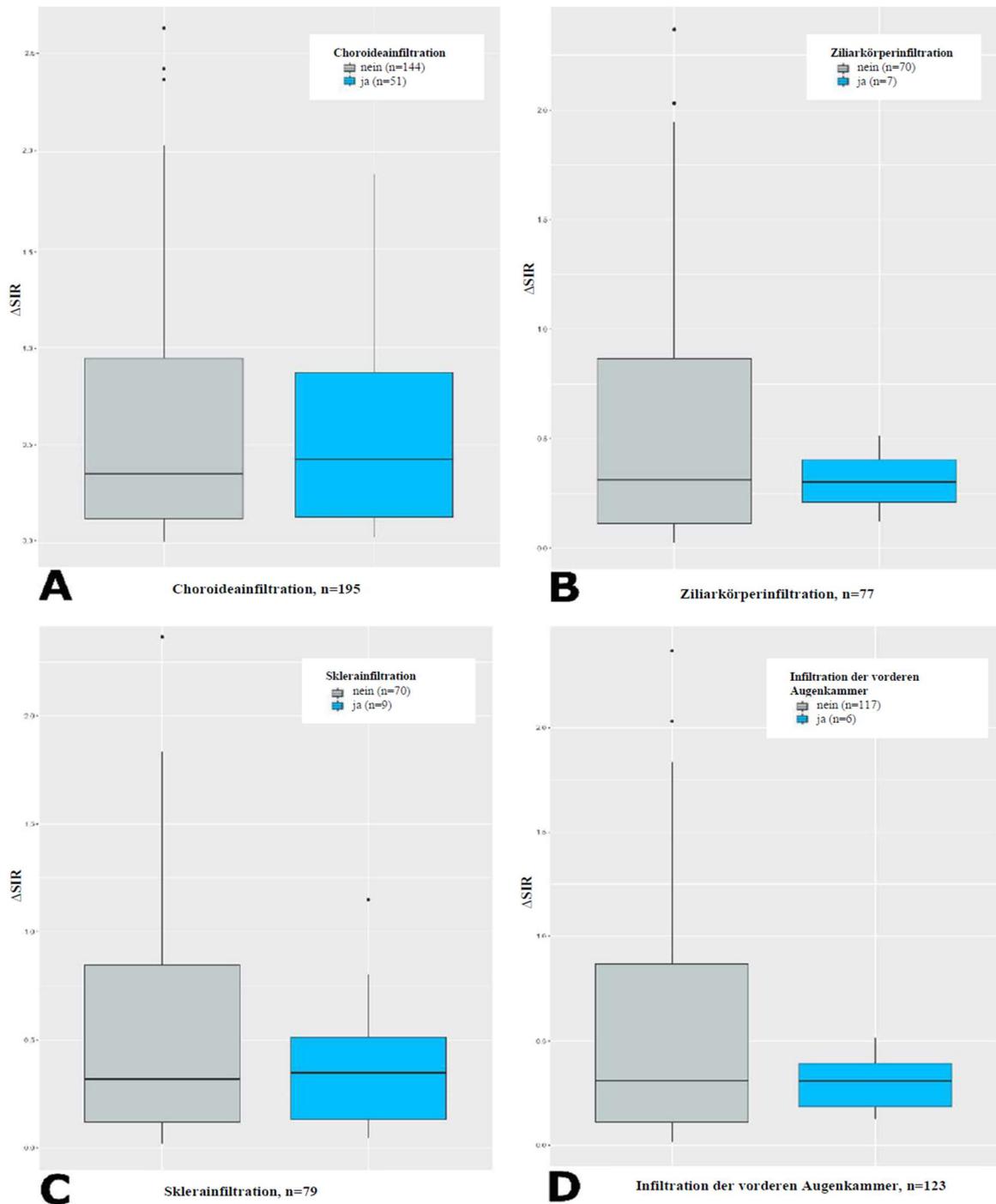


Abb. 15: Boxplots zur Infiltration weiterer Strukturen

In den hier dargestellten Boxplots wird deutlich, dass hier die Differenzen der Signalintensitäts-Ratios (Δ SIR) von vorderer Augenkammer zu Linse vor und nach Kontrastmittel (KM)-Gabe nicht als prädiktiver Faktor angesehen werden kann. In grau sind die Δ SIR der Augen mit negativem Infiltrationsstatus der

entsprechenden Struktur abgebildet, in blau die Δ SIR mit positivem Infiltrationsstatus. Bei keiner der in dieser Abbildung erfassten und aufgeführten Strukturen sind deutliche Unterschiede der Δ SIR zu erkennen.

Quelle: Eigene Darstellung.

5. Dritte Fragestellung: Untersuchung der Korrelation von KM-Anreicherung in der VA mit einer Größenreduktion des Rb durch Chemotherapie

Lässt sich das Therapieansprechen einer CTX zur Größenreduktion bei an Retinoblastom erkrankten Augen anhand des SI-Anstiegs der VA nach KM-Gabe abschätzen?

Das dritte Projekt untersucht das Therapieansprechen der an Retinoblastom erkrankten Augen. Es wurde geprüft, ob ein möglicher Zusammenhang zwischen der Tumorgrößenreduktion durch onkologische Behandlung und der visuellen KM-Anreicherung in der VA in der Baseline-MRT besteht.

5.1 Methodik der dritten Fragestellung

5.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle Kinder mit bilateralem oder unilateralem Retinoblastom, die vom 01.01.2011 bis zum 31.07.2019 im Rahmen ihrer Retinoblastombehandlung in der Radiologie des Uniklinikums Essen mindestens zwei MRT-Untersuchungen mit Augenspule erhielten, wobei es darauf zu achten galt, dass in der Zwischenzeit das Auge nicht enukleiert wurde und außerdem noch keine Lokaltherapie stattgefunden hatte, die onkologische Therapie also ausschließlich aus einer Polychemotherapie (CTX) oder aus CTX in Kombination mit einer intraarteriellen Chemotherapie (IAC) mit Melphalan bestand. Auch wenn eine CTX als Thermochemotherapie (TCT) verabreicht wurde, konnte das Kind eingeschlossen werden. Alle anderen Therapieverfahren galten als Ausschlusskriterium, ebenso wie eine bereits begonnene Therapie zum Zeitpunkt der Baseline-MRT. Eine Enukleation des kontralateralen Auges mit Protheseneinsetzung zwischen Baseline und Follow-Up-MRT war kein Ausschlusskriterium, da hier in der Follow-Up-MRT nur die Tumorgröße bestimmt wurde. Das KM-Verhalten wurde der Fragestellung entsprechend der Baseline-MRT entnommen.

Daraus ergab sich ein Kollektiv von 52 Augen von 38 Patienten: von 24 Patienten wurde nur ein Auge, von den übrigen 14 Patienten wurden beide Augen eingeschlossen.

5.1.2 Analyse

In dieser Fragestellung wurde eine visuelle KM-Anreicherung dokumentiert, welche bei der Befundung der T1-gewichteten Sequenz nach KM-Gabe bestimmt wurde. Die visuelle Einschätzung ist in einer regulären MRT-Befundung einfach und schnell zu integrieren und somit nicht zu vernachlässigen, wenn es um Konsequenzen für den klinischen Alltag geht. Wieder wurde darauf geachtet, dass die Anreicherung in der VA und nicht in der hinteren Augenkammer liegt.

Zur Bewertung des Therapieansprechens wurde die Größenreduktion oder -progression des Tumors untersucht, die aus der Differenz der Tumorgröße aus Baseline-MRT und Follow-Up-MRT besteht. Die Baseline-Tumorgröße wurde in der gleichen MRT gemessen, aus der auch das KM-Verhalten entnommen wurde.

Es wurde der größte Längsdurchmesser (LD) in der Einheit mm dokumentiert, wobei zwischen unifokalen und multifokalen Tumoren differenziert wurde. Bei multifokalen Tumoren wurden die LD aller Herde addiert in Anlehnung an die RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) der aktuellen Version von 2009 vorgeben (Eisenhauer et al., 2009).

Zur Messung wurden sowohl transversal als auch sagittal aufgenommene T1- oder T2-gewichtete Sequenzen der MRT in Betracht gezogen, um den Tumor gut abgrenzen und den größten LD ausmachen zu können.

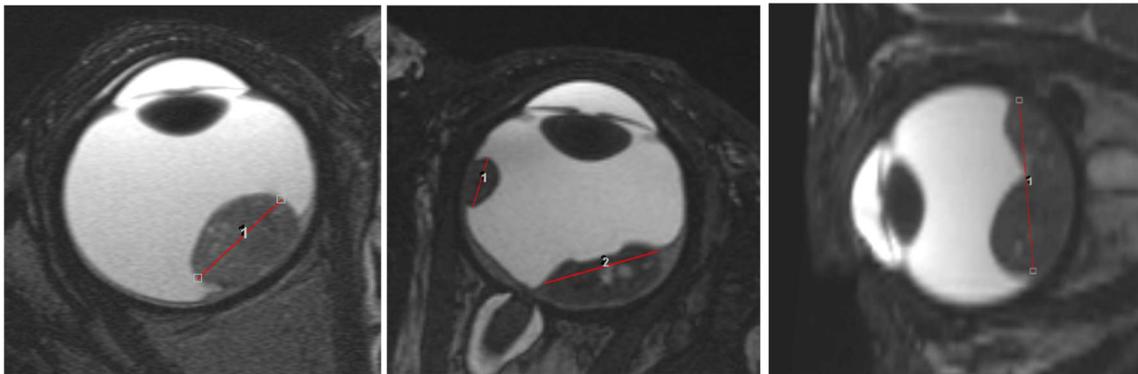


Abb. 16: Darstellung der Tumormessung durch Messen des Längsdurchmessers (LD) durch den Tumor. Bei unifokalem (links) und multifokalem (mittig) Tumor, auch im Sagittalschnitt (rechts). Gezeigt sind MRT-Aufnahmen des rechten Auges eines 13 Monate alten Jungen im linken und mittleren Bild, rechts handelt es sich um das linke Auge eines 9 Monate alten Jungen.

Quelle: Patientenkollektiv Universitätsklinikum Essen.

Die Größenreduktion oder Größenprogression wurde in absoluten sowie relativen Werten ausgedrückt. Die relativen Werte wurden außerdem der Übersicht halber in folgende Klassen eingeteilt:

Tabelle 4: Klassen der relativen Größenentwicklung der Retinoblastome unter Therapie. Abkürzungen: PD, progressive disease; RD, regressive disease.

Quelle: Eigene Darstellung.

PD1	Progressive Disease	+1% bis +24%
PD2	Progressive Disease	+25% bis +50%
PD3	Progressive Disease	Über +50%
RD1	Regressive Disease	-1% bis -24%
RD2	Regressive Disease	-25% bis -50%
RD3	Regressive Disease	Unter -50%

Bei der Klassifizierung der Therapie wurde die Art der Therapie (CTX, CTX mit TCT, CTX mit IAC oder CTX mit TCT und IAC), die Anzahl der jeweiligen Zyklen und die verwendeten Substanzen der CTX erfasst.

Statistisch wurde dann durch eine lineare multivariable Regressionsanalyse ermittelt, ob eine positive KM-Anreicherung in der Baseline-MRT vermehrt mit einer Größenregression auftritt, bzw. eine ausbleibende oder verringerte visuelle KM-Anreicherung mit einer Größenprogression vergesellschaftet ist. Als weitere Variablen wurden Tumorgröße, Alter, Art der CTX (mit oder ohne IAC bzw. TCT) und Anzahl der CTX-Zyklen mitberücksichtigt, um ein Confounding zu vermeiden.

5.2 Ergebnisse zur dritten Fragestellung

5.2.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

In diese Fragestellung wurden nur erkrankte Augen eingeschlossen. Von den 52 eingeschlossenen Augen handelt es sich um 33 (63%) männliche Augen und um 19 (37%) weibliche Augen. 27 (52%) der Augen waren linksseitig und 25 (48%) der Augen rechtsseitig. Der Altersdurchschnitt (\pm SD) der Patienten lag bei 12 (\pm 11) Monaten. Eine visuell positive KM-Anreicherung war bei 29 (56%) der 52 Augen zu beobachten.

Eine Größenprogression (Klasse: „PD“) unter Therapie zwischen Baseline und Follow-UP zeigte sich bei 9 (17%) Augen, davon bei 7 (78%) ein geringer Größenprogress und bei jeweils 1 (11%) ein mittlerer bzw. starker Größenprogress. Der durchschnittliche Größenprogress (\pm SD) lag bei diesen Augen bei $2,4 \pm 2,3$ mm.

43 der 52 untersuchten (83%) Rb verhielten sich unter Therapie größenregredient („RD“). Davon wiederum erfuhren 14 Augen eine starke Größenreduktion (über 50% Reduktion) mit einer absoluten Reduktion von im Durchschnitt (\pm SD) $8 \pm 4,6$ mm. 19 Rb erfuhren eine mittlere Reduktion (25-50% Reduktion) mit einer durchschnittlichen absoluten Größenreduktion (\pm SD) um $5,5 \pm 2,6$ mm. Bei 10 Augen lag eine geringe Größenreduktion (1-20% Reduktion) vor mit einer mittleren Größenreduktion (\pm SD) von $1,5 \pm 0,9$ mm.

Tabelle 5: Verteilung der Größenentwicklung unter Chemotherapie (CTX) jeweils nach Einteilung in regressive disease (RD) und progressive disease (PD).

Quelle: Eigene Darstellung.

Klasse	RD	PD
1	14	1
2	19	1
3	10	7
Gesamt	43	9

5.2.2 Korrelation von visueller KM-Anreicherung und Therapieansprechen

Die multivariable lineare Regressionsanalyse, in der die relative Reduktion des Tumors zwischen Baseline und Follow-UP MRT mit der visuellen KM-Anreicherung korreliert wurde, ergab, dass Patienten eine um 22,88% höhere Größenreduktion aufweisen, wenn

in der Baseline-MRT eine KM-Anreicherung zu sehen war (Regressionskoeffizient $b = -22,88$; $p = 0,00252$).

Die Analyse ergab ebenfalls für die erfolgte Gabe von CTX mit TCT signifikante Werte ($b = -28,43$; $p = 0,0035$), sowie für die Korrelation mit der Anzahl der verabreichten CTX-Zyklen ($b = -4,19$; $p = 0,0048$). Keine Signifikanz zeigte sich bei der Korrelation der relativen Tumorgrößenreduktion mit der Tumorgröße zum Zeitpunkt der Baseline-MRT ($p = 0,28$), genauso wenig wie bei Korrelation mit dem Alter ($p = 0,63$).

Dieser Zusammenhang lässt sich in folgenden Abbildungen beispielhaft gut beobachten:

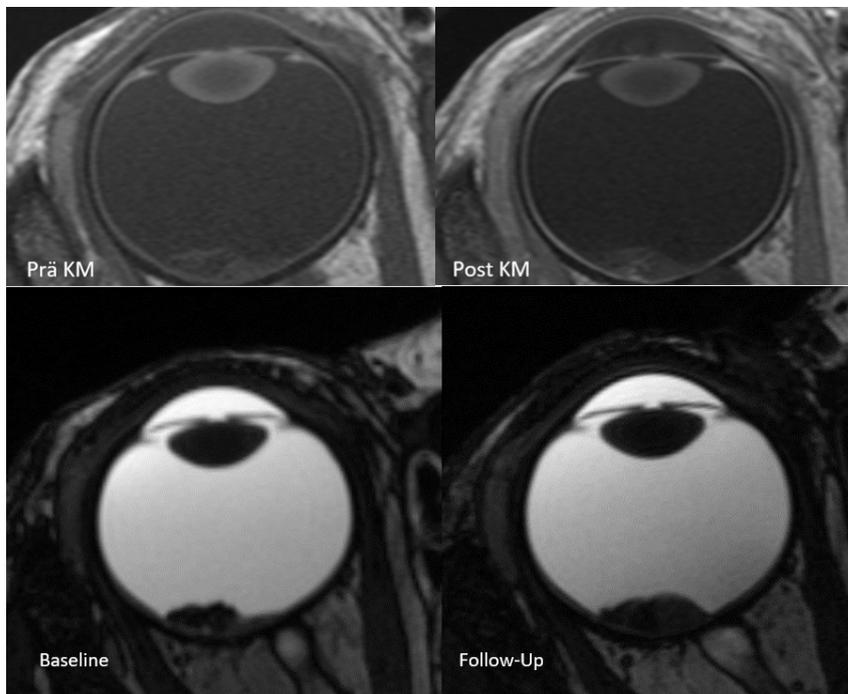
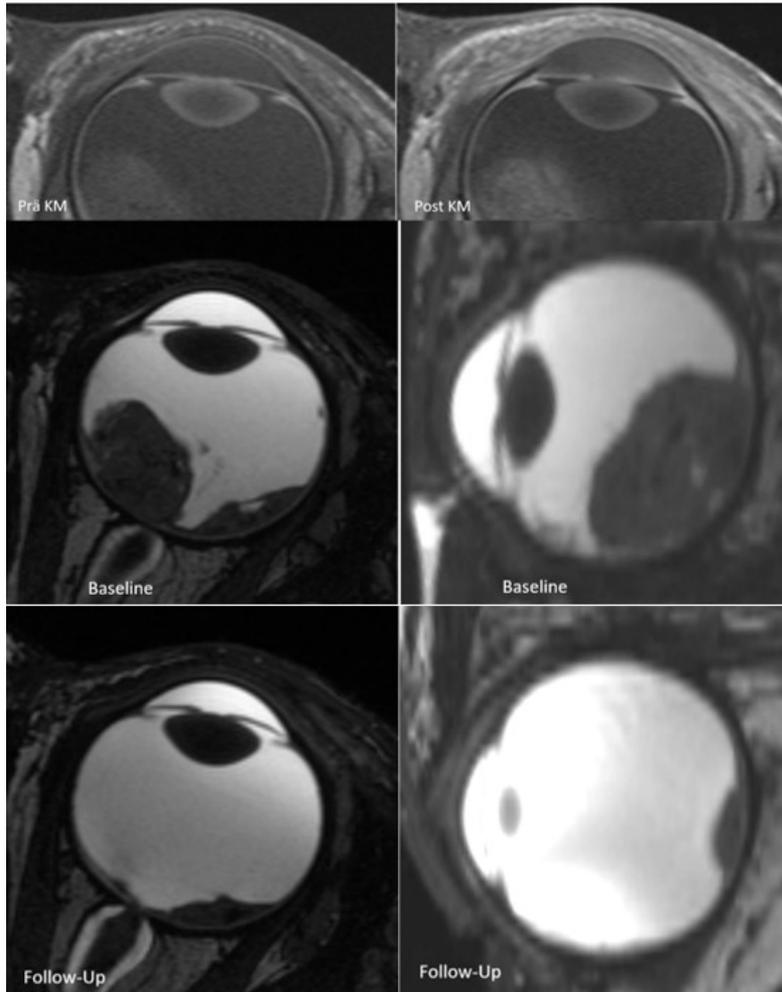


Abb. 17 zeigt links oben die vordere Augenkammer nativ und rechts oben post Kontrastmittel (KM) *ohne* KM-Anreicherung. Das Retinoblastom (Rb) zeigt sich in der Follow-Up-MRT (rechts unten) *größenprogredient* zur Baseline-MRT (links unten). Es handelt sich um das rechte Auge eines zum Zeitpunkt der Baseline-MRT 13 Monate alten Mädchens.

Quelle: Patientenkollektiv Universitätsklinikum Essen.



In **Abb. 18** lässt sich eine *positive* Kontrastmittel-Anreicherung (rechts oben) erkennen. Hier ist zwischen Baseline (Mitte)- und Follow-Up-MRT (unten) eine *Größenregredienz* zu beobachten. Die Bilder zeigen das linke Auge eines zum Zeitpunkt der Baseline-MRT 20 Monate alten Jungen.

Abkürzungen: KM, Kontrastmittel

Quelle: Patientenkollektiv
Universitätsklinikum
Essen.

6. Diskussion

6.1 Ergebnisinterpretationen und Forschungskontext

6.1.1 Erste Fragestellung: Übertritt von i.v. KM in okuläre Strukturen

Bei der Untersuchung der ersten Fragestellung konnte ein SI-Anstieg der VA nach i.v. KM-Gabe beobachtet werden, der als KM-Anreicherung zu werten ist. Wie in der Einleitung erwähnt, ist es bereits bekannt, dass i.v. verabreichtes KM trotz Blut-Hirn-Schranke in das Gehirn gelangt und sich über das glymphatische System verteilen kann (Naganawa et al., 2017; Taoka et al., 2018; Taoka and Naganawa, 2018). (Ringstad et al., 2018)(Ringstad et al. 2018)(Ringstad, Valnes, Dale, Pripp, Vatnehol, Emblem, Mardal, Eide 2018)In den MRT-Aufnahmen der 200 gesunden Augen lassen sich Hinweise dafür finden, dass der Eintritt des i.v. verabreichten KM eventuell nicht über eine Sekretion durch den Ziliarkörper stattfindet, sondern liefert Hinweise auf alternative Wege. Der SI-Anstieg wird besonders im iridokornealen Winkel sichtbar, wobei kein visuell sichtbarer SI-Anstieg in der hinteren Augenkammer beobachtet werden konnte. Es könnte also entweder ein der Gravitation folgendes Absetzen des im Vergleich zum Kammerwasser schwereren KM an den am weitesten dorsal liegenden Stellen der VA vorliegen oder die Passage durch ein bekanntes physiologisches Leck der Blut-Kammerwasser-Schranke an den Iriswurzeln vermutet werden (Naumann, 1980). Es ist anzunehmen, dass ein solches Leck auch von anderen biochemisch und elektrophysiologisch dem Gd ähnlichen Substanzen passiert werden kann. Eine klinische Relevanz wurde in der dritten Fragestellung untersucht und gilt es in weiteren Forschungsarbeiten vertiefend zu prüfen.

Die in den gesunden Augen beobachtete negative Korrelation zwischen KM-Anreicherung und dem Alter der Kinder lässt eine verminderte Durchlässigkeit der Blut-Kammerwasser-Schranke als Abbildung eines Reifungsprozesses der Blut-Kammerwasser-Schranke im Laufe der Kindheit bzw. eine exponentielle Verbesserung der Abflusskapazität mit dem Alter vermuten. Alternativ könnte es sich um eine verminderte Effluxkapazität des Schlemm Kanals in Neugeborenen im Vergleich zu älteren Kindern handeln. Jedoch waren die Aufnahmespanne nach KM-Gabe mit 12:21min sehr früh und daher der beobachtete Effekt eher auf den Zufluss als auf den Abfluss zurückzuführen. Im erwachsenen Auge wurde bisher angenommen, dass Plasmakomponenten durch das fenestrierte Endothel der uvealen Gefäße in das Stroma

des Ziliarkörpers diffundieren können (Bill, 1968), und von dort nur durch ein Leck in der ausgereiften Blut-Kammerwasser-Schranke im Bereich der Iriswurzel (Naumann, 1980) in die VA gelangen, welche eine andere Flüssigkeitszusammensetzung besitzt als das Stroma des Ziliarkörpers (Raviola, 1977).

Im sich entwickelnden Auge dagegen gelangen Plasmakomponenten wie Chloridionen oder Inulin in die VA, indem sie entweder direkt aus den Kammergefäßen diffundieren oder über das uveale Interstitium im iridokornealen Winkel in die VA wandern (Kinsey et al., 1945; Kinsey and Jackson, 1949; Kinsey and Williamson, 1949). Bembridge et al. beobachteten eine abnehmende Protein- und Inulinkonzentration im Kammerwasser bei zunehmendem Alter (Bembridge and Pirie, 1951), was auf eine steigende Effektivität der Blut-Kammerwasser-Schranke im Laufe der Entwicklung des Auges schließen lässt. Es ist ebenfalls bekannt, dass die Effluxkapazität des Trabekelmaschenwerks bei menschlichen Feten mit dem Alter steigt (Kupfer and Ross, 1971; Pandolfi and Astedt, 1971).

Die bisher nicht vollständig verstandenen physiologischen Prozesse des Kammerwassers sind zunehmend von klinischer Relevanz, da beispielsweise bei Patienten mit Glaukom Alterationen der Effluxkapazität beobachtet werden konnten, sowie Störungen der Blut-Kammerwasser-Schranke bei Patienten mit multiplen verbreiteten Augenerkrankungen wie der diabetischen Retinopathie, der altersbedingten Makuladegeneration oder neurologischen Erkrankungen und auch ischämischen Hirnverletzungen auffielen (Hitomi et al., 2018; Kubota et al., 1994; Oshika et al., 1989). Auch bei der Diagnostik der anterioren Uveitis im Rahmen der Spaltlampenmikroskopie spielt die Blut-Kammerwasser-Schranke eine Rolle (Chen et al., 2008). Dies verdeutlicht, dass die MRT mit KM als minimal invasive Darstellungsmöglichkeit der Blut-Kammerwasser-Schranke Relevanz für die Beurteilung verschiedenster Krankheitsbilder hat.

6.1.2 Zweite Fragestellung: Korrelation der KM-Anreicherung in der VA von an Rb erkrankten Augen mit einer Infiltration des NO

Bei der Auswertung der an Rb erkrankten Augen ließ sich feststellen, dass der SI-Anstieg in den erkrankten Augen signifikant höher war als in den gesunden Augen. Das könnte wiederum entweder dadurch zu erklären sein, dass durch die Erkrankung die Blut-

Kammerwasser-Schranke defekt ist oder die Effluxkapazität vermindert ist. Der im Vergleich zu gesunden Augen höhere SI-Anstieg kann nicht durch lokale Tumordinfiltration hervorgerufen worden sein kann, da diese nur in wenigen Fällen vorlag. Eine Assoziation mit der OI konnte allerdings gezeigt werden, obwohl der NO sich im Augenhintergrund weit weg von der VA befindet. Ein Zusammenhang, der nicht in der Infiltration selbst begründet liegt, ist also wahrscheinlich. Es schließt sich die Frage an, welche pathologische Eigenschaft des Tumors dafür verantwortlich ist, dass es zu einem SI-Anstieg kommt. Es könnte sich um veränderte okuläre Druckverhältnisse durch die Raumforderung und daraus resultierendem Einfluss auf Efflux und Influx handeln, wobei allerdings keine Korrelation mit der Tumorgroße vorliegt. Eine weitere Hypothese wäre eine Schrankstörung, wie sie bei ischämischen Verletzungen bereits beschrieben wurden (Hitomi et al., 2018). Eventuell verlegt der Tumor den Abfluss über den Kammerwinkel und es reichert sich dadurch KM an.

Im Gegensatz zu den gesunden Augen, konnte bei den erkrankten kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter der Kinder und der KM-Anreicherung festgestellt werden. Folglich könnte man die Vermutung aufstellen, dass der, bei den gesunden Augen besonders junger Kinder beobachtete hohe SI-Anstieg, der womöglich an einer noch nicht ausreichend ausgebildeten Blut-Kammerwasser-Schranke in den Wurzeln der Iris liegt, bei erkrankten Augen überlagert wird von einer durch den Tumor zerstörten Schrankenfunktion. Das würde die fehlende Korrelation erklären.

In dieser Studie konnte außerdem gezeigt werden, dass die KM-Anreicherung in der VA prädiktiv für eine OI ist, welche eine der größten Risikofaktoren des Rb ist. Während bei einer prälaminaeren und intralaminaeren Infiltration kaum ein Risiko zur Metastasierung besteht, ist dieses bei einer postlaminaeren deutlich erhöht (Shields et al., 1994). Es ist schon lange bekannt, dass ein Sekundärglaukom ein hoher prädiktiver Faktor für eine OI ist (Shields et al., 1994). Es wurde auch bereits in der Vergangenheit berichtet, dass eine KM-Anreicherung in der VA bei Rb vorkommen kann. Dieser Zusammenhang wurde auf reaktive Neovaskularisationen in der VA zurückgeführt (Galluzzi et al., 2003; Graaf et al., 2005). Die Entdeckung von Chawla et al., die einen direkten Zusammenhang der OI mit einem erhöhten intraokulärem Druck (IOP) beschrieben (Chawla et al., 2012), zusammen mit den in diesem Projekt gewonnenen Erkenntnissen über eine tumorgrößenunabhängige Korrelation von Anreicherung in der VA und einer OI, lassen

die Überlegung zu, ob es weitere Gründe für die IOP Erhöhung geben könnte als nur den raumfordernden Effekt des Tumors. Ein solcher Grund könnte eine verminderte Flüssigkeitsdrainage über das glymphatische System aus dem Augapfel heraus sein. Folgende Abbildung soll diese These erklären:

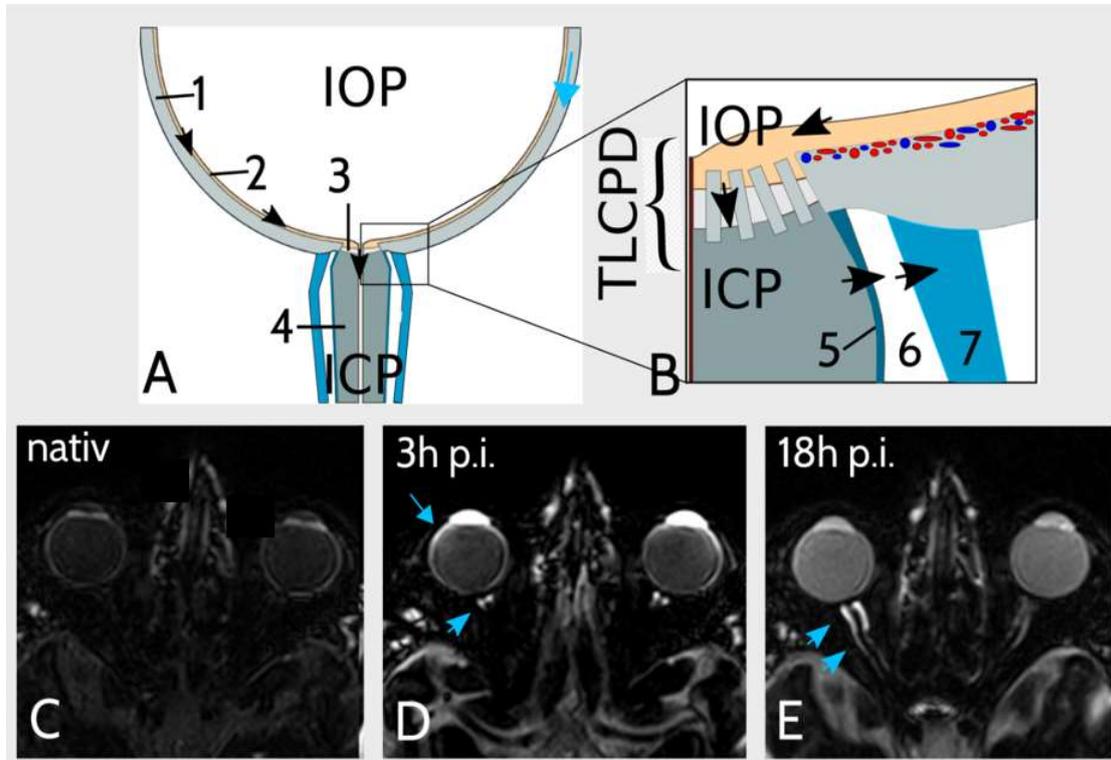


Abb. 19: Schematische Darstellung und MRT-Korrelat des Flusses der glymphatischen Augenflüssigkeit. Das Schema (A+B) soll zeigen, dass die Augenflüssigkeit neben dem Schlemm Kanal über das uveosklerale Gefäßsystem (1, blauer Pfeil) und die perivaskulären Räume der Retina (2) bis hinter die Lamina cribrosa (3) in die perivaskulären Räume des Nervus Opticus (NO) drainiert wird. Der vermutete orbitale glymphatische Fluss (schwarze Pfeile) läuft entlang der Druckdifferenz zwischen intraokulärem Druck (IOP) und intrakraniellen Druck (ICP), entspricht der translaminären Druckdifferenz (TLCPD). Der NO ist von den Hirnhäuten umhüllt, bestehend aus Pia mater (5), Subarachnoidalraum (SAR) (6), Arachnoidea und Dura mater (7), wobei der den NO umgebenden SAR mit dem Liquor des restlichen SAR in Verbindung steht sowie von den in der Dura mater liegenden Lymphgefäßen drainiert wird. Die Bilder in C-E stammen aus einer T2-gewichteten FLAIR (engl. fluid-attenuated inversion recovery) Sequenz der MRT-Aufnahmen von neurologisch gesunden Erwachsenen, in denen die Dynamik eines Gadoliniumhaltigen Kontrastmittels (GBCA) im Auge abgebildet werden konnte (Deike-Hofmann et al., 2019). Das Kontrastmittel (KM) ist gut zu erkennen, während alle anderen Flüssigkeiten und Gewebe kaum dargestellt sind. (C) bildet die native Sequenz ab. Drei Stunden nach intravenöser KM-Injektion (p.i.) (D) ist die KM-Anreicherung in den okulären Strukturen (u.a. in der vorderen Augenkammer (VA)), ebenso wie in der Uvea und dem postlaminären NO zu sehen. Nach 18 Stunden (E) sieht man ein KM-Reservoir im

Glaskörper und die GBCA Drainage über den SAR um den NO herum. In der Uvea und in der VA ist die Anreicherung bereits verringert.

Quelle: (A-B) aus (Deike-Hofmann et al., 2022) Open Access publiziert mittels <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

MRT-Aufnahmen (C-E) Patientenkollektiv der Universitätsklinik Heidelberg (Deike-Hofmann et al., 2019). Lizenz eingeholt, Lizenznummer: 5318781237797.

Der in dieser Abbildung dargestellte Drainageweg in den postlaminären NO könnte durch das Rb verhindert werden, wenn dieses den Discus nervi optici, also den Beginn des NO, infiltriert. Dadurch würde es zu einer verminderten Drainage des GBCA im hinteren Augensegment und einem erhöhten intraokulärem Druck kommen, der die translaminäre Druckdifferenz an der Lamina cribrosa (TLCDP) verändert. Der Mechanismus, der die Drainage verhindert, könnte entweder eine mechanische Obstruktion, eine veränderte translaminäre Druckdifferenz durch die Infiltration oder aber theoretisch auch eine verdickte Lamina cribrosa sein, die den Druckgradienten zwischen Auge und intrakraniellen Strukturen verringert.

Natürlich ist es auch nicht auszuschließen, dass die OI einen Einfluss auf den Influx in die VA bzw. die Drainage über den Schlemm Kanal hat. Allerdings ist hier interessant, dass die Signalintensitätssteigerung in der VA nicht mit einer Ziliarkörperinfiltration korrelierte, trotz seiner Nähe zum Schlemm Kanal und zur Iriswurzel, welche ja womöglich als Eintrittspforte des GBCA in die VA fungiert (s. Fragestellung 1).

Der hier vermutete posteriore Abflussweg der intraokulären Flüssigkeit zum NO wurde kürzlich im Zusammenhang des Austausches von intraokulärer Flüssigkeit und der Cerebrospinalflüssigkeit beschrieben (Mathieu et al., 2017). Dieser Austausch soll der Ernährung und Ausscheidung von Metaboliten aus der Netzhaut und dem NO dienen (Wang X, 2007), und wurde in diesem Zusammenhang als orbitales glymphatisches System bezeichnet. Auf intravitreale Injektion von fluoreszierenden Tracern unterschiedlicher Größe folgte ein Leuchten der perivaskulären Räume der Retina sowie des NO (Wang X, 2007) sowie Kommunikation dieser mit dem Subarachnoidalraum (SAR) des NO (Mathieu et al., 2017). Aus dem SAR des NO werden die Tracer dann über die meningealen Lymphgefäße der Dura mater, die den NO umhüllen, abtransportiert (Killer et al., 2007; Killer, 2013). Da der NO in gewissem Sinne eine Erweiterung des Gehirns darstellt, lassen sich Erkenntnisse der Gehirnforschung auf diesen übertragen und

andersonherum. Das glymphatische System wurde erstmals von Iliff et al. als ein der Beseitigung von gelösten Stoffen und Abfällen aus dem Gehirn dienendes Liquor-Mikrozirkulationsnetzwerk beschrieben (Iliff et al., 2012; Iliff and Nedergaard, 2013). Ist dieses Netzwerk defekt, kann es durch Anreicherung von toxischen Stoffwechselmetaboliten wie β -Amyloid und Tauproteinen zu einer Vielzahl neurodegenerativer Erkrankungen (Rasmussen et al., 2018; Ringstad et al., 2017) sowie zu Neovaskularisationen an der Iris und zu einem Neovaskularisationsglaukom (Beutel et al., 2010; Rodrigues et al., 2016; Senthil et al., 2021) kommen. Eine Störung des okulären glymphatischen Systems ist ebenfalls womöglich pathogenetisch für andere Augenerkrankungen wie der Makuladegeneration oder dem Offenwinkelglaukom von Relevanz (Wostyn et al., 2016; Wostyn, 2019).

Eine hypothetische Erklärung für die verstärkte KM-Anreicherung in der VA bei OI könnte also darin bestehen, dass durch die tumorbedingt veränderte TLCPD eine orbitale glymphatische Dysfunktion entsteht, in dessen Folge toxische Metabolite in der Retina akkumulieren, die wiederum eine lokale Minderversorgung provozieren. Die resultierende gestörte retinale Homeostase triggert womöglich eine Freisetzung von vaskular-endothelialen Wachstumsfaktoren (VEGF) die wiederum Neovaskularisationen hervorrufen und durch erhöhte Gefäßpermeabilität dann zu einer erhöhten Penetration von KM in die VA nach i.v. Applikation führen könnten.

6.1.3 Dritte Fragestellung: Untersuchung der Korrelation von KM-Anreicherung in der VA mit einer Volumenreduktion des Rb durch Chemotherapie

In der MRT-Befundung könnte in Zukunft das KM-Verhalten der VA mit in Betracht gezogen und als bildgebender Hinweis für das Vorliegen einer OI gewertet werden. Bei lokal begrenztem Tumor kann ggf. konservativ behandelt werden und die Sehfähigkeit erhalten bleiben (MacCarthy et al., 2009). Kashyap et al. beschrieben 2012 in ihrer Arbeit, dass neben typischen Symptomen wie dem Glaukom und der Leukokorie das Vorkommen der klinischen Merkmale Hyphäma, Staphylom, Pseudohypopyon und Orbitalphlegmone mit dem Auftreten von Hochrisikofaktoren wie der Infiltration von Iris, Sklera, Choroidea, Ziliarkörper und NO korrelieren (Kashyap et al., 2012). Jedes

weitere Kriterium neben diesen Symptomen, welches auf Hochrisikoeigenschaften des Tumors schließen lassen kann, hat diagnostische Relevanz.

So wäre es interessant, wie viele Patienten aus einem Kollektiv nicht hätten enukleiert werden müssen, weil sich in der folgenden Histopathologie keine Infiltrationen zeigten, sowie bei wie vielen von diesen wiederum man dies durch Beurteilung des KM-Verhaltens in der MRT-Befundung hätte vermuten können, bzw. bei wie vielen die Beurteilung des KM-Verhaltens die Entscheidung zur oder gegen die Enukleation relevant verändert hätte. Hier stellte sich die Frage, ob es überhaupt ethisch vertretbar wäre, eine Enukleation zu unterlassen, um den Visus zu schützen, ohne sich auf einen histopathologisch gesicherten Befund zu stützen. Eventuell hätte man fehlerhaft Enukleationen nicht vorgenommen, obwohl histopathologisch Infiltrationen vorliegen.

In den Untersuchungen zu Fragestellung 3 konnte festgestellt werden, dass eine KM-Anreicherung in der VA signifikant mit dem Therapieansprechen korreliert. Patienten mit KM verursachtem visuellen SI-Anstieg in der Baseline-MRT weisen 22,88% mehr Tumorgrößenreduktion auf als Patienten ohne diesen SI-Anstieg. Das Alter des Kindes und die Tumorgröße bei Baseline-MRT konnten als Confounder ausgeschlossen werden. Unter der Annahme, dass das Rb über verschiedene Mechanismen die Wege des KM in das Auge beeinflusst, liegt es auf der Hand, dass davon auch andere Substanzen als KM betroffen sein könnten, wie zum Beispiel Medikamente. Sollte dies der Fall sein, passt dies zu dem hier beobachteten Einfluss auf das Therapieansprechen. Das i.v. applizierte Chemotherapeutikum gelangt in höheren Konzentrationen in den Bulbus und somit an den Tumor. Es könnte sich um einen klinisch relevanten prädiktiven Faktor handeln, der die Therapiefindung unterstützt: Ist ein SI-Anstieg der VA nach i.v. KM-Gabe beobachtbar, könnte die systemische Chemotherapie mit anschließender Lokalthherapie die geeignete Therapieoptionen sein. Ist kein oder ein geringer SI-Anstieg der VA nach i.v. KM-Gabe beobachtbar, könnten andere Therapien wie die Brachytherapie oder die Enukleation die erfolgversprechende Therapieoptionen sein.

6.2 Stärken und Limitationen

Die Stärken der in dieser Arbeit vorgenommenen Untersuchungen liegen in der hohen Anzahl erfasster MRT-Untersuchungen, die alle am selben MRT-Scanner mit derselben Augenspule und identischem MRT Protokoll abgelaufen sind. Durch die

Intubationsnarkose und die Augenspule konnte eine hohe Auflösung der relevanten Strukturen erreicht werden. Die ausgewerteten Patientendaten stammen von Patienten aus einem breiten Einzugsgebiet, da es sich bei unserer Augenklinik um ein nationales Zentrum für Retinoblastompatienten handelt. Somit sind epidemiologische Störfaktoren minimiert.

In der Evaluation des Unterschieds zwischen erkrankten und gesunden Augen in Fragestellung 2 konnte durch den gepaarten Vergleich innerhalb von 183 Patienten nahezu jeder Störfaktor ausgeschlossen werden.

An Limitationen gilt es zu betonen, dass nicht der direkte Gadoliniumgehalt gemessen wurde, sondern dieser nur indirekt über den SI-Anstieg abgebildet wird. Natürlich sind auch andere Ursachen für einen SI-Anstieg nicht mit absoluter Sicherheit auszuschließen. Außerdem wird dabei die SI der gesamten VA gemittelt. Durch die visuelle Beurteilung konnten Unterschiede der Intensitäten im iridokornealen Winkel im Vergleich zur übrigen VA beobachtet werden. In den Untersuchungen zum Therapieansprechen wurde aus diesen Gründen die visuelle Beurteilung ausgewertet. Welche der beiden Techniken sich als verlässlicher herausstellt gilt es in weiteren Projekten zu prüfen.

Die post-KM-Aufnahme findet unmittelbar nach KM-Gabe statt, aber trotzdem sind die Postinjektionszeiten mit einer Standartabweichung von 2:36 Minuten vom Mittelwert (12:21 Minuten) nicht genau gleichlang. Es handelt sich zudem trotzdem nur um eine Momentaufnahme, der tatsächliche Übertrittspunkt des KM in die VA kann damit nicht abgebildet werden und es können keine exakten Angaben über den Verlauf der KM-Konzentration im Auge gemacht werden. Es wäre interessant, eine Verlaufsaufnahme über die Zeit nach der KM-Gabe zu haben, um dies in ganzer Bandbreite beurteilen zu können.

Für die Beurteilung der klinischen Relevanz des Zusammenhangs von KM-Anreicherung in der VA und der OI aus der zweiten Fragestellung bräuchte es eine Analyse von radiologischem Befund mit Festlegung auf einen radiologisch abgeschätzten OI-Status auch mittels des KM-Verhaltens und nachfolgender Zuordnung zum histopathologischen Befund. Nur so können repräsentative Schlussfolgerungen für den klinischen Alltag gezogen werden, inwieweit das KM-Verhalten in die Entscheidungsfindung einbezogen werden sollte.

Im Rahmen der Untersuchungen zum Therapieansprechen wäre es von Relevanz weitere Endpunkte zu untersuchen, denn die Größenentwicklung zum nächsten MRT ist nur eine Momentaufnahme. Rezidive werden hier nicht abgebildet. Eventuelle Eukleationen im Verlauf nicht erfasst. Es könnten Studien zur Visusentwicklung 10 Jahre nach Therapieabschluss angeschlossen werden, wobei zu prüfen wäre, ob entsprechend dem MRT Befund zum KM-Verhalten die passende Therapie gewählt wurde und dies die Prognose verändert.

Es bleibt zu betonen, dass diese Untersuchungen keine Aussagen über die Konzentration des Gadoliniums in der VA treffen kann, die MRT bildet ausschließlich eine Momentaufnahme ab. Allerdings handelt es sich um sehr geringe Mengen an KM, die das Auge penetrieren und im Laufe des Alters verbessert sich die schützende Funktion der Blut-Kammerwasser-Schranke. Bei einer halben Milliarde bereits verabreichter GBCA sind wohl keine negativen Effekte für das Auge zu erwarten. Trotzdem gilt es die Langzeitr Risiken durch serielle Applikationen zu prüfen, wie zum Beispiel das erhöhte Risiko einer Kataraktentwicklung. Da das KM beim Transport durch das glymphatische System auch in andere Gehirnstrukturen gelangt, bleiben auch hier Folgeschäden zu prüfen. Dabei sollte immer zwischen linearen und makrozyklischen KM unterschieden werden.

Zusammenfassend zeigt diese Studie eine altersabhängige KM-Anreicherung in der VA in gesunden Augen und eine Korrelation dieser mit der Tiefe einer OI bei Rb, sowie mit dem Therapieansprechen. Diese Korrelation könnte sich durch eine verminderte Flüssigkeitsdrainage über das okuläre glymphatische System erklären lassen. Dies ist ein Beispiel dafür, wie sich die Beurteilung der KM-Dynamik in der Diagnostik und Therapie von okulären und neurologischen Pathologien nutzen lässt.

7. Abstract (deutsch)

Studien zeigten Signalintensitäts (SI)-Steigerungen in der vorderen Augenkammer (VA) einige Stunden nach Gabe von Gadolinium (Gd)-haltigem Kontrastmittel (GBCA). Daran anknüpfend wurden folgende Fragestellungen formuliert: 1. Kann Gd kurz nach Verabreichung des GBCA auf T1-gewichteten-Magnetresonanztomographie (MRT)-Aufnahmen in der VA detektiert werden? 2. Gibt es hierbei Unterschiede zwischen gesunden Augen (gesA) und an Retinoblastom (Rb) erkrankten Augen (erkA) und liegt eine Korrelation mit der Histopathologie des Rbs vor? 3. Führt eine erhöhte Konzentration von GBCA in der VA zu verbesserter Größenreduktion durch Chemotherapie (CTX)? Diese retrospektive Studie schließt 287 Kinder (556 Augen) mit unilateralem oder bilateralem Rb ein, welche am Universitätsklinikum Essen von 2011-2019 in Intubationsnarkose mit demselben MRT-Scanner, Augenspule und Standarddosis von 0,1ml/kg Körpergewicht des makrozyklischen GBCA Dotarem[®] untersucht wurden. Die Differenzen der SI-Verhältnisse (Δ SIR) der VA zur Linse je vor und nach GBCA-Gabe wurden in T1-Wichtung ausgewertet. In der VA gesA zeigte sich 12 Minuten nach GBCA-Gabe ein signifikanter Anstieg der SI (Median Δ SIR_{gesund}=+0,08 (IQR: 0,05- 0,12); $p<0,0001$) sowie ein signifikanter SI-Anstieg in der VA erkA (Median Δ SIR_{Rb} =+0,23 (IQR: 0,1-0,58); $p<0,0001$). Dieser zeigte bei gesA eine negative Korrelation mit dem Patientenalter (Spearman-Korrelationskoeffizient $\rho=-0,52$, $p<0,0001$) und fiel in erkA signifikant höher aus als in gesA ($p<0,0001$). Zudem zeigte sich die Δ SIR erkA als unabhängiger, signifikanter prädiktiver Faktor für eine Optikusinfiltration (OI) in einer multivariablen Analyse mit Anpassungen an die Tumorgröße ($p<0,05$) und stieg bei tieferem Infiltrationsgrad. Die Größenreduktion durch CTX fiel bei Augen mit SI-Anstieg nach GBCA-Gabe um 22,3 % höher aus als bei den Augen ohne Anstieg. Die negative Korrelation von Patientenalter und GBCA-Anreicherung in den gesA kann durch einen Reifungsprozess der Blut-Kammerwasser-Schranke oder des Schlemm-Kanals erklärt werden. Eine Korrelation von GBCA-Anreicherung und OI erkA könnte durch verminderte Flüssigkeitsdrainage über das okuläre glymphatische System erklärt werden. Die GBCA-Dynamik könnte für diagnostische Beurteilungen neurologischer Pathologien genutzt werden und die Konzentration anderer Substanzen wie Chemotherapeutika im Auge abschätzen lassen. Klinische Relevanz, Sicherheitsbedenken sowie Dauer der GBCA- Anreicherung im Auge sind in weiteren Studien zu prüfen.

8. Abstract (english)

Previous studies provided evidence that signal intensity (SI) increase can be found in the aqueous chamber (AC) of the eye, several hours after injection of gadolinium-based contrast agents (GBCAs). Based on this, the followed questions were formulated: 1. Can gadolinium be detected in the aqueous chamber of children on a contrast-enhanced T1-weighted magnetic resonance imaging (MRI), promptly after injection of a macrocyclic GBCA? 2. In that aspect, is there any difference between healthy eyes and eyes suffering from retinoblastoma (Rb)? Is there a correlation with the histopathology of Rb? 3. Does an increased concentration of GBCAs in the AC results in better reduction in size after chemotherapy (CTX)? This retrospective study, approved by the ethical committee of the University Duisburg-Essen, encompassed MRI of 556 eyes of 287 children, suffering from unilateral or bilateral Rb. All MRI were performed between 2011 and 2019 with the same MRI scanner and an orbital coil with the children in a state of general anaesthesia. Orbital MRI prior to and closely following injection of a standard dose of macrocyclic GBCA Dotarem[®] were analysed. Differences of SI ratios (Δ SIRs) of the AC to the lens were determined between pre and post contrast enhanced T1 weighted images. A highly significant SI increase was found in the AC of healthy eyes 12 minutes after GBCA injection ($\text{median}_{\Delta\text{SIR}_{\text{healthy}}} = +0,08$ (0,05-0,12), $p < 0,0001$) as in affected eyes ($\text{median}_{\Delta\text{SIR}_{\text{Rb}}} = +0,23$ (0,1-0,58), $p < 0,0001$). Δ SIRs were significantly higher in Rb eyes compared to healthy eyes ($p < 0,0001$) and showed a strong negative correlation with children's age in healthy eyes ($\rho = -0,52$, $p < 0,0001$). Δ SIR of the affected eye was an independent, significant predictor for optical nerve infiltration (OI) in multivariate analysis with adjustment for tumor size ($p < 0,05$) and increased with OI level. The reduction in size after CTX was 22.3% higher in eyes with a SI increase after GBCA administration given than in eyes with no increase. The negative correlation between patient age and GBCA-enhancement of the AC in healthy eyes might be explained by a maturation process of the blood-aqueous barrier or of the Schlemm's canal. A correlation between GBCA-enhancement and OI level in diseased eyes could be explained by reduced fluid drainage via the ocular glymphatic system (GS). This might serve as an example of how imaging of the GS yields diagnostic information because it determines the concentration of other substances entering the eye, such as CTX. Future studies should assess the clinical relevance, the duration and safety concerns of GBCA in the AC.

9. Literaturverzeichnis

1. Abramson, D. H. (1999) 'Second nonocular cancers in retinoblastoma: a unified hypothesis. The Franceschetti Lecture', *Ophthalmic genetics*, vol. 20, no. 3, pp. 193–204.
2. Abramson, D. H. and Scheffler, A. C. (2004) 'Update on retinoblastoma', *Retina (Philadelphia, Pa.)*, vol. 24, no. 6, pp. 828–848.
3. Ancona-Lezama, D., Dalvin, L. A. and Shields, C. L. (2020) 'Modern treatment of retinoblastoma: A 2020 review', *Indian Journal of Ophthalmology*, vol. 68, no. 11, pp. 2356–2365.
4. Aumüller, G., Aust, G., Engele, J., Kirsch, J., Maio, G., Mayerhofer, A., Mense, S., Reißig, D., Salvetter, J., Schmidt, W., Schmitz, F., Schulte, E., Spänel-Borowski, K., Wennemuth, G., Wolff, W., Wurzinger, L. J. and Zilch, H.-G. (2014) *Anatomie*, Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
5. Bembridge, B. A. and Pirie, A. (1951) 'Biochemical and histological changes in developing rabbit eyes', *The British journal of ophthalmology*, vol. 35, no. 12, pp. 784–789.
6. Beutel, J., Peters, S., Lüke, M., Aisenbrey, S., Szurman, P., Spitzer, M. S., Yoeruek, E. and Grisanti, S. (2010) 'Bevacizumab as adjuvant for neovascular glaucoma', *Acta ophthalmologica*, vol. 88, no. 1, pp. 103–109.
7. Bill, A. (1968) 'Capillary permeability to and extravascular dynamics of myoglobin, albumin and gammaglobulin in the uvea', *Acta physiologica Scandinavica*, vol. 73, no. 1, pp. 204–219.
8. Chantada, G., Doz, F., Antoneli, C. B. G., Grundy, R., Clare Stannard, F. F., Dunkel, I. J., Grabowski, E., Leal-Leal, C., Rodríguez-Galindo, C., Schwartzman, E., Popovic, M. B., Kremens, B., Meadows, A. T. and Zucker, J.-M. (2006) 'A proposal for an international retinoblastoma staging system', *Pediatric blood & cancer*, vol. 47, no. 6, pp. 801–805.
9. Chawla, B., Sharma, S., Sen, S., Azad, R., Bajaj, M. S., Kashyap, S., Pushker, N. and Ghose, S. (2012) 'Correlation between clinical features, magnetic resonance imaging, and histopathologic findings in retinoblastoma: a prospective study', *Ophthalmology*, vol. 119, no. 4, pp. 850–856.
10. Chen, M.-S., Hou, P.-K., Tai, T.-Y. and Lin, B. J. (2008) 'Blood-Ocular Barriers', *Tzu Chi Medical Journal*, vol. 20, no. 1, pp. 25–34.
11. Deike-Hofmann, K., Lampe, P. von, Eerikaeinen, M., Ting, S., Schlüter, S., Schlemmer, H.-P., Bechrakis, N. E., Forsting, M. and Radbruch, A. (2022) 'Anterior chamber enhancement predicts optic nerve infiltration in retinoblastoma', *European radiology*.
12. Deike-Hofmann, K., Reuter, J., Haase, R., Paech, D., Gnirs, R., Bickelhaupt, S., Forsting, M., Heußel, C. P., Schlemmer, H.-P. and Radbruch, A. (2019) 'Glymphatic Pathway of Gadolinium-Based Contrast Agents Through the Brain:

- Overlooked and Misinterpreted’, *Investigative radiology*, vol. 54, no. 4, pp. 229–237.
13. Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L. H., Sargent, D., Ford, R., Dancey, J., Arbuck, S., Gwyther, S., Mooney, M., Rubinstein, L., Shankar, L., Dodd, L., Kaplan, R., Lacombe, D. and Verweij, J. (2009) ‘New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)’, *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, vol. 45, no. 2, pp. 228–247.
 14. Galluzzi, P., Cerase, A., Hadjistilianou, T., Francesco, S. de, Toti, P., Vallone, I. M., Filisomi, G., Monti, L., Bracco, S., Gennari, P., Ginanneschi, C. and Venturi, C. (2003) ‘Retinoblastoma: Abnormal gadolinium enhancement of anterior segment of eyes at MR imaging with clinical and histopathologic correlation’, *Radiology*, vol. 228, no. 3, pp. 683–690.
 15. Gibby, W. A., Gibby, K. A. and Gibby, W. A. (2004) ‘Comparison of Gd DTPA-BMA (Omniscan) versus Gd HP-DO3A (ProHance) retention in human bone tissue by inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy’, *Investigative radiology*, vol. 39, no. 3, pp. 138–142.
 16. Gobin, Y. P., Dunkel, I. J., Marr, B. P., Brodie, S. E. and Abramson, D. H. (2011) ‘Intra-arterial chemotherapy for the management of retinoblastoma: four-year experience’, *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*, vol. 129, no. 6, pp. 732–737.
 17. Graaf, P. de, Barkhof, F., Moll, A. C., Imhof, S. M., Knol, D. L., van der Valk, P. and Castelijns, J. A. (2005) ‘Retinoblastoma: MR imaging parameters in detection of tumor extent’, *Radiology*, vol. 235, no. 1, pp. 197–207.
 18. Grehn, F. (2019) *Augenheilkunde*, 32nd edn, Springer-Verlag.
 19. Grümme, L., Biewald, E., Reschke, M., Fischhuber, K., Hanbücken, A., Schlüter, S., Müller, B., Kiefer, T., Göricke, S., Geismar, D., Ryl, T., Sirin, S., Wieland, R., Timmermann, B., Lohmann, D., Ebinger, M., Brecht, I. B., Schönberger, S., Schwab, C., Eggert, A., Süsskind, D., Ritter-Sovinz, P., Bechrakis, N. E. and Ketteler, P. (2022) ‘Comparing efficacy and side effects of two systemic chemotherapy regimens for eye-preserving therapy in children with retinoblastoma’, *Pediatric blood & cancer*, vol. 69, no. 2, e29362.
 20. High, W. A., Ayers, R. A., Chandler, J., Zito, G. and Cowper, S. E. (2007) ‘Gadolinium is detectable within the tissue of patients with nephrogenic systemic fibrosis’, *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 56, no. 1, pp. 21–26.
 21. Hitomi, E., Simpkins, A. N., Luby, M., Latour, L. L., Leigh, R. J. and Leigh, R. (2018) ‘Blood-ocular barrier disruption in patients with acute stroke’, *Neurology*, vol. 90, no. 11, e915-e923.
 22. Iliff, J. J. and Nedergaard, M. (2013) ‘Is there a cerebral lymphatic system?’, *Stroke*, vol. 44, 6 Suppl 1, S93-5.

23. Iliff, J. J., Wang, M., Liao, Y., Plogg, B. A., Peng, W., Gundersen, G. A., Benveniste, H., Vates, G. E., Deane, R., Goldman, S. A., Nagelhus, E. A. and Nedergaard, M. (2012) 'A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β ', *Science translational medicine*, vol. 4, no. 147, 147ra111.
24. Jost, G., Frenzel, T., Lohrke, J., Lenhard, D. C., Naganawa, S. and Pietsch, H. (2017) 'Penetration and distribution of gadolinium-based contrast agents into the cerebrospinal fluid in healthy rats: a potential pathway of entry into the brain tissue', *European radiology*, vol. 27, no. 7, pp. 2877–2885.
25. Kanal, E. (2016) 'Gadolinium based contrast agents (GBCA): Safety overview after 3 decades of clinical experience', *Magnetic resonance imaging*, vol. 34, no. 10, pp. 1341–1345.
26. Kanda, T., Ishii, K., Kawaguchi, H., Kitajima, K. and Takenaka, D. (2014) 'High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images: relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material', *Radiology*, vol. 270, no. 3, pp. 834–841.
27. Kanda, T., Osawa, M., Oba, H., Toyoda, K., Kotoku, J., Haruyama, T., Takeshita, K. and Furui, S. (2015) 'High Signal Intensity in Dentate Nucleus on Unenhanced T1-weighted MR Images: Association with Linear versus Macrocyclic Gadolinium Chelate Administration', *Radiology*, vol. 275, no. 3, pp. 803–809.
28. Kashyap, S., Meel, R., Pushker, N., Sen, S., Bakhshi, S., Sreenivas, V., Sethi, S., Chawla, B. and Ghose, S. (2012) 'Clinical predictors of high risk histopathology in retinoblastoma', *Pediatric blood & cancer*, vol. 58, no. 3, pp. 356–361.
29. Killer, H. E. (2013) 'Production and circulation of cerebrospinal fluid with respect to the subarachnoid space of the optic nerve', *Journal of glaucoma*, 22 Suppl 5 [Online]. DOI: 10.1097/IJG.0b013e318293498b.
30. Killer, H. E., Jaggi, G. P., Flammer, J., Miller, N. R., Huber, A. R. and Mironov, A. (2007) 'Cerebrospinal fluid dynamics between the intracranial and the subarachnoid space of the optic nerve. Is it always bidirectional?', *Brain : a journal of neurology*, vol. 130, Pt 2, pp. 514–520.
31. Kinsey, V. E. and Jackson, B. (1949) 'Investigation of the blood-aqueous barrier in the newborn; to ascorbic acid', *American journal of ophthalmology*, vol. 32, no. 3, pp. 374–378.
32. Kinsey, V. E., Jackson, B. and Terry, T. L. (1945) 'Development of secretory function of ciliary body in the rabbit eye', *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1929)*, vol. 34, pp. 415–417.
33. Kinsey, V. E. and Williamson, M. B. (1949) 'Investigation of the blood-aqueous barrier in the newborn; to inulin', *American journal of ophthalmology*, vol. 32, no. 4, pp. 509–512.
34. Kletke, S. N., Feng, Z. X., Hazrati, L.-N., Gallie, B. L. and Soliman, S. E. (2019) 'Clinical Predictors at Diagnosis of Low-Risk Histopathology in Unilateral Advanced Retinoblastoma', *Ophthalmology*, vol. 126, no. 9, pp. 1306–1314.

35. Kubota, T., Kuchle, M. and Nguyen, N. X. (1994) 'Aqueous flare in eyes with age-related macular degeneration', *Japanese journal of ophthalmology*, vol. 38, no. 1, pp. 67–70.
36. Künkele, A., Jurklies, C., Wieland, R., Lohmann, D., Bornfeld, N., Eggert, A. and Schulte, J. H. (2013) 'Chemoreduction improves eye retention in patients with retinoblastoma: a report from the German Retinoblastoma Reference Centre', *The British journal of ophthalmology*, vol. 97, no. 10, pp. 1277–1283.
37. Künkele, A., Wilm, J., Holdt, M., Lohmann, D., Bornfeld, N., Eggert, A., Temming, P. and Schulte, J. H. (2015) 'Neoadjuvant/adjuvant treatment of high-risk retinoblastoma: a report from the German Retinoblastoma Referral Centre', *The British journal of ophthalmology*, vol. 99, no. 7, pp. 949–953 [Online]. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-306222.
38. Kupfer, C. and Ross, K. (1971) 'The development of outflow facility in human eyes', *Investigative ophthalmology*, vol. 10, no. 7, pp. 513–517.
39. Lincoff, H., McLean, J. and Long, R. (1967) 'The Cryosurgical Treatment of Intraocular Tumors', *American journal of ophthalmology*, vol. 63, no. 3, pp. 389–399.
40. Lohmann, D. R., Gerick, M., Brandt, B., Oelschläger, U., Lorenz, B., Passarge, E. and Horsthemke, B. (1997) 'Constitutional RB1-gene mutations in patients with isolated unilateral retinoblastoma', *American journal of human genetics*, vol. 61, no. 2, pp. 282–294.
41. MacCarthy, A., Birch, J. M., Draper, G. J., Hungerford, J. L., Kingston, J. E., Kroll, M. E., Stiller, C. A., Vincent, T. J. and Murphy, M. F. G. (2009) 'Retinoblastoma: treatment and survival in Great Britain 1963 to 2002', *The British journal of ophthalmology*, vol. 93, no. 1, pp. 38–39.
42. MacCarthy, A., Draper, G. J., Steliarova-Foucher, E. and Kingston, J. E. (2006) 'Retinoblastoma incidence and survival in European children (1978-1997). Report from the Automated Childhood Cancer Information System project', *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, vol. 42, no. 13, pp. 2092–2102.
43. Manjandavida, F. P., Stathopoulos, C., Zhang, J., Honavar, S. G. and Shields, C. L. (2019) 'Intra-arterial chemotherapy in retinoblastoma – A paradigm change', *Indian Journal of Ophthalmology*, vol. 67, no. 6, pp. 740–754.
44. Mathieu, E., Gupta, N., Ahari, A., Zhou, X., Hanna, J. and Yücel, Y. H. (2017) 'Evidence for Cerebrospinal Fluid Entry Into the Optic Nerve via a Glymphatic Pathway', *Investigative ophthalmology & visual science*, vol. 58, no. 11 [Online]. DOI: 10.1167/iovs.17-22290.
45. McCubbin, J. A. and Spratt, J. S. (1980) 'The value of no-touch isolation technique for resection of cancer. The eye as a model', *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)*, vol. 115, no. 2, pp. 224–228.
46. Munier, F. L., Gaillard, M.-C., Balmer, A., Soliman, S., Podilsky, G., Moulin, A. P. and Beck-Popovic, M. (2012) 'Intravitreal chemotherapy for vitreous disease

- in retinoblastoma revisited: from prohibition to conditional indications’, *The British journal of ophthalmology*, vol. 96, no. 8, pp. 1078–1083 [Online]. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2011-301450.
47. Naganawa, S., Nakane, T., Kawai, H. and Taoka, T. (2017) ‘Gd-based Contrast Enhancement of the Perivascular Spaces in the Basal Ganglia’, *Magnetic resonance in medical sciences : MRMS : an official journal of Japan Society of Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 16, no. 1, pp. 61–65.
48. Naumann, G. (1980) *Pathologie des Auges* [Online], Springer-Verlag. Available at <https://books.google.de/books?id=qBnfywEACAAJ>.
49. Nichols, K. E., Walther, S., Chao, E., Shields, C. and Ganguly, A. (2009) ‘Recent advances in retinoblastoma genetic research’, *Current opinion in ophthalmology*, vol. 20, no. 5, pp. 351–355.
50. Oshika, T., Kato, S. and Funatsu, H. (1989) ‘Quantitative assessment of aqueous flare intensity in diabetes’, *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*, vol. 227, no. 6, pp. 518–520.
51. Pandolfi, M. and Astedt, B. (1971) ‘Outflow resistance in the foetal eye’, *Acta ophthalmologica*, vol. 49, no. 2, pp. 344–350.
52. Ramalho, J., Castillo, M., AlObaidy, M., Nunes, R. H., Ramalho, M., Dale, B. M. and Semelka, R. C. (2015) ‘High Signal Intensity in Globus Pallidus and Dentate Nucleus on Unenhanced T1-weighted MR Images: Evaluation of Two Linear Gadolinium-based Contrast Agents’, *Radiology*, vol. 276, no. 3, pp. 836–844.
53. Rao, R. and Honavar, S. G. (2017) ‘Retinoblastoma’, *Indian journal of pediatrics*, vol. 84, no. 12, pp. 937–944.
54. Rasmussen, M. K., Mestre, H. and Nedergaard, M. (2018) ‘The glymphatic pathway in neurological disorders’, *The Lancet Neurology*, vol. 17, no. 11, pp. 1016–1024.
55. Raviola, G. (1977) ‘The structural basis of the blood-ocular barriers’, *Experimental Eye Research*, vol. 25, pp. 27–63.
56. Ringstad, G., Valnes, L. M., Dale, A. M., Pripp, A. H., Vatnehol, S.-A. S., Emblem, K. E., Mardal, K.-A. and Eide, P. K. (2018) ‘Brain-wide glymphatic enhancement and clearance in humans assessed with MRI’, *JCI insight*, vol. 3, no. 13.
57. Ringstad, G., Vatnehol, S. A. S. and Eide, P. K. (2017) ‘Glymphatic MRI in idiopathic normal pressure hydrocephalus’, *Brain : a journal of neurology*, vol. 140, no. 10, pp. 2691–2705.
58. Rodrigues, G. B., Abe, R. Y., Zangalli, C., Sodre, S. L., Donini, F. A., Costa, D. C., Leite, A., Felix, J. P., Torigoe, M., Diniz-Filho, A. and Almeida, H. G. de (2016) ‘Neovascular glaucoma: a review’, *International journal of retina and vitreous*, vol. 2, p. 26.
59. Runge, V. M. (2016) ‘Safety of the Gadolinium-Based Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging, Focusing in Part on Their Accumulation in the

- Brain and Especially the Dentate Nucleus’, *Investigative radiology*, vol. 51, no. 5, pp. 273–279.
60. Runge, V. M., Ai, T., Hao, D. and Hu, X. (2011) ‘The developmental history of the gadolinium chelates as intravenous contrast media for magnetic resonance’, *Investigative radiology*, vol. 46, no. 12, pp. 807–816.
61. Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., Voll, M. and Wesker, K. (2018) *PROMETHEUS Kopf, Hals und Neuroanatomie*, Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
62. Senthil, S., Dada, T., Das, T., Kaushik, S., Puthuran, G. V., Philip, R., Rani, P. K., Rao, H., Singla, S. and Vijaya, L. (2021) ‘Neovascular glaucoma - A review’, *Indian Journal of Ophthalmology*, vol. 69, no. 3, pp. 525–534.
63. Sherry, A. D., Caravan, P. and Lenkinski, R. E. (2009) ‘Primer on gadolinium chemistry’, *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*, vol. 30, no. 6, pp. 1240–1248.
64. Shields, C. L., Mashayekhi, A., Au, A. K., Czyz, C., Leahey, A., Meadows, A. T. and Shields, J. A. (2006) ‘The International Classification of Retinoblastoma predicts chemoreduction success’, *Ophthalmology*, vol. 113, no. 12, pp. 2276–2280.
65. Shields, C. L., Meadows, A. T., Leahey, A. M. and Shields, J. A. (2004) ‘Continuing challenges in the management of retinoblastoma with chemotherapy’, *Retina (Philadelphia, Pa.)*, vol. 24, no. 6, pp. 849–862.
66. Shields, C. L., Shields, J. A., Baez, K., Cater, JR and De, P. P. (1994) ‘Optic nerve invasion of retinoblastoma. Metastatic potential and clinical risk factors’, *Cancer*, vol. 73, no. 3 [Online]. DOI: 10.1002/1097-0142(19940201)73:3<692::aid-cncr2820730331>3.0.co;2-8.
67. Taoka, T., Jost, G., Frenzel, T., Naganawa, S. and Pietsch, H. (2018) ‘Impact of the Glymphatic System on the Kinetic and Distribution of Gadodiamide in the Rat Brain: Observations by Dynamic MRI and Effect of Circadian Rhythm on Tissue Gadolinium Concentrations’, *Investigative radiology*, vol. 53, no. 9, pp. 529–534.
68. Taoka, T. and Naganawa, S. (2018) ‘Gadolinium-based Contrast Media, Cerebrospinal Fluid and the Glymphatic System: Possible Mechanisms for the Deposition of Gadolinium in the Brain’, *Magnetic resonance in medical sciences : MRMS : an official journal of Japan Society of Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 17, no. 2, pp. 111–119.
69. Wang X (2007) *Studies of the Function of Na⁺ -K⁺ -Cl⁻ - Cotransporter-1 in the Central Nervous System in Health and Disease* [Online].
70. Wong, J. R., Morton, L. M., Tucker, M. A., Abramson, D. H., Seddon, J. M., Sampson, J. N. and Kleinerman, R. A. (2014) ‘Risk of subsequent malignant neoplasms in long-term hereditary retinoblastoma survivors after chemotherapy and radiotherapy’, *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol. 32, no. 29, pp. 3284–3290.
71. Wostyn, P. (2019) ‘Glaucoma as a dangerous interplay between ocular fluid and cerebrospinal fluid’, *Medical hypotheses*, vol. 127, pp. 97–99.

72. Wostyn, P., Groot, V. de, van Dam, D., Audenaert, K., Killer, H. E. and Deyn, P. P. de (2016) 'Age-related macular degeneration, glaucoma and Alzheimer's disease: amyloidogenic diseases with the same glymphatic background?', *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, vol. 73, no. 22, pp. 4299–4301.
73. Xia, D., Davis, R. L., Crawford, J. A. and Abraham, J. L. (2010) 'Gadolinium released from MR contrast agents is deposited in brain tumors: in situ demonstration using scanning electron microscopy with energy dispersive X-ray spectroscopy', *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)*, vol. 51, no. 10, pp. 1126–1136.
74. Yanagisawa, T. (2004) 'Systemic chemotherapy as a new conservative treatment for intraocular retinoblastoma', *International journal of clinical oncology*, vol. 9, no. 1, pp. 13–24.
75. Young, L. K., Gandy, S. J., Priba, L., Matthew, S. Z. and Graeme Houston, J. (2019) 'The Impact of Different Magnetic Resonance Imaging Equipment and Scanning Parameters on Signal Intensity Ratio Measurements in Phantoms and Healthy Volunteers: Implications for Interpreting Gadolinium Signal Changes Within the Brain', *Investigative radiology*, vol. 54, no. 3, pp. 169–176.

10. Anhang

10.1 Abkürzungen

1,5T	1,5 Tesla
Δ SIR	Differenz der Signalintensitäts-Ratios
Abb.	Abbildung
Bzw.	beziehungsweise
CTX	Chemotherapie (hier im Konsens der i.v. Chemotherapie nach Rb-Registry)
DN	Nucleus dentatus (eng.: Dentate nucleus)
GBCA	Gadolinium-based contrast agent; deutsch: Gadolinium-haltiges Kontrastmittel
Gd	Gadolinium
GP	Globus pallidus
GS	glymphatisches System
IAC	intraarterielle Chemotherapie
IRCB	International Classification of Retinoblastoma
IRSS	International Retinoblastoma Staging System
i.v.	intravenös
KM	Kontrastmittel
LD	Längsdurchmesser
MRT	die Magnetresonanztomographie
NF	Normalisierungsfiler (engl. „prescan normalization filter“)
NO	Nervus opticus
OI	Optikusinfiltration
PD	Progressive Disease
Rb	Retinoblastom
RD	Regressive Disease (engl. für Krankheit in Regression)
ROI	Region of Interest (in der MRT-Befundung)
SD	Standartabweichung
SI	Signalintensität
SIR	Signalintensitäts-Ratio (deutsch: -Verhältnis)

TCT	Thermochemotherapie
TLCDP	trans-lamina cribrosa pressure difference (engl. für translaminäre Druckdifferenz an der Lamina cribrosa)
VA	vordere Augenkammer
VEGF	vaskulär-endothelialer Wachstumsfaktor (engl.: „growth factor“)
z.B.	zum Beispiel

10.2 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

TABELLEN

Tab. 1	ICRB Klassifikation des Retinoblastoms	S. 11
Tab. 2	IRSS Klassifikation des Retinoblastoms	S. 11
Tab. 3	Gepaarte Analyse: Verteilung der visuellen KM-Anreicherung bei gesunden und an Retinoblastom (Rb) erkrankten Augen im Vergleich	S. 34
Tab. 4	Klassen der relativen Größenentwicklung der Retinoblastome unter Therapie	S. 42
Tab. 5	Verteilung der Größenentwicklung unter Chemotherapie (CTX) jeweils nach Einteilung in regressive disease (RD) und progressive disease (PD)	S. 43

ABBILDUNGEN

Abb. 1	Anatomie des Auges	S. 9
Abb. 2	Positionierung der ROI	S. 19 S. 24
Abb. 3	Prescan-Normalisierungsfiler im MRT	S. 20
Abb. 4	Grafik zum Prescan-Normalisierungsfiler	S. 21
Abb. 5	Visuelle KM-Anreicherung in gesunden Augen	S. 25
Abb. 6	Signalintensitäts-Ratio in gesunden Augen	S. 26
Abb. 7	Korrelation von Signalintensitäts-Ratio und Alter	S. 27
Abb. 8	Korrelation von Signalintensitäts-Ratio und Alter mit Differenzierung nach Postinjektionszeit	S. 28
Abb. 9	Visuelle KM-Anreicherung in erkrankten Augen	S. 31
Abb. 10	Signalintensitätsanstieg gesunder und erkrankter Augen im Vergleich	S. 32
Abb. 11	Korrelation von Signalintensitäts-Ratio und Alter bei erkrankten Augen	S. 33
Abb. 12	Visuelle KM-Anreicherung bei unilateralem Retinoblastom	S. 34

Abb. 13	KM-Anreicherung je nach Infiltrationstiefe des Nervus opticus	S. 36
Abb. 14	Boxplots Δ SIR – Infiltrationstiefe des Nervus opticus	S. 37
Abb. 15	Boxplots zur Infiltrationstiefe weiterer Strukturen	S. 38
Abb. 16	Darstellung der Tumorgrößenmessung	S. 41
Abb. 17	Ausbleibende KM-Anreicherung bei Größenprogredienz	S. 44
Abb. 18	Positive KM-Anreicherung bei Größenregression	S. 45
Abb. 19	Schematische Darstellung und MRT-Korrelat des Flusses der glymphatischen Augenflüssigkeit	S. 49

Danksagung

Mein aufrichtiger Dank gilt Dr. med. Katerina Deike-Hofmann, die mich während dieser Arbeit leitete, unterstützte und motivierte. Ohne ihre zeitintensive und zielstrebige Betreuung wäre diese Arbeit nur schwer umzusetzen gewesen. Es war für mich eine spannende Erfahrung mit ihr an diesem Projekt zu arbeiten. Ich bedanke mich bei Univ.-Prof. Dr. med. Ass. jur. Alexander Radbruch für die Möglichkeit der Mitwirkung an dem der gegenwärtigen Arbeit zugrundeliegenden Forschungsprojekt, sowie bei Priv.-Doz. Dr. med Cornelius Deuschl für die großzügige Übernahme der Betreuung als Doktorvater.

Zusätzlich möchte ich mich bei Dr. med. Stefan Zülow dafür bedanken, dass er sich stets die Zeit genommen hat, mir bei der allgemeinen Einarbeitung zur Seite zu stehen und jegliche Fragen zu beantworten.

Zuletzt gilt mein Dank meiner Familie und Freunden, die mich in jeglicher Phase unterstützt und motiviert haben.

Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.