

Aus der Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

**Beitrag von ADC-Maps zur Klassifikation von Nierentumoren bei
Kindern**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2023

vorgelegt von: Aljoscha Caspar Michel Wolff

geb. am: 09.11.1994 in Ellerbek

Tag der Promotion: 30.01.2025

Dekan: Prof. Dr. Matthias Hanning

Berichterstatter: Prof. Dr. Norbert Graf
Prof. Dr. Wolfgang Reith
Prof. Dr. Lorenz Thurner
Prof. Dr. Michael Stöckle

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	III
1 Zusammenfassung.....	1
2 Einleitung.....	5
2.1 Das Nephroblastom.....	6
2.1.1 Klinik	7
2.1.2 Diagnostik	7
2.1.3 Histologische Klassifikation	9
2.1.4 Therapie	12
2.2 Magnetresonanztomografie.....	15
2.2.1 Physikalische Grundlagen.....	15
2.2.2 Diffusionsgewichtete MRT und ADC-Maps	17
2.2.3 MRT in der Diagnostik von Nierentumoren bei Kindern	19
2.3 Fragestellung.....	20
3 Material und Methodik.....	21
3.1 Nephroblastom-Studiendatenbank.....	21
3.2 Erhebung der Stichprobe.....	21
3.3 Verwendete Daten.....	23
3.3.1 MRT-Bildgebung.....	23
3.3.2 Daten der histopathologischen Untersuchung.....	24
3.4 Arbeitsschritte der Datenverarbeitung	26
3.5 Konvertierung	26
3.6 Annotation.....	26
3.7 Registrierung.....	28
3.8 Annotation der KM-anreichernden Tumorareale bei zwei Tumoren.....	31
3.9 Erstellen der Histogramme.....	32
3.10 Algorithmus zur Detektion von Peaks im Histogramm	35
3.11 Berechnung weiterer Parameter	38
3.12 Einteilung der Tumoren in Kategorien	39
3.13 Morphologische Auswertung der Histogramme der ADC-Maps	41
3.14 Statistische Auswertung.....	41
4 Ergebnisse.....	43
4.1 Ausgewertete Daten	43
4.2 Algorithmus zur Detektion von Peaks im Histogramm	44
4.3 Korrelation nach Pearson	44
4.4 Morphologische Auswertung der Histogramme	45
4.4.1 Histogramme nach Subtyp	45

4.4.2	Histogramme nach Stromakategorien	47
4.5	Peaks in Histogrammen der ADC-Maps	48
4.6	Blastemkategorien	54
4.7	Epithelkategorien	57
4.8	Stromakategorien	57
4.9	Regressivkategorien	59
4.10	Epithel + Blastem-Kategorien	66
4.11	Histogramme der ADC-Maps unter Ausschluss nicht KM-anreichernder Tumorareale	67
4.12	Nicht-Nephroblastom Nierentumoren	68
4.13	Zusammenfassung der Ergebnisse	69
5	Diskussion	70
5.1	Literaturübersicht	70
5.1.1	ADC bei Diagnosezeitpunkt (Zp.1)	74
5.1.2	ADC nach präoperativer Chemotherapie (Zp.2)	74
5.1.3	Vergleich ADC vor und nach präoperativer Chemotherapie	75
5.2	Algorithmus zur Detektion von Peaks im Histogramm	75
5.3	Korrelation nach Pearson	76
5.4	Morphologische Auswertung der Histogramme	77
5.5	Peaks in Histogrammen der ADC-Maps	78
5.6	Blastemkategorien	79
5.7	Epithelkategorien	80
5.8	Stromakategorien	81
5.9	Regressivkategorien	82
5.10	Epithel + Blastem-Kategorien	84
5.11	Histogramme der ADC-Maps unter Ausschluss nicht KM-anreichernder Tumorareale	84
5.12	Nicht-Nephroblastom Nierentumoren	85
5.13	Limitationen	85
5.14	Fazit und Ausblick	88
	Literaturverzeichnis	90
	Abkürzungsverzeichnis	95
	Abbildungsverzeichnis	97
	Tabellenverzeichnis	99
	Anhang	100
	Danksagung	115
	Lebenslauf	116

1 Zusammenfassung

Das Nephroblastom, auch Wilmstumor genannt, ist der häufigste Nierentumor bei Kindern und hat heutzutage durch große Fortschritte in Diagnostik und Therapie insgesamt eine gute Prognose. Für die Therapieplanung und Prognose ist die histologische Risikoklassifikation des Nephroblastoms von entscheidender Bedeutung. Der Wilmstumor wird mittels einer neoadjuvanten Chemotherapie gefolgt von einer operativen Entfernung des Tumors behandelt. Erst nach der Operation stehen die histologischen Ergebnisse zur Verfügung, um die weitere Behandlung zu planen. In mehreren Studien konnten Hinweise darauf gewonnen werden, dass sich die histologisch sehr heterogenen Tumoren in der Magnetresonanztomografie (MRT) mittels Diffusion-weighted Imaging (DWI) und Apparent-Diffusion-Coefficient (ADC) voneinander unterscheiden.

Ziel war es, mittels der Auswertung von Histogrammen der ADC-Maps der Tumoren Zusammenhänge zwischen der Bildgebung und der Tumorphistologie anhand der histologischen Komponenten Blastem, Epithel, Stroma und regressiven Tumoranteilen zu erkennen. Konkret sollte untersucht werden, ob Peaks im Histogramm der ADC-Map mit den histologischen Tumorbestandteilen des Nephroblastoms korrelieren.

In dieser Beobachtungsstudie wurden retrospektiv die MRT-Daten in Verbindung mit den Ergebnissen der histopathologischen Untersuchung von 43 pädiatrischen Patient*innen mit Nierentumoren aus der SIOP 2001 / GPOH-Studiendatenbank in Homburg ausgewertet. Anhand der ADC-Werte des gesamten Tumoreals in der ADC-Map wurden mit Hilfe eines selbstgeschriebenen Skripts standardisierte Histogramme erstellt und ein Algorithmus zur Detektion von Peaks entwickelt. Ausgewertet wurden ADC-Maps der Aufnahmezeitpunkte vor Therapiebeginn und nach der präoperativen Chemotherapie, kurz vor der Operation. Hierbei wurden neben den Peaks im Histogramm der ADC-Werte auch Mittelwert, Median, Perzentilen, Skewness und Kurtosis untersucht. Diese Parameter wurden mit den prozentualen histologischen Anteilen der Tumorbestandteile des Nephroblastoms korreliert.

Der Algorithmus detektierte bei insgesamt 72 ausgewerteten ADC-Maps 92 Peaks im Histogramm. Alle detektierten Peaks waren eindeutig als solche zu erkennen. Zwei Peaks, die visuell eindeutig als solche zu erkennen waren, wurden nicht vom Algorithmus detektiert.

Tumoren mit > 45 % Blastemanteil am Gesamttumor wiesen für den Diagnosezeitpunkt signifikant niedrigere Werte für Mittelwert, Median, 25. und 75. Perzentil der ADC-Werte und signifikant höhere Werte für Skewness und Kurtosis als Tumoren mit \leq 45 % auf.

Bei allen auswertbaren Tumoren mit > 30 % Stromaanteil am Gesamttumor kam es zu einer Rechtsverschiebung der Verteilung der ADC-Werte im Histogramm im Vergleich von vor und nach der präoperativen Chemotherapie. Unter Ausschluss des regressiven Subtyps wiesen Tumoren mit > 30 % Stromaanteil am Gesamttumor für den Zeitpunkt nach präoperativer Chemotherapie signifikant

höhere Werte für 12,5. Perzentil, 25. Perzentil, Median und höchsten Peak im Histogramm der ADC-Werte als Tumoren mit $\leq 30\%$ auf.

Nephroblastome mit $> 90\%$ regressiven Anteilen wiesen nach präoperativer Chemotherapie signifikant niedrigere Werte für Mittelwert, alle untersuchten Perzentilen und den höchsten Peak der ADC-Werte als Tumoren mit $\leq 90\%$ auf. Innerhalb des regressiven Subtyps wiesen diese Parameter für $> 90\%$ regressive Tumoren ebenfalls signifikant niedrigere Werte auf als für $66 - 90\%$ regressive Tumoren.

Die vorgestellte Methode zur Detektion von Peaks im Histogramm der ADC-Map ist geeignet, um Peaks anhand einer festgelegten Annotation des Tumoreals reproduzierbar zu detektieren.

Die Unterschiede der ADC-Parameter in Abhängigkeit des Blastemanteils am Diagnosezeitpunkt konnten die Ergebnisse vorheriger Studien bestätigen. Aufgrund von Überschneidungen der Werte ermöglichen sie jedoch keine Vorhersage der Histologie eines individuellen Tumors.

Ein Anstieg der ADC-Werte im Verlauf der präoperativen Chemotherapie stellt eine charakteristische Eigenschaft von stromareichen Nephroblastomen dar. Durch Reduktion des Einflusses der regressiven Tumorkomponente auf die ausgewerteten Daten können stromareiche Tumoren anhand der ADC-Map nach präoperativer Chemotherapie von anderen Nephroblastomen unterschieden werden. Die Analyse der Peaks im Histogramm kann für die Unterscheidung von stromareichen Tumoren anhand der ADC-Map zum Zeitpunkt nach präoperativer Chemotherapie hilfreich sein.

Nach präoperativer Chemotherapie können $> 90\%$ regressive Tumoren als Untergruppe des regressiven Subtyps anhand der ADC-Map von anderen Nephroblastomen unterschieden werden.

Mittels Standardisierung der Bildgebung und der Annotation von ausschließlich Kontrastmittel-anreichernden Tumorealen könnten in künftigen Studien weitere Zusammenhänge zwischen der Histologie und den Peaks im Histogramm der ADC-Map festgestellt werden.

Abstract: Contribution of ADC maps to the classification of renal tumors in children.

Nephroblastoma, also known as Wilms' tumor, is the most common renal tumor in children and nowadays has an overall good prognosis due to major advances in diagnostics and therapy. The histologic risk classification of nephroblastoma is of critical importance for treatment planning and prognosis. Wilms' tumor is treated by neoadjuvant chemotherapy followed by surgical resection of the tumor. Only after surgery are the histological results available to plan further treatment. Several studies suggest that the histologically very heterogeneous tumors differ from each other in magnetic resonance imaging (MRI) using diffusion-weighted imaging (DWI) and apparent diffusion coefficient (ADC).

The aim was to identify correlations between imaging and tumor histology based on the histologic components of blastema, epithelium, stroma, and regressive tumor components by evaluating histograms of ADC maps of the tumors. Specifically, it should be investigated whether peaks in the histogram of the ADC map correlate with the histologic tumor components of nephroblastoma.

In this observational study, MRI data were retrospectively analyzed in conjunction with the results of histopathological examination of 43 pediatric patients with renal tumors from the SIOP 2001 / GPOH study database in Homburg. Based on the ADC values of the whole tumor volume in the ADC map, standardized histograms were generated using a self-written script and an algorithm for the detection of peaks was developed. ADC maps of the imaging time points before the start of therapy and after preoperative chemotherapy, shortly before surgery, were evaluated. Peaks in the histogram, mean, median, percentiles, skewness, and kurtosis of ADC values were examined. These parameters were correlated with the percentage of the different histologic tumor components of nephroblastoma.

The algorithm detected 92 peaks in the histogram for a total of 72 evaluated ADC maps. All detected peaks were clearly recognizable as such. Two peaks that could be clearly recognized as such visually were not detected by the algorithm.

Tumors with > 45 % blastemal proportion of total tumor had significantly lower mean, median, 25th and 75th percentile ADC values and significantly higher skewness and kurtosis values than tumors with ≤ 45 % for the time of diagnosis.

For all evaluable tumors with > 30 % stromal proportion of total tumor, there was a rightward shift in the distribution of ADC values in the histogram comparing before and after preoperative chemotherapy. Excluding the regressive subtype, tumors with > 30 % stromal proportion of total tumor had significantly higher values for 12th percentile, 25th percentile, median, and highest peak in the histogram of ADC values for the time point after preoperative chemotherapy than tumors with ≤ 30 %. Nephroblastomas with > 90 % regressive proportions had significantly lower mean, percentiles (12.5th, 25th, 50th, 75th), and highest peak of ADC values after preoperative chemotherapy than tumors with ≤ 90 %. Within the regressive subtype, these parameters also had significantly lower values for > 90 % regressive tumors than for 66 – 90 % regressive tumors.

The presented method for detection of peaks in the histogram of the ADC map is suitable for reproducible detection of peaks based on a determined annotation of the tumor volume.

The differences of ADC parameters depending on the blastemal proportion at the time of diagnosis confirmed the results of previous studies. However, due to overlapping values, they do not allow prediction of the histology of an individual tumor.

An increase in ADC values during the course of preoperative chemotherapy represents a characteristic feature of stromal-rich nephroblastomas. By reducing the influence of the regressive tumor component on the analyzed data, stromal-rich tumors can be distinguished from other nephroblastomas based on the ADC map after preoperative chemotherapy. Analysis of the peaks in the histogram can be useful for distinguishing stromal-rich tumors based on the ADC map at the time point after preoperative chemotherapy.

After preoperative chemotherapy, >90 % regressive tumors can be distinguished from other nephroblastomas as a subset of the regressive subtype based on the ADC map.

With implementation of standardized imaging and annotation of contrast-enhancing tumor areas only, further correlations between histology and peaks in the histogram of the ADC map could be established in future studies.

2 Einleitung

Krebserkrankungen im Alter von 0 – 14 Jahren sind weltweit zu ca. 5 % maligne Nierentumoren [48,51]. Vor allem im Kleinkind- und frühen Kindesalter ist der Anteil der renalen Tumoren an allen Krebserkrankungen höher. Im Alter von 0 – 4 Jahren beträgt dieser Anteil 8,9 % und sinkt mit zunehmendem Alter auf 0,7 % für 15 – 19-Jährige [51]. Die weltweite Inzidenz von Nierentumoren im Kindesalter beträgt 8,3 pro Million Personendjahre und variiert regional von der höchsten in Nordamerika und Europa mit 8 – 10 pro Million zur niedrigsten in Südasien mit 4,1 pro Million [36]. Verglichen mit anderen malignen Erkrankungen, sind Nierentumoren des Kindesalters jedoch selten. Für Deutschland entspricht dies für die Bevölkerung von 2021 bei rund 10,7 Millionen Kindern [49] 86 – 107 Neuerkrankungen im Jahr [36].

Von den renalen Tumoren ist das Nephroblastom, auch Wilmstumor genannt, der mit Abstand häufigste im Kindesalter und macht im Alter von 1 – 7 Jahren über 90 % der Nierentumoren aus [36]. Die Inzidenz des Nephroblastoms hat einen Altersgipfel bei Kindern im Alter von 1 – 4 Jahren und nimmt mit zunehmendem Alter ab [36,51]. Das Nephroblastom ist ein embryonaler Nierentumor, der typischerweise im Kindesalter auftritt. Wilmstumoren können sowohl sporadisch als auch im Rahmen kongenitaler syndromaler Erkrankungen auftreten. Syndrome, die mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Nephroblastoms einhergehen sind z.B. das WAGR-Syndrom (Wilms-aniridia-genitourinary-mental retardation syndrome), Denys-Drash Syndrom und das Beckwith-Wiedemann-Syndrom [45].

Weitere maligne renale Tumoren, die im Kindesalter auftreten, sind Rhabdoidtumoren, Klarzellsarkome der Niere (CCSK) und Nierenzellkarzinome [36]. Diese treten deutlich seltener auf als das Nephroblastom [36]. Das kongenitale mesoblastische Nephrom (CMN) ist ein weiterer seltener Tumor, der ein geringes malignes Potential aufweist [12]. In den ersten drei Lebensmonaten ist das CMN der häufigste Nierentumor und wird bei Kindern, die älter als drei Monate sind, durch das Nephroblastom als häufigster Tumor abgelöst [7].

Nephrogene Reste bestehen aus embryonalen Zellen, die bei der normalen Entwicklung der Niere physiologisch vorkommen, jedoch, sofern sie in der reifen Niere verbleiben, unphysiologisch sind [38]. Als Nephroblastomatose werden diffus oder multipel auftretende nephrogene Reste bezeichnet, welche nicht maligne sind, aus denen sich jedoch ein Nephroblastom entwickeln kann [38]. Die Nephroblastomatose ist ebenfalls eine Raumforderung der Niere, welche jedoch vom malignen Nephroblastom zu unterscheiden ist.

Eine wichtige Differentialdiagnose für Nierentumoren im Kindesalter ist das Neuroblastom, welches, als extrarenaler Tumor, in enger anatomischer Beziehung zur Niere auftreten kann [43].

2.1 Das Nephroblastom

1899 beschrieb Max Wilms das Nephroblastom in seiner Arbeit „Die Mischgeschwulste der Niere“, woraufhin der Tumor unter dem Namen Wilmstumor bekannt wurde [65]. Bereits vor Wilms wurde das Nephroblastom jedoch schon mehrfach beschrieben und das erste bekannte Präparat des Tumors stammt aus dem 18. Jahrhundert [2,40]. Während noch Mitte des 20. Jahrhunderts die Mortalität für Kinder mit Nephroblastom 80 % betrug [44], hat sich die Prognose dieser Erkrankung durch Fortschritte in der Diagnostik und Therapie gravierend verbessert. Heutzutage hat das Nephroblastom mit einer Gesamtüberlebensrate von über 90 % eine exzellente Prognose [48]. Diese Erfolgsgeschichte ist das Resultat jahrzehntelanger Forschung in internationalen Kooperationen, wobei hier insbesondere die SIOP (International Society of Paediatric Oncology) und COG (Children’s Oncology Group) zu nennen sind. Beide Organisationen haben mit der SIOP-RTSG (SIOP-Renal Tumor Study Group) und der NWTSG (National Wilms’ Tumor Study Group) respektive Kooperationen, die sich der Verbesserung der Diagnostik, Therapie und Prognose von Nierentumoren im Kindesalter angenommen haben [48]. Neben einer Verbesserung der Gesamtüberlebensrate konnte durch risikoadaptierte Behandlungen auch eine Reduktion der Therapieintensität und damit eine bessere Gesundheit der Überlebenden erreicht werden [6]. Trotz dieser Erfolge ist es weiterhin erforderlich, das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben bestimmter Subgruppen von Patient*innen zu verbessern und Spätfolgen durch die Therapie in Bezug auf die Nierenfunktion oder kardiotoxische Medikamente zu minimieren [22].

Die therapeutische Herangehensweise in Bezug auf das Nephroblastom unterscheidet sich zwischen SIOP und COG. Die Grundlage der Therapie nach SIOP beinhaltet ein neoadjuvantes Vorgehen mit einer Chemotherapie vor operativer Entfernung des Tumors. Der Vorteil der neoadjuvanten Chemotherapie liegt in einer Reduktion des Tumorzellvolumens und einer niedrigeren Rate von intraoperativen Tumorrupturen [15]. Die COG bevorzugt hingegen die primäre Operation ohne vorherige Chemotherapie. Dieses Vorgehen ermöglicht die frühzeitigere histologische Sicherung und Beurteilung des Tumors, ohne dass Chemotherapie-induzierte Veränderungen vorliegen [6]. In beiden Fällen erfolgt nach der Operation je nach Stadium und Risiko eine adjuvante Therapie, die Chemotherapie und Bestrahlung beinhalten kann. Das Gesamtüberleben ist für beide Herangehensweisen gleich [37]. Da in der vorliegenden Arbeit alle Patient*innen nach dem Studienprotokoll der SIOP behandelt wurden, wird im Folgenden auf die Diagnostik und Therapie nach SIOP genauer eingegangen. Die SIOP erforscht seit 1971 in internationalen klinischen Studien das Nephroblastom und andere Nierentumoren. Die aktuell laufende Studie *SIOP UMBRELLA 2016* ist die achte prospektive Studie dieser Art [47]. In Deutschland werden die SIOP-Studien von der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie e.V. (GPOH) betreut.

2.1.1 Klinik

Nierentumoren bei Kindern sind in der frühen Phase der Erkrankung meist asymptomatisch. Ein typischer Anlass, der zur ärztlichen Vorstellung führt, ist in diesem Zusammenhang die Zunahme des Bauchumfangs durch eine tastbare Raumforderung [34,48]. Diese wird durch das verdrängende Wachstum des Tumors verursacht. Häufig wird eine derartige Raumforderung auch als Zufallsbefund in Rahmen von Routineuntersuchungen in der pädiatrischen oder hausärztlichen Praxis festgestellt. Nur in 20 % der Fälle treten zusätzliche Symptome wie z.B. Schmerzen oder Obstipation auf [34].

2.1.2 Diagnostik

Die Diagnose eines Nierentumors im Kindesalter stützt sich vor Therapiebeginn neben der körperlichen Untersuchung vor allem auf bildgebende Verfahren [20]. Nach einer präoperativen Chemotherapie und der operativen Entfernung des Tumors wird die Diagnostik durch die histopathologische Untersuchung des Tumor-Präparates vervollständigt.

In der Primärdiagnostik wird neben der allgemeinen körperlichen Untersuchung auch auf klinische Anzeichen einer Metastasierung und, aufgrund der Assoziation zu syndromalen Erkrankungen, auf kongenitale Anomalien wie z.B. urogenitale Fehlbildungen geachtet [20]. Laborchemisch werden Blutbild, Hämoglobin, Hämatokrit, Serumkreatinin, GFR (glomeruläre Filtrationsrate), Harnstoff, Harnsäure, Blutgruppe und Gerinnungsparameter bestimmt. Zudem erfolgt eine Urindiagnostik auf Protein, Erythrozyten, Leukozyten und Katecholamine [20]. Die Messung der Katecholaminmetabolite im Urin ist in der Differentialdiagnostik zum Neuroblastom bedeutsam, da bei diesem Tumor in über 90 % eine Erhöhung auftritt [23,52].

Die Sonografie ist aufgrund ihrer breiten Verfügbarkeit und des geringen Aufwands für die initiale Untersuchung einer renalen Neoplasie bevorzugt [43,48]. Die Größe, Position des Tumors und die räumliche Beziehung zu anatomischen Strukturen werden bei der Untersuchung erfasst. Ein typischer Befund ist das sog. „claw sign“, welches sich durch eine Raumforderung kennzeichnet, die krallenartig von gesundem Nierenparenchym umgeben wird [43,46]. Dies ist hinweisend darauf, dass das Tumorwachstum von der Niere ausgeht und verdrängend auf das nicht betroffene Nierengewebe einwirkt. Außerdem sollte eine genaue Untersuchung auf vergrößerte abdominelle Lymphknoten, der Leber und der kontralateralen Niere erfolgen, um eine mögliche Metastasierung oder bilaterale Erkrankung frühzeitig zu erkennen. Mittels Dopplersonografie können zudem evtl. vorhandene Tumorthromben erkannt werden, welche die Nierenvene und die Vena cava inferior betreffen können. Kalzifizierungen können in der Sonografie, im Gegensatz zur Magnetresonanztomografie (MRT), ebenfalls dargestellt werden, was in der Differentialdiagnostik zum Neuroblastom eine Rolle spielt [43].

Für die Differentialdiagnostik und das radiologische Staging wird eine Schnittbildgebung des Abdomens mittels MRT ohne und mit Kontrastmittelgabe durchgeführt [14]. Die MRT hat gegenüber der Computertomografie (CT) den Vorteil eines höheren Weichteilkontrastes und verursacht keine

Belastung durch ionisierende Strahlung [48]. Nur bei Kontraindikationen gegen MRT sollte eine CT des Abdomens mit Kontrastmittel durchgeführt werden [14]. In der MRT wird wie auch in der Sonografie die Lokalisation und die Ausdehnung des Tumors erfasst. Die Unterscheidung von extra- oder intrarenalen Tumoren anhand der MRT ist differentialdiagnostisch, insbesondere zum extrarenalen Neuroblastom, ebenfalls bedeutsam [43]. Da die präoperative Chemotherapie des Neuroblastoms in der Regel ohne vorherige Biopsie des Tumors durchgeführt wird, kommt der bildgebenden Diagnostik mittels MRT eine besondere Bedeutung zu. Die MRT-Bilder werden zusätzlich zur Beurteilung der lokalen Radiologie des behandelnden Zentrums ebenfalls in der Referenzradiologie evaluiert, um das Risiko einer nicht indizierten Chemotherapie aufgrund einer Fehldiagnose zu minimieren [43].

Die Biopsie von Neuroblastomen ist durch das variable Verteilungsmuster unterschiedlicher Zellreihen innerhalb des Tumors wenig aussagekräftig in Bezug auf die Einteilung der histologischen Subtypen [43]. Zudem birgt sie die Gefahr der Verteilung von Tumorzellen über den Einstichkanal. In der Altersklasse von sechs Monaten bis sieben Jahren wird keine Biopsie durchgeführt, sofern keine Hinweise auf das Vorliegen einer anderen Tumorentität als dem Neuroblastom vorliegen [23]. Dies können beispielsweise erhöhte Katecholaminmetabolite im Urin, typisch für das Neuroblastom, oder das Vorliegen von Knochen- oder Hirnmetastasen, typisch für Rhabdoidtumoren sein, wodurch eine prätherapeutische Biopsie gerechtfertigt werden kann. Bei Kindern im Alter von über zehn Jahren, sowie von sieben bis zehn Jahren und einem Tumolvolumen unter 200 ml wird hingegen eine Tumorbioptie empfohlen. Der Grund dafür ist, dass mit zunehmendem Alter die Inzidenz des Neuroblastoms abnimmt, wohingegen die des Nierenzellkarzinoms zunimmt. In dieser Altersgruppe wird dadurch das Risiko einer nicht indizierten Chemotherapie bei Kindern mit Nierenzellkarzinom reduziert und gleichzeitig können Kinder mit Neuroblastom eine adäquate neoadjuvante Chemotherapie erhalten. [23]

Die Ausbreitungsdiagnostik wird durch eine Röntgenthorax- und eine CT-Untersuchung des Thorax ergänzt, die dem Ausschluss oder Nachweis einer pulmonalen Metastasierung dient [14,62]. Je nach individueller Situation kann bei Vorliegen eines Tumorthrombus in der Vena cava oder einer geplanten Therapie mit Doxorubicin eine Echokardiografie erforderlich sein. Bei fokal neurologischen Symptomen sollte eine MRT des Kopfes durchgeführt werden. [14]

An die Primärdiagnostik schließt sich eine präoperative Chemotherapie an, auf die in 2.1.4 näher eingegangen wird. Im Anschluss an die präoperative Chemotherapie erfolgt eine erneute Sonografie des Abdomens inklusive Dopplersonografie, eine MRT-Untersuchung des Abdomens und eine Röntgenthorax-Untersuchung [14]. Anhand dieser Untersuchungen kann das Ansprechen auf die Chemotherapie beurteilt werden und die Planung der darauffolgenden Operation erfolgen. Falls in der postoperativen Behandlung eine Strahlentherapie erforderlich ist, dienen diese präoperativen MRT-Aufnahmen zusätzlich der Planung des Strahlenfeldes.

An die Operation schließt sich die pathologische Untersuchung des Tumorpräparates an, die in 2.1.3 näher erläutert wird.

2.1.3 Histologische Klassifikation

Die histologische Klassifikation des Wilmstumors ist für den Behandlungsverlauf entscheidend und bedarf neben der Beurteilung durch das lokale Behandlungszentrum der zusätzlichen Beurteilung durch die Referenzpathologie. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein lokales Institut für Pathologie einen Wilmstumor zur Beurteilung erhält, ist durch die niedrige Inzidenz der Erkrankung gering. Bei ca. 1800 Patholog*innen in Deutschland (Stand: 2022) [5] und ca. 100 Fällen von Nephroblastomen pro Jahr [36,49] würden Patholog*innen bei zufälliger Verteilung durchschnittlich nur zwei bis drei Fälle in ihrer gesamten beruflichen Karriere sehen. Da die Wahl der adäquaten Therapie in hohem Maße von einer korrekten histologischen Diagnose abhängig ist, ist die Expertise der Referenzpathologie von entscheidender Bedeutung.

In der Pathologie werden die Tumoren nach der operativen Entfernung untersucht und das lokale Stadium, der histologische Subtyp und die Risikogruppe bestimmt. Die Stadieneinteilung nach *SIOP 2001* ist in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1

SIOP 2001 Stadieneinteilung für Nierentumoren bei Kindern, *eigene Übersetzung nach* [59]

Stadium	Kriterien
I	<ul style="list-style-type: none"> • Der Tumor ist auf die Niere begrenzt oder wölbt sich umgeben von einer fibrösen Pseudokapsel über die Kontur der Niere hinaus vor. Die Nierenkapsel oder die Pseudokapsel können vom Tumor infiltriert sein, sofern die Infiltration nicht die äußere Oberfläche der Kapsel erreicht. • Der Tumor kann sich in das Nierenbecken vorwölben und in den Ureter "eintauchen", ohne die Wände von Nierenbecken oder Ureter zu infiltrieren. • Die Gefäße oder das Bindegewebe des Nierensinus sind nicht infiltriert. • Intrarenale Gefäße können infiltriert sein. <p>Hinweis: Feinnadelaspiration oder eine perkutane Biopsie ("Tru-cut") führt nicht zur Einstufung in ein höheres Stadium. Die Nadeldicke soll erfasst werden. Das Vorhandensein von nekrotischem Tumorgewebe oder Chemotherapie-induzierten Veränderungen im Nierensinus und/oder im perirenal Fettgewebe soll kein Grund für die Einstufung in ein höheres Stadium sein, sofern dieses vollständig exzidiert ist und nicht die Resektionsränder erreicht.</p>
II	<ul style="list-style-type: none"> • Der vitale Tumor penetriert die Nierenkapsel oder fibröse Pseudokapsel bis in das perirenale Fettgewebe, ist jedoch vollständig reseziert (Resektionsränder "frei"). • Der vitale Tumor infiltriert das Bindegewebe des Nierensinus. • Der vitale Tumor infiltriert Blut- und Lymphgefäße des Nierensinus oder im perirenal Gewebe, wurde aber vollständig reseziert. • Der vitale Tumor infiltriert die Wand des Nierenbecken oder des Ureter. • Der vitale Tumor infiltriert benachbarte Organe oder die Vena cava, wurde aber vollständig reseziert.
III	<ul style="list-style-type: none"> • Der vitale oder nicht-vitale Tumor dehnt sich über die Resektionsgrenzen hinaus aus. • Abdominelle Lymphknoten sind involviert. • Tumorruptur prä- oder intraoperativ (unabhängig von weiteren Kriterien der Stadieneinteilung) • Der Tumor penetriert die Oberfläche des Peritoneums. • Tumorbestandteile befinden sich auf der Oberfläche des Peritoneums. • Tumorthromben wurden am Absetzungsrand von Gefäßen oder dem Ureter zerschnitten oder stückweise entfernt. • Der Tumor wurde vor der präoperativen Chemotherapie oder der Operation offen chirurgisch biopsiert. <p>Hinweis: Das Vorhandensein von nekrotischem Tumor oder Chemotherapie-induzierten Veränderungen in einem Lymphknoten oder am Resektionsrand wird als Nachweis von ehemaligem Tumor mit mikroskopischen Residuen gewertet und führt zur daher zur Einstufung in Stadium III (aufgrund der Möglichkeit von verbleibendem vitalem Tumor in angrenzenden Lymphknoten oder außerhalb der Resektionsgrenzen).</p>
IV	<ul style="list-style-type: none"> • Hämato gene Metastasen (Lunge, Leber, Knochen, Gehirn, etc.) oder Lymphknotenmetastasen außerhalb der abdomino-pelvinen Region.
V	<ul style="list-style-type: none"> • Bilaterale Nierentumoren bei Diagnose. Jede Seite sollte nach o.g. Kriterien zusätzlich klassifiziert werden.

Für das Studienprotokoll der aktuell laufenden Studie *SIOP UMBRELLA 2016*, Beginn in Deutschland 2021 [13], wurde die Stadieneinteilung aktualisiert [60]. Die vorliegende Arbeit enthält keine Daten von *SIOP UMBRELLA 2016*, weshalb diese Einteilung hier nicht aufgeführt wird.

Das Nephroblastom ist ein sehr heterogener Tumor, der sich histologisch aus mehreren Bestandteilen zusammensetzt. Dies sind vitale Blastem-, Epithel- und Stromazellen sowie die nicht vitalen, regressiven Tumoranteile. Die Einteilung des Nephroblastoms in Subtypen erfolgt anhand der prozentualen Anteile dieser Tumorkomponenten und dem Vorhandensein einer diffusen Anaplasie.

Die histologische Klassifikation der Subtypen ist in Tabelle 2 abgebildet. Tumoren, die > 66 % regressive Anteile haben, werden unabhängig von den anderen Bestandteilen als regressiver Subtyp (mittleres Risiko) klassifiziert [58,59]. Liegt der regressive Anteil < 66 %, so erfolgt die weitere Einteilung nach den vitalen Tumoranteilen Blastem, Epithel und Stroma. Wenn einer dieser Anteile > 66 % bzw. $> \frac{2}{3}$ des vitalen Tumorgewebes ausmacht, so wird der Tumor entsprechend dem blastemalen, epithelialen oder stromalen Subtyp respektive zugeordnet. Eine Ausnahme bilden hier Tumoren, die > 66 % Stroma oder Epithel haben und gleichzeitig mehr als 10 % Blastem. Diese werden dem Subtyp Mixed zugeordnet. Wenn keiner der Bestandteile mehr als $\frac{2}{3}$ des vitalen Gewebes ausmacht, wird der Tumor ebenfalls als Mixed klassifiziert. Tumoren, die eine diffuse Anaplasie aufweisen, werden unabhängig von den weiteren vitalen Anteilen als diffus anaplastischer Subtyp eingeordnet. [58,59]

Tabelle 2 Histologische Klassifikation der Subtypen des Nephroblastoms nach präoperativer Chemotherapie nach SIOP [60]
CiV: Chemotherapie-induzierte Veränderungen

Subtyp *	CiV [%]	Histologischer Anteil am vitalen Tumor [%]		
		Blastem	Epithel	Stroma
Komplett nekrotisch	100	0	0	0
Regressiv	> 66	0 – 100	0 – 100	0 – 100
Mixed	< 66	0 – 65	0 – 65	0 – 65
Mixed	< 66	11 – 65	0 – 89	0 – 89
Epithel	< 66	0 – 10	66 – 100	0 – 33
Stroma	< 66	0 – 10	0 – 33	66 – 100
Blastem	< 66	66 – 100	0 – 33	0 – 33

* Bei Vorhandensein von diffuser Anaplasie werden die Tumoren unabhängig von den weiteren Komponenten dem diffus anaplastischen Subtyp zugeordnet.

Abhängig von der genauen Tumorhistologie wird das Nephroblastom in mehrere Risikogruppen eingeteilt. Je nach histologischem Verteilungsmuster ergibt sich so eine unterschiedliche Prognose. Die Risikoklassifikation von pädiatrischen Nierentumoren nach SIOP ist in Tabelle 3 dargestellt. Der blastemale und der diffus anaplastische Subtyp des Nephroblastoms werden der Hochrisikogruppe zugeordnet [58].

Tabelle 3 SIOP (2001) Risikoklassifikation von Nierentumoren bei Kindern nach präoperativer Chemotherapie [58]
Nicht-Nephroblastom Nierentumoren sind kursiv kenntlich gemacht

Niedriges Risiko	<i>Mesoblastisches Nephrom</i> Zystisch partiell differenziertes Nephroblastom Komplett nekrotisches Nephroblastom
Mittleres Risiko	Nephroblastom – Epithelialer Typ Nephroblastom – Stromaler Typ Nephroblastom – Mixed Typ Nephroblastom – Regressiver Typ Nephroblastom – Fokale Anaplasie
Hohes Risiko	Nephroblastom – Blastemaler Typ Nephroblastom – Diffuse Anaplasie <i>Klarzellsarkom der Niere (CCSK)</i> <i>Rhabdoidtumor der Niere</i>

Die verschiedenen histologischen Subtypen des Nephroblastoms und die damit verbundenen Risikogruppen ergeben sich also nicht aus Unterschieden aller Zellen des Tumors, sondern durch die unterschiedlich hohen Anteile derselben histologischen Komponenten.

2.1.4 Therapie

Die Therapie des Nephroblastoms richtet sich nach dem Stadium, der histologischen Risikoklassifikation und dem Tumolvolumen. Elemente der Therapie sind die präoperative Chemotherapie, die operative Resektion des Tumors, die postoperative Chemotherapie und ggf. eine Strahlentherapie [14]. Die Übersicht in Abb. 1 stellt das Therapieschema nach der *SIOP 2001 / GPOH*-Studie dar. In 2.1.2 wurde bereits erläutert, dass in den meisten Fällen die präoperative Chemotherapie allein auf der bildgebend gestellten Diagnose, ohne vorherige histologische Sicherung, eingeleitet wird [6]. Die Intensität und Dauer dieser neoadjuvanten Chemotherapie richtet sich danach, ob es sich um eine unilaterale, bilaterale oder metastasierte Erkrankung handelt [6]. Wie Abb. 1 zu entnehmen ist, wird zunächst in Abhängigkeit des radiologisch diagnostizierten Stadiums I – III eine vierwöchige Chemotherapie mit Vincristin und Actinomycin D durchgeführt. Im metastasierten Stadium IV wird dies um Doxorubicin ergänzt und für insgesamt 6 Wochen durchgeführt. Bei bilateraler Erkrankung, Stadium V, erfolgt stets eine individuelle Therapie.

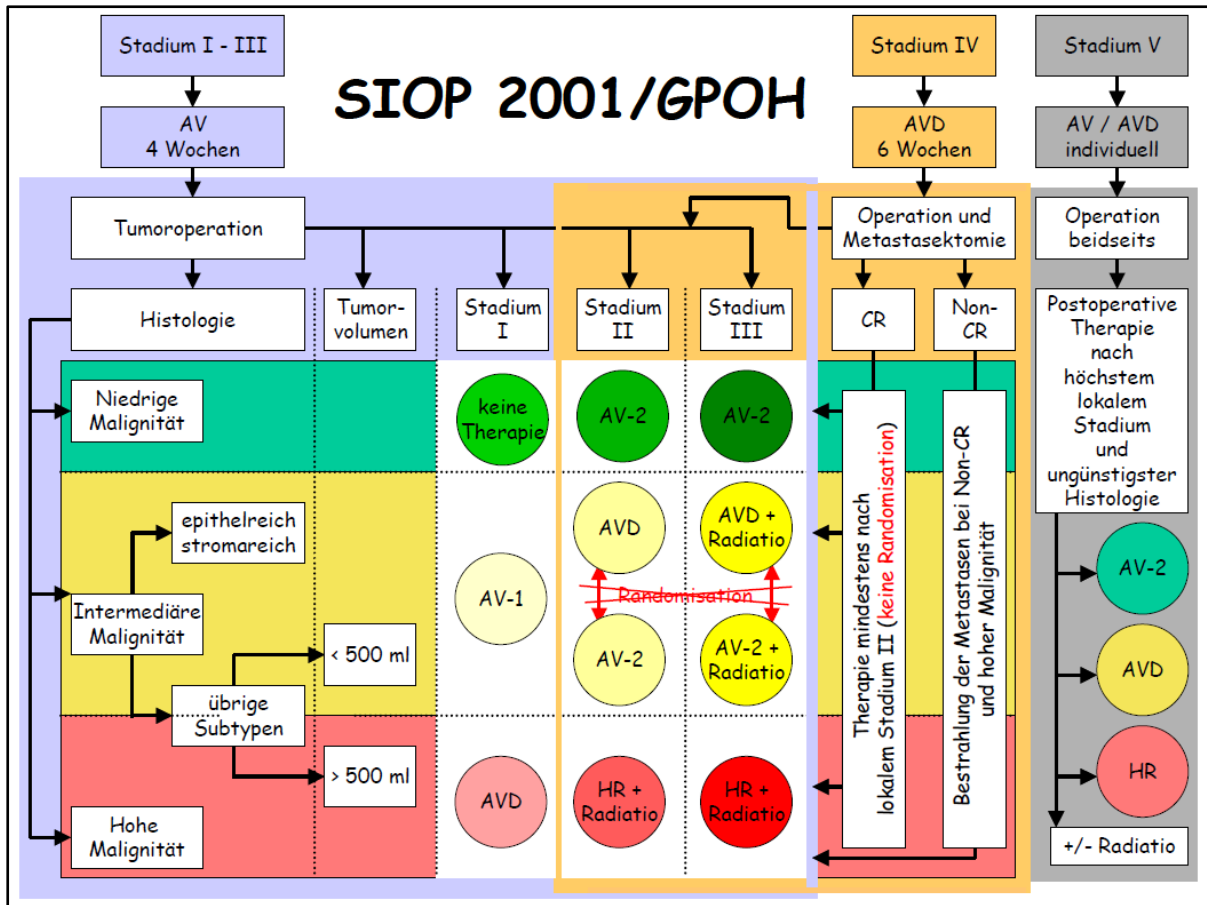


Abb. 1 Therapieschema SIOP 2001 / GPOH, Stand 2010

A: Actinomycin D, V: Vincristin, D: Doxorubicin, CR: komplette Remission, Non-CR: keine komplette Remission

Postoperative Therapieschemata:

AV-1: Vincristin und Actinomycin D über 4 Wochen

AV-2: Vincristin und Actinomycin D über 27 Wochen

AVD: Vincristin, Actinomycin D, Doxorubicin über 27 Wochen

HR (high risk): Carboplatin, Etoposid, Doxorubicin und Cyclophosphamid über 34 Wochen

Anmerkung: Die Randomisierung wurde im Dezember 2009 beendet [66]. Ab Mai 2011 wurden unilaterale Tumoren Stadium II und III und intermediärer Malignität mit AV-2 behandelt [66].

Grafik aus Studienprotokoll übernommen [20]

Nach der neoadjuvanten Chemotherapie erfolgt die operative Tumoresektion. Dabei kann je nach lokalem Befund eine Tumornephrektomie, eine Entfernung der gesamten tumortragenden Niere, oder eine nierenerhaltende Operation erfolgen. Bei bilateralem Tumorbefall sollte stets eine nierenerhaltende Operation angestrebt werden, um die Nierenfunktion zu erhalten [10]. Bei unilateralem Befall kann unter bestimmten Voraussetzungen eine nierenerhaltende Operation durchgeführt werden [64]. Bei

vorhandener Tumordinfiltration der Nierengefäße kann diese nicht durchgeführt werden [9]. In den meisten Fällen erfolgt eine Tumornephrektomie. In einer Analyse der Fälle von 2001 – 2012 innerhalb der *SIOP 2001* Studie wurde bei lediglich in 3 % der unilateralen Wilmstumoren eine nierenerhaltende Operation durchgeführt [64]. Metastasen werden, sofern vorhanden und chirurgisch erreichbar, ebenfalls operativ entfernt [20].

Postoperativ schließt sich nach erfolgter histologischer Stadieneinteilung und Subtypisierung eine adjuvante Chemotherapie an. Nur bei durch die Referenzpathologie bestätigtem Stadium I und niedriger Malignität erfolgt keine adjuvante Therapie [20]. Das Therapieprotokoll der adjuvanten Chemotherapie richtet sich nach der Histologie, dem Tumolvolumen und der Stadieneinteilung (Abb. 1). Bei Vorliegen einer Metastasierung bei Diagnosestellung, Stadium IV, wird bei unvollständiger Remission der Metastasen nach präoperativer Chemotherapie und Operation (Non-CR) eine intensivere adjuvante Chemotherapie als bei kompletter Remission (CR) durchgeführt. Außer bei Tumoren niedriger Malignität erfolgt in Stadium III und IV zusätzlich zur Chemotherapie eine Strahlentherapie.

2.2 Magnetresonanztomografie

Die Magnetresonanztomografie (MRT) ist ein bildgebendes Verfahren, das sich durch einen hohen Weichteilkontrast und eine scharfe Bildauflösung auszeichnet. Sie ist in der modernen medizinischen Diagnostik vieler Erkrankungen nicht mehr wegzudenken und ist so auch ein fester Bestandteil der Diagnostik renaler Neoplasien des Kindesalters.

2.2.1 Physikalische Grundlagen

Der Kernspin, die Eigenschaft von Protonen sich um die eigene Achse zu drehen, bietet die physikalische Grundlage für die Entstehung von MRT-Bildern [41]. Durch den Kernspin entsteht ein magnetisches Dipolmoment, das sich ohne äußere Einflüsse zufällig ausrichtet. Die Protonen des Wasserstoffs (H^+) können durch das externe, starke Magnetfeld des Magnetresonanztomografen beeinflusst werden, sodass sich ihre magnetischen Dipole entweder parallel oder antiparallel dazu anordnen (s. Abb. 2). Die magnetischen Vektoren der Protonen richten sich im Magnetfeld häufiger parallel als antiparallel zu dessen Achse z aus. Dadurch entsteht aus der Summe der vielen winzigen Vektoren ein Gesamtvektor, die longitudinale Magnetisierung (M_z). Der Spin der Protonen verhält sich dabei ähnlich wie ein torkelnder Kreisel um die Längsachse (z-Achse) des externen Magnetfeldes, was als Präzession bezeichnet wird. [41]

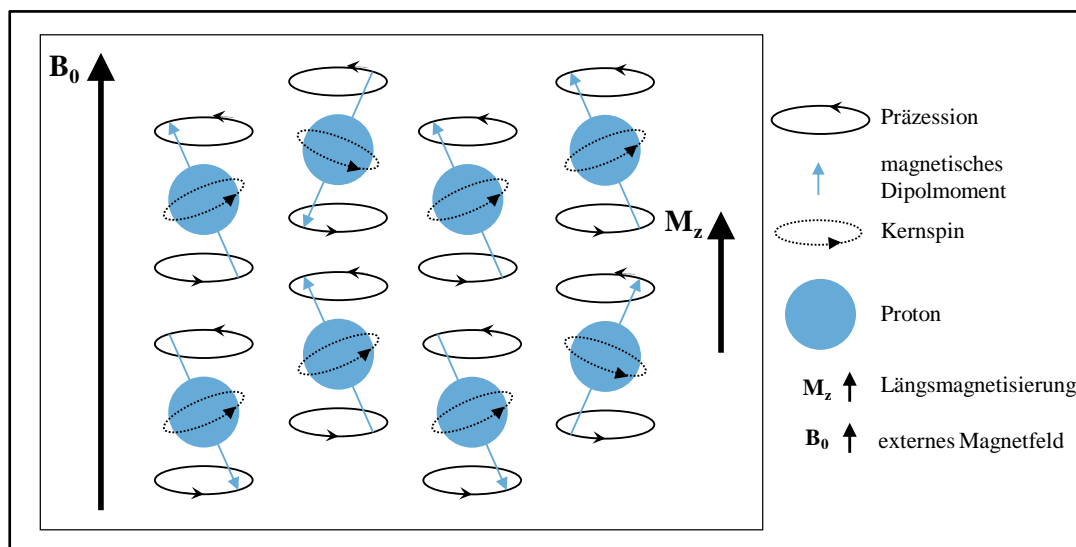


Abb. 2 Präzession von Protonen innerhalb eines Magnetfeldes
eigene Abbildung, modifiziert in Anlehnung an [63]

Die Frequenz, mit der die Protonen präzedieren, wird als Larmorfrequenz (ω_0) bezeichnet und ist abhängig von der Stärke des Magnetfeldes B_0 und der stoffspezifischen Konstanten γ (Formel 1) [41].

Formel 1 Larmorfrequenz [41]

$$\omega_0 = \gamma \times B_0$$

Durch Anwendung eines Hochfrequenzimpulses (HF-Impuls) in der Larmorfrequenz können die Protonen in einen angeregten Zustand versetzt werden. Dies wird in Abb. 3 dargestellt. Ein 90° -HF-Impuls lenkt dabei die longitudinale Magnetisierung aus, sodass der Vektor M_z um 90° kippt. Der so veränderte Vektor befindet sich in der xy -Ebene und wird als Quermagnetisierung M_{xy} bezeichnet, welche als Signal messbar ist. Die Präzessionsbewegungen der Protonen werden durch den Impuls synchronisiert und befinden sich in der gleichen Phasenlage. Aus diesem angeregten Zustand kehren die Protonen durch die Relaxation in ihren Grundzustand innerhalb des Magnetfeldes zurück. Dabei bezeichnet T_1 eine gewebespezifische Zeitkonstante, die die Dauer der Wiederherstellung der longitudinalen Magnetisierung M_z angibt. Bei der longitudinalen Relaxation wird Energie an die Umgebung, bzw. das Gitter, abgegeben, weshalb sie auch als Spin-Gitter-Relaxation bezeichnet wird. T_2 gibt die gewebespezifische Zeit an, bis die Quermagnetisierung M_{xy} durch Desynchronisieren der Präzessionsbewegungen, die Spin-Spin-Relaxation, abgebaut ist. [41]

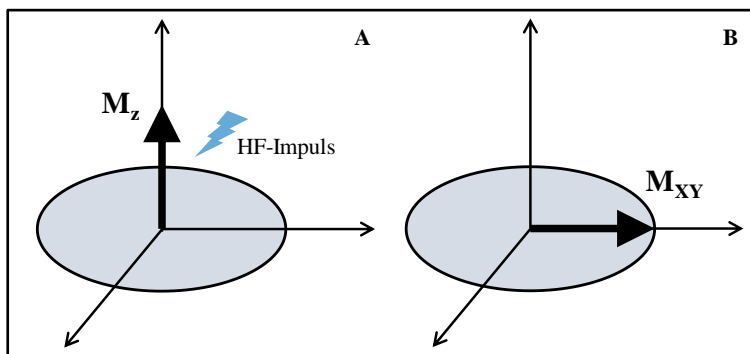


Abb. 3 Auslenkung der Längsmagnetisierung M_z durch einen 90° -HF-Impuls in der Larmorfrequenz
 A Längsmagnetisierung M_z (Senkrechte Achse stellt z-Achse dar)
 B Quermagnetisierung M_{xy} (Senkrechte Achse stellt z-Achse dar)
 eigene Abbildung in Anlehnung an [63]

In einer MRT-Untersuchung werden die Protonen im Körper durch mehrere HF-Pulse angeregt und das emittierte Signal gemessen. In diesen Puls-Sequenzen können die Zeitabstände zwischen zwei HF-Impulsen, die Repetitionszeit (TR), und zwischen HF-Impuls und Signalmessung, die Echozeit (TE), variiert werden [63]. Die gewebespezifischen Unterschiede der Relaxation und damit von T_1 und T_2 , sowie die unterschiedliche Dichte von Protonen in verschiedenen Geweben wirken sich auf deren Signalintensität aus. Durch diese Unterschiede entstehen Kontraste im MRT-Bild. In der Einstellung von TR und TE können die gewebespezifischen Unterschiede von T_1 oder T_2 betont werden. Man spricht von T_1 - oder T_2 -gewichteten Sequenzen (T_1w oder T_2w). Mit Hilfe von Gradienten innerhalb des Magnetfeldes, Frequenz- und Phasenkodierung wird das MR-Signal ortskodiert und aus den gemessenen Signalen mittels Fouriertransformation das MRT-Bild von einem Computer berechnet [63]. Abb. 4 ist ein MRT-Bild des Abdomens in transversalebene in T_1w - und in T_2w -Sequenz dargestellt.

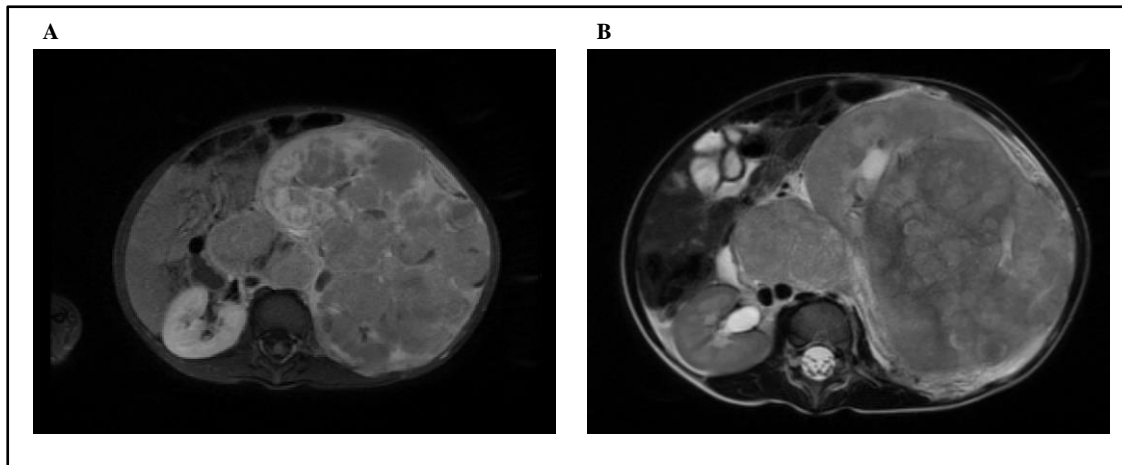


Abb. 4 MRT-Abdomen eines Kindes mit Nephroblastom, transversale Ebene
 A T1w-Sequenz
 B T2w Sequenz
MRT-Bilder aus SIOP 2001 / GOPH-Studie

Die intravenöse Anwendung von Gadolinium-haltigem Kontrastmittel kann zur besseren Detektion und Charakterisierung von Läsionen verwendet werden [42]. Die Gadolinium-Ionen sind paramagnetisch und reduzieren sowohl T1 als auch T2. Dies führt in einer T1w-Sequenz in Geweben, die Kontrastmittel anreichern, zu einer höheren Signalintensität. [42]

2.2.2 Diffusionsgewichtete MRT und ADC-Maps

Diffusion-weighted Imaging (DWI) ist eine Methode der MRT-Bildgebung, bei der die Diffusionseigenschaften von Geweben visuell dargestellt werden. Diffusion bezeichnet die zufälligen Bewegungen von Wassermolekülen [3]. In verschiedenen Geweben wird die Diffusion durch Zellmembranen und Makromoleküle eingeschränkt [24]. Die Diffusionsunterschiede von Wassermolekülen zwischen verschiedenen Geweben bilden die Grundlage für den Kontrast der DWI-Bilder [3]. Gewebe, die eine hohe Zelldichte aufweisen und damit viele Zellmembranen als Diffusionsbarriere haben, weisen im DWI ein starkes Signal auf (s. Abb. 5). Im resultierenden Bild kommen sie hyperintens, also hell zur Darstellung. Bei Geweben mit einer geringen Zelldichte und mehr Diffusion wird das Signal durch die Bewegungen der Wassermoleküle abgeschwächt und sie erscheinen hypointens, also dunkel im DWI. Die unterschiedlichen Eigenschaften verschiedener Gewebe beeinflussen die Diffusion und damit die Signalintensität im DWI. [3]

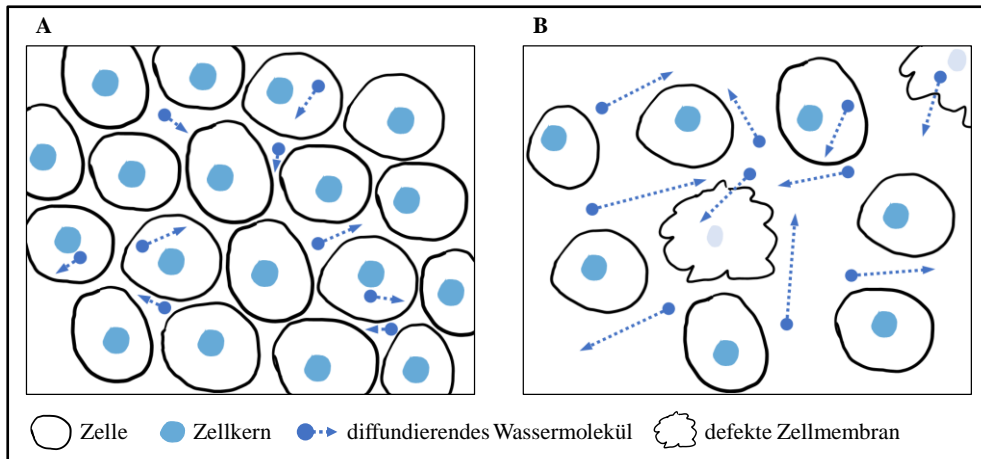


Abb. 5 Diffusion von Wassermolekülen bei unterschiedlicher Zelldichte
 A hohe Zelldichte und eingeschränkte Diffusion
 B geringe Zelldichte und freiere Diffusion
 eigene Abbildung in Anlehnung an [24]

Die Diffusionsgewichtung der DWI-Sequenz entsteht durch Anwendung von Diffusionsgradienten in einer T2w-Sequenz [3]. Ihr Ausmaß kann durch Erhöhung des b-Wertes, welcher die Einheit s/mm^2 hat, verstärkt werden. Der b-Wert wird durch die Amplitude und die Dauer der Anwendung der Diffusionsgradienten sowie ihrem Abstand zueinander bestimmt [3,24]. Bei höheren b-Werten verlieren die sich bewegenden Wassermoleküle zunehmend ihr Signal, sodass nur in Bereichen mit einer Diffusionsrestriktion ein starkes Signal erhalten bleibt. Eine Ausnahme bilden Bereiche, die eine sehr lange T2-Relaxationszeit haben und ebenfalls ein starkes Signal beibehalten, ohne dass eine Diffusionsrestriktion vorliegt. Dieses Phänomen wird als T2-shine-through bezeichnet. [3]

Aus mehreren DWI-Aufnahmen mit unterschiedlichen b-Werten können parametrische ADC-Maps berechnet werden [3]. Die Abkürzung ADC steht für den Apparent-Diffusion-Coefficient, welcher in der Einheit mm^2/s angegeben wird. Für die Berechnung von ADC-Maps sind mindestens zwei verschiedene b-Werte erforderlich [3]. Der ADC entspricht dem Gefälle einer Geraden, welche in einem Diagramm aus b-Wert gegen den Logarithmus der gemessenen Signalintensität aufgetragen wird [3]. Gewebe mit einer Diffusionsrestriktion weisen niedrige ADC-Werte auf und erscheinen dunkel in der ADC-Map. Gewebe, in denen die Diffusion wenig eingeschränkt ist, weisen hohe ADC-Werte auf und erscheinen hell in der ADC-Map. Gewebe, die durch T2-shine-through im DWI hyperintens zur Darstellung kommen, erscheinen in der ADC-Map ebenfalls hell und können so von einer tatsächlichen Diffusionsrestriktion (dunkel in der ADC-Map) unterschieden werden. Der ADC-Wert von Tumoren korreliert negativ mit der Zelldichte [4]. In Abb. 6 sind eine DWI-Sequenz und eine ADC-Map dargestellt.

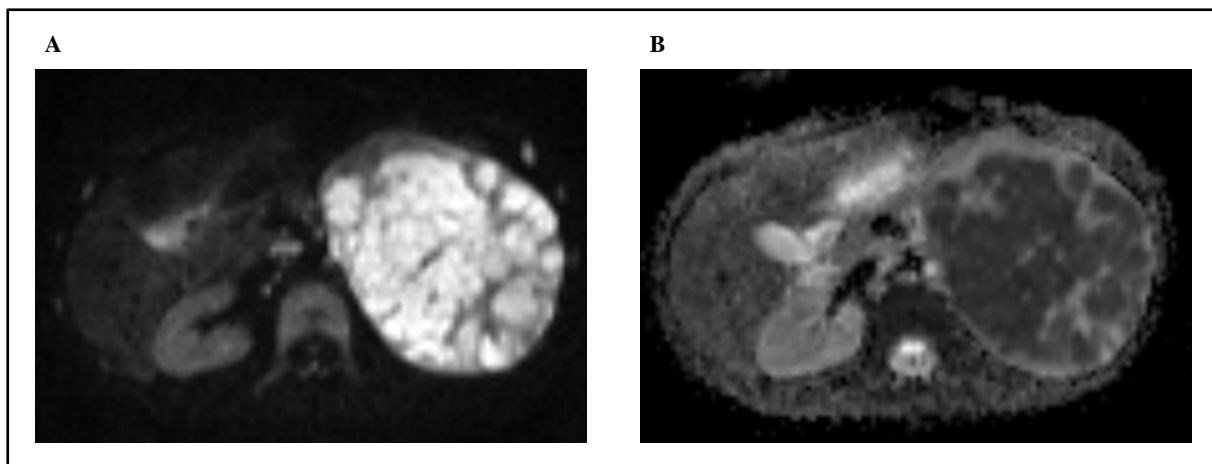


Abb. 6 Diffusion-weighted Imaging (DWI) Abdomen eines Kindes mit Nephroblastom, transversale Ebene
 A DWI-Sequenz mit b-Wert: 800
 B ADC-Map (b-Werte 50, 400, 800)
MRT-Bilder aus SIOP 2001 / GOPH-Studie

2.2.3 MRT in der Diagnostik von Nierentumoren bei Kindern

Für die Diagnose von Nierentumoren im Kindesalter kommt der MRT eine entscheidende Bedeutung zu. Der Umstand, dass in den meisten Fällen ohne histologische Diagnosesicherung eine Therapie eingeleitet wird, kann bei einer Fehldiagnose der MRT-Diagnostik zu einer inadäquaten Behandlung führen. Aus diesem Grund werden die MRT-Bilder des Abdomens und die CT-Aufnahmen des Thorax bei Diagnosestellung im Rahmen der SIOP-Studien referenzradiologisch begutachtet [21,43]. Die Beurteilung der Referenzradiologie zeigte in einer retrospektiven Analyse eine 6 – 18 % höhere Sensitivität für die Erkennung eines Nephroblastoms im Vergleich zur jeweiligen Radiologie des lokalen Behandlungszentrums [33]. Aufgrund einer bildgebend fälschlicherweise als maligner Nierentumor eingestuft, gutartigen Läsion eine Chemotherapie zu erhalten ist jedoch unwahrscheinlich [43]. Das Risiko dafür beträgt ca. 1% [43].

Die MRT dient in der Diagnostik von Nierentumoren bei Kindern der Differentialdiagnostik und der prätherapeutischen Stadieneinteilung [43]. Beim Nephroblastom ist die T2w-Sequenz für die Abgrenzung des Tumors vom nicht betroffenen Nierengewebe und der Umgebung geeignet. Die T1w-Sequenz mit Kontrastmittel ist für die Differenzierung zwischen Tumor und gesundem Nierengewebe ebenfalls hilfreich. Die Diffusionsbildgebung ist ein für viele Tumorerkrankungen etabliertes Verfahren, das auch bei pädiatrischen Nierentumoren zur Anwendung kommt [43]. Sie ermöglicht sowohl die qualitative als auch die quantitative Beurteilung des Gewebes [62]. Das DWI kann bei der Detektion von tumorverdächtigen Läsionen und nephrogenen Resten hilfreich sein [43]. Auch in der Verlaufsbeurteilung von nephrogenen Resten kommen DWI und ADC-Maps zur Anwendung [43].

2.3 Fragestellung

In dieser Dissertation soll die Frage untersucht werden, welchen Beitrag die Analyse von ADC-Maps zur Klassifikation von Nierentumoren bei Kindern leisten kann. Dafür soll im Einzelnen untersucht werden, ob sich anhand von Parametern der ADC-Map einzelne histologische Komponenten des Nephroblastoms erkennen lassen. Ferner soll untersucht werden, ob Peaks im Histogramm der ADC-Map mit den histologischen Tumorbestandteilen des Nephroblastoms korrelieren. Diese Fragestellung wird für zwei Zeitpunkte der Bildgebung beantwortet, dem Zeitpunkt der Diagnosestellung und dem Zeitpunkt nach präoperativer Chemotherapie, kurz vor der Operation.

Für die Analyse der Peaks wurde innerhalb dieser Arbeit eine Methode entwickelt, anhand derer mit Hilfe von standardisierten Histogrammen relevante Peaks reproduzierbar detektiert werden können.

Folgende Teilaspekte der Fragestellung werden in der vorliegenden Dissertation betrachtet:

- Können durch Analyse von Histogrammen der ADC-Map präoperativ Vorhersagen über die vorliegende Histologie des Nephroblastoms gemacht werden?
- Lassen sich einzelne histologische Komponenten anhand von Peaks im Histogramm der ADC-Map voneinander abgrenzen?
- Können Nephroblastome mit einem hohen Anteil an vitalem Blastem, Epithel oder Stroma jeweils anhand des Histogramms der ADC-Map von anderen Nephroblastomen unterschieden werden?
- Beeinflussen die histologischen Anteile von Stroma, Epithel, Blastem und regressiven Bestandteilen den höchsten Peak im Histogramm der ADC-Map auf unterschiedliche Weise?
- Korreliert ein hoher Anteil an regressiven Tumoranteilen mit den Parametern der ADC-Map?
- Korreliert eine hohe Volumenveränderung der Tumoren zwischen beiden Aufnahmezeitpunkten mit einer Veränderung der ADC-Werte?

3 Material und Methodik

3.1 Nephroblastom-Studiendatenbank

Die dieser Dissertation zu Grunde liegenden Daten wurden retrospektiv aus einer Datenbank mit Patient*innen der SIOP 2001 / GPOH-Studie erhoben. Dabei handelte es sich um eine multizentrische, prospektive und randomisierte Studie mit dem Ziel, die Therapie von Patient*innen mit Nephroblastom zu optimieren [20,66]. In die SIOP 2001 / GPOH-Studie wurden alle pädiatrischen Patient*innen eingeschlossen, die einen Nierentumor hatten und die die weiteren Einschlusskriterien erfüllten. Das Alter der Patient*innen betrug höchstens 16 Jahre. Die Aufnahme in die Studie erfolgte nur nach schriftlicher Zustimmung der Erziehungsberechtigten und/oder Patient*in sowie der Zustimmung der Ethikkommission des jeweiligen Behandlungszentrums. Kliniken aus Deutschland, Schweiz und Österreich nahmen an der Studie teil [66]. Die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes hatte die Studie zuvor positiv beschieden. Für die Verwendung der Daten liegen Ethikvoten mit den Kennnummern 136/01 (vom 20.09.2002, 16.09.2010 und 31.03.2011) und 248/13 (vom 13.01.2014 und 01.07.2015) vor. Im Jahr 2009 endete die Randomisierung und die Studie wurde ab 2011 als Register bis 2022 weitergeführt [66].

Die Nephroblastom-Studienzentrale ist an die Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie am Universitätsklinikum des Saarlandes angegliedert [67]. Die an der SIOP-Studie teilnehmenden kideronkologischen Zentren standen bei der Behandlung von Patient*innen mit Nephroblastom in engem Kontakt mit der Studienzentrale und übermittelten die für die Studie erforderlichen Daten. Die übermittelten Informationen wurden pseudonymisiert und mit einer fünfstelligen Identifikationsnummer codiert abgespeichert. Diese Informationen beinhalteten klinische Angaben der Patient*innen, Untersuchungsbefunde, Therapie- und Behandlungsverlauf. Daten der bildgebenden Untersuchungen, wie Sonographie und MRT, wurden im DICOM-Format (DICOM: digital imaging and communications in medicine) gespeichert. Berichte der histopathologischen Untersuchung wurden ebenfalls strukturiert erfasst.

3.2 Erhebung der Stichprobe

In der Nephroblastom-Studiendatenbank (Stand: September 2020) standen insgesamt 1383 Fälle für den möglichen Einschluss in die Studie der vorliegenden Dissertation zur Verfügung. Die Stichprobe wurde retrospektiv erhoben. Für den Einschluss der Fälle in diese Studie wurden folgende Kriterien festgelegt:

- Teilnahme an der *SIOP 2001 / GPOH*-Studie
- MRT-Aufnahmen des Abdomens in transversaler Ebene mit den Modalitäten T2w und ADC-Map zum Zeitpunkt der Diagnose vorhanden
- MRT-Aufnahmen des Abdomens in transversaler Ebene mit den Modalitäten T2w und ADC-Map zum Zeitpunkt nach präoperativer Chemotherapie und vor der Operation vorhanden

- Gewicht und größter Durchmesser des Tumor-Präparates postoperativ bestimmt

Folgende Daten waren nicht für den Einschluss erforderlich, wurden jedoch ebenfalls, sofern verfügbar, verwendet:

- MRT-Aufnahmen des Abdomens in den Sequenzen T1w und T1C (T1w mit Kontrastmittel) in transversaler Ebene sowie T2w in koronarer Ebene jeweils zum Zeitpunkt der Diagnose
- MRT-Aufnahmen des Abdomens in den Sequenzen T1w und T1C in transversaler Ebene sowie T2w in koronarer Ebene jeweils zum Zeitpunkt nach präoperativer Chemotherapie und vor der Operation

Für die Suche der Daten wurden eine SQL-Abfrage (SQL: Structured Query Language) durchgeführt und die vorhandenen Fälle in der Datenbank auf Vollständigkeit der o.g. Kriterien überprüft. Die Suche ergab eine Stichprobe von 54 Patienten*innen, die die erforderlichen Kriterien erfüllten. Die DICOM-Bilder wurden im Anschluss an den Suchlauf einzeln auf Vollständigkeit überprüft. Ausgeschlossen wurden sieben Fälle, bei denen die T2w-Sequenz in zwei getrennten Dateien vorlag und der Tumor somit nicht vollständig in einer Datei abgebildet war. Ein Fall wurde ausgeschlossen, weil die vorliegende ADC-Map den Kopf des Patienten abbildete. DWI-Aufnahmen und die ADC-Map des Abdomens und des Tumors fehlten in diesem Fall. Drei Fälle wurden ausgeschlossen, da das für die weitere Verarbeitung erforderliche Konvertieren der Dateien nicht möglich war. Es verblieben 43 Fälle, die in dieser Studie untersucht wurden. Eine Übersicht der ein- und ausgeschlossenen Fälle ist in Abb. 7 dargestellt.

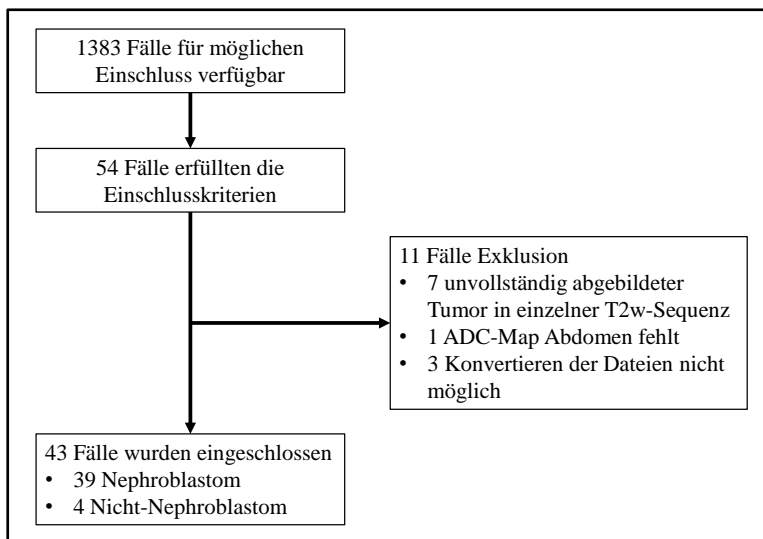


Abb. 7 Übersicht: Erhebung der Stichprobe, *eigene Abbildung*

In 39 Fällen lag die Diagnose Nephroblastom vor. Bei vier Patient*innen lagen Nierentumoren vor, die eine andere Histologie als das Nephroblastom hatten. Diese Fälle wurden getrennt von der statistischen Auswertung der Fälle mit Nephroblastom ausgewertet. Hierbei handelte es sich konkret um die Diagnosen Nierenzellkarzinom (n = 1), Rhabdoidtumor (n = 1), Nephroblastomatose (n = 1) und

mesoblastisches Nephrom (n = 1). Eine Übersicht über die Subtypen der Tumoren der in dieser Dissertation untersuchten Stichprobe ist in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4 Histologische Subtypen der untersuchten Stichprobe
Nicht-Nephroblastom Nierentumoren sind grau markiert.

Histologischer Subtyp	Häufigkeit	Prozent
Blastem	4	9,3
Epithel	3	7
Stroma	5	11,6
Regressiv	14	32,6
Regressiv mit fokaler Anaplasie	2	4,7
Mixed	6	14
Diffuse Anaplasie	5	11,6
Nierenzellkarzinom	1	2,3
Rhabdoidtumor	1	2,3
Nephroblastomatose	1	2,3
Mesoblastisches Nephrom	1	2,3
Gesamt	43	100

3.3 Verwendete Daten

Die MRT-Bildgebung des Abdomens und die histologischen Untersuchungsergebnisse der Referenzpathologie bieten die Grundlage für diese Studie. Alle verwendeten Daten lagen in pseudonymisierter Form vor.

3.3.1 MRT-Bildgebung

Für diese Studie wurden MRT-Bilder der Modalitäten T2w, T1w, T1C und ADC-Map jeweils in transversaler Ebene verwendet. Sofern eine T2w-Sequenz in koronarer Ebene in der Datenbank vorhanden war, wurde diese zur Orientierung ergänzend verwendet. In der vorliegenden Arbeit wurden die Aufnahmen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, im Folgenden Zeitpunkt 1, und die Aufnahmen zum Zeitpunkt nach neoadjuvanter Chemotherapie und vor der Operation, im Folgenden Zeitpunkt 2, betrachtet.

Die MRT-Bilder (Zeitpunkt 1: n = 43, Zeitpunkt 2: n = 43) wurden mit Geräten der Firma Siemens (n = 82) oder Philips (n = 4) bei einer Feldstärke von 1,5 T (n = 72) (T: Tesla) oder 3 T (n = 14) aufgenommen. In die Auswertung wurden die T2w-Sequenz und die ADC-Maps einbezogen. In Tabelle 5 sind die technischen Daten der entsprechenden MRT-Sequenzen dargestellt.

Tabelle 5 MRT-Aufnahmen, technische Daten
TR: Repetitionszeit, TE: Echozeit, PxSp.: Pixel Spacing, SpbtSl. Spacing between Slices, STh.: Slice Thickness

	TR [ms]	TE [ms]	PxSp. [mm]	SpbtSl. [mm]	STh. [mm]
T2w	1000 – 14839	55 – 170	0,29/0,29 – 1,63/1,63	3,3 – 8,13	3 – 6,5
DWI	928 – 16500	51 – 88	0,89/0,89 – 2,6/2,6	2,2 – 7,8	2,1 – 6

Die für die Berechnung der ADC-Maps verwendeten b-Werte waren nicht einheitlich. In Tabelle 6 sind die b-Werte der ADC-Maps der erhobenen Stichprobe angegeben.

Tabelle 6 B-Werte der ADC-Maps vom Zeitpunkt der Diagnose (n = 43) und nach präoperativer Chemotherapie (n = 43)
n: Anzahl, n.a.: nicht angegeben

b-Werte [s/mm ²]	n
50 & 400 & 800	30
50 & 500	10
0 & 1000	1
50 & 400 & 1000	4
50 & 300 & 600	1
50 & 800	2
50 & 150 & 500	2
50 & 500 & 1000	2
50 & 400 & 700	1
50 & 500 & 800	1
n.a.	32
Σ	86

In einer Teilauswertung wurden T1C-Sequenzen von zwei Fällen ausgewertet (TR: 176 – 564, TE: 4,76 – 8,4, P_{xSp.}: 0,59/0,59 – 0,64/0,64, SpbSl.: 4,8 – 5,5, SlTh.: 4 – 5).

Die entsprechenden DICOM-Dateien der 43 Patient*innen wurden aus der Datenbank extrahiert und in einen separaten Ordner zur Bearbeitung auf einer Festplatte in der Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie kopiert.

3.3.2 Daten der histopathologischen Untersuchung

Die Parameter der histopathologischen Untersuchung sind in Tabelle 7 dargestellt. Diese wurden im Anschluss an die operative Entfernung des Tumors erhoben. Die hier angegebenen Daten beziehen sich auf die Angaben der Referenzpathologie.

Tabelle 7

Daten der referenzpathologischen Untersuchung der untersuchten Stichprobe
Nicht-Nephroblastom Nierentumoren sind dunkelgrau markiert. Fehlende Werte sind hellgrau markiert.

Fall Nr.	Subtyp	Regressivanteil makroskopische Untersuchung [%]	Regressivanteil mikroskopische Untersuchung [%]	Blastemanteil am vitalen Gewebe [%]	Epithelanteil am Vitalen Gewebe [%]	Stromaanteil am vitalen Gewebe [%]
1	Regressiv	80	80	0	20	80
2	Stroma	5	5	3	7	90
3	Epithel	30	30	10	90	0
4	Stroma	20	20	3	17	80
5	Mixed	60	60	55	40	5
6	Regressiv	98	98	0	100	0
7	Nephroblastomatose	-	-	-	-	-
8	Stroma	55	55	1	29	70
9	Regressiv	90	90	5	95	0
10	Blastem	5	5	70	5	25
11	Mixed	10	10	20	30	50
12	Epithel	5	5	2	70	28
13	Rhabdoidtumor	80	80	-	-	-
14	Epithel	5	5	0	100	0
15	Regressiv	70	70	0	90	10
16	Regressiv	90	75	5	77	18
17	Diffuse Anaplasie	30	30	80	10	10
18	Diffuse Anaplasie	40	50	0	2	98
19	Mixed	30	30	2	55	43
20	Regressiv	95	90	0	30	70
21	Regressiv	70	70	20	0	80
22	Regressiv	90	95	0	100	0
23	Regressiv	95	99	50	50	0
24	Regressiv	99	98	100	0	0
25	Diffuse Anaplasie	20	20	90	10	0
26	Stroma	45	40	0	30	70
27	Mixed	40	50	95	2	3
28	Mixed	30	30	33	33	33
29	Regressiv mit fokaler Anaplasie	97	90	90	10	0
30	Blastem	5	-	98	2	0
31	Mixed	10	10	0	40	60
32	Regressiv mit fokaler Anaplasie	98	-	0	40	60
33	Stroma	0	0	0	2	98
34	Regressiv	80	80	2	43	55
35	Diffuse Anaplasie	80	90	60	30	10
36	Blastem	40	40	80	18	2
37	Blastem	25	25	70	25	5
38	Nierenzellkarzinom	-	-	-	-	-
39	Regressiv	98	98	0	100	0
40	Mesoblastisches Nephrom	95	95	0	0	100
41	Regressiv	90	90	90	5	5
42	Regressiv	99	99	95	5	0
43	Diffuse Anaplasie	10	10	80	10	10

Die MRT-Aufnahmen zum Zeitpunkt 2 sind nach abgeschlossener präoperativer Chemotherapie und kurz vor der operativen Entfernung des Tumors angefertigt worden. Daher können die Angaben der histologischen Untersuchung mit der Bildgebung von Zeitpunkt 2 verglichen werden. Sie entsprechen der histologischen Zusammensetzung des Tumors zu diesem Zeitpunkt.

3.4 Arbeitsschritte der Datenverarbeitung

Die Arbeitsschritte für die Datenverarbeitung sind im Folgenden in Stichpunkten aufgeführt:

- Konvertierung der Bildserien von DICOM- in NRRD-Format (NRRD: nearly raw raster data) (3.5)
- Annotation der MRT-Bilder von Zeitpunkt 1 und 2 in der T2w-Sequenz (3.6)
- Registrierung der T2w-Sequenz auf die ADC-Map und Übertragen der Annotation (3.7)
- Annotation des KM-anreichernden (KM: Kontrastmittel) Tumoranteils bei zwei Tumoren (3.8)
- Erstellen standardisierter Histogramme der Tumorareale (3.9)
- Erstellen eines Algorithmus zur Detektion von Peaks im Histogramm (3.10)
- Berechnung weiterer Parameter aus den erhobenen Daten (3.11)

3.5 Konvertierung

Die Bilddaten lagen im DICOM-Format vor und wurden für die Auswertung zunächst in NRRD-Format umgewandelt. Zum Konvertieren wurde das Programm 3D Slicer Version 4.10.2 verwendet. Dies ist eine Open-Source-Software zur Darstellung und Verarbeitung von medizinischen Bildern [68].

Das NRRD-Format ermöglichte eine Zeitersparnis, da die Daten im DICOM-Format beim Laden, Bearbeiten und Abspeichern mehr Rechenkapazität und -zeit in Anspruch nahmen. Die MRT-Sequenzen T2w, ADC-Map, T1w, T1C (sofern vorhanden), wurden hierzu im 3D Slicer geladen und als NRRD-Datei exportiert. Die Dateien wurden jeweils in unkomprimierter Form abgespeichert.

3.6 Annotation

Die Annotation beinhaltete das Markieren, bzw. Segmentieren, eines bestimmten Bereiches innerhalb eines Bildes. In diesem Zusammenhang wurden die Areale der MRT-Bilder markiert, die dem Tumor entsprechen. Sie entsprechen der Region, die für die Untersuchung von Interesse ist, der Region-of-Interest (ROI).

Für die Annotation der Tumoren wurde das Programm MITK Workbench 2018.04 verwendet. Die Abkürzung MITK steht für Medical Imaging Interaction Toolkit [69]. MITK ist eine Open-Source-Software, die die Bearbeitung und Auswertung von medizinischer Bildgebung ermöglicht und auf Forschung und Entwicklung ausgelegt ist. Für den klinischen Einsatz ist MITK nicht zugelassen, jedoch kann es für den wissenschaftlichen Gebrauch verwendet werden. Die Software kann ebenfalls als Grundlage für technische Weiterentwicklung dienen und sie ermöglicht selbst programmierte Funktionen oder Module zu ergänzen [69].

Einzelne Bildpunkte werden in dreidimensionalen Bildern, wie MRT-Bildern, als Voxel bezeichnet. Die Bildannotation in MITK ist voxelbasiert [70]. Dies bedeutet, dass ein Voxel entweder vollständig Teil des annotierten Bereichs ist oder vollständig Teil des Hintergrundes [70]. Die Nutzeroberfläche

von MITK ist in Abb. 8 dargestellt. In der Mitte des Display Fensters ist eine T2w-Sequenz zusammen mit einer Annotation in der transversalen Ebene dargestellt. Auf der linken Seite im Fenster *Data Manager* können die geladenen Bilder ausgewählt werden. Auf der rechten Seite unter Segmentation befinden sich die Werkzeuge zur Bearbeitung der Annotation. Die ROI wurde farblich hervorgehoben. Hierzu wurde manuell auf allen transversalen Schnittebenen in der T2w-Sequenz der Tumorbereich annotiert. Dabei wurde das gesamte Tumorareal eingeschlossen. Hauptsächlich wurden die Funktionen *Paint*, *Add*, *Subtract*, sowie die in der oberen Leiste dargestellten Funktionen *Undo* und *Redo* verwendet.

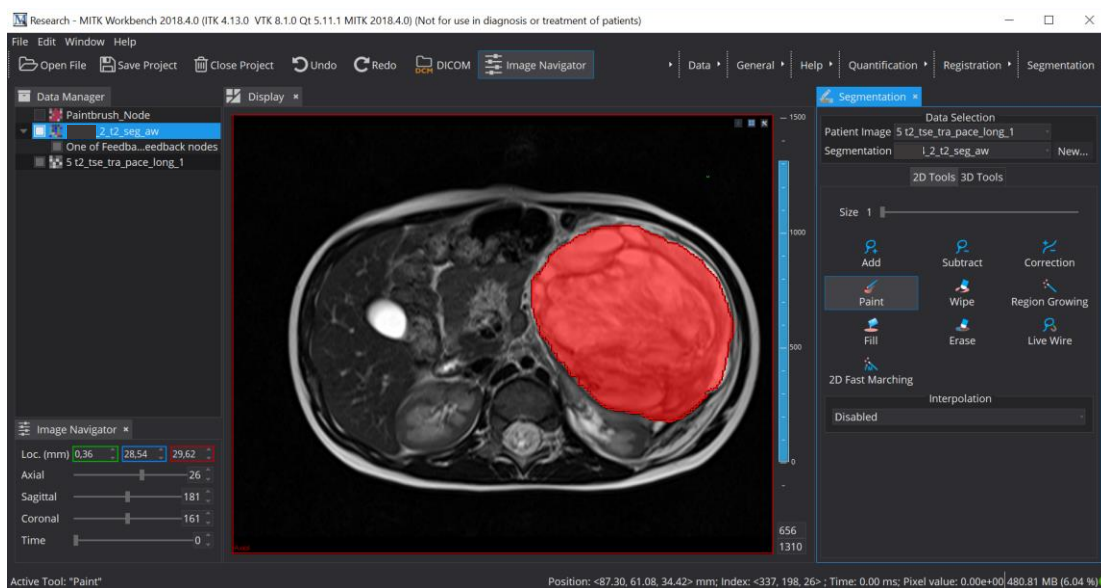


Abb. 8 Nutzeroberfläche von MITK 2018.4.0, Annotation T2w-Sequenz, transversal, Nephroblastom vom stromalen Subtyp
Screenshot MITK, MRT-Bild aus SIOP 2001 / GOPH-Studie

Die T2w-Sequenz eignete sich zur Abgrenzung des Tumors gegen umliegendes Gewebe und dem nicht betroffenen Nierenparenchym [43,62]. Die Transversalebene eignete sich am besten, da auch die anderen MRT-Sequenzen, insbesondere die ADC-Map, in der Transversalebene vorlagen. Eine gute Vergleichbarkeit der Modalitäten wurde so ermöglicht.

Die manuelle Annotation des Tumors wurde für alle Patient*innen für Zeitpunkt 1 und Zeitpunkt 2 durchgeführt. Die Annotationen wurden dabei vom Verfasser dieser Dissertation durchgeführt, der zuvor intensiv in die Segmentierung eingearbeitet wurde. Um den Tumor möglichst genau gegen das umliegende Gewebe abzugrenzen, wurden zusätzlich zur transversalen T2w auch andere Sequenzen betrachtet. Auf einem zweiten Monitor wurde die entsprechende T1w- oder T1C-Sequenz und sofern vorhanden auch eine T2w-Sequenz in koronarer Schnittebene betrachtet. Die koronare T2w wurde als Unterstützung für die dreidimensionale Orientierung verwendet.

Die auf diese Weise festgelegten ROIs wurden im Anschluss detailliert gemeinsam mit Prof. Dr. Norbert Graf diskutiert und bei Fehlern korrigiert. Bei Unklarheiten wurde ein gemeinsamer Konsens

gefunden. Prof. Dr. Norbert Graf ist Kinderonkologe mit über 40 Jahren Erfahrung in der Behandlung von und Forschung zu Nierentumoren bei Kindern. Außerdem leitet er seit vielen Jahren die internationale SIOP-Renal Tumor Study Group (SIOP-RTSG). Durch die Korrekturen und Konsensfindung wurde die Validität der Annotationen erhöht.

3.7 Registrierung

Das Registrieren der Bilddateien ist ein entscheidender Schritt, um die Annotationen aus der T2w-Sequenz auf die ADC-Map übertragen zu können. Dabei werden die Geometrie und die räumliche Anordnung der beiden MRT-Sequenzen einander so angepasst, dass die einzelnen Voxel in der einen Sequenz der anatomisch gleichen Position in der anderen Sequenz entsprechen.

Bei der Registrierung wird zwischen dem Referenzbild (Referenzsequenz) und dem sich bewegenden Bild unterschieden [61]. Die Referenzsequenz wird durch das Registrieren nicht beeinflusst. Koordinatensystem, Voxelgröße und Signalintensitäten bleiben unverändert, das Bild ist also fixiert. Die zweite, sich bewegende Bildsequenz wird durch geometrische Transformation mit der Referenzsequenz in Übereinstimmung gebracht. Die Geometrie der Voxel der registrierten sich bewegenden Sequenz entspricht dann der der Referenzsequenz. Um die Voxel der sich bewegenden Sequenz im Koordinatensystem des Referenzbildes abbilden zu können, findet eine Interpolation statt. Mittels Interpolation werden die Voxel der sich bewegenden Sequenz neu berechnet, sodass sie zur Geometrie der Referenzsequenz passen [61]. Diese ist notwendig, da durch Transformation der bewegten Sequenz die Voxel mit denen der Referenzsequenz nicht immer 1:1 übereinstimmen, sondern sich gegenseitig überlappen können.

Es gibt verschiedene Algorithmen und Methoden, mit denen eine Übereinstimmung der Bilder erreicht werden kann. In dieser Arbeit wurde eine rigide Transformation durchgeführt. Die rigide Transformation besteht aus der Translation und der Rotation des sich bewegenden Bildes [61]. Die Translation beinhaltet eine Verschiebung in x-, y- oder z-Richtung im Koordinatensystem der dreidimensionalen MRT-Aufnahmen. Die Rotation beinhaltet eine Drehung um die x-, y- und z-Achse. Mit Hilfe dieser insgesamt sechs Freiheitsgrade kann das sich bewegende Bild über das Referenzbild gelegt werden und mit diesem in Übereinstimmung gebracht werden. Alternativ zur rigiden Transformation gibt es auch nicht rigide Transformationen. Diese können zusätzlich zur Translation und Rotation beispielsweise auch eine Änderung der Skalierung, Abscheren oder andere Deformationen der Bilder zulassen [61]. Mehr Freiheitsgrade bei der Transformation führen jedoch auch zu einer deutlich komplexeren Registrierung [61]. Dies ist mit einer höheren Rechenzeit verbunden und kann je nach Algorithmus zu einer schlechteren Reproduzierbarkeit führen, weshalb hier eine rigide Transformation gewählt wurde.

Algorithmen zur Registrierung von Bildern basieren auf den Komponenten Metric, Optimizer, Interpolator und Transform [61]. In Abb. 9 ist der Zusammenhang dieser Komponenten dargestellt.

Ausgangspunkt sind das Referenzbild und das sich bewegende Bild, hier mit Fixed und Moving Image bezeichnet. Das bewegte Bild wird zunächst interpoliert und somit dem Koordinatensystem des Referenzbildes angepasst. Die Übereinstimmung der beiden Bilder wird anhand der Metric quantifiziert [61]. Der Optimizer verwendet die Metrik der Übereinstimmung und optimiert die Parameter der Transformation [61]. Im Anschluss wird das bewegte Bild mit den neuen Parametern transformiert, erneut interpoliert und der Prozess beginnt von neuem. Diese sich wiederholenden Durchläufe werden als Iterationen bezeichnet. Dieser Prozess wiederholt sich bis der Optimizer ein Optimum der Übereinstimmung gefunden hat oder die maximale Anzahl an Iterationen erreicht ist.

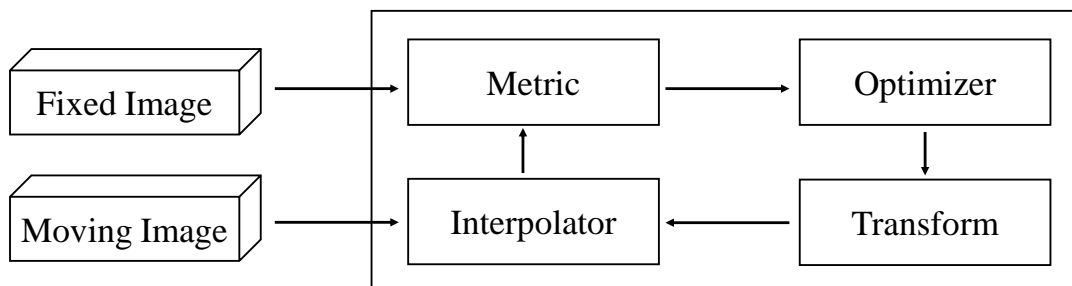


Abb. 9 Komponenten eines Algorithmus zur Registrierung
eigene Abbildung in Anlehnung an [50]

Durch die manuelle Annotation der Tumorbereiche wurde die ROI in der T2w-Sequenz bereits festgelegt. Ziel der Registrierung in dieser Arbeit war es, diese ROI auf die ADC-Map zu übertragen, sodass die Annotation auch auf der anderen Sequenz möglichst präzise dem Tumorareal entspricht. Dazu wurde die T2w-Sequenz mit der ADC-Map registriert. Die Annotation, die in der T2w-Sequenz erstellt wurde, wurde im Anschluss mittels derselben Transformation umgewandelt. Die ROI wird also ebenso wie die registrierte T2w-Sequenz der ADC-Map angepasst. Dadurch wurde die quantitative Auswertung der Tumoren in der ADC-Map ermöglicht.

Als Referenzbild wurde die ADC-Map festgelegt. Das sich bewegende Bild war die T2w-Sequenz. Da die ADC-Map als Referenzsequenz durch die Registrierung nicht verändert wird, entstanden dadurch keine Interpolationsfehler, die die ADC-Werte verändern könnten. Die T2w-Sequenz wurde mittels einer rigiden Transformation an die ADC-Map angepasst, also registriert.

Die Registrierung wurde ebenfalls mit dem Programm MITK Workbench 2018.4.0 durchgeführt. Mehrere Module von MITK stehen für die Bearbeitung einer Registrierung zur Verfügung. In der Benutzeroberfläche sind mehrere Algorithmen zur Registrierung integriert [71]. Im Modul *MatchPoint Algorithm Browser* wurde der Algorithmus *MultiModal.rigid.default* ausgewählt [71]. Dieser Algorithmus ist voxelbasiert und verwendet die Mattes Mutual Information als Metrik für die Übereinstimmung der Referenzsequenz und der sich bewegenden Sequenz. Der statistische Zusammenhang zweier Bildsequenzen wird durch die Mutual Information quantifiziert [29]. Die Übereinstimmung wird verbessert, wenn beispielsweise sehr homogene Bildareale in beiden Sequenzen einander zugeordnet werden. [29]

Im MITK-Plugin *MatchPoint Algorithm Control* wurde der Algorithmus geladen, die Referenzsequenz (ADC-Map) und die bewegte Sequenz (T2w) ausgewählt und der Algorithmus gestartet. Das Programm gibt daraufhin eine Registrierungsdatei aus, die die Informationen der Transformation enthält [72]. Im Fenster *MatchPoint Mapper* wurden die ADC-Map als Referenzsequenz und die T2w-Sequenz zusammen mit der Registrierungsdatei erneut ausgewählt. In den Einstellungen wurde die Art der Interpolation *Windowed Sinc (Hamming)* ausgewählt und im Anschluss die Registrierung ausgeführt.

Die registrierte T2w-Sequenz wurde mit der Referenzsequenz im *MatchPoint Registration Evaluator* wie in Abb. 10 gezeigt dargestellt und visuell beurteilt. Hier wurde insbesondere darauf geachtet, dass das Tumoreal in beiden Sequenzen übereinstimmt. Weitere Orientierungspunkte waren die Wirbelkörper und der Spinalkanal, die auf beiden Sequenzen leicht zu identifizieren sind. Die Wirbelsäule bietet den Vorteil, dass sie auf allen transversalen Schichten zu sehen ist.

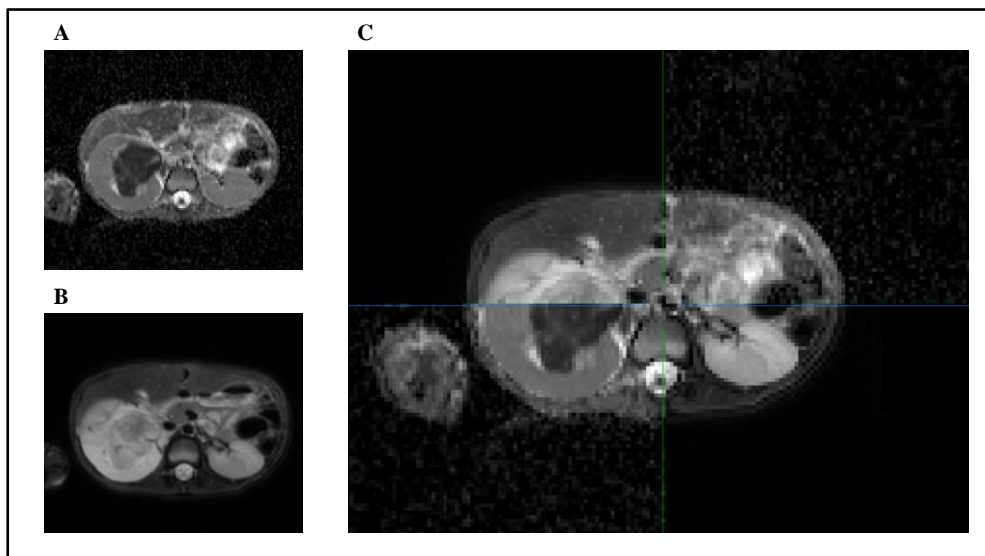


Abb. 10 *MatchPoint Registration Evaluator* Beispiel einer Registrierung

- A ADC-Map
 - B T2w-Sequenz
 - C *MatchPoint Registration Evaluator*, überlagerte Darstellung von ADC-Map (rechts oben und links unten) und registrierter T2w-Sequenz (links oben und rechts unten)
- Screenshots MITK, MRT-Bilder aus SIOP 2001 / GOPH-Studie*

Wenn die Registrierung auf diese Weise nicht erfolgreich war, wurden die Bilder entlang der z-Achse zugeschnitten, sodass die transversalen Schichten, die keinen Tumor enthielten, entfernt wurden. Dies reduziert die Menge an Informationen, die im Algorithmus verarbeitet werden und die für den Tumorbereich nicht relevant sind. Im Anschluss wurde der oben beschriebene Vorgang der Registrierung wiederholt.

Wenn die Registrierung weiterhin nicht erfolgreich war, wurde auf eine manuelle Registrierung mittels dem *MatchPoint Registration Manipulator* zurückgegriffen. Dieses Plugin ermöglicht die manuelle Einstellung der bereits genannten Parameter für eine rigide Transformation.

Wurde auch damit keine gute Übereinstimmung erreicht, wurde die entsprechende ADC-Map nicht in die Auswertung einbezogen.

Bei einigen Sequenzen war die Übereinstimmung der beiden Sequenzen bereits ohne Registrierung sehr gut. Wenn die Registrierung keine noch bessere Übereinstimmung der beiden Bilder lieferte, wurde die ursprüngliche T2w-Sequenz beibehalten. Stattdessen wurde nur ein sogenannter Identity Transform mit dem *MatchPoint Mapper* durchgeführt [73]. Dies bedeutet, dass die Geometrie der Voxel des T2w-Bildes an die ADC-Map angeglichen wird, ohne dass eine Rotation oder Translation stattfindet. Dieser Vorgang entspricht einer Interpolation. Wenn keine Registrierung zwischen zwei Bildern erforderlich ist, ist dies eine geeignete Methode um die Geometrie der Voxel einander anzupassen [73].

Im Anschluss an die Registrierung der T2w-Sequenz wurde die in der entsprechenden Aufnahme erstellte Annotation mit derselben Transformation umgewandelt. Im *MatchPoint Mapper* wurde hierfür als Interpolation *Nearest Neighbor* ausgewählt, da es sich bei Annotationen um binäre Daten handelt. Die transformierte Annotation konnte dann zusammen mit der registrierten T2w-Sequenz und der ADC-Map geladen werden und entsprach auch dort dem Tumoreal (ROI).

3.8 Annotation der KM-anreichernden Tumoreale bei zwei Tumoren

Bei zwei Tumoren wurde exemplarisch die Annotation des Tumors unter Ausschluss nicht KM-anreichernder Areale durchgeführt. Dadurch konnten die ROI des gesamten Tumors und die ROI der KM-anreichernden Tumoranteile miteinander verglichen werden. Dazu wurde zunächst eine Registrierung der T1C Sequenz auf die T2w-Sequenz durchgeführt, sodass korrespondierende Voxel der beiden Sequenzen einander zugeordnet werden konnten. Die T1C wurde anhand der in 3.7 beschriebenen Methodik auf die T2w-Sequenz registriert.

Die Sequenzen T1C, T1w, T2w und ADC-Map wurden parallel auf einem zweiten Monitor mit dem RadiAnt DICOM Viewer 2022.1.1 von Medixant [31] betrachtet. Die Annotation wurde mit MITK in der registrierten T1C Sequenz durchgeführt. Hierfür wurde zunächst mit dem *3D Threshold Tool* ein Grenzwert gesetzt, der niedrige Grauwerte ausschließt. Der Threshold wurde restriktiv gesetzt, sodass keine intermediär KM-anreichernden Areale ausgeschlossen wurden. Das Tool annotiert alle Voxel in allen Schichten der entsprechenden Sequenz, die oberhalb dieses Grenzwertes liegen. Dies ist unabhängig davon, ob die Voxel im Tumorbereich liegen oder nicht. Die resultierende Annotation wurde dann mit Hilfe des *Boolean Operations Tools* mit der zuvor erstellten Annotation des gesamten Tumors aus der T2w-Sequenz kombiniert. Diese Funktion ermöglicht es, zwei unterschiedliche Annotationen zu einer neuen Annotation zu verbinden. In diesem Fall wurden die Einstellungen so gewählt, dass nur der überlappende Bereich der beiden Annotationen erhalten blieb. Die annotierten Voxel lagen dadurch ausschließlich im Tumorbereich. Die neue Annotation wurde dann schichtweise unter Abgleich der anderen Sequenzen durch manuelle Interaktion präzisiert. Nach in 3.7 beschriebener Methodik wurde die Annotation der KM-anreichernden Tumoreale auf die ADC-Map übertragen.

3.9 Erstellen der Histogramme

Histogramme stellen eine Möglichkeit dar, die Verteilung einer großen Anzahl an Messwerten visuell darzustellen. Dabei werden Bereiche von Messwerten gegen die Anzahl der vorkommenden Messwerte in den betreffenden Bereichen in einem Diagramm aufgetragen. Der Gesamtbereich aller Messwerte wird in beliebig viele Bereiche, sog. Bins unterteilt. Die Anzahl und Größe der Bins kann variiert werden, wodurch sich auch die Darstellung des Histogramms ändert. Wie im Beispiel in Abb. 11 A gezeigt entspricht jeder Balken im Histogramm einem Bin. Die Breite der Bins an der x-Achse ist für alle Bins gleich und entspricht dem Wertebereich des gemessenen Parameters. Die Höhe eines Balkens entspricht der absoluten Häufigkeit, mit der ein Wert in diesem Wertebereich unter allen Messwerten vorkommt. Die Summe der Höhe aller Balken im Histogramm entspricht demnach der Anzahl aller Messwerte. Dies setzt voraus, dass alle Messwerte im Histogramm abgebildet sind und keine fehlenden Werte auftreten.

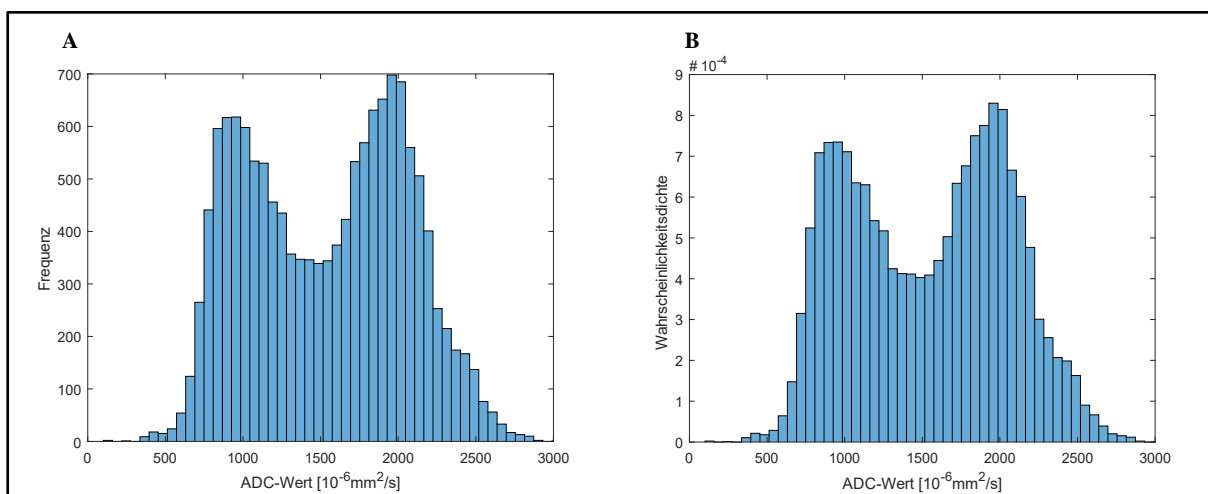


Abb. 11 Beispiel für ein Histogramm mit 50 Bins
 A y-Achse: Frequenz, nicht normalisiert
 B y-Achse: Wahrscheinlichkeitsdichte, normalisiert nach Formel 2
 eigene Abbildung

Neben der einfachen Darstellung der Frequenz der vorkommenden Werte im Histogramm, kann die y-Achse eines Histogramms normalisiert werden. Dies ist sinnvoll, um mehrere Histogramme miteinander vergleichen zu können. In dieser Arbeit wurden die Histogramme mit Hilfe der Wahrscheinlichkeitsdichte normalisiert. Die entsprechende Berechnung ist in Formel 2 angegeben.

Formel 2 Formel der Wahrscheinlichkeitsdichte zur Normalisierung der y-Achse im Histogramm [53]

$V_i = \frac{C_i}{N \times W_i}$	<p>Für jeden Bin i sei: v_i = Wert des Bins c_i = Anzahl an Werten im Bin w_i = Breite des Bins N = Gesamtzahl aller Messwerte</p>
----------------------------------	--

An der y-Achse wird die Wahrscheinlichkeitsdichte aufgetragen. Durch die Normalisierung entspricht die Fläche eines Balkens im Histogramm der Wahrscheinlichkeit, mit der ein zufällig gewählter Wert aus allen Messwerten im Bereich dieses Bins liegt [53]. Damit ergibt die Summe der Fläche aller Balken im Histogramm den Wert 1, sofern alle Messwerte im Histogramm vorhanden sind und keine fehlenden Werte auftreten [53]. Ein Beispiel für ein normalisiertes Histogramm ist in Abb. 11 B zu sehen.

Um die annotierten Bereiche des Tumors in der ADC-Map in einem Histogramm darzustellen, wurden die ADC-Werte aller Voxel zunächst aus MITK exportiert.

Dazu wurden die Voxel innerhalb der ROI der ADC-Maps zunächst in MITK durch das Erstellen von Masks definiert. Alle Bildpunkte der ADC-Map, die nicht im Bereich der ROI lagen wurden dadurch ausgeblendet (s. Abb. 12). Das resultierende Bild wurde dann mit dem *Statistics Plugin* ausgewählt. Dieses Plugin erstellt automatisch ein Histogramm der ausgewählten Bildsequenz mit der Standardanzahl von 100 Bins. Die einheitliche Standardisierung der Histogramme ist in MITK 2018.04 jedoch nicht möglich, weswegen die Werte exportiert wurden. Um die exakten ADC-Werte der ROI zu exportieren, wurde die Binanzahl in MITK für jede ADC-Map so gewählt, dass alle Bins die Breite $1 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ hatten. Über die Option *Copy to Clipboard* wurden die Daten kopiert, in eine CSV-Datei (CSV: comma-separated values) eingefügt und abgespeichert. Diese Datei enthält in der ersten Spalte die Mittelwerte der Bins und in der zweiten Spalte die Häufigkeiten, mit der Voxel mit dem korrespondierenden ADC-Wert in der ROI vorkommen. Das Speichern in CSV-Format ermöglicht das automatisierte Einlesen mit anderen Programmen. Dabei sollten in der CSV-Datei lediglich die Zahlenwerte stehen und das Dezimaltrennzeichen sollte ein Punkt sein.

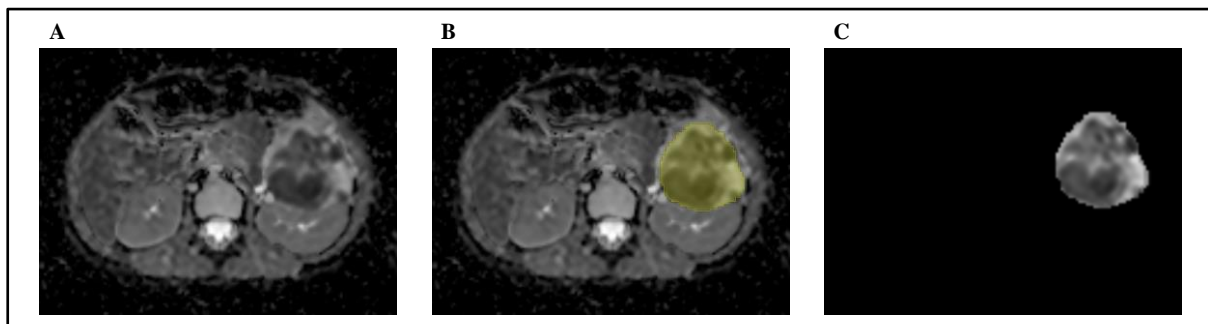


Abb. 12 ADC-Map, Erstellen einer Mask
 A ADC-Map
 B ADC-Map mit ROI
 C Mask der ROI
Screenshots MITK, MRT-Bilder aus SIOP 2001 / GOPH- Studie

Für alle Tumoren, bei denen die Registrierung auf die ADC-Map erfolgreich war, wurden die ADC-Werte der ROI auf diese Weise abgespeichert. Im Dateinamen der CSV-Dateien wurden die Identifikationsnummer (Pseudonym) und Zeitpunkt der Aufnahme vermerkt.

Die weitere Verarbeitung der Daten und das Erstellen der Histogramme erfolgte mit dem Programm Matlab R2019b der Firma MathWorks. Der Verfasser dieser Dissertation hat hierfür ein Skript

geschrieben, welches die Daten der CSV-Dateien automatisiert einliest, verarbeitet und als fertige Histogramme abspeichert. Das Skript mit den ergänzenden Funktionen wird in Anhang 1, Anhang 2 und Anhang 3 aufgeführt.

Die Funktion *histogram* in Matlab erstellt Histogramme aus einer Reihe von Werten [54]. Anzahl, Breite und Grenzen der Bins können beliebig variiert werden, ebenso wie die Methode der Normalisierung. Der ADC-Wert jedes einzelnen Voxels wurde als ein Messwert betrachtet. Die als CSV-Dateien gespeicherten Daten wurden mit einem selbstgeschriebenen Skript eingelesen. Die ADC-Werte der einzelnen Voxel wurden in einen Datenvektor umgewandelt (s. Anhang 3), sodass die Werte im Anschluss in neue Bins eingeteilt werden konnten. Zur Standardisierung wurden die Anzahl, Breite und die Grenzen der Bins sowie die Normalisierung für alle Histogramme einheitlich festgelegt, sodass sowohl x- als auch y-Achse einheitlich und vergleichbar sind.

Für die Histogramme wurden die Binngrenzen mit einer Binbreite von $40 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ und eine Binanzahl von 103 festgelegt. Daraus ergibt sich der niedrigste Bin mit den Grenzen $0 - 40 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ und der höchste Bin mit den Grenzen $4080 - 4120 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$. Diese bilden die gesamte Range von 0-4095 an vorkommenden ADC-Werten in der Einheit $10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ ab. In Matlab wurde als Normalisierung *pdf* (probability density function estimate) [55] angegeben, was die y-Werte im Histogramm in die Wahrscheinlichkeitsdichte, gemäß Formel 2, umrechnet. Abb. 13 zeigt auf diese Weise standardisierte Histogramme.

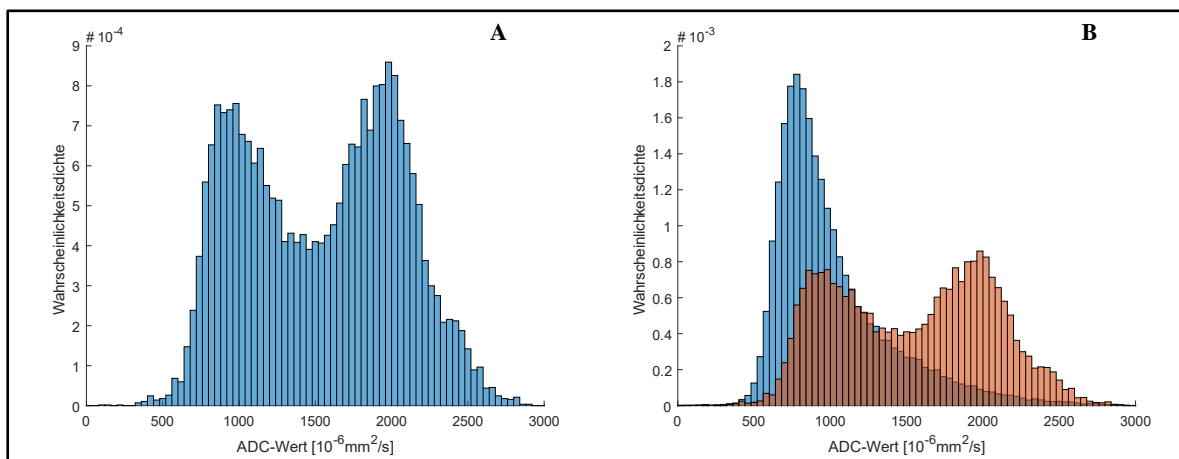


Abb. 13 Standardisierte Histogramme der ADC-Map
 A Zeitpunkt 2
 B Zeitpunkt 1 (blau) und 2 (rot), überlagerte Darstellung
 eigene Abbildung

Für die Auswertung der ADC-Maps wurden für alle vorhandenen Bilder Histogramme der ADC-Werte erstellt. Wenn für beide Zeitpunkte auswertbare Histogramme vorhanden waren, wurden diese zusätzlich in einer weiteren Grafik überlagert dargestellt (s. Abb. 13B).

3.10 Algorithmus zur Detektion von Peaks im Histogramm

Peaks sind Maximalwerte innerhalb der grafischen Darstellung einer Verteilung von Daten [25]. Die standardisierten Histogramme wurden zu beiden Zeitpunkten auf die Verteilung von Peaks untersucht. Die Peaks wurden mit einem selbstgeschriebenen Skript im Programm Matlab detektiert, quantifiziert und visualisiert.

Grundlage für den Algorithmus ist die Funktion *findpeaks*, die in Matlab integriert ist [53]. *Findpeaks* sucht in einer Datenreihe nach lokalen Maxima. Beispielsweise in der Datenreihe „1 3 4 2 2“ würde die Funktion den Wert 4 als lokales Maximum erkennen, da der Wert rechts und links von 4 jeweils niedriger ist. Als Ausgabeparameter gibt die Funktion den Wert des Maximums, in diesem Beispiel 4, und die Position des Maximums in der Datenreihe, hier der dritte Wert, an. [53]

Aus den in 3.9 beschriebenen Histogrammen wurden die y-Werte der Bins extrahiert und mit *findpeaks* nach lokalen Maxima, also Peaks, in dieser Datenreihe gesucht. Anhand der y-Werte der Peaks und der Positionen innerhalb der Datenreihe wurden die detektierten Peaks im Histogramm mit Markern visuell dargestellt. Abb. 14 zeigt ein Histogramm mit den in rot markierten lokalen Maxima. Da nicht jedes lokale Maximum im Histogramm bedeutsam ist, wurden in der Funktion *findpeaks* weitere Eingabeparameter variiert. Ziel war es, die Peaks im Histogramm zu detektieren, die bei bloßer Betrachtung auch eindeutig als Peaks erkennbar sind. Peaks, die nicht eindeutig als solche erkennbar sind, sollte der Algorithmus nicht anzeigen. Es sollte also eine möglichst hohe Spezifität für die Detektion eindeutiger Peaks erreicht werden.

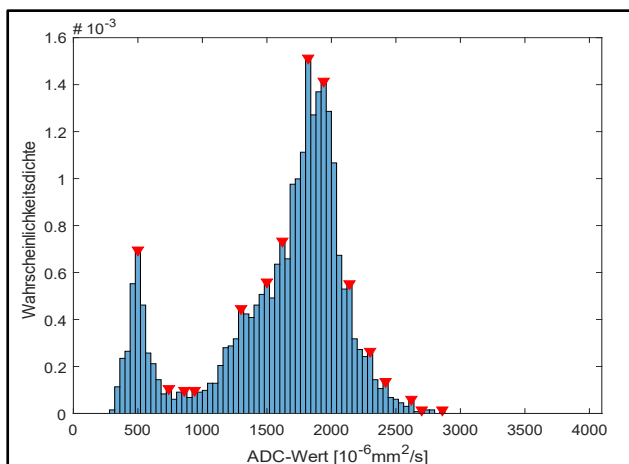


Abb. 14 *Findpeaks*, lokale Maxima im Histogramm
eigene Abbildung

Die Parameter, die in der Funktion *findpeaks* spezifiziert wurden, sind: *MinPeakHeight*, *MinPeakDistance*, *MinPeakProminence* und *MinPeakWidth* [53]. In Abb. 15 sind die Eingabeparameter veranschaulicht. *MinPeakHeight* gibt die Mindesthöhe an, die ein Peak haben muss, um vom Algorithmus erkannt zu werden (Abb. 15A). In den standardisierten Histogrammen entspricht dies der Höhe der Wahrscheinlichkeitsdichte. *MinPeakDistance* beschreibt, wie viele Werte bzw. Bins

zwischen 2 Peaks liegen müssen, damit diese als getrennte Peaks erkannt werden (Abb. 15A). *MinPeakProminence* gibt an, wie sehr ein Peak im Vergleich zu benachbarten Peaks mindestens hervorsteht (Abb. 15B). Die Prominence misst die Höhe von der Spitze des Peaks senkrecht abwärts bis zu einem bestimmten Level (a – e in Abb. 15B). Dieses Level liegt auf der Höhe des niedrigsten Wertes, der sich im Bereich zwischen dem betrachteten Peak und dem nächsten, benachbarten, höheren Peak befindet (b – d in Abb. 15B). Wenn der Bereich rechts oder links des betrachteten Peaks keine höheren Peaks mehr enthält, wird bis zu dem Level gemessen, bei dem die Werte enden (a und e in Abb. 15B). Unterscheidet sich die Höhe dieses Levels auf der rechten und linken Seite des Peaks, dann wird das höhere Level für die Messung der Prominence berücksichtigt. Für den Peak 1 in Abb. 15B gelten die Level a, Ende des Wertebereichs links des Peaks, und Level b, Minimum zwischen Peak 1 und dem benachbarten höheren Peak 2 rechts des Peaks. Level b wird für die Messung der Prominence berücksichtigt, da es höher liegt. Die Width gibt die Breite des Peaks auf Höhe der Hälfte der Prominence an (Abb. 15B). [53]

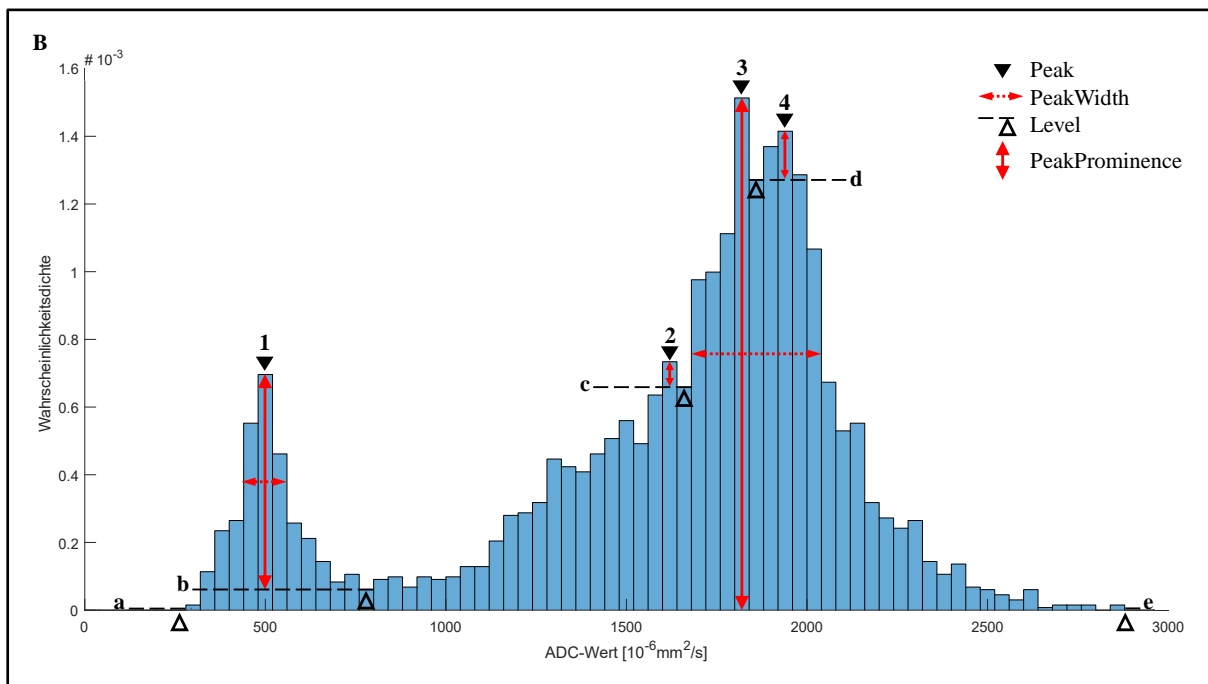
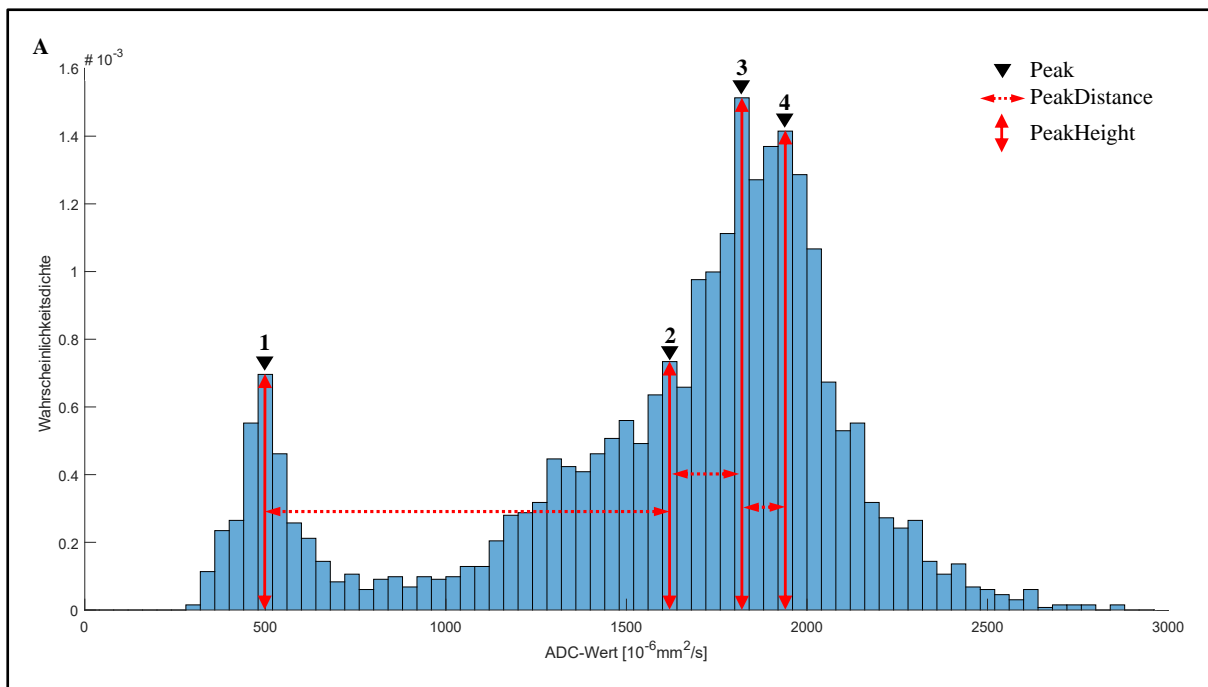


Abb. 15 Eingabeparameter der Funktion *findpeaks*
 A *PeakHeight* und *PeakDistance*
 B *PeakProminence* und *PeakWidth*; in Anlehnung an [53]
 eigene Abbildungen

Die Wertebereiche, die für die verschiedenen Eingabeparameter getestet wurden, sind in Tabelle 8 dargestellt. Die Parameter *MinPeakHeight* und *MinPeakProminence* wurden als absolute Werte festgelegt. Dies ist nur sinnvoll, wenn die Histogramme, wie in diesem Fall, normalisiert sind. Orientiert wurde sich dabei an der Relation zum höchsten Peak im Histogramm. Dafür wurde die Höhe des höchsten Peaks von jedem Histogramm ermittelt. Da sich die Höhe des höchsten Peaks bei

verschiedenen Histogrammen unterscheidet, wurde der niedrigste Wert des höchsten Peaks aus allen Histogrammen als Referenz verwendet. Dieser Wert wird im Folgenden als $Peak_{Ref}$ bezeichnet.

Tabelle 8 Getestete Eingabeparameter in der Funktion *findpeaks*

Parameter	Eingabewert	Äquivalent
MinPeakHeight	$2.9 \cdot 10^{-05}$ - $11,75 \cdot 10^{-5}$	5-20 % $Peak_{Ref}$
MinPeakDistance	5-10	5-10 Bins
MinPeakProminence	$2.9 \cdot 10^{-05}$ - $5,88 \cdot 10^{-5}$	5-10 % $Peak_{Ref}$
MinPeakWidth	2-3	2-3 Bins

Der Algorithmus wurde mit variierenden Eingabeparametern iterativ getestet und die Ergebnisse der verschiedenen Einstellungen, wie am Beispiel in Abb. 16 gezeigt, visualisiert. Darin ist mit Markern dargestellt, an welcher Position drei verschiedene Algorithmen Peaks detektieren. Der erste Peak wird von allen 3 Algorithmen erkannt, der zweite nur von Algorithmus 3 und der dritte nur von Algorithmus 1 und 2. Auf diese Weise konnte evaluiert werden, wie gut die verschiedenen Einstellungen geeignet sind und wie sie sich voneinander unterscheiden. Die verschiedenen Einstellungen wurden an allen Histogrammen der ADC-Maps innerhalb der hier verwendeten Stichprobe getestet.

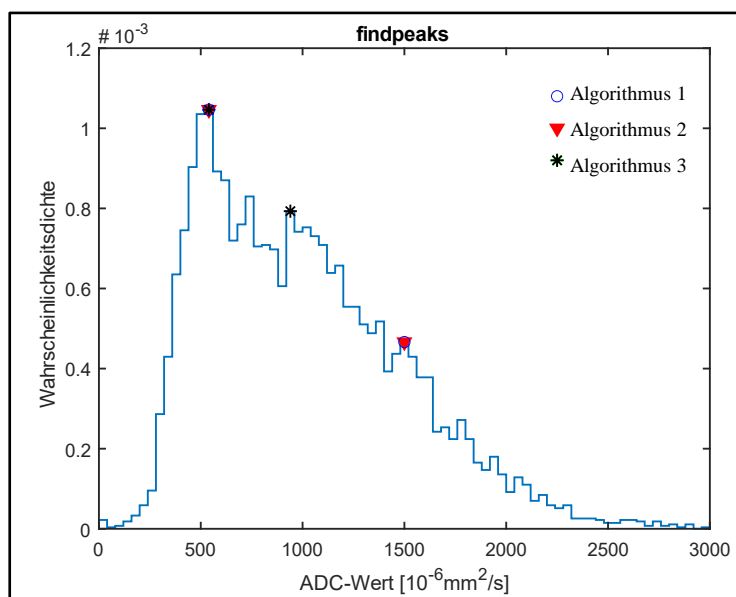


Abb. 16 Histogramm mit unterschiedlichen Eingabeparametern für die Detektion von Peaks
eigene Abbildung

Nachdem die am besten geeigneten Parameter für den Algorithmus festgelegt waren, wurde der optimierte Algorithmus auf alle Histogramme angewandt und die Werte der detektierten Peaks abgespeichert.

3.11 Berechnung weiterer Parameter

Aus den Daten der Annotationen wurden weitere Parameter berechnet. Die Volumina der Tumoren wurden anhand der ROI in der T2w-Sequenz zu beiden Zeitpunkten bestimmt. Die Volumina wurden anhand des *Statistics Plugin* aus MITK extrahiert und als Variablen im Programm IBM SPSS Statistics

28.0.1.0 gespeichert. Die absolute und die relative Volumenreduktion vom Zeitpunkt der Diagnose bis zum Zeitpunkt nach der präoperativen Chemotherapie wurden aus diesen Werten mit SPSS berechnet.

Die der Datenbank entnommenen Angaben zur pathologischen Untersuchung der Tumorpräparate wurden ebenfalls in SPSS übertragen. Hierbei handelte es sich im Wesentlichen um prozentuale Anteile (s. Tabelle 7). Für den Anteil der regressiven Tumorbestandteile lagen in der Datenbank eine mikroskopisch und eine makroskopisch beurteilte Angabe vor. Die Werte der mikroskopischen und makroskopischen Untersuchung zeigten eine starke lineare Korrelation (Pearson: $r = 0,993$, $p < 0,001$, $n = 39$) und unterschieden sich statistisch nicht voneinander (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: $p = 0,798$). Bei einem Großteil der Tumoren waren beide Angaben identisch ($n = 29$). Die makroskopische Beurteilung des Regressivanteils wurde gegenüber der mikroskopischen bevorzugt, da bei zwei Tumoren die mikroskopisch beurteilte Angabe fehlte. In den weiteren Berechnungen bezieht sich daher die Angabe des Regressivanteils auf die Werte der makroskopischen Untersuchung.

Der Anteil des regressiven bzw. nekrotischen Gewebes wurde im Verhältnis zum gesamten Tumolvolumen angegeben. Die histologischen Angaben des blastemalen, stromalen und epithelialen Tumoranteils waren in Prozent zum vitalen Anteil des Tumors angegeben. Aus diesen Werten wurde das Verhältnis von blastemalen, stromalen und epithelialen Geweben zum Gesamttumor nach Formel 3 berechnet.

Formel 3 Umrechnung der Anteile am vitalen Gewebe zu Anteilen am Gesamttumor

$$A_{\text{ges}} = (100 - A_{\text{reg}}) \times (A_{\text{vit}} \div 100)$$

A_{ges} = Anteil am Gesamttumor in Prozent

A_{reg} = Regressivanteil in Prozent

A_{vit} = Anteil am vitalen Gewebe in Prozent

Epithel und Blastem sind verglichen mit Stroma oder regressivem Gewebe zellreich. Die blastemalen und epithelialen Anteile am Gesamttumor wurden für jeden Fall addiert und als weitere Variable (Epithel + Blastem-Anteil) gespeichert.

Aus den Werten der ROI der ADC-Maps wurden für jeden Tumor zu beiden Zeitpunkten der Median, Mittelwert, 12,5. Perzentil, 25. Perzentil, 75. Perzentil, Skewness und Kurtosis berechnet. Die Berechnung wurde mit Matlab R2019b durchgeführt. Für die Berechnung wurden die Funktionen *mean*, *prctile*, *kurtosis* und *skewness* verwendet.

3.12 Einteilung der Tumoren in Kategorien

Für die Auswertung wurden die Tumoren nach unterschiedlichen Kriterien eingeteilt. In diese Einteilungen wurden nur Patient*innen einbezogen, bei denen die Diagnose Nephroblastom vorlag. Um den Zusammenhang einzelner histologischer Komponenten des Nephroblastoms mit den Parametern der Bildgebung zu untersuchen, wurden die Tumoren zunächst nach den unterschiedlichen Tumoranteilen sortiert. Als erstes wurden die Tumoren nach aufsteigendem Blastemanteil am Gesamttumor geordnet und in vier Kategorien unterteilt. Die erste Gruppe hatte 0 % Blastemanteil am

Gesamtumor, die zweite > 0 – 5 %, die dritte > 5 – 45 % und die vierte > 45 %. Die Einteilung wurde so gewählt, dass die Gruppengrößen statistisch auswertbare Fallzahlen ergaben. Für die Komponenten Epithelanteil, Stromanteil und Regressivanteil erfolgten die Einteilungen analog. Eine zusätzliche Einteilung erfolgte für den Epithel + Blastem-Anteil. Die resultierenden Kategorien sind in Tabelle 9 dargestellt. Bei mehreren Fällen war die ADC-Map zu einem oder beiden Zeitpunkten nicht auswertbar. Die Anzahl der auswertbaren ADC-Maps innerhalb der Gruppen zum jeweiligen Zeitpunkt ist ebenfalls angegeben.

Tabelle 9 Kategorien nach histologischen Tumoranteilen
Zp.: Zeitpunkt, n: Anzahl

	Blastemkategorien				Epithelkategorien			
Anteil am Gesamtumor	0%	>0-5%	>5-45%	>45%	≤2%	>2-8,6%	>8,6-20%	>20%
Fälle (n)	12	12	7	8	13	9	9	8
ADC-Map Zp. 1 (n)	9	11	6	7	10	8	8	7
ADC-Map Zp. 2 (n)	8	12	7	7	11	8	8	7
ADC-Map Zp. 1 & 2 (n)	7	11	6	6	9	7	7	7
	Stromakategorien				Regressivkategorien			
Anteil am Gesamtumor	0%	>0-5%	>5-30%	>30%	≤20%	>20-60%	>60-90%	>90%
Fälle (n)	12	10	8	9	11	11	9	8
ADC-Map Zp. 1 (n)	11	8	8	6	7	10	9	7
ADC-Map Zp. 2 (n)	11	8	7	8	10	10	8	6
ADC-Map Zp. 1 & 2 (n)	10	7	7	6	7	9	8	6
	Epithel + Blastem Kategorien							
Anteil am Gesamtumor	≤5%	>5-15%	>15-50%	>50%				
Fälle (n)	11	8	9	11				
ADC-Map Zp. 1 (n)	9	7	7	10				
ADC-Map Zp. 2 (n)	8	8	8	10				
ADC-Map Zp. 1 & 2 (n)	7	7	7	9				

Sofern bei der Auswertung der Kategorien Auffälligkeiten bestanden, wurde noch die Gruppe mit dem höchsten Anteil der jeweiligen Kategorie mit allen anderen Nephroblastomen verglichen. In diesem Fall wurden die drei Gruppen mit den geringeren prozentualen Anteilen zu einer Gruppe zusammengefasst. Weitere Tests wurden unter Ausschluss der Tumoren des regressiven Subtyps durchgeführt.

3.13 Morphologische Auswertung der Histogramme der ADC-Maps

Die Histogramme der ADC-Maps wurden nach histologischem Subtyp sortiert und auf Gemeinsamkeiten untersucht. Des Weiteren erfolgte eine Sortierung der Histogramme nach aufsteigendem Anteil des Blastemanteils am Gesamttumor sowie analog für Epithelanteil, Stromaanteil und Regressivanteil. Es wurde durch Inspektion der Histogramme nach Gemeinsamkeiten der Tumoren mit hohen oder niedrigen Anteilen der jeweiligen histologischen Komponenten gesucht. Betrachtet wurden dabei jeweils die Histogramme zu Zeitpunkt 1 und 2 sowie die Überlagerung dieser beiden Histogramme in einer Grafik. In der Überlagerung der beiden Zeitpunkte wurde beurteilt, welche Veränderungen sich durch die Chemotherapie zwischen den beiden Aufnahmezeitpunkten ergeben hatten.

3.14 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm SPSS durchgeführt. Es wurden nur Patient*innen in die statistischen Tests einbezogen, bei denen die Diagnose Nephroblastom vorlag. In Fällen, bei denen die ADC-Map nicht auswertbar war, wurden die Parameter als fehlend angegeben. Wenn bei Fällen die ADC-Map nur für einen Zeitpunkt auswertbar war, wurde diese in die statistische Auswertung einbezogen.

Der Korrelationskoeffizient nach Pearson prüft, ob ein positiv oder negativ linearer Zusammenhang zwischen zwei Variablen besteht. Je näher der Betrag des Pearsons r dem Wert 1 ist, desto stärker ist die Korrelation zwischen beiden Variablen. Die Parameter der pathologischen Untersuchung wurden mit den Parametern der MRT-Bildgebung korreliert und auf signifikante Zusammenhänge untersucht. Bei Werten des Pearsons r von $0,3 \leq |r| < 0,6$ wurde von einer schwachen, $0,6 \leq |r| < 0,8$ von einer mäßigen und $0,8 \leq |r| \leq 1$ von einer starken linearen Korrelation ausgegangen. Bei Werten von $|r| < 0,3$ wurde davon ausgegangen, dass keine lineare Korrelation der getesteten Variablen vorliegt. Das Signifikanzniveau wurde auf 0,05 festgelegt. In Streudiagrammen wurde visuell geprüft, ob die Korrelationen durch Ausreißer in den Daten verfälscht wurden. War dies der Fall, wurde die Annahme der linearen Korrelation verworfen.

Es wurde geprüft, welcher statistische Test für die Auswertung der Daten geeignet ist. Hierfür wurde getestet, ob die in Tabelle 10 dargestellten Parameter normalverteilt sind. Um die Daten auf Normalverteilung innerhalb der einzelnen Gruppen (s. Tabelle 9) zu testen wurde der Shapiro-Wilk-Test verwendet. Bei $p > 0,05$ wurde eine Normalverteilung der Daten angenommen.

Tabelle 10 In der statistischen Auswertung getestete Parameter

Parameter Zeitpunkt 1	Parameter Zeitpunkt 2	Parameter im Zeitverlauf
Volumen [ml]	Volumen [ml]	Volumenabnahme absolut [ml]
ADC Mittelwert	ADC Mittelwert	Volumenabnahme relativ [%]
ADC Median	ADC Median	Differenz ADC Mittelwert
ADC 12,5. Perzentil	ADC 12,5. Perzentil	Differenz ADC Median
ADC 25. Perzentil	ADC 25. Perzentil	
ADC 75. Perzentil	ADC 75. Perzentil	
ADC Skewness	ADC Skewness	
ADC Kurtosis	ADC Kurtosis	
ADC höchster Peak	ADC höchster Peak	

Bei lediglich 3 von 22 Parametern lag in allen Gruppen der Kategorien eine Normalverteilung vor. Für den Vergleich von mehreren unabhängigen Stichproben wurde daher der Kruskal-Wallis-Test gewählt. Dieser Test setzt keine Normalverteilung der Daten voraus.

Der Kruskal-Wallis-Test ist ein nicht parametrisierter Test für den Vergleich von mehreren unabhängigen Stichproben. Der Test wurde für die Kategorisierungen mit jeweils vier Gruppen durchgeführt. Die in Tabelle 10 angegebenen Variablen wurden auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen getestet. Die Signifikanz wurde mit der Monte-Carlo-Methode berechnet. Dies ist eine Methode, um eine Annäherung an die exakte Signifikanz zu berechnen [74]. Im Eingabefenster von SPSS wurde das Konfidenzniveau auf 99 % und die Anzahl der Stichproben auf 10 000, den Standardeinstellungen entsprechend, festgelegt. Bei der Berechnung der Monte-Carlo-Signifikanz (MC-Sig.) wurde dann das 99 %-Konfidenzintervall (99 %-KI) der exakten Signifikanz angegeben. Wenn das 99 %-Konfidenzintervall unterhalb des festgelegten Signifikanzniveaus lag, wurde das Ergebnis als statistisch signifikant betrachtet. Das Signifikanzniveau wurde auf $< 0,05$ festgelegt.

Bei Vergleichen zwischen zwei unabhängigen Stichproben wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet. Hierbei handelt es sich ebenfalls um einen nicht parametrischen Test, der keine normalverteilten Daten voraussetzt. Bei $p < 0,05$ wurde die Nullhypothese, dass der getestete Parameter zwischen beiden Gruppen identisch ist, verworfen.

Zur Präsentation der Ergebnisse wurden als grafische Darstellungen Streudiagramme und Boxplots erstellt.

4 Ergebnisse

4.1 Ausgewertete Daten

Bei allen 43 eingeschlossenen Fällen wurde das Volumen der Tumoren mittels Annotation in der T2w-Sequenz für beide Zeitpunkte erfasst und ausgewertet. In vier Fällen lag eine andere Histologie als das Nephroblastom vor. Bei den 39 Fällen von Nephroblastomen konnten die ADC-Maps bei 30 Fällen für beide Zeitpunkte ausgewertet werden. In sieben Fällen von Nephroblastomen konnte die ADC-Map zu einem Zeitpunkt ausgewertet werden. Bei zwei Nephroblastomen war die ADC-Map weder von Zeitpunkt 1 noch von Zeitpunkt 2 auswertbar. In Abb. 17 sind die in die Auswertung eingeschlossenen Fälle in Bezug auf den Aufnahmezeitpunkt veranschaulicht. Die Gründe für den Ausschluss einzelner ADC-Maps von der Auswertung sind hier ebenfalls vermerkt.

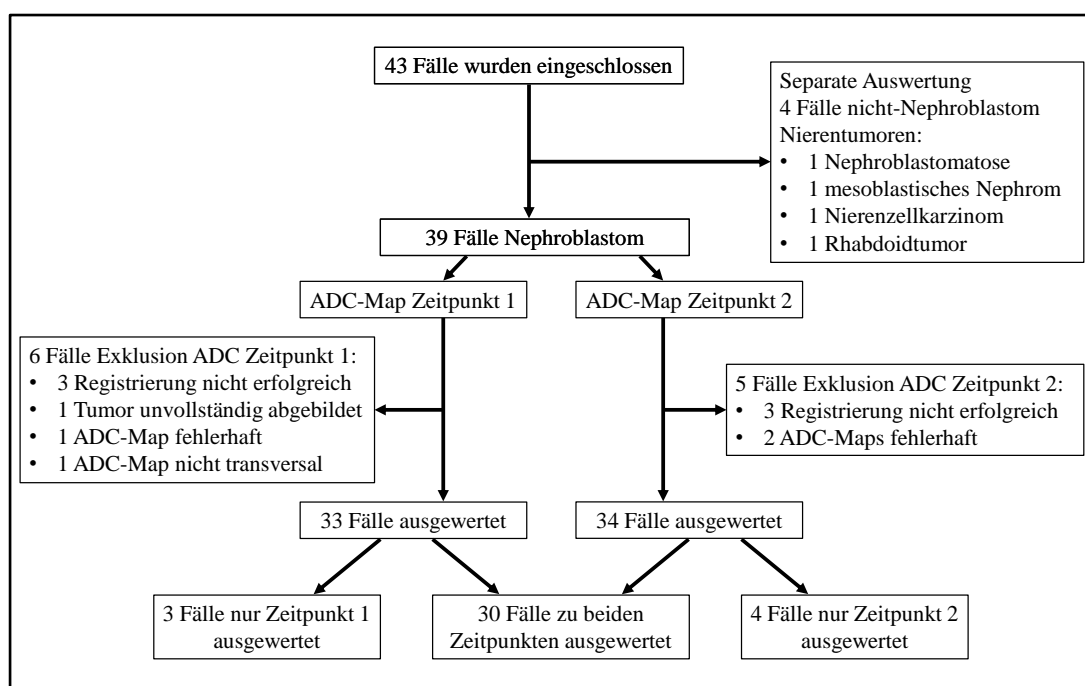


Abb. 17 Übersicht der ausgewerteten ADC-Maps für die Diagnose Nephroblastom
eigene Abbildung

Bei den Fällen anderer Histologie wurden die Fälle mit Nierenzellkarzinom (n=1) und Rhabdoidtumor (n=1) für beide Zeitpunkte in der ADC-Map ausgewertet. Für den Fall mit der Diagnose mesoblastisches Nephrom war der Tumor in der ADC-Map zum Zeitpunkt 1 unvollständig abgebildet. Dieser Zeitpunkt wurde von der Auswertung ausgeschlossen, die ADC-Map für Zeitpunkt 2 wurde ausgewertet. Für den Fall mit Nephroblastomatose waren die ADC-Maps beider Aufnahmezeitpunkte fehlerhaft und wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

4.2 Algorithmus zur Detektion von Peaks im Histogramm

Für die Detektion von Peaks im Histogramm zeigten die in Tabelle 11 dargestellten Parameter das beste Ergebnis. Die niedrigste Höhe von den höchsten Peaks aus allen Histogrammen war $\text{Peak}_{\text{Ref}} = 5.8761 \times 10^{-4}$. Dieser Wert wurde als Referenz für die Parameter *MinPeakHeight* und *MinPeakProminence* verwendet. Die Parameter wurden in 3.10 erläutert.

Tabelle 11 Verwendete Werte der Eingabeparameter von *findpeaks*

Parameter	Eingabewert	Äquivalent
MinPeakHeight	$1,1752 \cdot 10^{-4}$	20 % Peak_{Ref}
MinPeakDistance	6	6 Bins
MinPeakProminence	$5,8761 \cdot 10^{-5}$	10 % Peak_{Ref}
MinPeakWidth	3	3 Bins

Dieser Algorithmus detektierte bei insgesamt 72 ausgewerteten ADC-Maps 92 Peaks im Histogramm. Zum Zeitpunkt 1 waren dies 41 Peaks bei 35 Histogrammen. Zum Zeitpunkt 2 waren dies 51 Peaks bei 37 Histogrammen. Alle detektierten Peaks waren eindeutig als solche zu erkennen. Zwei Peaks, die visuell eindeutig als solche zu erkennen waren, wurden nicht vom Algorithmus detektiert. Die Histogramme sind in Anhang 7 abgebildet. Die detektierten Peaks sind jeweils mit Markern kenntlich gemacht.

Die Skripte für das Erstellen der Histogramme inklusive Algorithmus zur Detektion der Peaks sind in Anhang 1, Anhang 2 und Anhang 3 aufgeführt.

4.3 Korrelation nach Pearson

Für die Korrelation nach Pearson zeigten sich 38 Korrelationen statistisch signifikant. Die signifikanten Werte des Pearsons r lagen im Betrag im Bereich von $|r| = 0,33 - 0,51$. Dies entspricht einer schwachen linearen Korrelation ($0,3 \leq |r| < 0,6$). Die Betrachtung der korrespondierenden Streudiagramme ergab bei 22 Kombinationen relevante Ausreißer in der Verteilung, die für die signifikante Korrelation ursächlich waren. Bei 16 Kombinationen lag ein schwacher linearer Zusammenhang vor. Im Anhang 6 sind alle berechneten Korrelationen dargestellt. Wenn sich der Korrelationskoeffizient statistisch signifikant mit $p < 0,05$ zeigte, wurde er in der Tabelle grün hervorgehoben. Die Korrelationen, die durch Ausreißer verursacht wurden, sind in roter Schrift kenntlich gemacht.

Die stärkste lineare Korrelation zeigte sich zwischen dem Regressivanteil in der pathologischen Untersuchung und der relativen Volumenabnahme in Folge der präoperativen Chemotherapie ($r = 0,51$, $p < 0,01$). Das korrespondierende Streudiagramm ist in Abb. 18 abgebildet. Die Volumenveränderung zeigte bei geringen regressiven Anteilen eine breite Streuung von $-119 - 89 \%$. Bei steigenden regressiven Anteilen nahm die Streuung um die Anpassungslinie ab.

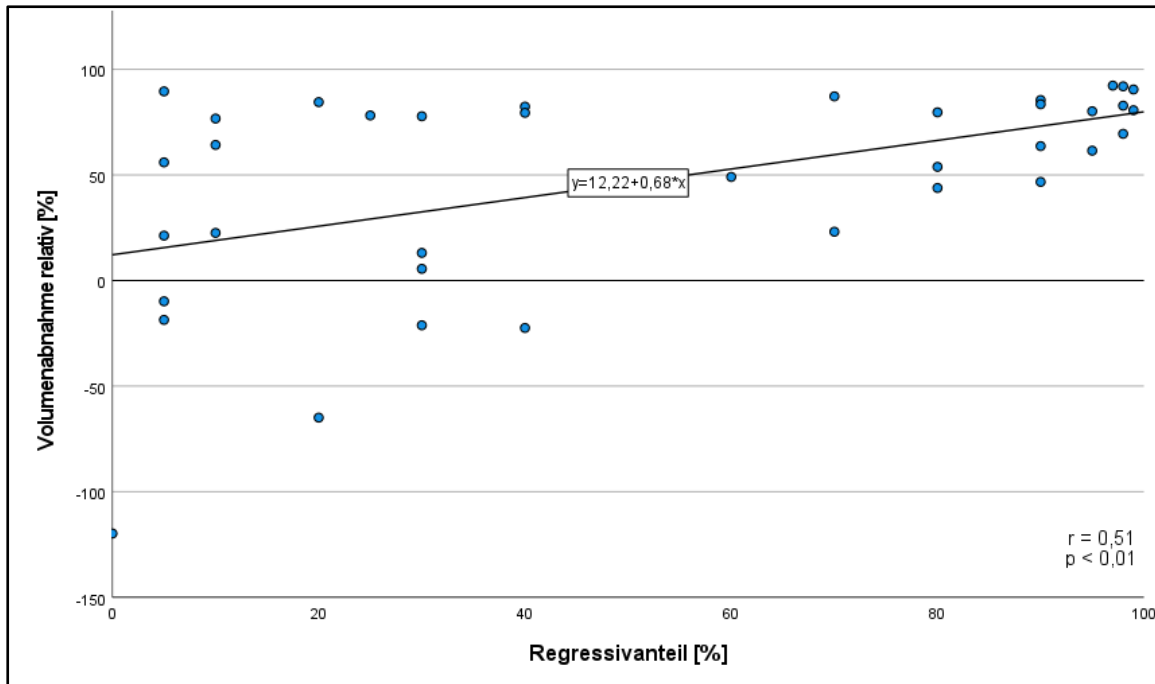


Abb. 18 Streudiagramm: Volumenabnahme relativ und Regressivanteil, *eigene Abbildung*

Eine lineare Korrelation zwischen Volumenreduktion und Differenz des ADC Medians zwischen beiden Zeitpunkten lag nicht vor ($r = -0,224$, $p > 0,05$). Der Anteil an regressiven Bestandteilen in der pathologischen Untersuchung korrelierte mit keinem Parameter der ADC-Map signifikant.

Die weiteren Korrelationen wiesen schwache lineare Zusammenhänge bei r-Werten $|r| < 0,46$ auf und werden in der vorliegenden Arbeit nicht näher analysiert.

4.4 Morphologische Auswertung der Histogramme

Im Folgenden sind die Befunde des visuellen Vergleichs der Histogramme aufgeführt. Die vollständigen Histogramme der ADC-Maps sind in Anhang 7 abgebildet. Die angegebenen Gruppen beziehen sich auf die histologische Klassifikation (Tabelle 4), sowie die Gruppierung der Tumoren nach den einzelnen Tumoranteilen in Kategorien (Tabelle 9). Der Vergleich in den einzelnen Gruppen zeigte in vielen Gruppen heterogene Ergebnisse. In diesem Abschnitt wird daher auf die auffälligen Befunde eingegangen, welche sich durch gemeinsame Eigenschaften der Histogramme innerhalb der jeweiligen Gruppe zeigten.

4.4.1 Histogramme nach Subtyp

In der Sortierung nach histologischem Subtyp zeigten die Histogramme für Tumoren des stromalen Typs ($n = 5$) die in Abb. 19 A-E dargestellten Verteilungen. Zeitpunkt 1 ist in Blau und Zeitpunkt 2 in Rot dargestellt. Es zeigten sich Ähnlichkeiten in Bezug auf den höchsten Peak zum Zeitpunkt 2. Bei vier von fünf Tumoren lag der höchste Peak zum Zeitpunkt 2 im Bereich von $1260 - 1460 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ (Abb. 19 A-C, E). Ein Tumor zeigte bei $1900 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ den höchsten Peak (Abb. 19 D). Abb. 19 F zeigt eine Überlagerung der Histogramme des Zeitpunkt 2. Bei drei von fünf Fällen waren die

Histogramme im Zeitverlauf auswertbar. Bei allen auswertbaren lag eine Rechtsverschiebung der Verteilung zu höheren ADC-Werten vor (Abb. 19 B-D). Die Position des höchsten Peaks verschob sich im Zeitverlauf ebenfalls nach rechts.

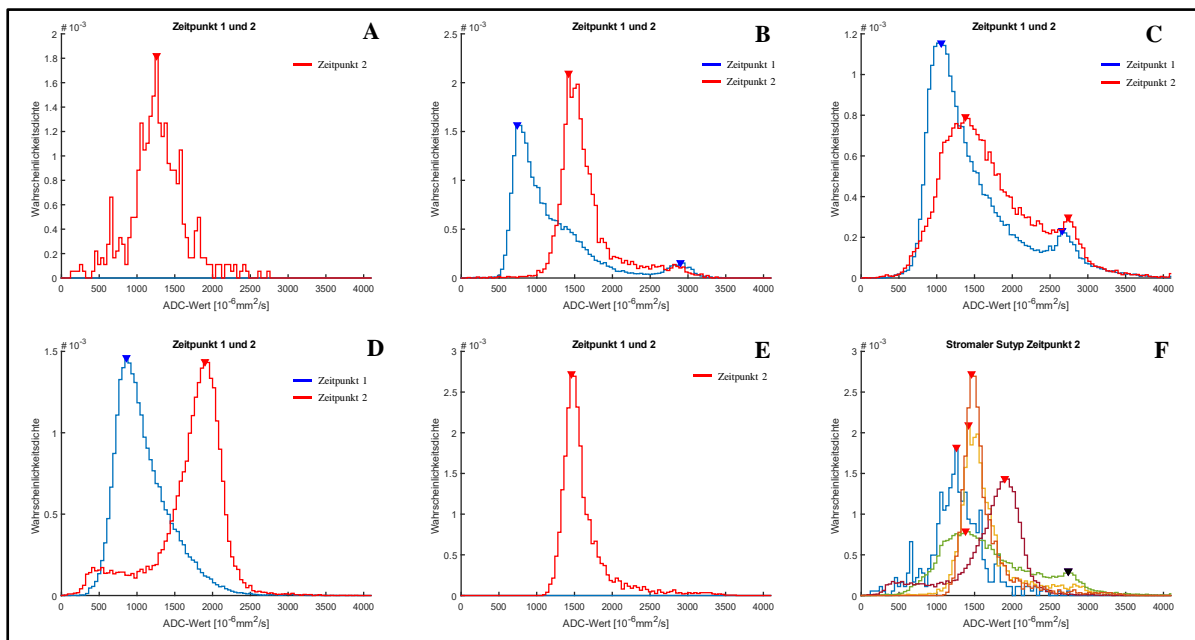


Abb. 19 Histogramme der ADC-Maps: Stromaler Subtyp
 A, E Zeitpunkt 2
 B – D Zeitpunkt 1 und 2 überlagerte Darstellung
 F Zeitpunkt 2 überlagerte Darstellung der Histogramme der stromalen Tumoren
eigene Abbildung

Neben den Tumoren des stromalen Subtyps gab es fünf weitere Tumoren, die den höchsten Peak zum zweiten Zeitpunkt im Bereich von $1260 - 1460 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ zeigten.

Die Tumoren des Subtyps Diffuse Anaplasie ($n = 5$) zeigten zum Zeitpunkt 1 ähnliche Histogramme, welche in Abb. 20 A überlagert dargestellt sind. Die Verteilungen waren bei allen fünf Fällen eingipflig mit einem Peak um den Wert $800 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$. Die Peaks lagen im Bereich von $740 - 900 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$. 14 Tumoren, die nicht dem diffus anaplastischen Subtyp angehörten, zeigten an Zeitpunkt 1 ebenfalls einen Peak in diesem Bereich. Zum Zeitpunkt 2 zeigten die diffus anaplastischen Tumoren heterogene Histogramme (Abb. 20 B).

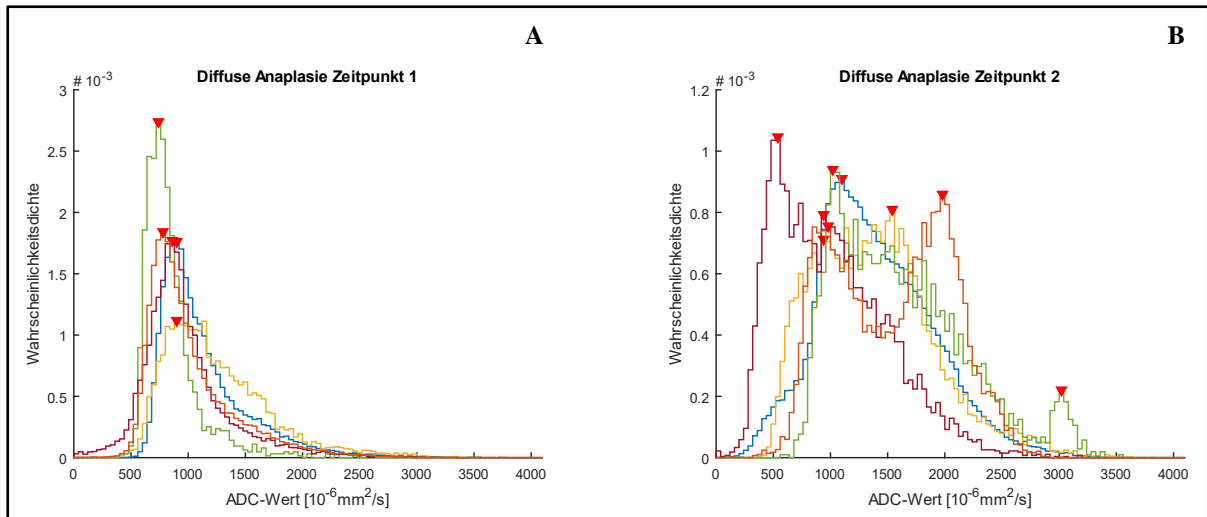


Abb. 20 Histogramme der ADC-Maps: Diffuse Anaplasie, überlagerte Darstellung
 A Zeitpunkt 1
 B Zeitpunkt 2
eigene Abbildung

4.4.2 Histogramme nach Stromakategorien

In der Sortierung nach Stromakategorien zeigten sich für den zweiten Zeitpunkt in der Gruppe der Tumoren mit $> 30\%$ Stromanteil am Gesamttumor Ähnlichkeiten im Histogramm. In dieser Gruppe von neun Fällen waren die in Abb. 19 dargestellten fünf Fälle des Stromalen Subtyps enthalten. Bei einem Tumor dieser Gruppe waren die ADC-Maps nicht auswertbar. Die verbleibenden drei Fälle sind in Abb. 21 dargestellt. Die Gruppe $> 30\%$ hat bei sieben von acht auswertbaren Fällen zum 2. Zeitpunkt den höchsten Peak im Bereich von $1180 - 1540 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$. Bei einem Tumor lag dieser Wert bei $1900 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$. Bei allen für beide Zeitpunkte auswertbaren Tumoren in dieser Gruppe ($n = 6$) lag eine Verschiebung des Histogramms nach rechts vor.

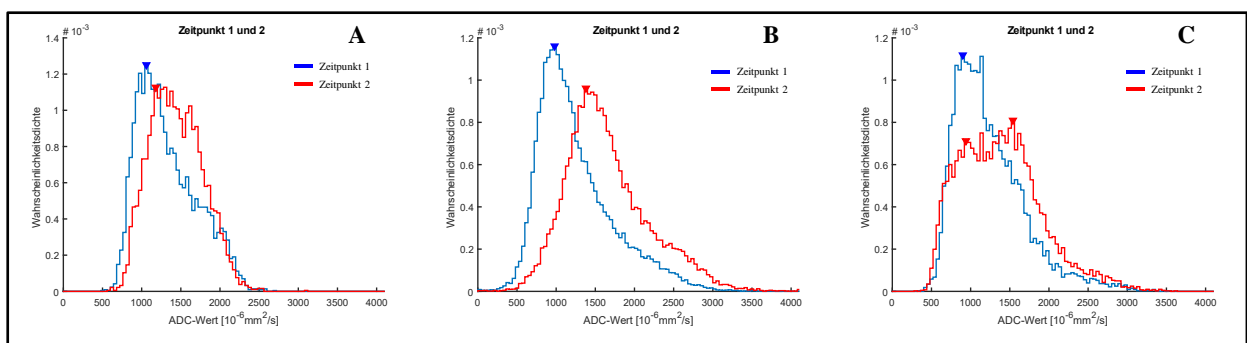


Abb. 21 Histogramme: Stromakategorie Gruppe $> 30\%$ Stromanteil am Gesamttumor
 A-C Zeitpunkt 1 und 2, überlagerte Darstellung
eigene Abbildung

In der Gruppe $> 5 - 30\%$ ($n = 8$) gab es drei Tumoren mit dem höchsten Peak im Bereich von $1180 - 1540 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$. Diese hatten 11% , $23,3\%$ und 27% Stromanteil am Gesamttumor. Der Tumor mit 11% Stroma war vom regressiven Subtyp und hatte 80% regressives Gewebe.

In der Gruppe $> 0 - 5 \%$ ($n = 10$) hatte kein Tumor den höchsten Peak zum Zeitpunkt 2 im genannten Bereich.

In der Gruppe mit 0% Stroma ($n = 12$) lag der höchste Peak an Zeitpunkt 2 bei drei Tumoren in diesem Bereich. Es handelte sich in allen drei Fällen um Tumoren des regressiven Subtyps mit 90% , 95% und 99% regressiven Anteilen.

4.5 Peaks in Histogrammen der ADC-Maps

Eine detaillierte Übersicht mit den ADC-Werten der detektierten Peaks beider Zeitpunkte befindet sich im Anhang 4 und Anhang 5. Die Anzahl der Peaks im Histogramm der ADC-Map betrug maximal zwei. Für Zeitpunkt 1 ergaben sich bei 33 auswertbaren ADC-Maps 29 Histogramme mit einem Peak (88%) und vier Histogramme mit zwei Peaks (12%). Für Zeitpunkt 2 waren dies bei 34 auswertbaren ADC-Maps 22 Histogramme mit einem Peak (65%) und 12 Histogramme mit zwei Peaks (35%).

Anhand der morphologischen Analyse der Peaks und der korrespondierenden ADC-Werte in der Tabelle (Anhang 4, Anhang 5) konnte kein charakteristischer Zusammenhang zwischen den Peaks zum Diagnosezeitpunkt und einer der histologischen Komponenten hergestellt werden. Dies traf ebenfalls auf niedrigere Peaks in Histogrammen mit zwei Peaks für beide untersuchten Zeitpunkte zu.

Aufbauend auf den Ergebnissen des Vergleichs der Stromakategorien in Abschnitt 4.4.2 wird im folgenden Abschnitt auf den Zusammenhang der histologischen Komponenten mit dem höchsten Peak zum Zeitpunkt 2 detaillierter eingegangen.

Der Zusammenhang zwischen Blastemanteil am Gesamttumor und dem ADC-Wert des höchsten Peaks im jeweiligen Histogramm nach präoperativer Chemotherapie ist in Abb. 22 dargestellt. Es zeigte sich, dass bei Blastemanteilen am Gesamttumor > 45 % vier Tumoren dicht um den Wert $1000 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ lagen (Bereich: $980 - 1100 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$). Drei Tumoren mit > 45 % wiesen deutlich höhere oder niedrigere ADC-Werte für den höchsten Peak auf, sodass sich insgesamt eine breite Streuung ergab (Bereich: $580 - 1980 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$). Tumoren mit < 30 % wiesen eine breite Streuung auf.

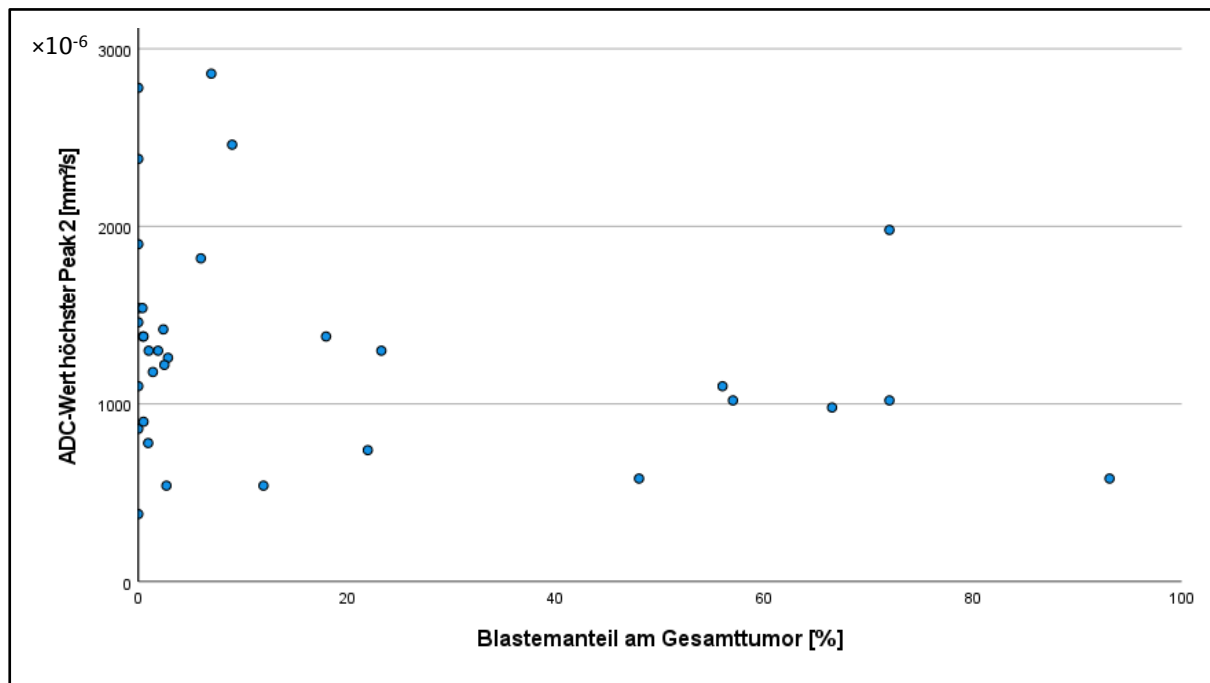


Abb. 22 Streudiagramm: Höchster Peak im Histogramm der ADC-Map zum Zeitpunkt nach neoadjuvanter Chemotherapie und Blastemanteil am Gesamttumor, *eigene Abbildung*

Der Zusammenhang zwischen Epithelanteil am Gesamttumor und dem ADC-Wert des höchsten Peaks im jeweiligen Histogramm zum Zeitpunkt 2 ist in Abb. 23 dargestellt. Es zeigte sich eine breite Streuung der Werte sowohl bei hohen als auch niedrigen Anteilen an epithelialem Gewebe. Es lagen drei Tumoren mit > 50 % Epithelanteil am Gesamttumor vor, welche dem epithelialen Subtyp angehörten.

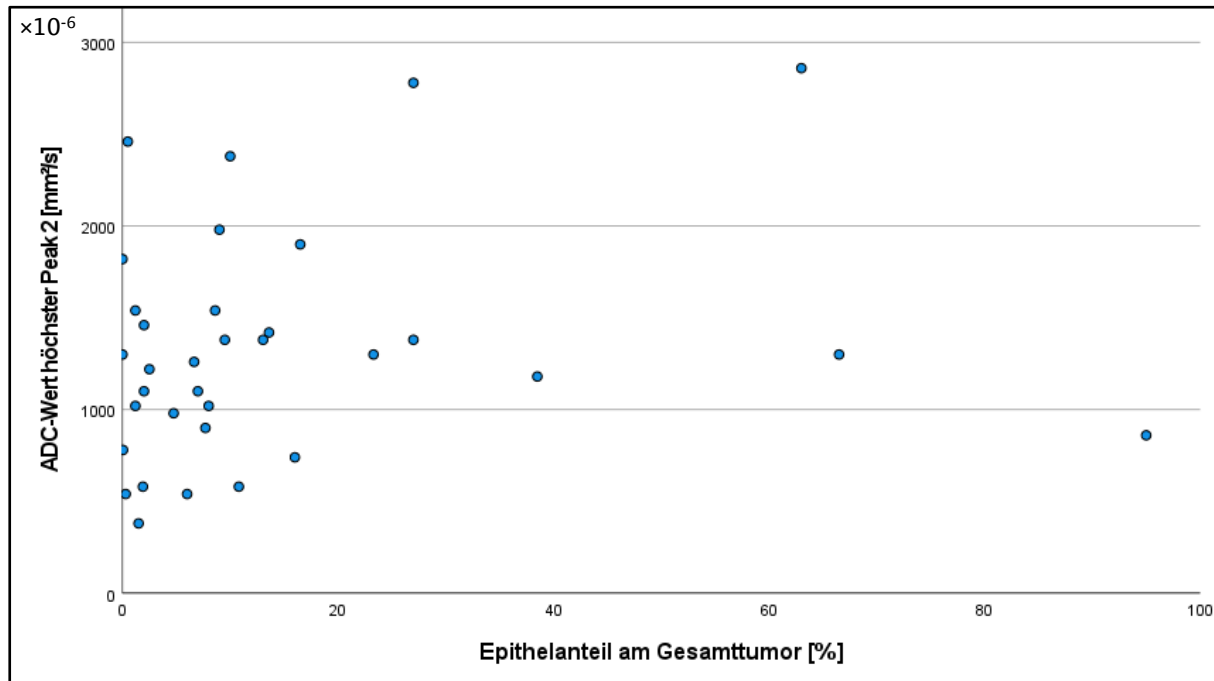


Abb. 23 Streudiagramm: Höchster Peak im Histogramm der ADC-Map zum Zeitpunkt nach neoadjuvanter Chemotherapie und Epithelanteil am Gesamttumor, *eigene Abbildung*

Der Zusammenhang zwischen Stromaanteil am Gesamttumor und dem ADC-Wert des höchsten Peaks im jeweiligen Histogramm zum Zeitpunkt 2 ist in Abb. 24 dargestellt. Es zeigte sich, dass bei steigendem Stromaanteil die Streuung des höchsten Peaks deutlich abnahm und sich die ADC-Werte vermehrt im grau markierten Bereich von $1250 - 1550 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ befanden. Alle Werte von Tumoren mit über 40 % Stromaanteil lagen in diesem Bereich. Auch bei Tumoren ohne stromalen Anteil waren Werte in diesem Bereich vorhanden. Höher als $1550 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ lagen die höchsten Peaks von sieben Tumoren.

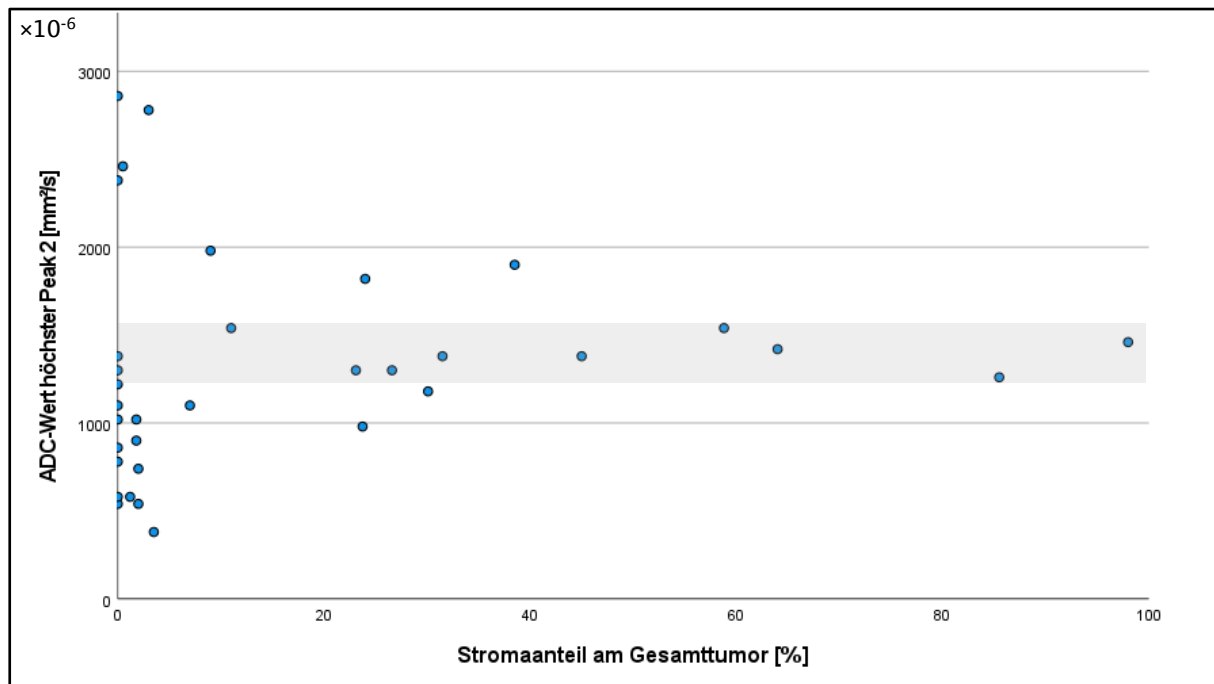


Abb. 24 Streudiagramm: Höchster Peak im Histogramm der ADC-Map zum Zeitpunkt nach neoadjuvanter Chemotherapie und Stromaanteil am Gesamttumor, *eigene Abbildung*

Bei genauerer Betrachtung der Tumoren, die keinen Stromaanteil hatten und deren höchster Peak im genannten Bereich lag, fiel auf, dass diese dem regressiven Subtyp angehörten.

Abb. 25 zeigt die gleiche Darstellung unter Ausschluss von Tumoren des regressiven Subtyps. Bei Tumoren mit einem Stromaanteil von unter 20 % am Gesamtvolumen lagen keine Werte für den höchsten Peak im grau markierten Bereich von $1250 - 1550 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ vor. Höhere Werte als $1550 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ traten nur bei drei Tumoren auf. Bei Betrachtung der MRT-Bilder ließen sich diese hohen Werte bei den beiden Tumoren mit den höchsten ADC-Werten auf zystische Tumoranteile zurückführen. Der dritte, mit Stern markierte Wert bezog sich auf einen Tumor des stromalen Subtyps mit 45 % regressiven Anteilen.

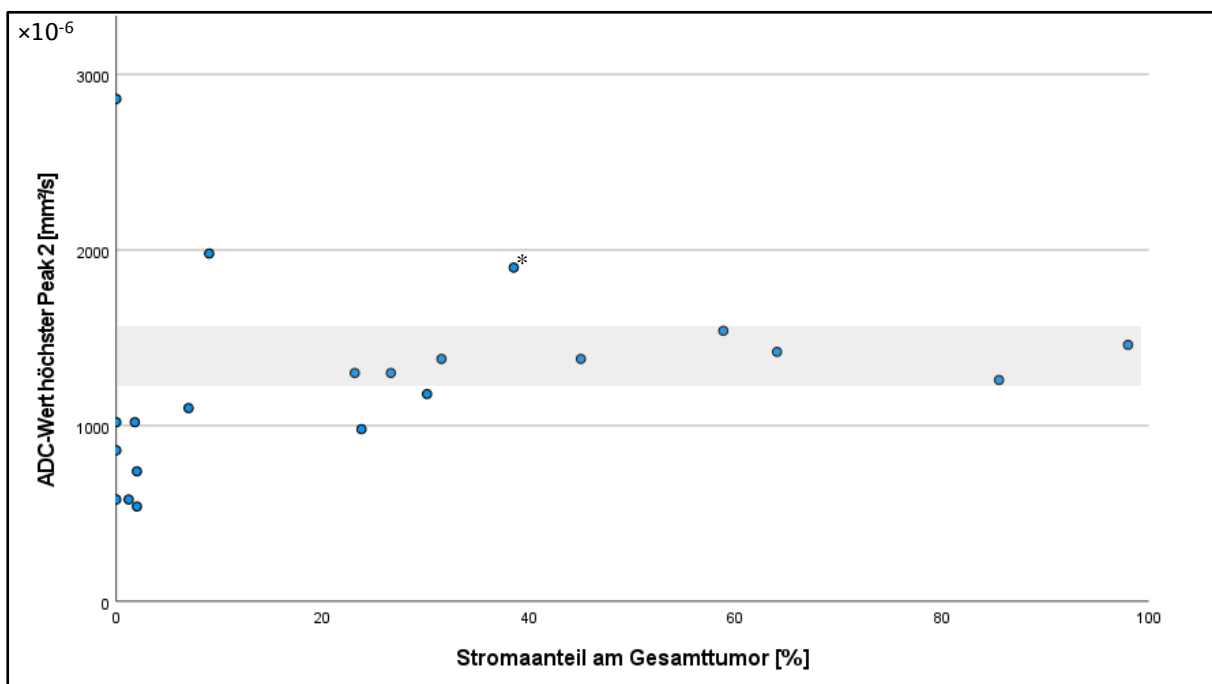


Abb. 25 Streudiagramm unter Ausschluss des regressiven Subtyps: Höchster Peak im Histogramm der ADC-Map zum Zeitpunkt nach neoadjuvanter Chemotherapie und Stromaanteil am Gesamttumor, *eigene Abbildung*

Der Zusammenhang zwischen Regressivanteil und dem ADC-Wert des höchsten Peaks im jeweiligen Histogramm zum Zeitpunkt 2 ist in Abb. 26 dargestellt. Es zeigte sich eine breite Streuung der ADC-Werte sowohl bei hohen als auch niedrigen Anteilen an regressivem Gewebe. Die ADC-Werte der höchsten Peaks bei Tumoren mit > 90 % regressiven Anteilen wiesen niedrigere Werte als $1400 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ auf.

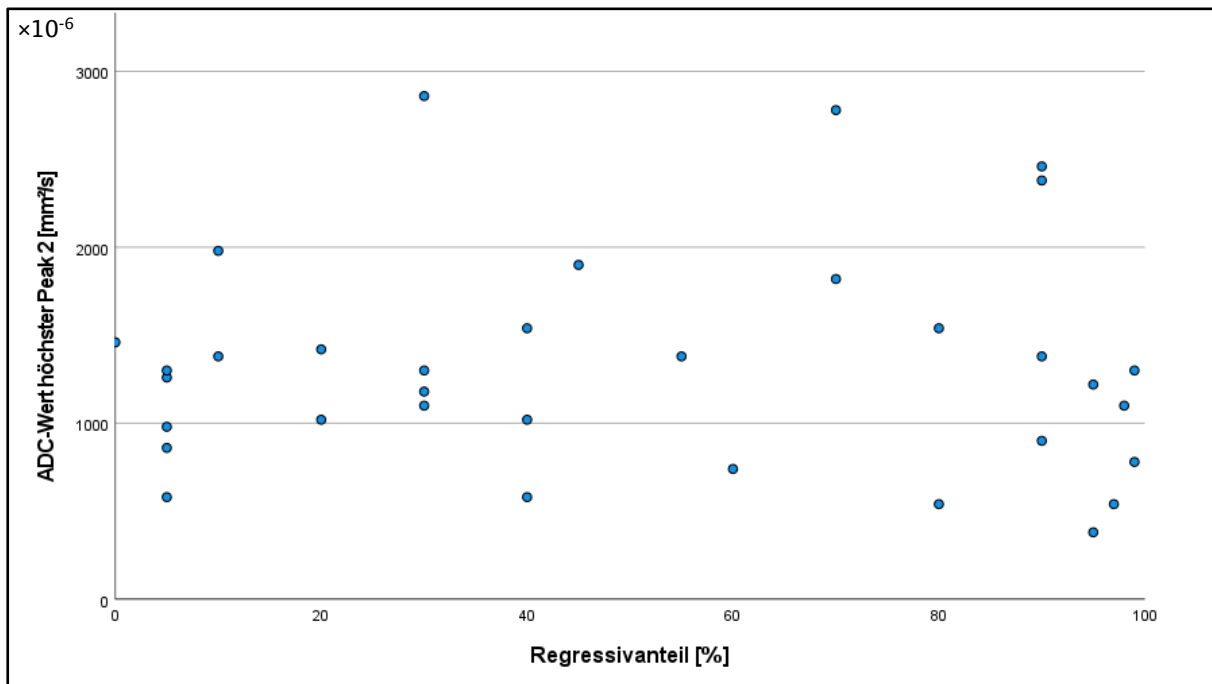


Abb. 26 Streudiagramm: Höchster Peak im Histogramm der ADC-Map zum Zeitpunkt nach neoadjuvanter Chemotherapie und Regressivanteil, *eigene Abbildung*

4.6 Blastemkategorien

Der Kruskal-Wallis-Test zeigte in der Gruppierung nach Blastemkategorien einen signifikanten Unterschied in Bezug auf den Parameter ADC Skewness zum Zeitpunkt 1 (MC-Sig.: $p = 0,023$, 99 %-KI: 0,019 – 0,027). Im Vergleich der einzelnen Gruppen hatte die Gruppe mit $> 45\%$ Blastemanteil am Gesamttumor eine signifikant höhere Skewness als die Gruppe mit 0% und die Gruppe mit $> 5 - 45\%$. In Abb. 27 ist dieser Zusammenhang mit den entsprechenden p-Werten des Gruppenvergleichs dargestellt. Für alle anderen innerhalb der Blastemkategorien getesteten Parameter (Tabelle 10) ergab der Kruskal-Wallis-Test keine signifikanten Unterschiede.

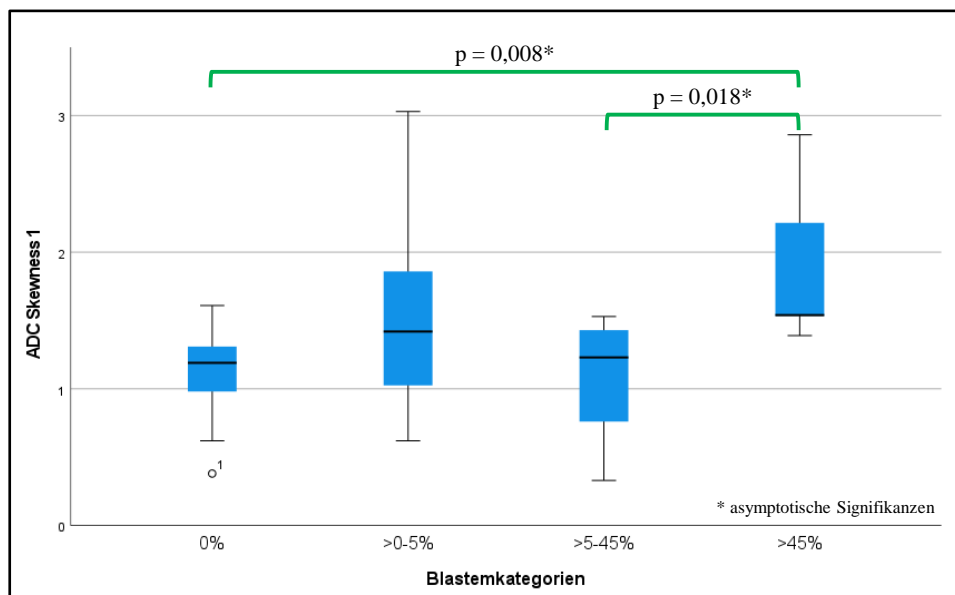


Abb. 27 Boxplot Blastemkategorien: ADC Skewness zum Zeitpunkt 1
Signifikante Unterschiede zwischen Gruppen sind mit p-Werten angegeben. Eigene Abbildung

Die Gruppe der Tumoren mit mehr als 45% Blastemanteil am Gesamttumor wurde mit den Tumoren mit 45% oder weniger verglichen. Dafür wurden die Gruppen mit 0% , $> 0 - 5\%$ und $> 5 - 45\%$ zu einer Gruppe zusammengefasst. Der Vergleich der beiden Gruppen im Mann-Whitney-U-Test zeigte die in Tabelle 12 dargestellten Ergebnisse. Statistisch signifikante Unterschiede traten bei den ADC-Parametern zusätzlich zur Skewness auch beim Mittelwert, Median, 25. Perzentil, 75. Perzentil und Kurtosis jeweils für den Zeitpunkt der Diagnose auf. Zum Zeitpunkt nach präoperativer Chemotherapie und bei den Parametern im Zeitverlauf unterschied sich keiner der getesteten Parameter signifikant.

Tabelle 12 Mann-Whitney-U-Test Gruppen: $\leq 45\%$ und $> 45\%$ Blastemanteil am Gesamttumor
signifikante Unterschiede sind grün markiert

Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben				
Nephroblastome: $\leq 45\%$ vs. $> 45\%$ Blastem am Gesamttumor				
	Zeitpunkt 1	Zeitpunkt 2	Parameter im Zeitverlauf	
	Exakte Sig. a	Exakte Sig. a		Exakte Sig. a
Volumen [ml]	0,67	0,401	Volumenabnahme absolut [ml]	0,505
ADC Mittelwert	0,048	0,868	Volumenabnahme relativ [%]	0,382
ADC Median	0,034	0,427	Differenz ADC Mittelwerte	0,705
ADC 12,5. Perzentil	0,06	0,403	Differenz ADC Median	0,94
ADC 25. Perzentil	0,039	0,191		
ADC 75. Perzentil	0,043	0,617		
ADC Skewness	0,012	0,452		
ADC Kurtosis	0,03	0,239		
ADC höchster Peak	0,143	0,117		

a Das Signifikanzniveau ist 0,05

In der grafischen Darstellung in Abb. 28 wird deutlich, dass bei Tumoren mit $> 45\%$ der Mittelwert, Median, 25. und 75. Perzentil der ADC-Werte zum ersten Zeitpunkt niedrigere Werte auftraten als bei Tumoren mit $\leq 45\%$ Blastemanteil am gesamten Tumorpräparat.

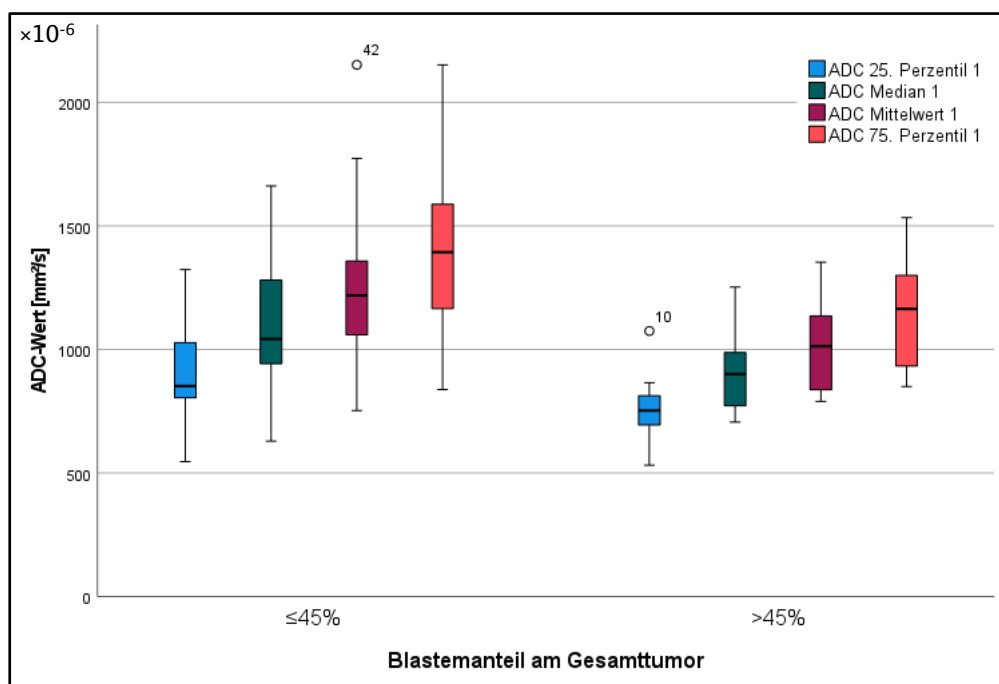


Abb. 28 Boxplot: Blastemanteil am Gesamttumor, signifikant unterschiedliche ADC-Parameter im Mann-Whitney-U-Test zum Zeitpunkt 1, eigene Abbildung

Die Parameter Skewness und Kurtosis der ADC-Werte bei Diagnose waren bei Tumoren mit $> 45\%$ Blastemanteil signifikant höher als in der Gruppe $\leq 45\%$ (s. Abb. 29). Bei beiden Parametern fiel auf, dass in der Gruppe $\leq 45\%$ mehrere Ausreißer auftraten. Bei beiden Parametern war das Maximum in der Gruppe $\leq 45\%$ höher, wohingegen der Median niedriger war als in der Gruppe $> 45\%$.

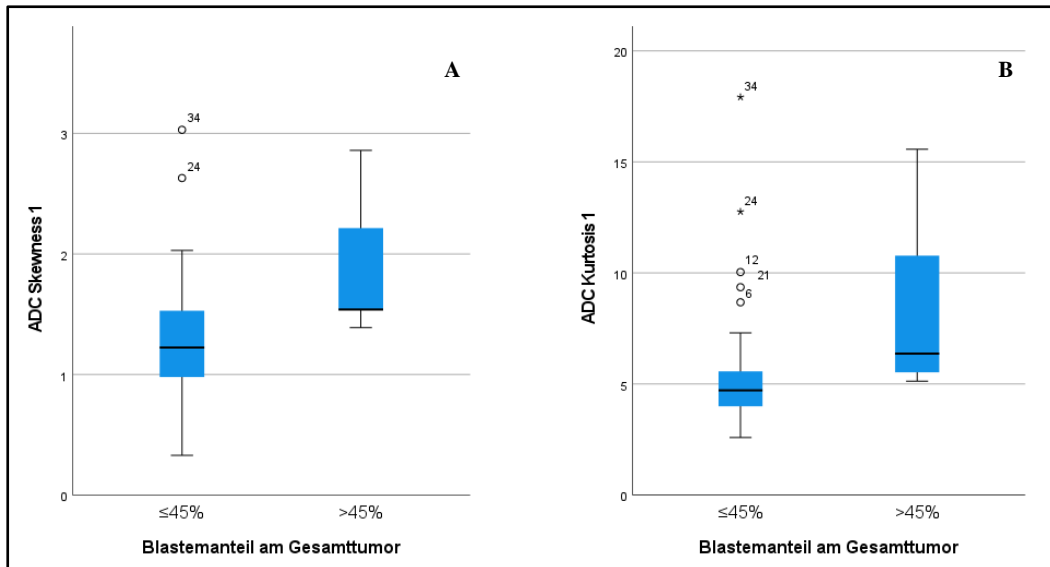


Abb. 29 Boxplot: Blastemanteil am Gesamttumor, signifikant unterschiedliche ADC-Parameter zum Zeitpunkt 1 im Mann-Whitney-U-Test
 A Skewness der ADC-Werte Zeitpunkt 1
 B Kurtosis der ADC-Werte Zeitpunkt 1
 eigene Abbildung

Unter Ausschluss der Tumoren vom regressiven Subtyp wurden die Tumoren mit > 45 % Blastemanteil am Gesamttumor mit den Tumoren mit ≤ 45 % ebenfalls verglichen. Die entsprechenden Ergebnisse sind in Tabelle 13 dargestellt. Statistisch signifikante Unterschiede traten ohne den regressiven Subtyp lediglich bei den ADC-Parametern Median, Skewness und Kurtosis jeweils zum Zeitpunkt der Diagnose auf. Für die Parameter Mittelwert, 25. Perzentil, 75. Perzentil zum Zeitpunkt 1 zeigte sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied. Zum Zeitpunkt nach präoperativer Chemotherapie und bei den Parametern im Zeitverlauf unterschied sich keiner der getesteten Parameter signifikant.

Tabelle 13 Mann-Whitney-U-Test unter Ausschluss des regressiven Subtyps
 Blastemanteil am Gesamttumor Gruppen: ≤ 45 % und > 45 %
 signifikante Unterschiede sind grün markiert

Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben				
Nephroblastome ohne regressiven Subtyp: ≤ 45 % vs. > 45 % Blastem am Gesamttumor				
	Zeitpunkt 1	Zeitpunkt 2	Parameter im Zeitverlauf	
	Exakte Sig. a	Exakte Sig. a		Exakte Sig. a
Volumen [ml]	0,325	0,875	Volumenabnahme absolut [ml]	1
ADC Mittelwert	0,056	0,636	Volumenabnahme relativ [%]	0,636
ADC Median	0,044	0,322	Differenz ADC Mittelwerte	0,591
ADC 12,5. Perzentil	0,104	0,172	Differenz ADC Median	1
ADC 25. Perzentil	0,056	0,11		
ADC 75. Perzentil	0,056	0,689		
ADC Skewness	0,011	0,856		
ADC Kurtosis	0,044	0,11		
ADC höchster Peak	0,151	0,11		

a Das Signifikanzniveau ist 0,05

4.7 Eptihelkategorien

Für die Gruppierung nach Epithelanteil am Gesamttumor ergaben sich im Kruskal-Wallis-Test keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf die getesteten Parameter (Tabelle 10). Die Analyse der Peaks im Histogramm ergab keinen Hinweis auf ein Muster zu Erkennung von epithelreichen Tumoren.

4.8 Stromakategorien

Für die Gruppierung nach Stromaanteil am Gesamttumor ergaben sich im Kruskal-Wallis-Test keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf die getesteten Parameter (Tabelle 10).

Die Analyse der Peaks im Histogramm ergab die in 4.5 beschriebenen Auffälligkeiten. Es wurde ein weiterer statistischer Test durchgeführt, bei dem Tumoren des regressiven Subtyps von der Auswertung ausgeschlossen waren. Die Gruppe mit > 30 % Stromaanteil am Gesamttumor wurde im Vergleich zu den Tumoren mit ≤ 30 % im Mann-Whitney U-Test auf signifikante Unterschiede überprüft. Die Ergebnisse sind in Tabelle 14 dargestellt. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied für die Parameter Skewness und Kurtosis zum Zeitpunkt der Diagnose. Für den Zeitpunkt nach präoperativer Chemotherapie unterschieden sich der Median, 12,5. Perzentil, 25. Perzentil und der ADC-Wert des höchsten Peaks im Histogramm statistisch signifikant. Für die Parameter im Zeitverlauf ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Tabelle 14 Mann-Whitney-U-Test Stromakategorien unter Ausschluss von Tumoren des regressiven Subtyps, *signifikante Unterschiede sind grün markiert*

Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben				
Nephroblastome ohne regressiven Subtyp: ≤ 30 % vs. > 30 % Stromaanteil am Gesamttumor				
	Zeitpunkt 1	Zeitpunkt 2	Parameter im Zeitverlauf	
	Exakte Sig. a	Exakte Sig. a		Exakte Sig. a
Volumen [ml]	0,877	0,688	Volumenabnahme absolut [ml]	0,734
ADC Mittelwert	0,102	0,064	Volumenabnahme relativ [%]	0,926
ADC Median	0,125	0,037	Differenz ADC Mittelwerte	0,808
ADC 12,5. Perzentil	0,25	0,03	Differenz ADC Median	0,66
ADC 25. Perzentil	0,151	0,013		
ADC 75. Perzentil	0,067	0,374		
ADC Skewness	0,032	0,804		
ADC Kurtosis	0,032	0,238		
ADC höchster Peak	0,553	0,02		
a Das Signifikanzniveau ist 0,05				

In der Gruppe > 30 % waren Skewness und Kurtosis zum Zeitpunkt 1 signifikant niedriger als in der Gruppe ≤ 30 %. Dies ist in Abb. 30 in Boxplots dargestellt.

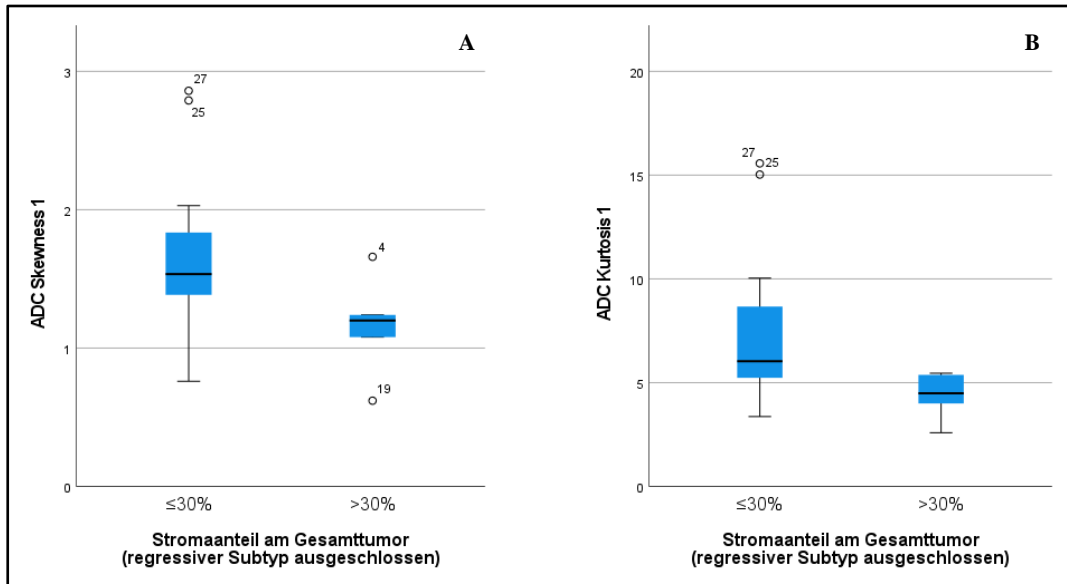


Abb. 30 Boxplot: Stromaanteil am Gesamttumor, signifikant unterschiedliche ADC-Parameter zum Zeitpunkt 1 im Mann-Whitney-U-Test, regressive Tumoren ausgeschlossen
 A Skewness der ADC-Werte Zeitpunkt 1
 B Kurtosis der ADC-Werte Zeitpunkt 1
 eigene Abbildung

Zum Zeitpunkt nach präoperativer Chemotherapie waren das 12,5. Perzentil, 25. Perzentil, Median und der ADC-Wert des höchsten Peaks signifikant höher bei Tumoren mit > 30 % Stromaanteil am Gesamttumor (Abb. 31).

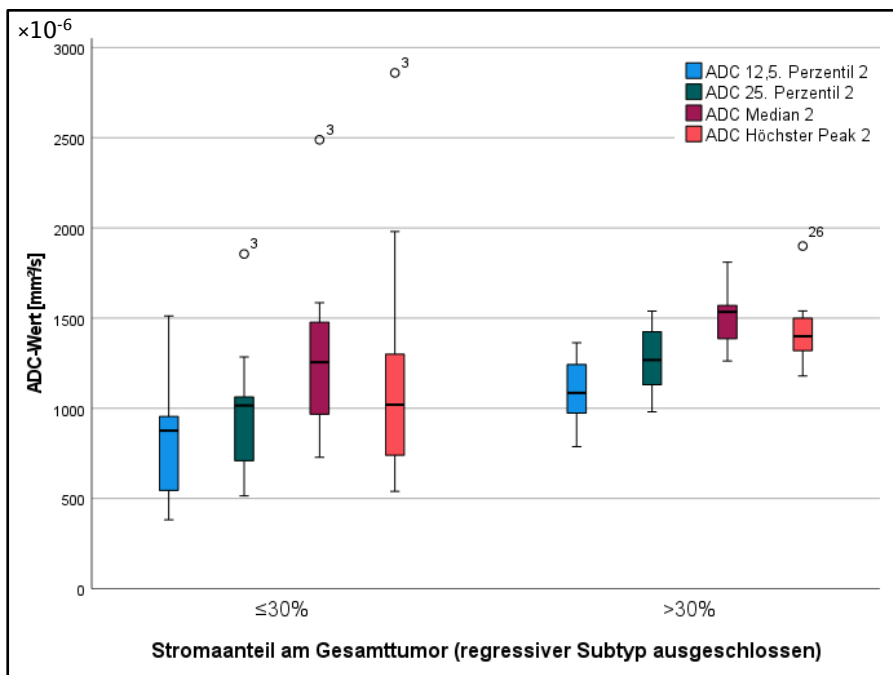


Abb. 31 Boxplot: Stromaanteil am Gesamttumor, signifikant unterschiedliche ADC-Parameter zum Zeitpunkt 2 im Mann-Whitney-U-Test, regressive Tumoren ausgeschlossen, eigene Abbildung

4.9 Regressivkategorien

Innerhalb der Gruppierung nach Regressivkategorien ergab der Kruskal-Wallis-Test für die in Tabelle 15 dargestellten Parameter signifikante Unterschiede. Zum Zeitpunkt der Diagnose ergab sich ein signifikanter Unterschied für den höchsten Peak im Histogramm der ADC-Map und zum Zeitpunkt nach präoperativer Chemotherapie unterschieden sich Mittelwert, Median, 12,5. und 25. Perzentil der ADC-Werte statistisch signifikant. Die relative Volumenabnahme unterschied sich als einziger im Zeitverlauf getesteter Parameter signifikant innerhalb der Gruppen. Für alle anderen innerhalb der Regressivkategorien getesteten Parameter (Tabelle 10) ergab der Kruskal-Wallis-Test keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 15 Kruskal-Wallis-Test Regressivkategorien, signifikante Unterschiede der getesteten Parameter

Kruskal-Wallis-Test Regressivkategorien	Monte- Carlo- Signifikanz	99 %- Konfidenzintervall
ADC höchster Peak 1	0,029	0,024 – 0,033
ADC Mittelwert 2	0,025	0,021 – 0,029
ADC Median 2	0,037	0,032 – 0,042
ADC 12,5. Perzentil 2	0,015	0,012 – 0,018
ADC 25. Perzentil 2	0,025	0,021 – 0,029
Volumenabnahme relativ [%]	0,01	0,007 – 0,012

Um zu veranschaulichen welche der einzelnen Gruppen sich signifikant unterschieden, sind die Parameter im Folgenden in Boxplots dargestellt. Die p-Werte der jeweiligen Gruppenvergleiche sind bei signifikanten Unterschieden in den Darstellungen vermerkt.

Für den ADC-Wert des höchsten Peaks zum Zeitpunkt der Diagnose zeigte sich innerhalb der Regressivkategorien der in Abb. 32 veranschaulichte Befund. Die Gruppe der Tumoren mit > 90 % regressiven Anteilen wies den höchsten Peak zum Zeitpunkt 1 bei einem signifikant niedrigeren ADC-Wert auf als die Gruppe der Tumoren mit > 60 – 90 % ($p = 0,008$). Die übrigen Gruppen unterschieden sich nicht signifikant bezüglich dieses Parameters. Von der Gruppe mit ≤ 20 % regressiven Anteilen bis zur Gruppe mit > 60 – 90 % zeichnete sich ein Trend ab, der mit einem steigenden ADC-Wert des höchsten Peaks einhergeht. Die Gruppe > 90 % wies jedoch im Median die niedrigsten ADC-Werte des höchsten Peaks zu diesem Zeitpunkt auf.

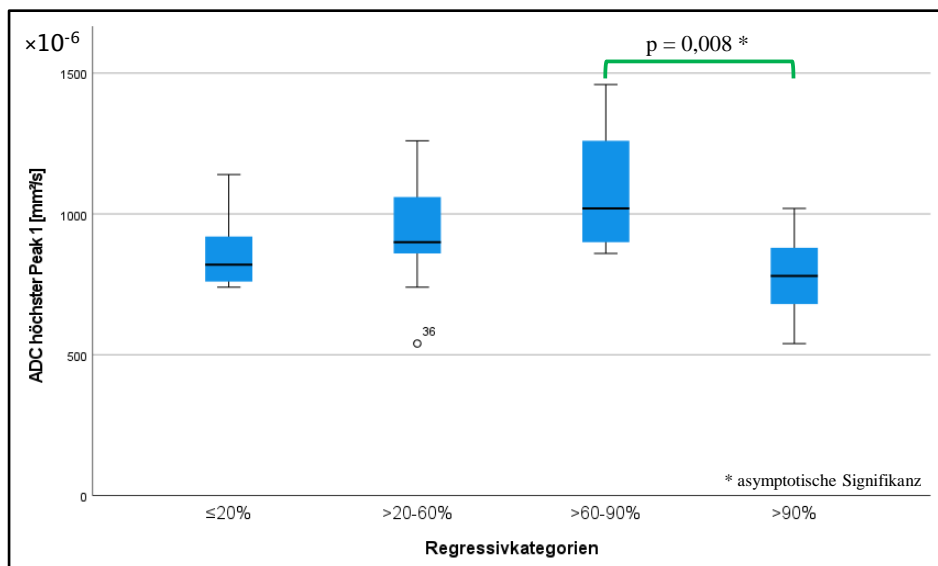


Abb. 32 Boxplot Regressivkategorien: ADC-Wert des höchsten Peaks zum Zeitpunkt 1
 Einheit: $10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$
 Signifikante Unterschiede zwischen Gruppen sind mit p -Werten angegeben. Eigene Abbildung

Zum Zeitpunkt 2, nach präoperativer Chemotherapie, ergab der Gruppenvergleich der Regressivkategorien die in Tabelle 16 dargestellten signifikanten Unterschiede. Signifikante Unterschiede traten hier zwischen der Gruppe mit > 90 % regressiven Anteilen und den Gruppen ≤ 20 % und > 60 – 90 % auf.

Tabelle 16 Regressivkategorien Zeitpunkt 2 Gruppenvergleich Kruskal-Wallis-Test
 signifikante Unterschiede der Vergleiche

Gruppenvergleich Kruskal-Wallis-Test		
Zeitpunkt 2	≤ 20 % vs. > 90 %	> 60 – 90 % vs. > 90 %
ADC Mittelwert	0,012	0,006
ADC Median	0,033	0,005
ADC 12,5. Perzentil	0,007	0,004
ADC 25. Perzentil	0,031	0,003
Asymptotische Signifikanz (zweiseitige Tests) werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist 0,05.		

In Abb. 33 sind die Ergebnisse für das 12,5. Perzentil zum Zeitpunkt 2 innerhalb der Regressivkategorien dargestellt. Da sich für diesen Zeitpunkt die Parameter in denselben Gruppen signifikant unterschieden und diese konkordant entweder höhere oder niedrigere Werte aufwiesen, wurde hier nur das 12,5. Perzentil exemplarisch dargestellt. Für die Parameter 12,5. Perzentil, 25. Perzentil, Median und Mittelwert wies die Gruppe > 90 % jeweils signifikant niedrigere ADC-Werte auf als die Gruppen $\leq 20\%$ und > 60 – 90 %. Die Gruppe > 20 – 60 % unterschied sich von keiner der anderen Gruppen zum Zeitpunkt 2 signifikant.

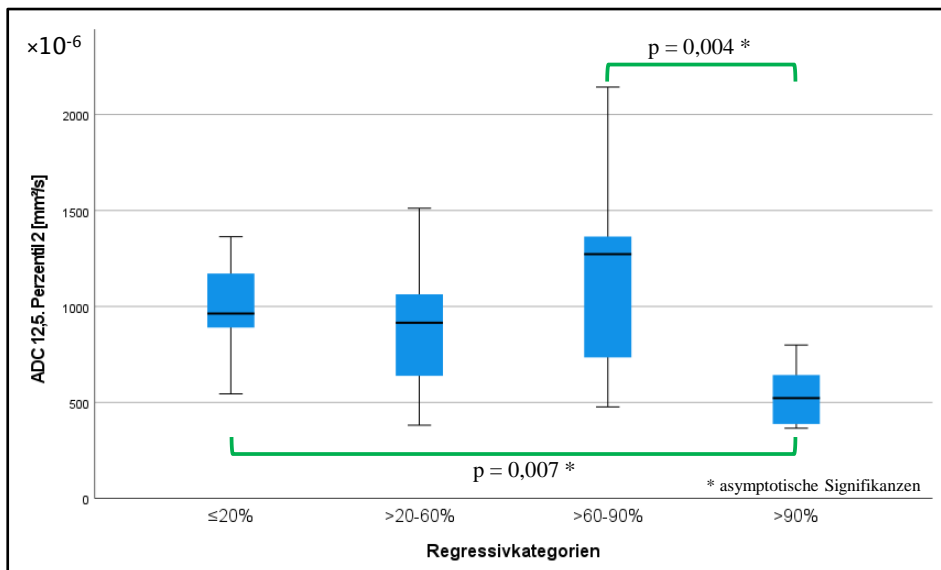


Abb. 33 Boxplot Regressivkategorien: ADC 12,5. Perzentil zum Zeitpunkt 2
Signifikante Unterschiede zwischen Gruppen sind mit p-Werten angegeben. Eigene Abbildung

Die relative Volumenabnahme der Gruppen der Regressivkategorien ist in Abb. 34 dargestellt. Die Gruppe der Tumoren mit > 90 % regressiven Anteilen in der Histologie hatte einen signifikant höheren Volumenrückgang im Vergleich der Werte vor und nach präoperativer Chemotherapie als die Tumoren der Gruppen $\leq 20\%$ und > 20 – 60 %. Alle Tumoren mit > 60 % regressiven Anteilen verzeichneten einen Volumenrückgang im Zeitverlauf. Da die Tumoren des regressiven Subtyps, gemäß der SIOP-Klassifikation, mindestens 66 % regressive Anteile aufwiesen, wiesen auch alle Tumoren dieses Subtyps eine Volumenabnahme auf. Bei allen Tumoren mit > 90 % regressiven Anteilen war der Rückgang über 50 %. In allen Gruppen traten Volumenabnahmen von über 75 % auf. Unter den Tumoren mit $\leq 20\%$ regressiven Anteilen gab es sowohl Tumoren mit hoher Volumenabnahme als auch mit hoher Volumenzunahme im Verlauf der Chemotherapie. Insgesamt nahm die Volumenabnahme im Median mit steigendem regressivem Anteil zu. Dieser Zusammenhang ließ sich auch anhand der in 4.3 beschriebenen Pearson-Korrelation nachvollziehen.

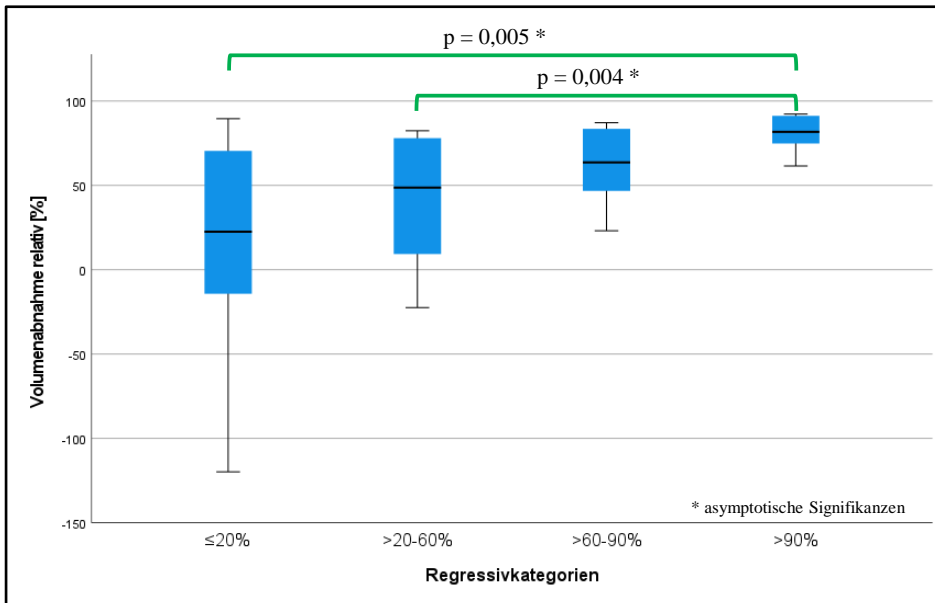


Abb. 34 Boxplot Regressivkategorien: Volumenabnahme relativ
Signifikante Unterschiede zwischen Gruppen sind mit p-Werten angegeben. Eigene Abbildung

In den Kruskal-Wallis-Tests der Regressivkategorien unterschied sich die Gruppe der Tumoren mit > 90 % regressiven Anteilen in der pathologischen Untersuchung der Tumorpräparate für mehrere Parameter von anderen Gruppen. Daher wurde diese Gruppe in einem weiteren Test mit allen anderen Nephroblastomen auf signifikante Unterschiede getestet. Die Gruppen ≤ 20 %, > 20 – 60 % und > 60 – 90 % wurden dafür zu einer Gruppe mit ≤ 90 % regressiven Anteilen zusammengefasst. Der Mann-Whitney-U-Test für zwei unabhängige Stichproben ergab die in Tabelle 17 dargestellten Ergebnisse. Alle Parameter, die auch im Kruskal-Wallis-Test der Regressivkategorien signifikante Unterschiede aufwiesen, zeigten sich auch hier signifikant unterschiedlich. Zusätzlich zeigten sich signifikante Unterschiede für das 75. Perzentil, den ADC-Wert des höchsten Peaks zum Zeitpunkt 2, die Differenz der ADC Mittelwerte und Mediane zwischen beiden Gruppen.

Tabelle 17 Mann-Whitney-U-Test Regressivanteil Gruppen: ≤ 90 % vs. > 90 %
signifikante Unterschiede sind grün markiert

Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben Nephroblastome: ≤ 90 % vs. > 90 % Regressivanteil				
	Zeitpunkt 1	Zeitpunkt 2	Parameter im Zeitverlauf	
	Exakte Sig. a	Exakte Sig. a		Exakte Sig. a
Volumen [ml]	0,462	0,079	Volumenabnahme absolut [ml]	0,067
ADC Mittelwert	0,651	0,005	Volumenabnahme relativ [%]	0,003
ADC Median	0,399	0,009	Differenz ADC Mittelwerte	0,013
ADC 12,5. Perzentil	0,06	0,002	Differenz ADC Median	0,033
ADC 25. Perzentil	0,09	0,007		
ADC 75. Perzentil	0,503	0,042		
ADC Skewness	0,983	0,276		
ADC Kurtosis	0,88	0,074		
ADC höchster Peak	0,043	0,037		

a Das Signifikanzniveau ist 0,05

Zum Zeitpunkt 1 zeigten sich für die Gruppe der > 90 % regressiven Tumoren signifikant niedrigere ADC-Werte als in der Gruppe mit ≤ 90 % (Abb. 35).

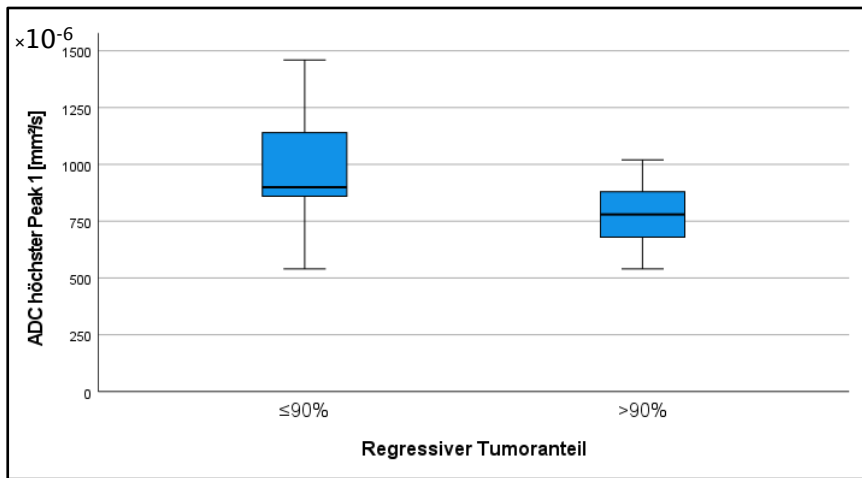


Abb. 35 Boxplot: Regressiver Tumoranteil, signifikant unterschiedliche ADC-Parameter zum Zeitpunkt 1 im Mann-Whitney-U-Test, *eigene Abbildung*

Die ADC-Werte zum Zeitpunkt 2 waren, wie in Abb. 36 dargestellt, in der Gruppe > 90 % ebenfalls signifikant niedriger. Die Gruppe ≤ 90 % wies eine höhere Streuung für die ADC-Parameter auf als die Gruppe > 90 %.

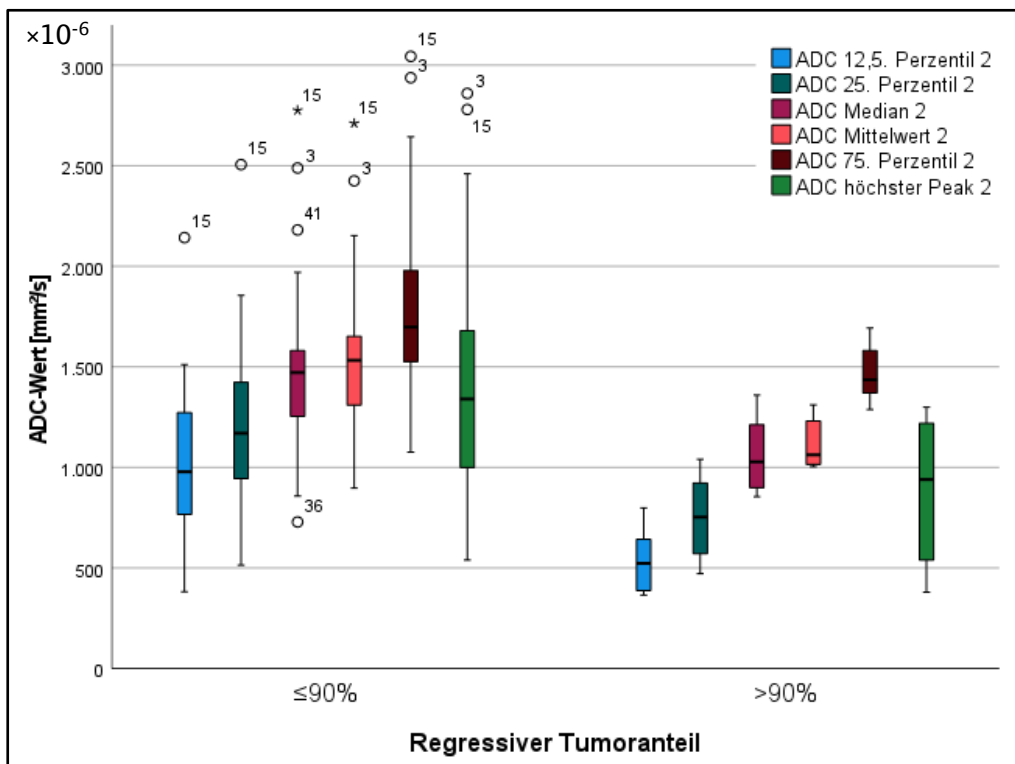


Abb. 36 Boxplot: Regressiver Tumoranteil, signifikant unterschiedliche ADC-Parameter zum Zeitpunkt 2 im Mann-Whitney-U-Test, *eigene Abbildung*

Die Differenz des ADC im Median und Mittelwert zwischen beiden Zeitpunkten ist in Abb. 37 dargestellt. Positive Werte bedeuten, dass der ADC-Wert zum Zeitpunkt 2 höhere Werte aufwies als zum Zeitpunkt 1. Es fiel auf, dass sich für Tumoren mit $\leq 90\%$ regressiven Anteilen in der Histologie im ADC Median bzw. ADC Mittelwert eine größere Zunahme im Zeitverlauf zeigte. Die Differenz der ADC Mediane lag für die $> 90\%$ -Gruppe im Median bei $11 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, also nahe $0 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$.

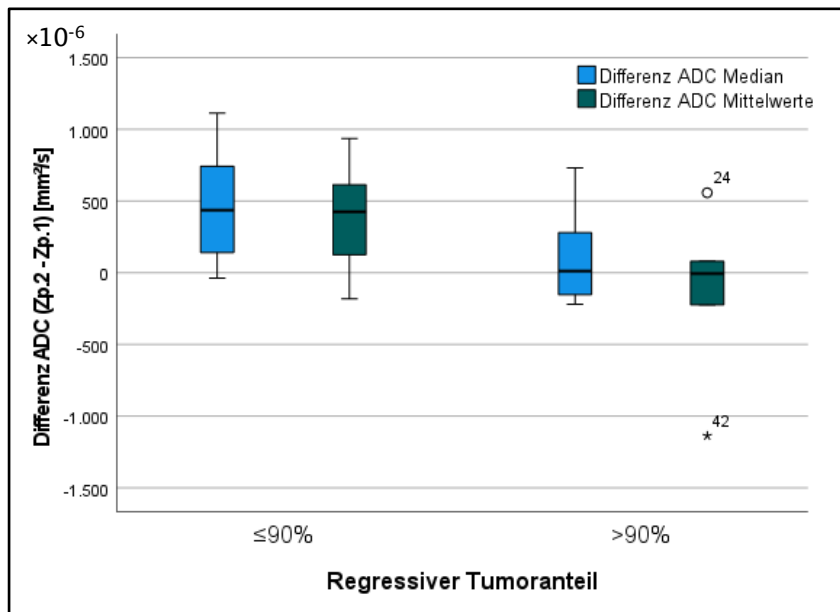


Abb. 37 Boxplot: Regressiver Tumoranteil, signifikant unterschiedliche ADC-Parameter im Zeitverlauf im Mann-Whitney-U-Test, *Zp.1: Zeitpunkt 1, Zp.2: Zeitpunkt 2, eigene Abbildung*

In einer weiteren Analyse wurden nur die Tumoren des regressiven Subtyps betrachtet und auf Unterschiede innerhalb dieses Subtyps untersucht. Nephroblastome werden bei Vorliegen von $> 66\%$ regressiven Anteilen als regressiver Subtyp klassifiziert [58]. Es wurden Wilmstumoren mit $66 - 90\%$ mit Tumoren mit $> 90\%$ regressiven Anteilen im Mann-Whitney-U-Test verglichen. Die Gruppe mit $66 - 90\%$ regressiven Anteilen beinhaltete nur einen Fall weniger als die Gruppe $> 60 - 90\%$ aus der Einteilung nach Regressivkategorien. Die übrigen Fälle dieser Gruppen waren identisch. Die p-Werte sind in Tabelle 18 dargestellt. Zum ersten Zeitpunkt unterschieden sich das 12,5. Perzentil, das 25. Perzentil und der ADC-Wert des höchsten Peaks signifikant zwischen den beiden Gruppen. Die signifikant unterschiedlichen Variablen waren für den Zeitpunkt 2 identisch zu den in Tabelle 17 dargestellten Tests. Von den Parametern im Zeitverlauf unterschied sich die Differenz des Mittelwertes und des Medians der ADC-Werte ebenfalls signifikant, die relative Volumenänderung jedoch nicht.

Tabelle 18 Mann-Whitney-U-Test regressiver Subtyp Gruppen: 66 – 90 % vs. > 90 % regressiver Anteil
signifikante Unterschiede sind grün markiert

Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben				
Regressiver Subtyp: 66 – 90 % vs. > 90 % Regressivanteil				
	Zeitpunkt 1	Zeitpunkt 2	Parameter im Zeitverlauf	
	Exakte Sig. a	Exakte Sig. a		Exakte Sig. a
Volumen [ml]	0,878	0,505	Volumenabnahme absolut [ml]	0,505
ADC Mittelwert	0,336	0,002	Volumenabnahme relativ [%]	0,161
ADC Median	0,189	0,005	Differenz ADC Mittelwerte	0,005
ADC 12,5. Perzentil	0,009	0,005	Differenz ADC Median	0,022
ADC 25. Perzentil	0,004	0,005		
ADC 75. Perzentil	0,281	0,022		
ADC Skewness	0,336	1		
ADC Kurtosis	0,694	0,295		
ADC höchster Peak	0,009	0,008		

a Das Signifikanzniveau ist 0,05

Die Darstellung in Abb. 38 zeigt die Perzentilen 12,5. und 25. sowie den ADC-Wert des höchsten Peaks im Histogramm jeweils zu Zeitpunkt 1. Tumoren des regressiven Subtyps mit > 90 % regressiven Anteilen wiesen für diese Parameter niedrigere Werte auf als solche mit 66 – 90 %.

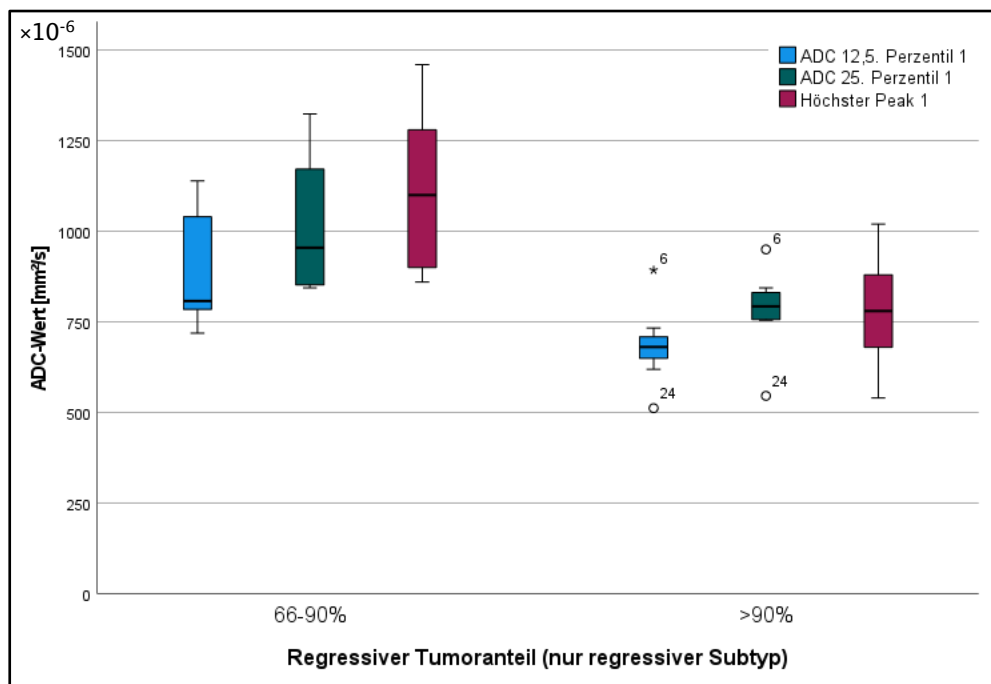


Abb. 38 Boxplot: Regressiver Subtyp: Regressiver Tumoranteil, signifikant unterschiedliche ADC-Parameter zum Zeitpunkt 1 im Mann-Whitney-U-Test, *eigene Abbildung*

Die Variablen, die sich in den beiden Gruppen der regressiven Tumoren zum zweiten Zeitpunkt und im Zeitverlauf signifikant unterschieden, verhielten sich wie die im Vergleich der Gruppen $\leq 90\%$ und $> 90\%$ Regressivanteil getesteten Gruppen zueinander. Diese werden daher nicht gesondert in Boxplots dargestellt.

4.10 Epithel + Blastem-Kategorien

Für die Gruppierung nach Epithel + Blastem-Anteil am Gesamttumor zeigte sich im Kruskal-Wallis-Test für das 12,5. Perzentil der ADC-Map an Zeitpunkt 1 ein signifikanter Unterschied (MC-Sig.: $p = 0,029$, 99 %-KI: 0,025 – 0,034). Im Vergleich der einzelnen Gruppen unterschieden sich die Gruppe $\leq 5\%$ von der Gruppe $> 5 - 15\%$ sowie die Gruppen $> 5 - 15\%$ und $> 50\%$ signifikant voneinander. In Abb. 39 ist dieser Zusammenhang dargestellt.

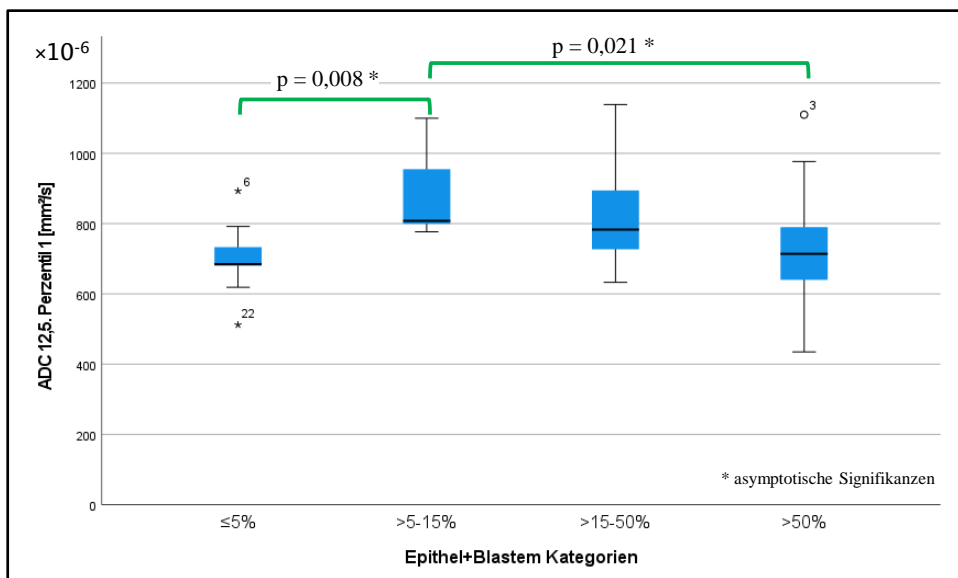


Abb. 39 Boxplot Epithel + Blastem-Kategorien: ADC 12,5. Perzentil Zeitpunkt 1, *eigene Abbildung*

Für alle anderen getesteten Parameter ergab sich in dieser Gruppierung kein signifikanter Unterschied.

4.11 Histogramme der ADC-Maps unter Ausschluss nicht KM-anreichernder Tumorareale

Die Annotationen der Tumoren unter Ausschluss der nicht KM-anreichernden Areale ergab die in Abb. 40 in Gelb dargestellten Histogramme. Zum Vergleich sind die Histogramme des Gesamttumors in Blau in derselben Grafik dargestellt. Es zeigte sich, dass die ausgeschlossenen Tumoranteile über den gesamten Bereich der ADC-Werte verteilt waren. In Fall 8 (Abb. 40 A) zeigte sich, dass der Peak bei $2740 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ des Gesamttumors ohne die KM-anreichernden Areale nicht mehr vorhanden war. Die Position des höchsten Peaks zeigte sich unverändert beim ADC-Wert $1380 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$. Die Höhe des Peaks und damit die Anzahl der Voxel des entsprechenden Bins war niedriger für die KM-anreichernden Areale. In Fall 18 (Abb. 40 B) war die Position beider Peaks ebenfalls unverändert und die Höhe reduziert.

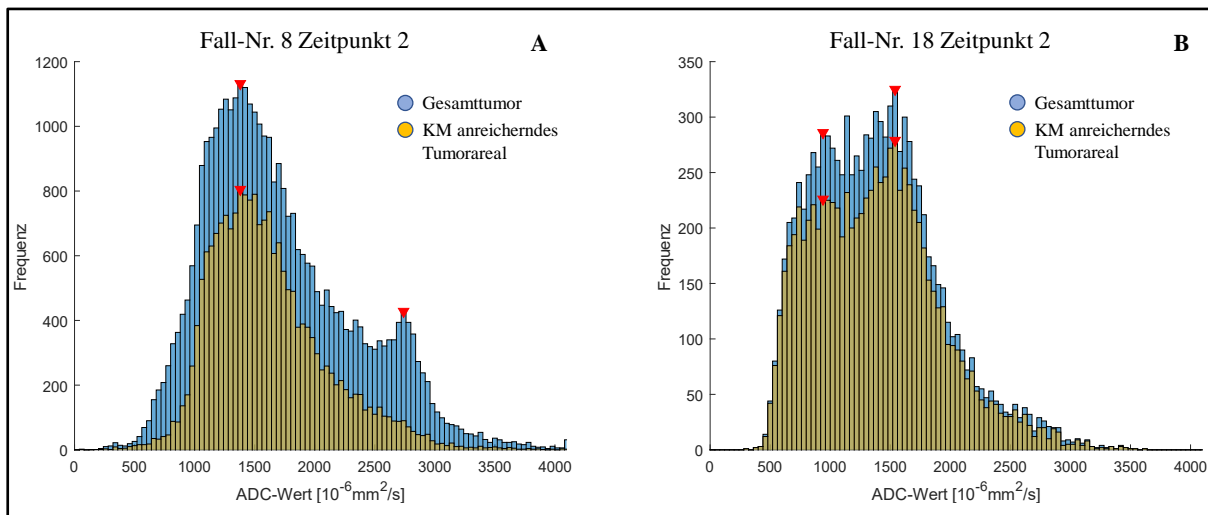


Abb. 40 Histogramme: Vergleich von Gesamttumor und KM-anreichernden Arealen
 A Stromaler Subtyp
 B Diffus anaplastischer Subtyp
 Hinweis: An der y-Achse ist hier die Frequenz der Voxel angegeben. Die Vergleichbarkeit ist hier durch identische Voxelgröße gegeben, da sich die beiden ROI (Gesamttumor und KM-anreichernde Tumorareal) jeweils auf dieselbe Bildsequenz beziehen.
eigene Abbildung

In Tabelle 19 sind die weiteren errechneten Parameter dargestellt. Der Mittelwert, Median sowie die weiteren Perzentilenwerte unterschieden sich zwischen beiden ROI im Gegensatz zum ADC des höchsten Peaks, der hier in beiden Fällen unverändert war.

Tabelle 19 Vergleich der ADC-Parameter des gesamten Tumors und der KM-anreichernden Tumorareale
 ROI: Region-of-Interest, M.: Mittelwert, Md.: Median, Prc.: Perzentil, höchst.: höchster

Fall-Nr.	ROI	Zeitpunkt 2 ADC [$10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$]						
		M.	Md.	12,5. Prc.	25. Prc.	75. Prc.	höchst.Peak	Peak 2
8	gesamter Tumor	1707	1577	1064	1245	2095	1380	2740
	KM-anreicherndes Tumorareal	1607	1527	1118	1266	1854	1380	-
18	gesamter Tumor	1386	1353	788	981	1695	1540	940
	KM-anreicherndes Tumorareal	1384	1362	771	973	1699	1540	940

4.12 Nicht-Nephroblastom Nierentumoren

Von den Tumorentitäten Rhabdoidtumor, Nierenzellkarzinom, mesoblastisches Nephrom und Nephroblastomatose lag jeweils nur ein Fall vor. Aufgrund dieser geringen Fallzahlen waren statistische Tests zur Unterscheidung innerhalb der untersuchten Stichprobe nicht möglich. Auf diese Tumoren wird daher im Folgenden deskriptiv eingegangen.

Die Histogramme der ADC-Maps von Tumoren mit anderer Histologie als dem Nephroblastom sind in Abb. 41 dargestellt. Abb. 41 A zeigt einen Fall mit Rhabdoidtumor. Die Verteilung im Histogramm zeigte eine Verschiebung nach rechts im Zeitverlauf, zu höheren ADC-Werten. Für beide Zeitpunkte waren 2 Peaks zu erkennen, von denen sich nur der höchste Peak im Zeitverlauf nach rechts verschob.

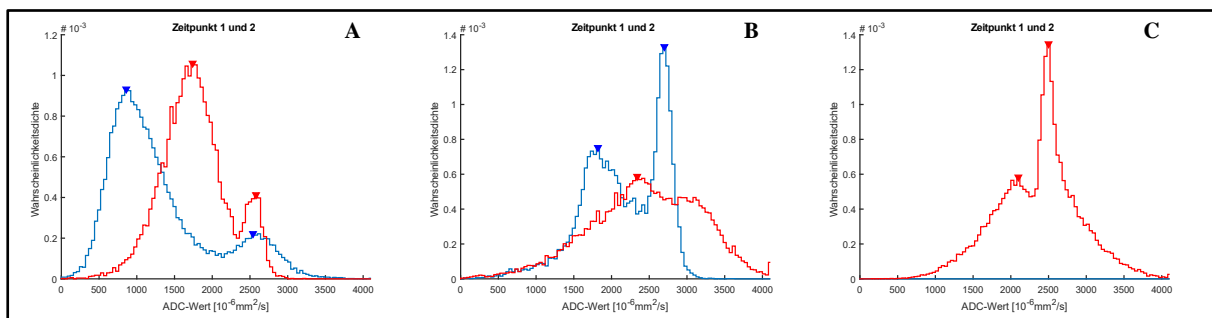


Abb. 41 Nicht-Nephroblastom Nierentumoren, Histogramme der ADC-Map zum Zeitpunkt 1 und 2
A Rhabdoidtumor
B Nierenzellkarzinom
C Mesoblastisches Nephrom
eigene Abbildung

Für den Fall mit Nierenzellkarzinom zeigte sich in Abb. 41 B für Zeitpunkt 1 (blau) ein zweigipfliger Verlauf, für Zeitpunkt 2 ein eingipfliger Verlauf. Das Histogramm verschob sich im Zeitverlauf nach rechts, zu höheren ADC-Werten.

Für den Fall mit mesoblastischem Nephrom war die ADC-Map zum Zeitpunkt 1 aus nicht auswertbar, für Zeitpunkt 2 zeigte sich in Abb. 41 C ein zweigipfliger Verlauf des Histogramms.

Für den Fall mit Nephroblastomatose waren die ADC-Maps für beide Zeitpunkte nicht auswertbar.

4.13 Zusammenfassung der Ergebnisse

Der Algorithmus zur Detektion von Peaks detektierte bei insgesamt 72 ausgewerteten ADC-Maps 92 Peaks im Histogramm. Alle detektierten Peaks waren eindeutig als solche zu erkennen. Zwei Peaks, die visuell eindeutig als solche zu erkennen waren, wurden nicht vom Algorithmus detektiert.

Eine Zusammenfassung der wichtigsten statistisch signifikanten Unterschiede von ADC-Parametern zwischen histopathologischen Gruppen ist in Tabelle 20 aufgeführt.

Tabelle 20 Zusammenfassung der statistisch signifikanten Unterschiede der ADC-Parameter zwischen histopathologischen Gruppen
Zp.1: Zeitpunkt 1, Zp.2: Zeitpunkt 2, M.: Mittelwert, Md.: Median, Prc.: Perzentil, höchst.: höchster, exkl. R.: Regressiver Subtyp von Auswertung ausgeschlossen, grau hinterlegt: eine separate Betrachtung dieser Gruppen ist am Zp.1 nicht möglich

Histologie	ADC-Parameter		
	Diagnosezeitpunkt (Zp.1)	Nach präoperativer Chemotherapie (Zp.2)	Zeitverlauf
Blastem		keine sig. Unterschiede	keine sig. Unterschiede
> 45 %	niedriger: M., Md., Prc. (25., 75.) höher: Skew., Kurt.	-	-
≤ 45 %	höher: M., Md., Prc. (25., 75.) niedriger: Skew., Kurt.	-	-
Epithel	keine sig. Unterschiede	keine sig. Unterschiede	keine sig. Unterschiede
Stroma			keine sig. Unterschiede
> 30 % (exkl. R.)	niedriger: Skew., Kurt.	höher: höchst. Peak, Md., Prc. (12,5., 25.)	-
≤ 30 % (exkl. R.)	höher: Skew., Kurt.	niedriger: höchst. Peak, Md., Prc. (12,5., 25.)	-
Regressiv			
> 90 %	niedriger: höchst. Peak	niedriger: höchst. Peak, M., Md., Prc. (12,5., 25., 75.)	niedrigere Diff.: M., Md.
≤ 90 %	höher: höchst. Peak	höher: höchst. Peak, M., Md., Prc. (12,5., 25., 75.)	höhere Diff.: M., Md.
Regressiver Subtyp			
> 90 %	niedriger: höchst. Peak, Prc. (12,5., 25.)	niedriger: höchst. Peak, M., Md., Prc. (12,5., 25., 75.)	niedrigere Diff.: M., Md.
66 – 90 %	höher: höchst. Peak, Prc. (12,5., 25.)	höher: höchst. Peak, M., Md., Prc. (12,5., 25., 75.)	höhere Diff.: M., Md.

5 Diskussion

5.1 Literaturübersicht

In mehreren Studien wurden die Eigenschaften des Nephroblastoms in der Diffusionsbildgebung anhand von ADC-Maps untersucht [1,16–18,26–28,32]. Dabei wurden verschiedene histologische Subtypen des Nephroblastoms [16,17,27] sowie Nephroblastom und Neuroblastom [1,32] miteinander verglichen und histologische Anteile des Nephroblastoms auf Korrelationen zu ADC-Werten untersucht [18,27,28]. Eine prospektive Studie, mit überwiegend Nephroblastomen, untersuchte das Therapieansprechen durch den Vergleich der Histogramme der ADC-Maps vor und nach neoadjuvanter Chemotherapie bei abdominellen Tumoren [30]. Weitere Studien, in denen Unterschiede von Parametern der ADC-Map zwischen benignen und malignen Tumoren im Kindesalter untersucht wurden, beinhalteten ebenfalls Nierentumoren [11,19,32].

Die Fallzahlen der Studien, die explizit das Nephroblastom untersuchten, variieren zwischen $n = 8 - 122$. Die Studie mit der höchsten Fallzahl war eine multizentrische Studie von Hötter et al., welche 122 Fälle (130 Tumoren) zum Zeitpunkt 1 untersuchte [17]. In fünf Studien erfolgte die Untersuchung nur für den Zeitpunkt vor Therapiebeginn (Zp.1) [1,11,17,19,32] und in einer Studie nur für den Zeitpunkt nach präoperativer Chemotherapie (Zp.2) [28]. In fünf Studien erfolgte eine Untersuchung beider Zeitpunkte mit Tumoranzahlen zwischen $n = 9 - 35$ (WT (Wilmstumor): $n = 6 - 33$) [16,18,26,27,30]. Die in dieser Dissertation anhand von ADC-Maps untersuchte Anzahl an Wilmstumoren (Zp.1.: $n = 33$, Zp.2: $n = 34$, Zp.1+2: $n = 30$) ist daher mit vorherigen Studien, welche die Aufnahmen vor und nach der präoperativen Chemotherapie untersuchten, vergleichbar.

Die Bestimmung der ROI bei der Untersuchung von ADC-Maps pädiatrischer Nierentumoren wurde in bisherigen Studien sehr unterschiedlich gehandhabt. Sie reicht von der stichprobenartigen Platzierung mehrerer kleiner ROI innerhalb des Tumors [1,11], über die Auswertung einzelner Tumorschichten [28] bis hin zur Messung des gesamten Tumolvolumens mit oder ohne Ausschluss der nicht KM-anreichernden Tumorareale [16–18,26,27,30,32]. Dies erschwert die Vergleichbarkeit der aufgeführten Studien. In der histopathologischen Untersuchung wird gemäß der SIOP-Klassifikation das gesamte Tumolvolumen berücksichtigt [58]. Daher kam die Untersuchung mittels stichprobenartiger ROI innerhalb des Tumors für die vorliegende Arbeit nicht in Frage. Im Rahmen dieser Dissertation wurde das gesamte Tumolvolumen in die Annotation eingeschlossen, wodurch der Einfluss der histologischen Komponenten Blastem, Epithel, Stroma und Regressivanteil auf die ADC-Parameter untersucht werden konnte. Für den exemplarischen Vergleich wurden für zwei Tumoren die nicht KM-anreichernden Areale aus der ROI ausgeschlossen.

Die statistischen Parameter, welche in die Auswertung der verschiedenen Studien zu ADC und Nephroblastom einbezogen wurden, sind uneinheitlich. Neben Median und Mittelwert, Maßen der zentralen Tendenz, wurden ebenfalls Perzentilen [16–18,27,28,32] sowie die Parameter Skewness und

Kurtosis [17,18] erfasst. Hales et al. kritisieren an den Messungen eines ADC-Wertes des gesamten Tumors in Median oder Perzentilen, dass diese Werte abhängig von allen Voxeln innerhalb der ROI sind, und daher der heterogenen Histologie des Nephroblastoms nicht gerecht werden [16]. Bei Vorhandensein von mehreren Regionen mit hohen oder niedrigen ADC-Werten innerhalb desselben Tumors, gleichen diese einander aus, wenn z.B. nur der Median betrachtet wird [16]. Die Analyse der Peaks im Histogramm ermöglicht die Eigenschaften beider Regionen mit einem jeweiligen Messwert zu erfassen. In der vorliegenden Arbeit wurden erstmalig die Peaks im Histogramm der ADC-Map im Zusammenhang mit den prozentualen histologischen Anteilen des Nephroblastoms untersucht.

Eine Übersicht der genannten Studien befindet sich in Tabelle 21. Angaben zu jeweiligen Untersuchungszeitpunkten, ROI, den untersuchten ADC-Parametern und Ergebnissen werden dort aufgeführt.

Tabelle 21

Literaturübersicht: Nephroblastom und Apparent-Diffusion-Coefficient (ADC)

retrosp.: retrospektiv, *prospekt.:* prospektiv, *F:* Fälle, *T:* Tumoren, *Zp.1:* Zeitpunkt 1 (vor Therapiebeginn), *Zp.2:* Zeitpunkt 2 (nach präoperativer Chemotherapie, vor Operation), *WT:* Wilmstumor (*B:* Blastem, *E:* Epithel, *S:* Stroma, *M:* Mixed, *R:* Regressiv, *DA:* Diffuse Anaplasie, *FA:* Fokale Anaplasie, *TN:* Komplettnekrotisch), *Nbs:* Nephroblastomatose, *NB:* Neuroblastom, *ICC:* Intraclass correlation coefficient, *CCC:* Concordance correlation coefficient

Studie	Design	Anzahl	Histologie	ROI	ADC-Parameter	Aussagen
Humphries et al. 2007 [19]	Single-Center, prospekt.	F:19 T:19 Zp.1:19 Zp.2: -	maligne:11 (3WT) benigne:8	solide Tumoranteile auf drei zentralen Schichten, von einer Person zweimal untersucht (Abstand 3 – 12 Monate)	Median	Kein sig. Unterschied zwischen benignen und malignen Tumoren, ADC korreliert negativ mit der Zellzahl
McDonald et al. 2011 [30]	Single-Center, prospekt.	F:7 T:9 Zp.1:9 Zp.2:9	WT:6 Non-WT:3	Gesamter Tumor unter Ausschluss nicht KM-anreichernder Areale, von zwei Personen im Konsens untersucht	Median, Differenz Median (Zp.2-Zp.1), Histogramme	Änderungen in der ADC-Verteilung von päd. abdominalen Tumoren sind messbar und könnten zur Beurteilung des Therapieansprechens verwendet werden.
Gawande et al. 2013 [11]	Single-Center, retrosp.	F:68 T:73 Zp.1:73 Zp.2: -	maligne:34 (WT:7) benigne:39	Drei repräsentative ROI (30 – 60 mm ²) auf drei aufeinanderfolgenden Schichten, von zwei Personen unabhängig untersucht	Mittelwert der drei ROI	Bei soliden malignen sig. niedrigere ADC-Werte als soliden benignen Tumoren, gute Übereinstimmung zwischen den untersuchenden Personen (Krippendorff's alpha = 0,899)
Littooij et al. 2015 [26]	Single-Center, retrosp.	F:10 T:13 Zp.1:13 Zp.2:9	B:1, E:1, S:1, M:7, R:2, DA:1	Gesamter Tumor unter Ausschluss nicht KM-anreichernder Areale, von zwei Personen unabhängig untersucht, eine Person zweimal (Abstand \geq 4 Wochen)	Median, Median-Differenz (Zp.1 und 2), Anteil der Voxel mit ADC $< 1,0 \times 10^{-3}$ mm ² /s	Median und Median-Differenz (Zp.1 und 2) gute Übereinstimmung zwischen zwei untersuchenden Personen und zwei Messungen derselben Person (CCC = 0,982 – 0,996)
Hales et al. 2015 [16]	Single-Center, retrosp.	F:26 T:32 Zp.1:23 Zp.2:32	Zp.1/Zp.2 B:4/5, E:4/4, S:6/6, M:7/11, R:2/5, DA: -, TN:0/1	Gesamter Tumor und dominierende „vitale“ Subpopulation im Histogramm des gesamten Tumors, von einer Person untersucht	Mittelwert, 25. Perzentil, Histogramme	Einführung des Multi-Gauß-Modells, Zp.2: sig. niedrigeres 25. Perzentil der Subpopulation von B. im Vergleich zu S, M und R, jedoch nicht zwischen B und E; deutlicher Anstieg des ADC der größten Subpopulation im Therapieverlauf bei allen S

Littooij et al. 2017 [27]	Single-Center, retrosp.	F:52 T:54 Zp.1:54 Zp.2:25	Zp.1/Zp.2 B:6/2, E:4/2, S:10/5, M:23/8, R:6/4, DA:5/4	Gesamter Tumor unter Ausschluss nicht KM-anreichernder Areale, von einer Person untersucht	Median, 25. Perzentil	ADC Median korreliert moderat mit Stromaanteil (Zp.1: $r = 0,401$, $p = 0,003$, Zp.2: $r = 0,579$, $p = 0,002$) schwache negative Korrelation 25. Perzentil ADC (Zp.1) und Blastemanteil ($r = -0,303$, $p = 0,026$)
Littooij et al. 2017 [28]	Single-Center, retrosp.	F:8 T:9 Zp.1: - Zp.2:9	B:2, E:0, S:2, M:4, R:1, DA:0	Einzelne transversale Schichten des gesamten Tumors unter Ausschluss nicht KM-anreichernder Areale, von einer Person untersucht	Median, 25. Perzentil	Negative Korrelation Blastemanteil und ADC 25. Perzentil (Spearman $\rho = -0,71$, $p = 0,003$) positive Korrelation ADC Mittelwert und Stromaanteil (Spearman $\rho = 0,74$, $p = 0,002$) Vergleich von Querschnitten des Tumorpräparates und MRT-Schichten machbar
Aslan et al. 2017 [1]	Single-Center, retrosp.	F:17 T:17 Zp.1:17 Zp.2: -	WT:7 NB:10	Mindestens vier kleine ROI (20 mm ²) innerhalb eines Tumors, die am meisten KM anreichern, von zwei Personen untersucht	Mittelwert der Mittelwerte der ROI eines Tumors	Neuroblastom sig. niedrigere ADC-Werte als WT exzellente Übereinstimmung der untersuchenden Personen (ICC = 0,955)
Meeus et al. 2018 [32]	Single-Center, retrosp.	F:42 T:42 Zp.1:42 Zp.2: -	maligne:32 (WT:8, NB:11) benigne:10	Gesamter Tumor, von zwei Personen im Konsens untersucht	Mittelwert, Median, Perzentilen (5, 25, 75, 90), Skewness, Kurtosis, Entropie	Maligne Tumoren sig. niedrigere ADC-Werte (Mittelwert, Median, Perzentilen 5, 25, 75) als benigne Tumoren keine sig. Unterschiede zwischen WT und NB
Hötker et al. 2020 [17]	Multi-Center, retrosp.	F:122 T:130 Zp.1: 130 Zp.2: -	B:14, E:13, S:15, M:23, R:47, DA:6, FA:4, Nbs:8	Gesamter Tumor, von zwei Personen unabhängig untersucht	Mittelwert, Median, Perzentilen (12,5, 25, 75), Skewness, Kurtosis, Textur- Analyse	B. sig. höhere Skewness als andere Tumoren DA sig. höheres 75. Perzentil als andere Tumoren hohe Übereinstimmung der untersuchenden Personen (ICC = 0,717 – 0,975)
Hötker et al. 2021 [18]	Multi-Center, retrosp.	F:32 T:35 Zp.1:35 Zp.2:35	B:6, E:5, S:5, M:7, R:9, DA:1, Nbs:2	Gesamter Tumor unter Ausschluss von eindeutig zystischen oder hämorrhagischen Arealen, von zwei Personen unabhängig untersucht	Mittelwert, Median, Perzentilen (12,5, 25, 75), Skewness, Kurtosis	Zp.1: Kurtosis (für beide) und Skewness (für eine untersuchende Person) sig. höher bei Tumoren mit höherem Blastemanteil Übereinstimmung beider untersuchenden Personen exzellent für Zp.1 (ICC > 0,91), ADC-Werte an Zp.2 (ICC > 0,923) und gut für Skewness (ICC = 0,877) und Kurtosis (ICC = 0,755) an Zp.2

Mehrere der in Tabelle 21 dargestellten Studien zeigten statistisch signifikante Unterschiede zwischen einzelnen Subtypen des Nephroblastoms oder Korrelationen von ADC-Parametern zu einzelnen Tumoranteilen. Nachfolgend wird auf die entsprechenden Ergebnisse unter Abgrenzung der jeweiligen Untersuchungszeitpunkte eingegangen. Die methodische Herangehensweise unterscheidet sich zwischen den Studien und kann Tabelle 21 entnommen werden.

5.1.1 ADC bei Diagnosezeitpunkt (Zp.1)

Für den Zeitpunkt vor Therapiebeginn fanden Littooij et al. eine moderate Korrelation des medianen ADC mit dem prozentualen Stromaanteil ($r = 0,401$, $p = 0,003$) sowie eine schwache, negative Korrelation des 25. Perzentil ADC und dem Blastemanteil ($r = -0.303$, $p = 0.026$) [27]. Hötker et al. (2020) fanden für Zp.1 eine signifikant höhere Skewness bei Tumoren des blastemalen Subtyps und ein signifikant höheres 75. Perzentil des ADC beim diffus anaplastischen Subtyp, jeweils verglichen mit den anderen Tumoren der Stichprobe ($n = 130$) [17]. In einer weiteren Studie von Hötker et al. (2021), in der die Tumoren nach aufsteigendem Blastemanteil gruppiert wurden, zeigte sich eine höhere Skewness und Kurtosis der ADC-Werte (Zp.1) bei Tumoren mit hohem Blastemanteil [18]. Für die Skewness ergab sich jedoch nur für einen der beiden Untersucher ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, für die Kurtosis war der Unterschied übereinstimmend signifikant [18].

5.1.2 ADC nach präoperativer Chemotherapie (Zp.2)

Hales et al. stellten für den blastemalen Subtyp ein signifikant niedrigeres 25. Perzentil des ADC (Zp.2) einer Subpopulation im Histogramm im Vergleich zu den Subtypen Stroma, Regressiv und Mixed fest [16]. Diese Subpopulation im Histogramm der ADC-Map wurde mit Hilfe eines mathematischen Modells durch Beschreibung des Histogramms anhand von mehreren Gauß'schen Glockenkurven ermittelt. Hales et al. nahmen an, dass die Histogramm-Subpopulation mit dem höchsten Peak unterhalb des Grenzwertes von $ADC = 1,81 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (bzw. $1810 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$) dem dominierenden, vorwiegend vitalen Tumoranteil entsprach [16].

Für den Zeitpunkt nach präoperativer Chemotherapie fanden Littooij et al. ebenfalls eine moderate Korrelation des Medianen ADC mit dem prozentualen Stromaanteil (Zp.2: $r = 0.579$, $p = 0.002$) [27]. In einer weiteren Studie von Littooij et al. wurden 15 einzelne Schichten aus $n = 9$ Tumoren untersucht [28]. Dabei wurde eine negative Korrelation des Blastemanteils mit dem 25. Perzentil ADC (Spearman $\rho = -0.71$, $p = 0.003$) sowie eine positive Korrelation des ADC Mittelwertes mit dem Stromaanteil (Spearman $\rho = 0.74$, $p = 0.002$) festgestellt [28].

Die Studie von Hötker et al. (2021) wies nach präoperativer Chemotherapie keine signifikanten Unterschiede zwischen den nach aufsteigendem Blastemanteil festgelegten Gruppen auf [18].

5.1.3 Vergleich ADC vor und nach präoperativer Chemotherapie

Aus den Vergleichen der ADC-Maps vor und nach präoperativer Chemotherapie ergaben sich aus den o.g. Studien keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen einzelnen Subtypen. Unabhängig von statistischen Tests wurden jedoch folgende Ergebnisse berichtet: Beim Vergleich der ADC-Maps von Tumoren vor und nach präoperativer Chemotherapie beschrieben Hales et al. einen deutlichen Anstieg des medianen ADC der größten Histogramm-Subpopulation im Therapieverlauf bei allen Tumoren des stromalen Subtyps ($n = 6$) [16]. McDonald et al. stellten den höchsten Anstieg des medianen ADC im Verlauf der Chemotherapie bei Tumoren mit histopathologisch gutem Therapieansprechen ($n = 2$, davon ein Non-WT) oder überwiegend stromaler Differenzierung ($n = 3$) fest [30].

5.2 Algorithmus zur Detektion von Peaks im Histogramm

Eine hohe Objektivität ist für jegliche Messung erstrebenswert. Für die Auswertung der ADC-Histogramme wurde daher vom Verfasser dieser Dissertation ein Algorithmus entwickelt, der klar definierten Kriterien zur Erkennung von Peaks folgt. Die visuelle Betrachtung des Histogramms allein ist subjektiv und kann dazu führen, dass bei mehrfacher Untersuchung oder Untersuchung durch unterschiedliche Personen Abweichungen in der Beurteilung der genauen Positionen der Peaks auftreten. Insbesondere ist die visuelle Differenzierung, ob ein lokales Maximum als relevanter Peak betrachtet wird, solchen Abweichungen unterlegen und zusätzlich von der Skalierung der Darstellung abhängig. Die Anwendung eines mathematischen Algorithmus ist objektiv und führt auch bei wiederholter Untersuchung zu denselben Ergebnissen. Der hier angewandte Algorithmus detektiert demnach anhand der Daten einer festgelegten ROI reproduzierbar Peaks innerhalb der standardisierten Histogramme.

In einer Studie von Hales et al. wurden Histogramme der ADC-Map anhand eines mathematischen Modells beschrieben, welches den Verlauf des Histogramms mit ein bis drei Gauß'schen Normalverteilungen annähert [16]. Diese Normalverteilungen wurden verwendet um Subpopulationen von ADC-Werten, ähnlich den Peaks, im Histogramm zu erkennen und zu analysieren. Von den Voxeln der Subpopulation mit dem höchsten Peak unterhalb des Grenzwertes $ADC = 1,81 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ wurden Mittelwert und 25. Perzentil ausgewertet. Die Größe und Anzahl der Bins wurden dabei, im Gegensatz zur vorliegenden Dissertation, nicht einheitlich festgelegt, sondern für jeden Tumor einzeln berechnet [16]. Die Methode von Hales et al. beschreibt ebenfalls Peaks im Histogramm, jedoch liegt den einzelnen Peaks oft keine Normalverteilung zu Grunde. Daher ist unklar, wie genau dieses Modell anhand von Normalverteilungen die tatsächliche Datenverteilung im Histogramm wiedergeben kann. Es ist anzunehmen, dass der Mittelwert der Histogramm-Subpopulation nach dem Multi-Gauß-Modell [16] bei nicht normalverteilten Subpopulationen nicht dem Maximum des Peaks entspricht. Der in dieser Dissertation verwendete Algorithmus detektiert hingegen den ADC-Wert des Bins mit der höchsten Wahrscheinlichkeitsdichte innerhalb des jeweiligen Peaks. Dieser Wert entspricht einem Modalwert im Histogramm. Die Kriterien eines Peaks wurden anhand von standardisierten

Histogrammen eindeutig festgelegt, sodass alle 92 detektierten Peaks auch bei visueller Betrachtung eindeutig als solche zu erkennen waren. Unter allen Histogrammen wurden lediglich zwei Peaks, die visuell eindeutig als solche erkennbar waren, nicht vom Algorithmus detektiert. Dies ist in Anbetracht dessen, dass die visuelle Beurteilung in gewissem Maße subjektiv ist, akzeptabel und wurde bei der Optimierung des Algorithmus gegen die Erkennung falsch positiver Peaks abgewogen.

Das im Rahmen dieser Dissertation entwickelte Skript einschließlich des implementierten Algorithmus (s. Anhang 1, Anhang 2, Anhang 3) kann auch auf andere ROI angewandt werden und bei der Untersuchung sowohl des gesamten Volumens als auch einzelner Schichten des Tumors oder auch der KM-anreichernden Areale verwendet werden. Die Eingabeparameter der Funktion *findpeaks* [53] wurden für die innerhalb dieser Dissertation standardisierten Histogramme optimiert. Sie können jedoch auch durch Veränderung der Parameter innerhalb des Skripts variiert und beispielsweise für eine andere Binbreite angepasst werden.

Die Anwendung des Skripts erzeugt bei festgelegter ROI standardisierte Histogramme und detektiert reproduzierbare Peaks.

5.3 Korrelation nach Pearson

Die schwache lineare Korrelation aus Volumenreduktion im Zeitverlauf und Regressivanteil zeigt, dass Tumoren mit einem hohen Anteil an Chemotherapie-induzierten Veränderungen in der Histologie auch mit einem hohen Volumenrückgang einhergehen. Gleichzeitig kann jedoch ein niedriger Regressivanteil mit einer hohen, einer niedrigen Volumenabnahme oder auch mit einer Volumenzunahme verbunden sein. Folglich sprechen diese Ergebnisse dafür, dass ein fehlender Volumenrückgang im Verlauf der Chemotherapie gegen das Vorliegen eines histopathologisch regressiven Subtyps spricht. Ein hoher Volumenrückgang lässt jedoch keine Rückschlüsse auf den Regressivanteil zu, was die Aussagekraft der gezeigten schwachen Korrelation eingrenzt. In einer Studie von Littooi et al. korrelierten hingegen Volumenänderung und Regressivanteil nicht miteinander [27]. Die Bewertung der Volumenveränderung als Maß für das Therapieansprechen ist eine häufig angewandte Methode. Auch ein hoher histopathologisch regressiver Tumoranteil wird mit einem guten Ansprechen auf die Chemotherapie in Verbindung gebracht. Insgesamt spricht dies dafür, dass zur Beurteilung des Therapieansprechens sowohl Volumenveränderung als auch Histologie kombiniert betrachtet werden sollten und nicht die Volumenveränderung allein. Die Veränderung des mittleren oder medianen ADC korrelierten weder mit der Volumenveränderung noch mit dem prozentualen Regressivanteil. Demnach eignen sich die Änderung dieser ADC-Werte anhand des gesamten Tumolvolumens wahrscheinlich nicht für die Beurteilung eines Ansprechens auf die Chemotherapie.

Die Korrelationen der Parameter der Histopathologie und der ADC-Maps ergaben lediglich schwache lineare Zusammenhänge. Da diese Zusammenhänge eine breite Streuung der Werte aufwiesen wird auf diese nicht einzeln eingegangen. Die Korrelation nach Pearson dient dem Nachweis von linearen

Zusammenhängen. Eine nicht lineare Korrelation zwischen den verschiedenen Parametern ist ebenfalls möglich, weshalb die Analyse der Tumoren in unterschiedlichen Gruppierungen nach histologischen Anteilen erfolgte.

5.4 Morphologische Auswertung der Histogramme

Die Rechtsverschiebung im Histogramm der ADC-Map im Verlauf der präoperativen Chemotherapie bei allen auswertbaren Tumoren des stromalen Subtyps oder mit $> 30\%$ Stromaanteil ist gut mit den in 5.1 beschriebenen Ergebnissen von McDonald et al. und Hales et al. vereinbar [16,30]. Eine deutlich erkennbare Zunahme des ADC von stromareichen Nephroblastomen im Therapieverlauf ist demnach eine über mehrere Studien hinweg konsistente Eigenschaft dieser Tumoren. Ein statistisch signifikanter Unterschied der ADC-Differenz zu Tumoren mit geringerem Stromaanteil ergab sich jedoch nicht, weshalb dieses Ergebnis als Trend zu betrachten ist. Die Überlagerung der Histogramme stellt eine gute Möglichkeit dar, die Veränderungen der Verteilung des ADC im Therapieverlauf zu visualisieren. Aus histopathologischen Untersuchungen geht hervor, dass die präoperative Chemotherapie eine Reifung der stromalen Tumorkomponente induziert [59]. Der Anstieg des ADC könnte daher Ausdruck dieser Reifeinduktion bei stromareichen Tumoren sein.

Die Ergebnisse bezüglich der Peaks stromareicher Tumoren werden in Abschnitt 5.5 diskutiert.

Die in 4.4.1 gezeigten Ähnlichkeiten der diffus anaplastischen Tumoren ($n = 5$) zum Zeitpunkt der Diagnose sind im Hinblick auf die 14 weiteren Tumoren, die den höchsten Peak im selben Bereich aufweisen, nicht geeignet, um diesen von anderen Subtypen abzugrenzen. Das diffus anaplastische Nephroblastom bereits bei Diagnosestellung zu erkennen, wäre aufgrund des hohen Risikos dieses Subtyps höchst erstrebenswert und könnte durch eine intensiviertere, präoperative Chemotherapie eine bessere Prognose ermöglichen. Hötter et al. stellten in ihrer Studie mit 130 Tumoren signifikant höhere Werte für das 75. Perzentil der ADC-Werte ($Z_{p.1}$) diffus anaplastischer Tumoren ($n = 6$) im Vergleich zu anderen Nephroblastomen fest [17]. Dieser Unterschied konnte innerhalb dieser Dissertation anhand der Morphologie im Histogramm nicht bestätigt werden. Ein statistischer Test für das 75. Perzentil verschiedener Subtypen wurde nicht durchgeführt, jedoch zeigten auch die rohen Daten der diffus anaplastischen Tumoren (hier nicht dargestellt) keine höheren Werte im Vergleich zu anderen Subtypen. In der genannten Studie wurde, wie auch im Rahmen dieser Dissertation, das gesamte Tumolvolumen in die ROI eingeschlossen, wodurch eine gute Vergleichbarkeit gewährleistet ist [17]. Hötter et al. führten den Unterschied auf einen höheren Anteil regressiver Tumoranteile bei diffus anaplastischen Tumoren zurück [17], wobei regressive Tumoranteile bei allen Subtypen des Nephroblastoms auftreten können.

Die Heterogenität der diffusen Anaplasie zum Zeitpunkt 2 in der ADC-Map lässt sich durch die histopathologischen Eigenschaften hingegen gut erklären. Diffuse Anaplasie kann sowohl in

blastemalen, epithelialen als auch stromalen Bereichen des Nephroblastoms auftreten [8,59], weshalb auch bildgebende Unterschiede zu erwarten sind.

Insgesamt lässt sich folgern, dass eine sichere Unterscheidung diffus anaplastischer Tumoren anhand des Histogramms der ADC-Map nicht möglich ist.

5.5 Peaks in Histogrammen der ADC-Maps

Tumoren mit einem hohen blastemalen oder epithelialen histologischen Anteil können anhand der hier durchgeführten Analyse der Peaks im Histogramm nicht von anderen Tumoren unterschieden werden. Tumoren mit einem hohen Anteil an Stroma hingegen weisen charakteristische Eigenschaften für den höchsten Peak im Histogramm der ADC-Map (Zp.2) auf. Dieser Peak trat bei Stromaanteilen am Gesamtvolumen von $> 40\%$ im Bereich der ADC-Werte $1250 - 1550 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ auf (s. Abb. 24 S.51). Lediglich Tumoren des regressiven Subtyps, die gemäß der SIOP-Klassifikation mindestens zwei Drittel regressive Anteile aufwiesen, zeigten ebenfalls ihren höchsten Peak in diesem Bereich. Demnach können Tumoren des regressiven Subtyps ähnliche Eigenschaften in der ADC-Map aufweisen wie die stromareichen Tumoren. Die Tumoren mit noch höheren ADC-Werten waren ebenfalls vom regressiven Subtyp oder hatten zystische Bereiche. Ohne den regressiven Subtyp weisen die Tumoren mit unter 20% Stroma ihren höchsten Peak überwiegend bei niedrigeren ADC-Werten auf (s. Abb. 25 S.52). Diese Tumoren bestehen hauptsächlich aus den verbleibenden Komponenten Blastem und Epithel und können demnach von den stromareichen abgegrenzt werden. Um regressive Tumorbereiche in einer weiteren Studie möglichst aus der Annotation zu entfernen, können die nicht KM-anreichernden Tumoreareale ausgeschlossen werden. Littoij et al. zeigten eine starke inverse Korrelation ($r = -0,775$, $p < 0,001$) zwischen dem KM-anreichernden Tumoranteil nach präoperativer Chemotherapie und den regressiven Veränderungen in der Histopathologie [27]. Dies entspricht einer starken positiven Korrelation zwischen dem nicht KM-anreichernden Tumoranteil und den regressiven Veränderungen, was zeigt, dass durch ausschließliche Analyse der KM-anreichernden Tumoreareale der Einfluss regressiver Anteile auf die ADC-Werte reduziert werden kann. Die in der vorliegenden Arbeit gezeigten Daten deuten darauf hin, dass dadurch stromareiche Tumoren von den übrigen Tumoren besser unterschieden werden können. Ein Trend von Wilmstumoren mit hohem Stromaanteil zu dem genannten Bereich von ADC-Werten ist jedoch auch mit Einschluss der nicht KM-anreichernden Areale deutlich erkennbar.

Der höchste Peak im Histogramm der ADC-Map (Zp.2) zeigte bei hohen regressiven Anteilen sehr heterogene ADC-Werte (s. Abb. 26 S.53). Dies zeigt deutlich, dass regressive Tumoranteile sowohl Peaks mit hohen als auch niedrigen ADC-Werten verursachen können. Hales et al. ermittelten in ihrer Studie einen Grenzwert von $\text{ADC} = 1,81 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (bzw. $1810 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$) unterhalb dessen die Subpopulationen anhand des Gauß-Modells als überwiegend vital eingestuft wurden [16]. Die Peaks der $> 90\%$ regressiven Tumoren ($n = 6$) lagen in der hier vorliegenden Arbeit mit $\text{ADC} < 1,4 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$

(bzw. $1400 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$) deutlich unterhalb von diesem Grenzwert. Bei über 90 % regressiven, also nicht vitalen, Tumorteilen muss also der höchste Peak, der in der Studie von Hales et al. einer Subpopulation im Histogramm entsprochen hätte, bei diesen Tumoren überwiegend nicht-vitalem Tumor entsprechen. Dies widerlegt die Annahme von Hales et al., dass unterhalb eines bestimmten ADC-Wertes im Histogramm von vorwiegend vitalen Subpopulationen oder Peaks ausgegangen werden kann.

Insgesamt kann die Analyse des höchsten Peaks nach präoperativer Chemotherapie für die Unterscheidung von Tumoren des stromareichen Subtyps hilfreich sein, für die Unterscheidung blastemreicher oder epithelreicher Tumoren hingegen nicht. Die Analyse von niedrigeren Peaks lieferte keine Korrelationen zur Histologie.

5.6 Blastemkategorien

Mehrere Parameter der ADC-Map unterschieden sich in Gruppen mit unterschiedlich hohem Blastemanteil für den Diagnosezeitpunkt signifikant, während für Zeitpunkt 2 keine signifikanten Unterschiede auftraten. Bereits prätherapeutisch eine Vorhersage über den Blastemanteil nach präoperativer Chemotherapie treffen zu können, wäre im klinischen Management von großem Vorteil, da der blastemale Subtyp mit einem höheren Risiko einhergeht.

Die Parameter Skewness und Kurtosis waren für Zeitpunkt 1 bei Tumoren mit $> 45 \%$ Blastem am Gesamttumor signifikant höher als bei Tumoren $< 45 \%$. Dies bestätigt die Ergebnisse der ebenfalls multizentrischen Studien von Hötker et al., welche bei Tumoren des blastemalen Subtyps (Skewness) [17] und Tumoren mit höherem Blastemanteil (Skewness, Kurtosis) [18] jeweils höhere Werte dieser Parameter für Zeitpunkt 1 feststellten. In den in 4.6 (Abb. 29 S.56) gezeigten Boxplots wird jedoch deutlich, dass durch mehrere Ausreißer eine scharfe Abgrenzung zwischen $> 45 \%$ Blastem und $\leq 45 \%$ schwierig ist. Bei Betrachtung der Messwerte eines einzelnen Tumors wäre demnach eine eindeutige Zuordnung in eine der beiden Gruppen nicht möglich. Die hier vorgelegten Daten bestätigen jedoch die Ergebnisse vorhergehender Studien, sodass eine hohe Skewness und Kurtosis im Histogramm der ADC-Map am Diagnosezeitpunkt als charakteristische Merkmale von blastemreichen Tumoren in der postoperativen Histologie betrachtet werden können. Anhand einer unizentrischen Studie mit einem standardisierten Aufnahmeprotokoll sollten der klinische Wert der Skewness und Kurtosis des Histogramms der ADC-Map zum Diagnosezeitpunkt überprüft werden.

Median, Mittelwert, 25. und 75. Perzentil des ADC (Zp.1) waren für die Tumoren mit $> 45 \%$ Blastem am Gesamttumor signifikant niedriger als in der Gruppe $\leq 45 \%$. Dies ist vereinbar mit dem Ergebnis von Littooij et al., das eine schwache negative Korrelation des 25. Perzentil ADC (Zp.1) und dem Blastemanteil zeigte [27]. In der ROI von Littooij et al. wurden im Gegensatz zu der hier präsentierten Studie jedoch nur die KM-anreichernden Tumorareale eingeschlossen. Die hier präsentierten Ergebnisse zeigen, dass sich dieser Trend auch für die Annotation des gesamten Tumolvolumens

nachweisen lässt. Auch für diese ADC-Parameter traten Überschneidungen der Werte auf, was eine scharfe Abgrenzung der beiden Gruppen erschwert. Eine Tendenz von Tumoren mit einem hohem Blastemanteil in der postoperativen Histologie zu niedrigen ADC-Werten vor Therapiebeginn ist jedoch erkennbar.

Für Zeitpunkt 2 zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der blastemalen Tumorkomponente. Hales et al. zeigten ein niedrigeres 25. Perzentil des ADC einer Subpopulation im Histogramm für den blastemalen Subtyp (Zp.2) [16], jedoch ist dieser Parameter mit den in dieser Dissertation getesteten Parametern nicht vergleichbar. Es existieren nach bestem Wissen des Verfassers dieser Dissertation keine weiteren Publikationen, in denen das Multi-Gauß Model von Hales et al. [16] Anwendung bei der Analyse von Histogrammen des Nephroblastoms gefunden hat. Demnach gibt es keine vergleichbaren Daten zu diesen Werten, welche auf fünf Tumoren des blastemalen Subtyps von insgesamt 32 untersuchten Wilmstumoren basieren [16]. In einer Machbarkeitsstudie von Littooij et al. wurde anhand von einzelnen Tumorquerschnitten eine starke negative Korrelation von Blastemanteil und 25. Perzentil ADC gezeigt (Spearman $\rho = -0,71$, $p = 0,003$) [28]. Dieses vielversprechende Ergebnis wurde an acht Tumoren und insgesamt 15 Tumorschichten durchgeführt [28]. Die Auswertung mehrerer Schichten aus denselben Tumoren könnte diese Korrelation jedoch verstärkt haben. Zudem wurden zuvor weitere acht Tumoren aufgrund von ausgedehnten Nekrosen und Blutungen aus der Auswertung ausgeschlossen, wodurch regressive Tumoren in der Stichprobe unterrepräsentiert sind. Ziel der genannten Studie war es, die Anwendbarkeit des direkten Vergleichs von histologischen Querschnitten des Tumors mit den Schichten der Bildgebung nachzuweisen, was für acht Tumoren gelang [28]. Die Daten der vorliegenden Dissertation zeigten keine signifikanten Unterschiede für blastemreiche Tumoren, die Studie von Hales et al. zeigte einen signifikanten Unterschied für einen Parameter, der mit keiner anderen, bisherigen Studie vergleichbar ist, und die Studie von Littooij et al. zeigte eine negative Korrelation für einzelne Tumorschichten an einer geringen Fallzahl von acht Tumoren.

Für eine abschließende Bewertung des Zusammenhangs zwischen dem histopathologisch blastemreichen Tumorgewebe des Nephroblastoms und dem ADC zum Zeitpunkt nach präoperativer Chemotherapie sind weitere Studien erforderlich. Eine bildgebende Unterscheidungsmöglichkeit nach neoadjuvanter Chemotherapie wäre insbesondere bei Vorliegen bilateraler Tumoren sehr erstrebenswert. Bei zweizeitigem operativem Vorgehen könnte nach der einseitigen Tumorentfernung die Abschätzung des Risikos anhand der Bildgebung der Gegenseite für die individuelle Therapieentscheidung sehr hilfreich sein.

5.7 Epithelkategorien

Die Analyse der Tumoren nach unterschiedlich hohen Anteilen an Epithel in der Histologie ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede. Aufgrund der geringen Anzahl von drei Tumoren des epithelialen Subtyps innerhalb der Stichprobe kann dies jedoch nur bedingt interpretiert werden. In der Studie von

Hales et al. wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den Subtypen Epithel (n = 4) und Stroma (n = 6) für Mittelwert und 25. Perzentil der dominanten Subpopulation im Histogramm der ADC-Map zu Zeitpunkt 2 festgestellt [16]. Dieser Unterschied, welcher ebenfalls auf einer geringen Fallzahl beruht, konnte in dieser Untersuchung nicht nachvollzogen werden. Zu anderen Subtypen gab es auch in der Studie von Hales et al. keine signifikanten Unterschiede des epithelialen Subtyps [16].

Anhand der vorliegenden Daten lässt sich der epitheliale Tumoranteil nicht mittels Auswertung der ADC-Maps differenzieren.

5.8 Stromakategorien

Statistisch signifikante Unterschiede ergaben sich in der Gruppierung nach unterschiedlichen Stromaanteilen nur nach Ausschluss der regressiven Tumoren für die getesteten Parameter der ADC-Map. Wie auch die in 5.5 diskutierte Analyse der Peaks im Histogramm zeigt, überschneiden sich die Eigenschaften des regressiven Subtyps mit denen stromareicher Tumoren. Die separate Betrachtung der Tumoren, die nicht dem regressiven Subtyp angehörten, diente dazu den Einfluss der stromalen Tumorkomponente in der ADC-Map unter geringerem Einfluss der regressiven Anteile zu untersuchen. Dies ist jedoch nur durch retrospektive Betrachtung möglich, da ohne vorliegende Histologie eine klinische Unterscheidung des regressiven und der nicht-regressiven Subtypen voneinander bisher nicht möglich ist. Interessanterweise konnten so für beide untersuchten Zeitpunkte signifikante Unterschiede festgestellt werden.

Unter Ausschluss regressiver Tumoren zeigte sich bei Diagnose für Tumoren mit > 30 % Stroma signifikant niedrigere Werte für Skewness und Kurtosis als bei Tumoren mit ≤ 30 %. Die Werte verhalten sich also invers zu den Tumoren mit hohem oder niedrigem Anteil an Blastem, wie in 5.6 beschrieben. Da die separate Betrachtung der nicht-regressiven Subtypen nur retrospektiv bei vorliegender Histologie möglich ist, können stromareiche Tumoren für den Diagnosezeitpunkt folglich nicht von anderen Nephroblastomen unterschieden werden.

Für den Zeitpunkt nach präoperativer Chemotherapie ergaben sich für mehrere Parameter signifikante Unterschiede. Darunter auch der in Abschnitt 5.5 diskutierte ADC des höchsten Peaks im Histogramm, welcher auch im statistischen Vergleich signifikant höhere Werte bei Tumoren mit höherem Stromaanteil am Gesamttumor aufwies. In den Studien von Littooi et al. konnte bereits sowohl für den gesamten Tumor [27] als auch für einzelne Tumorschichten [28] unter Ausschluss der nicht KM-anreichernden Areale eine positive Korrelation von Stromaanteil und dem medianen ADC gezeigt werden. Die in der vorliegenden Arbeit präsentierten Ergebnisse sind durch Einschluss auch der nicht KM-anreichernden Areale eingeschränkt vergleichbar. Dennoch zeigten sich bei Ausschluss des regressiven Subtyps auch in dieser Arbeit ein signifikanter Unterschied des Median, des 12,5. und 25. Perzentils des ADC in Bezug auf den Stromaanteil, was die Ergebnisse von Littooi et al. bestätigt. Mit dem ADC-Wert des höchsten Peaks im Histogramm wurde im Rahmen dieser Dissertation ein weiterer

Parameter zur Unterscheidung der stromareichen Tumoren gefunden. Hales et al. fanden bei Tumoren des stromalen Subtyps höhere Mittelwerte und 25. Perzentilen des ADC der bereits beschriebenen Subpopulationen als beim blastemalen und epithelialen Subtyp [16]. Die ROI beinhaltete bei Hales ebenfalls das gesamte Tumolvolumen und ist daher vergleichbar mit der vorliegenden Arbeit. Der Mittelwert der Subpopulationen von Hales et al. und der ADC-Wert der Peaks in dieser Arbeit sind, wie in 5.2 erläutert, nicht direkt vergleichbar. Die Arbeit von Hales et al. unterscheidet sich außerdem dadurch, dass die histologischen Subtypen miteinander verglichen wurden [16], wohingegen in der vorliegenden Dissertation der Zusammenhang zwischen den jeweiligen prozentualen Anteilen der histologischen Tumorkomponenten und den Parametern der ADC-Map untersucht wurde. Methodik und ausgewertete Parameter unterscheiden sich zwischen den verschiedenen Publikationen und der vorliegenden Dissertation. Die Ergebnisse zeigen jedoch konkordant über die Studien hinweg, dass für den Zeitpunkt nach präoperativer Chemotherapie bei Tumoren des stromalen Subtyps bzw. Tumoren mit höherem Stromaanteil höhere ADC-Werte auftreten als bei Tumoren anderer Subtypen bzw. Tumoren mit niedrigerem Stromaanteil. Die Differenzierung wird durch Minimieren des Einflusses der regressiven Tumorkomponente verbessert. Demnach sollten in künftigen Studien die nicht KM-anreichernden Tumoreareale aus der ROI ausgeschlossen werden. Die Analyse der Peaks kann dabei hilfreich für die Differenzierung des stromalen Subtyps sein.

5.9 Regressivkategorien

Die Auswertung nach unterschiedlich hohen regressiven Tumoranteilen ergab für beide Zeitpunkte statistisch signifikante Unterschiede, wobei sich insbesondere die Gruppe mit > 90 % Regressivanteil den anderen Tumoren gegenüber unterschied.

Der Unterschied des höchsten Peaks für den Diagnosezeitpunkt zwischen den Gruppen > 60 – 90 % und > 90 % Regressivanteil bietet in Bezug auf die aktuelle Einteilung der SIOP-Klassifikation keine Möglichkeit der Differenzierung. Beide Gruppen enthielten bis auf eine Ausnahme ausschließlich Tumoren des regressiven Subtyps. Da sich im Vergleich zu den anderen Gruppen der Regressivkategorien keine signifikanten Unterschiede ergaben, kann der regressive Subtyp anhand des höchsten Peaks vor Therapiebeginn nicht abgegrenzt werden. Die Kategorie > 90 % wies im Median den niedrigsten ADC-Wert des höchsten Peaks auf und unterschied sich signifikant von den zusammengefassten Tumoren mit 0 – 90 % regressiven Anteilen. Da sich jedoch insbesondere zu der Gruppe mit $\leq 20\%$ Überschneidungen ergaben, war eine scharfe Abgrenzung nicht möglich (s. Abb. 32 S.60). Eine bessere Abgrenzbarkeit war bei ausschließlicher Betrachtung des regressiven Subtyps zwischen 66 – 90 % und > 90 % regressiven Tumoren möglich, wobei sich zusätzlich zum höchsten Peak auch die 12,5. und 25. Perzentile signifikant unterschieden. Die niedrigen ADC-Werte der Gruppe > 90 % könnten auf einen hohen, zeldichten Blastemanteil zum Zeitpunkt 1 hinweisen, der im Verlauf ein gutes Therapieansprechen gezeigt hat. Infolge der präoperativen Chemotherapie wird insbesondere das blastemale Tumorgewebe zerstört [59]. Das therapieresistente Blastem hingegen, was nach

präoperativer Chemotherapie weiterhin vital ist, ist mit einem hohen Risiko assoziiert [59]. Zusammengefasst ergibt sich für Zeitpunkt 1 eine Unterscheidungsmöglichkeit zwischen Tumoren des regressiven Subtyps mit über und unter 90 % regressiven Anteilen in der Histologie. Ein regressiver Subtyp kann vor Therapiebeginn jedoch nicht vorhergesagt werden, weshalb diese Unterscheidung nur retrospektiv bei vorliegender Histologie möglich ist.

Die ADC-Maps nach präoperativer Chemotherapie wiesen insbesondere für die Gruppe der Tumoren mit > 90 % regressiven Anteilen signifikante Unterschiede für viele der getesteten Parameter auf. Im Vergleich der Gruppen > 90 % und ≤ 90 % Regressivanteil, wie auch im Vergleich innerhalb des regressiven Subtyps mit 66 – 90 % und > 90 % Regressivanteil, ergaben sich jeweils für die Gruppe > 90 % niedrigere ADC-Werte für alle getesteten Perzentilen, Mittelwert und den höchsten Peak im Histogramm. Da die verschiedenen Parameter konkordante Ergebnisse zeigten, ist die Betrachtung der in vergleichbaren Studien häufig verwendeten Werte des 25. Perzentils und des Medians ausreichend. In nekrotischen Tumorbereichen könnten aufgrund der geringeren Zelldichte der nekrotischen Zellen und der beschädigten Zellmembranen eine vermehrte Diffusion und damit höhere ADC-Werte erwartet werden. Die niedrigen ADC-Werte der mit über 90 % fast vollständig nekrotischen Tumoren müssen daher durch andere Faktoren als eine hohe Zelldichte hervorgerufen werden. Sie könnten durch Koagulationsnekrosen, Blutungen, hämosiderinbeladene Makrophagen oder Fibrosierung in nekrotischen Arealen verursacht werden [26,59]. Die hämorrhagischen Bestandteile können Suszeptibilitätsartefakte verursachen, die zu fehlerhaften Berechnungen und niedrigen ADC-Werten führen [26]. Eine vergleichbare Studie, die den Zusammenhang von Regressivanteil und ADC beim Nephroblastom untersucht hat, existiert nach Kenntnis des Verfassers dieser Dissertation nicht. Für das Neuroblastom zeigte eine Studie von Privitera et al. bei Tumoren mit mehr als 90 % nicht-vitalem Tumoranteil ebenfalls signifikant niedrigere Werte für das 25. Perzentil des ADC nach präoperativer Chemotherapie im Vergleich zu Tumoren mit unter 90 % [39]. Auch wenn sich die genannte Studie auf eine andere Tumorentität bezieht, zeigt sie übereinstimmende Ergebnisse. Die innerhalb der Tumoren des regressiven Subtyps in der vorliegenden Dissertation gezeigten Unterschiede der ADC-Parameter zeigen, dass für diesen Subtyp anhand des gesamten Tumolvolumens sowohl hohe als auch niedrige ADC-Werte auftreten und eine Abgrenzung der > 90 % regressiven Tumoren auch anhand der ADC-Map möglich ist. Interessanterweise zeigten die > 90 % regressiven Tumoren auch eine signifikant geringere Differenz des medianen und mittleren ADC-Wertes im Zeitverlauf. Das gute Therapieansprechen, welches sich anhand des sehr hohen Regressivanteils und des Volumenrückgangs zeigte, spiegelte sich bei diesen Tumoren nicht durch eine Veränderung der ADC-Werte wider.

Der Zusammenhang von Volumenabnahme und Regressivanteil wurde bereits in 5.3 diskutiert.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass anhand des medianen ADC und des 25. Perzentil ADC nach präoperativer Chemotherapie Tumoren mit > 90 % regressiven Anteilen als Untergruppe des regressiven Subtyps unterschieden werden können. Die SIOP-Klassifikation unterscheidet lediglich

Tumoren mit über 66 % regressiven Tumoranteilen als regressiven Subtyp von anderen Tumoren [58]. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass Tumoren mit > 90 % Regressivanteil eine bessere Prognose haben als andere Tumoren mittleren Risikos [57,59]. Eine Differenzierung von Tumoren, die nach präoperativer Chemotherapie > 90 % regressive Anteile aufweisen, könnte daher von klinischer Relevanz sein und in einer aktualisierten Risikoklassifikation berücksichtigt werden. Eine Unterscheidung dieser Tumoren anhand der ADC-Map könnte unter diesem Gesichtspunkt hilfreich sein, Tumoren, die mit einer besseren Prognose einhergehen, zu identifizieren.

5.10 Epithel + Blastem-Kategorien

Die Ergebnisse aus der Summe aus epithelialen und blastemalen Anteilen am Gesamttumor zeigten lediglich für das 25. Perzentil (Zp.1) einen signifikanten Unterschied, wobei jedoch die zweite der vier Kategorien (5 – 15 %) die höchsten ADC-Werte aufwies (s. Abb. 39 S.66). Dieses Ergebnis ermöglicht keine Unterscheidung zwischen Tumoren mit hohen oder niedrigen Anteilen dieser Komponenten. Hales et al. fanden in ihrer Studie zum Zeitpunkt nach präoperativer Chemotherapie niedrigere 25. Perzentil-Werte einer Subpopulation des ADC-Histogramms für den blastemalen und epithelialen Subtyp (Gruppe 1) verglichen mit den Subtypen Mixed, Regressiv und Stroma (Gruppe 2) [16]. Unter der Annahme, dass die epithelialen und blastemalen Anteile in der ADC-Map mit niedrigeren ADC-Werten einhergehen, wurden diese für diese Auswertung innerhalb dieser Arbeit zusammengefasst. Aus dieser Zusammenfassung konnten jedoch keine neuen Erkenntnisse gewonnen werden, weshalb diese für künftige Studien nicht zu empfehlen ist.

5.11 Histogramme der ADC-Maps unter Ausschluss nicht KM-anreichernder

Tumorareale

Der Vergleich der ROI mit und ohne Ausschluss der KM-anreichernden Tumorareale zeigte, dass sowohl die Peaks im Histogramm als auch die übrigen ADC-Parameter durch diesen Unterschied beeinflusst wurden. Die Tumorareale, die kein KM anreicherten, nicht vital waren und demnach histologisch dem regressiven Tumoranteil zugeordnet wurden, waren über das gesamte Histogramm verteilt. Dies steht ebenfalls der Methodik von Hales et al., Subpopulationen im Histogramm unterhalb eines bestimmten ADC-Wertes als überwiegend vital einzustufen [16], entgegen. Gleichzeitig zeigte dies auch, dass die im Rahmen dieser Arbeit ausgewerteten Parameter der ADC-Map durch die regressiven Tumoranteile beeinflusst wurden. Dies könnte weitere Zusammenhänge zwischen den vitalen Tumorkomponenten, den Peaks sowie den weiteren Parametern überdeckt haben. In der Auswertung der Peaks zeigte sich anhand der ROI des gesamten Tumors nur für den Stromaanteil ein deutlicher Trend. Interessanterweise war der ADC-Wert des höchsten Peaks im Histogramm in beiden hier verglichenen Fällen unverändert, was darauf hindeutet, dass dieser Parameter robuster gegen Unterschiede in der ROI ist. Dies wirkt sich positiv auf die intra- und interindividuelle Variabilität bei mehrfacher Untersuchung und bei Untersuchung durch verschiedene Personen aus. Bei Hinzunahme

oder Weglassen von Voxeln mit sehr viel höheren oder niedrigeren ADC-Werten als der ADC eines Peaks im Histogramm würde sich der ADC-Wert des Peaks nicht verändern. Der ADC-Wert von Perzentilen oder Mittelwert würde dadurch hingegen entsprechend steigen oder sinken. Der höchste Peak im Histogramm kann daher insbesondere in der Auswertung der Bildgebung heterogener Tumoren wie dem Nephroblastom eine gut reproduzierbare Ergänzung zu den bereits etablierten Parametern darstellen. In einer künftigen Studie könnten, um den Einfluss der regressiven Tumorkomponente zu reduzieren, anhand einer ROI der ausschließlich KM-anreichernden Tumorareale und Analyse der Peaks im Histogramm weitere Zusammenhänge zwischen ADC und den vitalen Tumorkomponenten aufgedeckt werden.

5.12 Nicht-Nephroblastom Nierentumoren

Unter den Nierentumoren bei Kindern haben Tumoren, die keine Wilms Tumoren sind, eine deutlich niedrigere Inzidenz, was sich auch in der untersuchten Stichprobe der vorliegenden Arbeit widerspiegelt [36]. Die Tumorentitäten Nierenzellkarzinom, Rhabdoidtumor, Nephroblastomatose und mesoblastisches Nephrom waren jeweils nur einmal vertreten. Anhand dieser Einzelfälle lassen sich keine aussagekräftigen statistischen Tests durchführen. Dennoch ist es sinnvoll, diese ebenfalls in Studien der Bildgebung zu untersuchen, da sie wichtige Differentialdiagnosen für das Nephroblastom darstellen. Außerdem konnten die jeweiligen Histogramme der ADC-Maps in dieser Studie für die Entwicklung des Algorithmus zur Detektion der Peaks verwendet werden. Der Rhabdoidtumor zeigte im Zeitverlauf eine deutliche Rechtsverschiebung des höchsten Peaks im Histogramm und wies in der histopathologischen Untersuchung 80 % regressive Anteile auf. Dies könnte ein Therapieansprechen widerspiegeln, ist jedoch anhand eines einzelnen Falles nicht aussagekräftig. Eine Rechtsverschiebung der Verteilung im Histogramm trat auch bei dem Fall des Nierenzellkarzinoms auf was aufgrund des Einzelfalles ebenfalls wenig aussagekräftig ist. Um die Eigenschaften von nicht-Nephroblastom Nierentumoren bei Kindern in der Diffusionsbildgebung beurteilen zu können, sind Studien mit größeren Fallzahlen erforderlich.

5.13 Limitationen

Eine Limitation dieser Studie ist die geringe Stichprobengröße. Studien an einer größeren Fallzahl sind wünschenswert, jedoch werden sie durch die niedrige Inzidenz des Nephroblastoms und von Nierentumoren im Kindesalter generell eingeschränkt. Die nationale und internationale Zusammenarbeit, wie sie im Rahmen der aktuellen Studie SIOP UMBRELLA 2016 stattfindet und in vorangegangenen Studien stattfand, ist daher unerlässlich.

Die Aufnahmebedingungen unterschieden sich aufgrund der retrospektiven und multizentrischen Datenanalyse innerhalb der Studie. Hötter et al. führten bereits multizentrische Untersuchungen der ADC-Maps von Nierentumoren bei Kindern durch [17,18], welche diesbezüglich vergleichbar mit der vorliegenden Arbeit sind. Littooi et al. und Hales et al. führten unizentrische Untersuchungen der ADC-

Maps bei Kindern mit Nephroblastom durch [16,26–28]. Die Durchführung unizentrischer Studien zum Nephroblastom wird durch die geringe Prävalenz der Erkrankung erschwert. Die Standardisierung der Untersuchung ist in unizentrischen Studien leichter umsetzbar und sie erhöht die Vergleichbarkeit der MRT-Aufnahmen. Multizentrische Studien können hingegen eine höhere Fallzahl ermöglichen. Zudem bilden sie im Vergleich zu unizentrischen Studien die Versorgungsrealität von Kindern mit malignen Nierentumoren besser ab, da ein spezialisiertes Kinderonkologisches Zentrum aufgrund von großen Entfernungen zum jeweiligen Wohnort der Betroffenen häufig schwer zu erreichen ist. Für die Einstellungen bei der Anfertigung der MRT-Aufnahmen lag kein einheitlicher Standard vor. So konnte beispielsweise den Unterschieden der verwendeten b-Werte in dieser retrospektiven Studie keine Rechnung getragen werden, was bei der Interpretation der Daten zu berücksichtigen ist. Die Aufnahmequalität der MRT-Bilder ist abhängig von der lokal verfügbaren technischen Ausstattung. Die Untersuchungsbedingungen können bei Kindern zudem sehr unterschiedlich sein. Häufig ist eine Sedierung oder Allgemeinanästhesie für die MRT-Untersuchung bei Kindern erforderlich [62]. Ein Ziel der aktuell laufenden Studie *SIOP UMBRELLA 2016* ist es, die diagnostischen Standards inklusive der MRT-Bildgebung zu vereinheitlichen [21]. Durch einheitliche Aufnahmeprotokolle kann in künftigen Studien die Vergleichbarkeit der Bildgebung verbessert werden.

Die Annotationen der T2w-Sequenzen wurden mit Hilfe der Registrierung auf die ADC-Maps übertragen. Die Registrierung war bei sechs ADC-Maps nicht erfolgreich. Insbesondere in Randbereichen der mit Hilfe der Registrierung auf die ADC-Map übertragenen Annotationen kam es dabei zu deutlichen Abweichungen vom Tumoreal, was zum Ausschluss von der Auswertung führte. Ein möglicher Grund dafür ist, dass die rigide Transformation die Bewegungen durch Atemexkursionen und Darmperistaltik zwischen der Aufnahme beider Sequenzen nicht korrigieren kann. Zudem unterscheiden sich T2w-Sequenz und ADC-Map dadurch, dass die T2w-Sequenz direkt aus den gemessenen Signalintensitäten erstellt wird, wohingegen die ADC-Map aus den Signalintensitäten mehrerer DWI-Sequenzen berechnet wird, stark voneinander, was ebenfalls die Registrierung erschwert. Der Ausschluss von Sequenzen aus der Auswertung reduzierte die ohnehin geringe Fallzahl. Die Registrierung kann daher insgesamt noch optimiert werden.

Eine weitere Limitation ist der hohe Zeitaufwand, der mit der manuellen Annotation der Tumoren einhergeht. Die Implementierung im klinischen Alltag, in dem Zeit eine knappe Ressource darstellt, ist daher nicht praktikabel. Dieses Problem kann in Zukunft mit Hilfe von automatisierten Segmentierungsalgorithmen umgangen werden. Müller et al. stellten bereits eine automatisierte Methode der Annotation vor, die vergleichbare Ergebnisse mit der manuellen Annotation lieferte und mit einer deutlichen Zeitersparnis einherging [35].

Der Einschluss des gesamten Tumolvolumens in die ROI, ohne Ausschluss der nicht KM-anreichernden Areale, hat möglicherweise weitere Zusammenhänge der vitalen Tumorbestandteile mit den untersuchten Parametern der ADC-Map überdeckt. Der Einfluss der regressiven Tumorkomponente

betrifft, wie die Daten zeigen, den gesamten Bereich der ADC-Werte. Mit der angewandten Methode konnte jedoch gezeigt werden, dass > 90 % regressive Tumoren nach präoperativer Chemotherapie niedrige ADC-Werte aufweisen, was in bisherigen Studien für das Nephroblastom nicht untersucht worden ist.

Der Vergleich der ROI mit und ohne Einschluss der nicht KM-anreichernden Tumorareale wurde beispielhaft an zwei Tumoren durchgeführt. An dieser geringen Zahl kann nicht abschließend beurteilt werden, wie robust der Parameter des höchsten Peaks im Histogramm gegenüber Unterschieden der ROI ist. In einer künftigen Studie sollte die Rolle der Peaks im Histogramm an den KM-anreichernden Tumorarealen untersucht werden. Der hier vorgestellte Algorithmus zur Detektion der Peaks kann dafür verwendet werden.

Die Beurteilung der histopathologischen Tumoranteile ist zu einem gewissen Grade subjektiv, da die Anteile der einzelnen Komponenten abgeschätzt werden [59]. Die histologische Beurteilung wird im Zuge der Veränderungen durch die präoperative Chemotherapie erschwert [59]. Klar abgrenzende Kriterien, die die Zellen als eindeutig nicht-vital oder vital einstufen, existieren nicht. In der mikroskopischen Untersuchung werden sterbende Zellen, deren Kernmorphologie verschwindet, jedoch gerade noch erkennbar ist, als nicht vital eingestuft. Zudem ist die Unterscheidung zwischen hypozellulärem Stroma und regressiven Anteilen nicht immer eindeutig möglich [59]. Diese Schwierigkeiten bestätigen umso mehr die Notwendigkeit der referenzpathologischen Begutachtung mit hoher Expertise und Erfahrung in Bezug auf pädiatrische Nierentumoren. Für die Ergebnisse dieser Studie sind die Herausforderungen der Pathologie zu berücksichtigen, da die Ergebnisse auf den prozentualen Angaben der Referenzpathologie aufbauen. Die Ergebnisse in Abb. 24 und Abb. 25 (4.5 S.51 f.) zeigten für Tumoren mit hohem Stromaanteil und einige regressive Tumoren ähnliche ADC-Werte, sodass bildgebend, wie auch histologisch, das Erscheinungsbild sehr ähnlich sein kann. Das Histogramm der ADC-Map nach präoperativer Chemotherapie bietet keine Unterscheidungsmöglichkeit zwischen regressiven Tumoranteilen und Stromaanteil, jedoch können die histologischen Ähnlichkeiten nachvollzogen werden.

5.14 Fazit und Ausblick

Die in dieser Dissertation präsentierten Ergebnisse stimmen mit anderen Studien zu diesem Thema weitgehend überein.

Zum Diagnosezeitpunkt weisen Nephroblastome mit hohem Blastemanteil in der späteren Histologie niedrigere ADC-Werte sowie eine höhere Skewness und Kurtosis im Histogramm der ADC-Map auf als solche mit niedrigem Blastemanteil. Dies bestätigt die Ergebnisse vorheriger Studien, jedoch ermöglicht es aufgrund einer hohen Überschneidung der Werte keine sichere Unterscheidung in einem klinischen Kontext. In der Bildgebung nach präoperativer Chemotherapie zeigte die hier durchgeführte Studie keine Differenzierungsmöglichkeit für den Blastemanteil. Die Datenlage für diesen Untersuchungszeitpunkt ist insgesamt unzureichend für eine abschließende Beurteilung.

Die epitheliale Tumorkomponente des Nephroblastoms lässt sich weder vor noch nach präoperativer Chemotherapie anhand der ADC-Map differenzieren.

Eine charakteristische Eigenschaft von stromareichen Tumoren ist eine deutliche Erhöhung der ADC-Werte im Verlauf, welche in der Überlagerung der Histogramme von vor und nach der präoperativen Chemotherapie erkennbar ist. Für Nephroblastome mit hohem Stromaanteil wurden in der Analyse der Peaks im Histogramm der ADC-Map nach präoperativer Chemotherapie ADC-Werte in einem Wertebereich mit geringer Streuung festgestellt. Die Werte der höchsten Peaks stromareicher Tumoren überschritten sich nur mit den Tumoren des regressiven Subtyps. Unter Ausschluss des regressiven Subtyps wiesen die Tumoren mit hohem Stromaanteil signifikant höhere ADC-Werte als andere Nephroblastome auf, was gut mit den Ergebnissen vorheriger Studien vereinbar ist. Der ADC-Wert des höchsten Peaks im Histogramm wies ebenfalls signifikante Unterschiede auf und kann zur Erkennung stromareicher Nephroblastome beitragen.

Nephroblastome mit > 90 % regressiven Anteilen unterschieden sich anhand von niedrigerem Median und 25. Perzentil des ADC nach präoperativer Chemotherapie von anderen Nephroblastomen signifikant. Innerhalb der Tumoren des regressiven Subtyps ergaben sich ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen Tumoren mit > 90 % und 66 – 90 % regressiven Anteilen. Dies konnte in dieser Studie erstmalig gezeigt werden. Eine Unterscheidung dieser Tumoren als Untergruppe des regressiven Subtyps könnte aufgrund einer besseren Prognose diagnostisch relevant sein. Regressive Tumoren stellen sich in der ADC-Map sehr heterogen dar und können sowohl hohe als auch niedrige Werte aufweisen. In Tumorbereichen mit niedrigen ADC-Werten können auch überwiegend regressive Bestandteile enthalten sein. Durch die Inklusion regressiver Tumoranteile in die ROI könnten mögliche Zusammenhänge zwischen Parametern der ADC-Map und den vitalen histologischen Tumorbestandteilen verdeckt werden.

Aus den Ergebnissen dieser Studie lässt sich für den Diagnosezeitpunkt mit bisheriger Methodik nicht vorhersagen, welche histologische Zusammensetzung ein Tumor nach präoperativer Chemotherapie haben wird.

Die im Rahmen dieser Dissertation entwickelte Methode zur Detektion von Peaks im Histogramm der ADC-Map ist geeignet, um Peaks anhand einer festgelegten ROI reproduzierbar zu detektieren. Sie kann in weiteren Studien angewandt werden, um anhand der Peaks Parameter zu verwenden, deren Werte nicht von allen Voxeln innerhalb der ROI abhängig sind. Diese Methode kann der Heterogenität der Histologie des Nephroblastoms durch Erfassung mehrerer Peaks innerhalb eines Histogramms gerecht werden. Die Überlagerung der standardisierten Histogramme von vor und nach präoperativer Chemotherapie ist für die Visualisierung der Veränderungen und der Peaks des ADC geeignet. Die morphologische Analyse der Histogramme und die Analyse der Peaks lieferte allerdings nur für die stromareichen Tumoren ein erkennbares Muster. In einer künftigen Studie sollte die Rolle der Peaks im Histogramm der ADC-Map anhand einer ROI mit ausschließlich KM-anreichernden Tumorarealen untersucht werden. Dies könnte weitere Zusammenhänge zwischen ADC und den vitalen Tumorkomponenten des Nephroblastoms aufdecken.

Durch einheitliche Aufnahmeprotokolle bei der MRT-Untersuchung kann in künftigen Studien die Vergleichbarkeit der Bildgebung verbessert werden. Der Ersatz der manuellen Tumorannotation durch einen automatisierten Algorithmus könnte in Zukunft eine erhebliche Zeitersparnis in der Auswertung der Bilddaten pädiatrischer Nierentumoren ermöglichen.

In einer aktuellen Publikation stellten van der Beek et al. eine für jeden Nierentumor individuell 3D-gedruckte Schnitthilfe vor, welche den direkten Vergleich von transversalen MRT-Schichten in vivo und Tumorquerschnitt ex vivo in gleicher räumlicher Orientierung ermöglicht [56]. Diese Schnitthilfe kann in künftigen Studien sehr hilfreich sein, um aussagekräftige Korrelationen zwischen MRT-Bildgebung und Histopathologie des Nephroblastoms zu erkennen. Der hier vorgestellte Algorithmus zur Detektion von Peaks im Histogramm kann ebenfalls für eine solche Studie angewandt werden.

Literaturverzeichnis

1. Aslan M, Aslan A, Arıöz Habibi H, Kalyoncu Uçar A, Özmen E, Bakan S, Kuruoğlu S, Adaletli İ (2017) Diffusion-weighted MRI for differentiating Wilms tumor from neuroblastoma. *Diagn Interv Radiol* 23:403–406
2. Beckwith JB (1986) Wilms Tumor and Other Renal Tumors of Childhood: An Update. *The Journal of Urology* 136:320–324
3. Chavhan GB, Humphries PD (2019) Functional MRI: DWI and DCE-MRI, In: Voss, S., McHugh, K. (eds) *Imaging in Pediatric Oncology*. Springer International Publishing, Cham. URL: https://doi.org/10.1007/978-3-030-03777-2_6
4. Chen L, Liu M, Bao J, Xia Y, Zhang J, Zhang L, Huang X, Wang J (2013) The Correlation between Apparent Diffusion Coefficient and Tumor Cellularity in Patients: A Meta-Analysis. *PLoS One* 8:
5. Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (2022) Was ist Pathologie? - Deutsche Gesellschaft für Pathologie, Zugriff am: 20.12.2022. URL: <https://www.pathologie-dgp.de/pathologie/was-ist-pathologie/>
6. Dome JS, Perlman EJ, Graf N (2014) Risk Stratification for Wilms Tumor: Current Approach and Future Directions. *American Society of Clinical Oncology Educational Book* 215–223
7. England RJ, Haider N, Vujanic GM, Kelsey A, Stiller CA, Pritchard-Jones K, Powis M (2011) Mesoblastic nephroma: A report of the United Kingdom children's cancer and leukaemia group (CCLG). *Pediatric Blood & Cancer* 56:744–748
8. Faria P, Beckwith JB, Mishra K, Zuppan C, Weeks DA, Breslow N, Green DM (1996) Focal versus diffuse anaplasia in Wilms tumor--new definitions with prognostic significance: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *Am J Surg Pathol* 20:909–920
9. Ferrer FA, Rosen N, Herbst K, Fernandez CV, Khanna G, Dome JS, Mullen E, Gow KW, Barnhart DC, Shamberger RC, Ritchey M, Ehrlich P (2013) Image Based Feasibility of Renal Sparing Surgery for Very Low Risk Unilateral Wilms Tumors: A Report from the Children's Oncology Group. *Journal of Urology* 190:1846–1851
10. Fuchs J, Szavay P, Seitz G, Handgretinger R, Schäfer JF, Warmann SW (2011) Nephron sparing surgery for synchronous bilateral nephroblastoma involving the renal hilus. *J Urol* 186:1430–1436
11. Gawande RS, Gonzalez G, Messing S, Khurana A, Daldrup-Link HE (2013) Role of diffusion-weighted imaging in differentiating benign and malignant pediatric abdominal tumors. *Pediatr Radiol* 43:836–845
12. Gooskens SL, Houwing ME, Vujanic GM, Dome JS, Diertens T, Coulomb-l'Herminé A, Godzinski J, Pritchard-Jones K, Graf N, van den Heuvel-Eibrink MM (2017) Congenital mesoblastic nephroma 50 years after its recognition: A narrative review. *Pediatric Blood & Cancer* 64:e26437
13. GPOH (2022) UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 | GPOH, Zugriff am: 30.12.2022. URL: https://www.gpoh.de/studienportal/pohkinderkrebsinfoterapiestudien/umbrella_siop_rtsg_2016/index_ger.html
14. Graf N (1997) S-1Leitlinie 025/004: Nephroblastom (Wilms-Tumor), Stand: Juni 2016. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/025-004>
15. Graf N, Tournade MF, de Kraker J (2000) The role of preoperative chemotherapy in the management of Wilms' tumor. The SIOP studies. *International Society of Pediatric Oncology. Urol Clin North Am* 27:443–454

16. Hales PW, Olsen ØE, Sebire NJ, Pritchard-Jones K, Clark CA (2015) A multi-Gaussian model for apparent diffusion coefficient histogram analysis of Wilms' tumour subtype and response to chemotherapy. *NMR Biomed* 28:948–957
17. Hötker AM, Lollert A, Mazaheri Y, Müller S, Schenk J-P, Mildenerger PC, Akin O, Graf N, Staatz G (2020) Diffusion-weighted MRI in the assessment of nephroblastoma: results of a multi-center trial. *Abdom Radiol* 45:3202–3212
18. Hötker AM, Mazaheri Y, Lollert A, Schenk J-P, Zheng J, Capanu M, Akin O, Graf N, Staatz G (2021) Diffusion-weighted MRI and histogram analysis: assessment of response to neoadjuvant chemotherapy in nephroblastoma. *Abdom Radiol*
19. Humphries PD, Sebire NJ, Siegel MJ, Olsen ØE (2007) Tumors in pediatric patients at diffusion-weighted MR imaging: apparent diffusion coefficient and tumor cellularity. *Radiology* 245:848–854
20. International Society of Paediatric Oncology, Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (2010) SIOP 2001 / GPOH, Studienprotokoll, Version 4.0 September 2010.
21. International Society of Paediatric Oncology (2022) UMBRELLA Protocol SIOP-RTSG 2016 - Part A, Version 3.2 May 2022.
22. Irtan S, Ehrlich PF, Pritchard-Jones K (2016) Wilms tumor: „State-of-the-art“ update, 2016. *Semin Pediatr Surg* 25:250–256
23. Jackson TJ, Brisse HJ, Pritchard-Jones K, Nakata K, Morosi C, Oue T, Irtan S, Vujanic G, den Heuvel-Eibrink MM, Graf N, Chowdhury T, SIOP RTSG Biopsy Working Group (2022) How we approach paediatric renal tumour core needle biopsy in the setting of preoperative chemotherapy: A Review from the SIOP Renal Tumour Study Group. *Pediatric Blood & Cancer*
24. Koh D-M, Collins DJ (2007) Diffusion-Weighted MRI in the Body: Applications and Challenges in Oncology. *American Journal of Roentgenology* 188:1622–1635
25. Leonhart R (2017) *Lehrbuch Statistik Einstieg und Vertiefung*. 4., überarbeitete und erweiterte Auflage edition. Hogrefe Verlag, Bern
26. Littooij AS, Humphries PD, Olsen ØE (2015) Intra- and interobserver variability of whole-tumour apparent diffusion coefficient measurements in nephroblastoma: a pilot study. *Pediatr Radiol* 45:1651–1660
27. Littooij AS, Sebire NJ, Olsen ØE (2017) Whole-tumor apparent diffusion coefficient measurements in nephroblastoma: Can it identify blastemal predominance? *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 45:1316–1324
28. Littooij AS, Nikkels PG, Hulsbergen-van de Kaa CA, van de Ven CP, van den Heuvel-Eibrink MM, Olsen ØE (2017) Apparent diffusion coefficient as it relates to histopathology findings in post-chemotherapy nephroblastoma: a feasibility study. *Pediatr Radiol* 47:1608–1614
29. Mattes D, Haynor DR, Vesselle H, Lewellyn TK, Eubank W (2001) Nonrigid multimodality image registration. San Diego, CA. URL: <http://proceedings.spiedigitallibrary.org/proceeding.aspx?articleid=906829>
30. McDonald K, Sebire NJ, Anderson J, Olsen ØE (2011) Patterns of shift in ADC distributions in abdominal tumours during chemotherapy—feasibility study. *Pediatr Radiol* 41:99–106
31. Medixant RadiAnt DICOM Viewer, Zugriff am: 07.11.2022. URL: <https://www.radiantviewer.com/>
32. Meeus EM, Zarinabad N, Manias KA, Novak J, Rose HEL, Dehghani H, Foster K, Morland B, Peet AC (2018) Diffusion-weighted MRI and intravoxel incoherent motion model for diagnosis of pediatric solid abdominal tumors. *J Magn Reson Imaging* 47:1475–1486
33. Metternich GM (2020) Stellenwert einer referenzradiologischen Befundungsinstanz im Rahmen der Diagnostik und Therapieplanung von Nephroblastomen. Universität des Saarlandes, Homburg

34. Mullen E, Graf N (2014) Clinical Presentation. Springer, Berlin, Heidelberg. URL: https://doi.org/10.1007/978-3-662-44003-2_3
35. Müller S, Farag I, Weickert J, Braun Y, Lollert A, Dobberstein J, Hötcker A, Graf N (2019) Benchmarking Wilms' tumor in multisequence MRI data: why does current clinical practice fail? Which popular segmentation algorithms perform well? *J Med Imaging (Bellingham)* 6:
36. Nakata K, Colombet M, Stiller CA, Pritchard-Jones K, Steliarova-Foucher E, IICC-3 Contributors (2020) Incidence of childhood renal tumours: An international population-based study. *Int J Cancer* 147:3313–3327
37. Pater L, Melchior P, Rübe C, Cooper BT, McAleer MF, Kalapurakal JA, Paulino AC (2021) Wilms tumor. *Pediatric Blood & Cancer* 68:e28257
38. Perlman E, Dijoud F, Boccon-Gibod L (2004) Nephrogenic rests and nephroblastomatosis. *Ann Pathol* 24:510–515
39. Privitera L, Hales PW, Musleh L, Morris E, Sizer N, Barone G, Humphries P, Cross K, Biassoni L, Giuliani S (2021) Comparison Between Diffusion-Weighted MRI and 123I-mIBG Uptake in Primary High-Risk Neuroblastoma. *J Magn Reson Imaging* 53:1486–1497
40. Raffensperger J (2015) Max Wilms and his tumor. *Journal of Pediatric Surgery* 50:356–359
41. Reiser M, Kuhn F-P, Debus J, Bartenstein P, Holtermann H, Herausgeber (2017) *Radiologie*. 4., vollständig überarbeitete Auflage edition. Thieme, Stuttgart
42. Runge VM, Nitz WR, Heverhagen JT (2018) *The Physics of Clinical MR Taught Through Images*. fourth edition. Thieme Medical Publishers, Inc., New York, Stuttgart, Delhi, Rio de Janeiro
43. Schenk J-P, Hötcker A, Furtwängler R, Fuchs J, Warmann SW, Graf N (2021) Bildgebung renaler Tumoren im Kindesalter. *Radiologe* 61:619–628
44. Scott LS (1956) Wilms's tumour: its treatment and prognosis. *Br Med J* 1:200–203
45. Scott RH, Stiller CA, Walker L, Rahman N (2006) Syndromes and constitutional chromosomal abnormalities associated with Wilms tumour. *J Med Genet* 43:705–715
46. Servaes SE, Hoffer FA, Smith EA, Khanna G (2019) Imaging of Wilms tumor: an update. *Pediatr Radiol* 49:1441–1452
47. SIOP-Renal Tumour Study Group, Welcome to SIOP RTSG, Zugriff am: 30.12.2022. URL: <https://www.siop-rtsg.org/>
48. Spreafico F, Fernandez CV, Brok J, Nakata K, Vujanic G, Geller JI, Gessler M, Maschietto M, Behjati S, Polanco A, Paintsil V, Luna-Fineman S, Pritchard-Jones K (2021) Wilms tumour. *Nat Rev Dis Primers* 7:75
49. Statistisches Bundesamt (2022) Anzahl der Kinder unter 14 Jahren in Deutschland bis 2021, In Statista Zugriff am: 29.12.2022. URL: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1253/umfrage/anzahl-der-kinder-bis-14-jahre-in-deutschland-seit-dem-jahr-1950/>
50. Stein D, Fritzsche KH, Nolden M, Meinzer HP, Wolf I (2010) The extensible open-source rigid and affine image registration module of the Medical Imaging Interaction Toolkit (MITK). *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 100:79–86
51. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Bray F, Hesseling P, Shin HY, Stiller CA (2017) International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. *Lancet Oncol* 18:719–731
52. Strenger V, Kerbl R, Dornbusch HJ, Ladenstein R, Ambros PF, Ambros IM, Urban C (2007) Diagnostic and prognostic impact of urinary catecholamines in neuroblastoma patients. *Pediatr Blood Cancer* 48:504–509

53. The MathWorks, Inc. Find local maxima - MATLAB findpeaks - MathWorks Deutschland, Zugriff am: 01.11.2022. URL: <https://de.mathworks.com/help/signal/ref/findpeaks.html>
54. The MathWorks, Inc. Histogram plot - MATLAB - MathWorks Deutschland, Zugriff am: 08.11.2022. URL: <https://de.mathworks.com/help/matlab/ref/matlab.graphics.chart.primitive.histogram.html>
55. The MathWorks, Inc. Histogram appearance and behavior - MATLAB - MathWorks Deutschland, Zugriff am: 07.11.2022. URL: <https://de.mathworks.com/help/matlab/ref/matlab.graphics.chart.primitive.histogram-properties.html>
56. van der Beek JN, Fitski M, de Krijger RR, Wijnen MHWA, van den Heuvel-Eibrink MM, Vermeulen MA, van der Steeg AFW, Littooi AS (2022) Direct correlation of MRI with histopathology in pediatric renal tumors through the use of a patient-specific 3-D-printed cutting guide: a feasibility study. *Pediatr Radiol*
57. Vujanic, G. M., Leuschner, I., & Vokuhl, C. (2008) Subtotal chemotherapy-induced necrosis in localized non-anaplastic Wilms' tumours is an indicator of excellent prognosis - the SIOP 9301 results. In Book of abstracts of the 54th Paediatric Pathology Society annual meeting, Helsinki, 4-6 September (Vol. 4)
58. Vujančić GM, Sandstedt B, Harms D, Kelsey A, Leuschner I, de Kraker J, SIOP Nephroblastoma Scientific Committee (2002) Revised International Society of Paediatric Oncology (SIOP) working classification of renal tumors of childhood. *Med Pediatr Oncol* 38:79–82
59. Vujančić GM, Sandstedt B (2010) The pathology of Wilms' tumour (nephroblastoma): the International Society of Paediatric Oncology approach. *Journal of Clinical Pathology* 63:102–109
60. Vujančić GM, Gessler M, Ooms AHAG, Collini P, Coulomb-l'Hermine A, D'Hooghe E, de Krijger RR, Perotti D, Pritchard-Jones K, Vokuhl C, van den Heuvel-Eibrink MM, Graf N (2018) The UMBRELLA SIOP–RTSG 2016 Wilms tumour pathology and molecular biology protocol. *Nat Rev Urol* 15:693–701
61. Waldkirch BI (2020) Methods for three-dimensional Registration of Multimodal Abdominal Image Data, Universitätsbibliothek Heidelberg, Heidelberg.
62. Watson T, Oostveen M, Rogers H, Pritchard-Jones K, Olsen Ø (2020) The role of imaging in the initial investigation of paediatric renal tumours. *The Lancet Child & Adolescent Health* 4:232–241
63. Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B, Froehlich JM, Froehlich JM, Nanz D, Prüssmann KP (2009) Wie funktioniert MRI? eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung ; mit 9 Tabellen. 6. Aufl edition. Springer, Heidelberg
64. Wilde JCH, Aronson DC, Sznajder B, Van Tinteren H, Powis M, Okoye B, Cecchetto G, Audry G, Fuchs J, Schweinitz DV, Heij H, Graf N, Bergeron C, Pritchard-Jones K, Van Den Heuvel-Eibrink M, Carli M, Oldenburger F, Sandstedt B, De Kraker J, Godzinski J (2014) Nephron sparing surgery (NSS) for unilateral wilms tumor (UWT): The SIOP 2001 experience. *Pediatric Blood & Cancer* 61:2175–2179
65. Wilms M (1899) Die Mischgeschwulste der Niere. Von Arthur Georgi, Leipzig
66. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, SIOP 2001 / GPOH, Zugriff am: 05.11.2022. URL: https://www.gpoh.de/studienportal/pohkinderkrebsinfoltherapiestudien/siop_2001___gpoh/index_ger.html
67. Universitätsklinikum des Saarlandes, Nephroblastom Studienzentrale, Zugriff am: 30.10.2022. URL: https://www.uniklinikum-saarland.de/de/einrichtungen/kliniken_institute/kinder_und_jugendmedizin/klinik_fuer_paediatrische_onkologie_und_haematologie/nephroblastom_studienzentrale

68. 3D Slicer image computing platform, Zugriff am: 30.10.2022. URL: <https://slicer.org/>
69. Medical Imaging Interaction Toolkit: Main Page, Zugriff am: 02.11.2022. URL: <https://docs.mitk.org/nightly/index.html>
70. Medical Imaging Interaction Toolkit: The Segmentation Plugin, Zugriff am: 05.11.2022. URL: https://docs.mitk.org/2018.04/org_mitk_views_segmentation.html
71. Medical Imaging Interaction Toolkit: The MatchPoint Algorithm Browser View, Zugriff am: 06.11.2022. URL: https://docs.mitk.org/2018.04/org_mitk_gui_qt_matchpoint_algorithm_browser.html
72. Medical Imaging Interaction Toolkit: The MatchPoint Algorithm Control View, Zugriff am: 31.10.2022. URL: https://docs.mitk.org/2018.04/org_mitk_gui_qt_matchpoint_algorithm_control.html
73. Medical Imaging Interaction Toolkit: The MatchPoint Image Mapper View, Zugriff am: 6.11.2022. URL: https://docs.mitk.org/2018.04/org_mitk_gui_qt_matchpoint_mapper.html
74. IBM Documentation, Exakte Tests, letzte Aktualisierung: 13.09.2022, Zugriff am: 29.11.2022. URL: <https://prod.ibmdocs-production-dal-6099123ce774e592a519d7c33db8265e-0000.us-south.containers.appdomain.cloud/docs/de/spss-statistics/saas?topic=testing-exact-tests>

Abkürzungsverzeichnis

99 %-KI	99 %-Konfidenzintervall
Abb.	Abbildung
ADC	Apparent-Diffusion-Coefficient
ADC-Map	Apparent-Diffusion-Coefficient-Map
CCSK	clear cell sarcoma of the kidney
CMN	kongenitales mesoblastisches Nephrom
COG	Children 's Oncology Group
CR	komplette Remission
CSV	comma-separated values (Dateiformat)
CT	Computertomografie
DICOM	digital imaging and communications in medicine
DWI	Diffusion-weighted Imaging
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie e.V.
HF-Impuls	Hochfrequenzimpuls
KI	Konfidenzintervall
KM	Kontrastmittel
KM-anreichernd	Kontrastmittel-anreichernd
MC-Sig.	Monte-Carlo-Signifikanz
MITK	Medical Imaging Interaction Toolkit
MRI	magnetic resonance imaging
MRT	Magnetresonanztomografie
Non-CR	unvollständige Remission
Non-WT	nicht-Wilmstumor
NRRD	nearly raw raster data
NWTS	National Wilms' Tumor Study Group
<i>pdf</i>	probability density function estimate [53]
PxSp.	Pixel Spacing
ROI	Region-of-Interest
S.	Seite
s.	siehe
Sig.	Signifikanz
sig.	signifikant
SIOP	International Society of Paediatric Oncology
SIOP-RTSG	SIOP-Renal Tumor Study Group
SITh.	Slice Thickness

SpbSl.	Spacing between Slices
SPSS	IBM SPSS Statistics Version, 28.0.1.0
SQL	Structured Query Language
T	Tesla
T1C	T1-gewichtete Sequenz mit Kontrastmittel
T1w	T1-gewichtete Sequenz
T2w	T2-gewichtete Sequenz
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
WAGR	Wilms-aniridia-genitourinary-mental retardation
WT	Wilmstumor

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Therapieschema SIOP 2001 / GPOH, Stand 2010	13
Abb. 2	Präzession von Protonen innerhalb eines Magnetfeldes.....	15
Abb. 3	Auslenkung der Längsmagnetisierung M_z durch einen 90° -HF-Impuls in der Larmorfrequenz	16
Abb. 4	MRT-Abdomen eines Kindes mit Nephroblastom	17
Abb. 5	Diffusion von Wassermolekülen bei unterschiedlicher Zelldichte.....	18
Abb. 6	Diffusion-weighted Imaging (DWI) Abdomen eines Kindes mit Nephroblastom.....	19
Abb. 7	Übersicht: Erhebung der Stichprobe.....	22
Abb. 8	Nutzeroberfläche von MITK 2018.4.0, Annotation	27
Abb. 9	Komponenten eines Algorithmus zur Registrierung	29
Abb. 10	<i>MatchPoint Registration Evaluator</i> Beispiel einer Registrierung.....	30
Abb. 11	Beispiel für ein Histogramm mit 50 Bins	32
Abb. 12	ADC-Map, Erstellen einer Mask	33
Abb. 13	Standardisierte Histogramme der ADC-Map	34
Abb. 14	<i>Findpeaks</i> , lokale Maxima im Histogramm	35
Abb. 15	Eingabeparameter der Funktion <i>findpeaks</i>	37
Abb. 16	Histogramm mit unterschiedlichen Eingabeparametern für die Detektion von Peaks	38
Abb. 17	Übersicht der ausgewerteten ADC-Maps für die Diagnose Nephroblastom	43
Abb. 18	Streudiagramm: Volumenabnahme relativ und Regressivanteil	45
Abb. 19	Histogramme der ADC-Maps: Stromaler Subtyp.....	46
Abb. 20	Histogramme der ADC-Maps: Diffuse Anaplasie.....	47
Abb. 21	Histogramme: Stromakategorien Gruppe > 30 % Stromaanteil am Gesamttumor	47
Abb. 22	Streudiagramm: Höchster Peak im Histogramm der ADC-Map zum Zeitpunkt nach neoadjuvanter Chemotherapie und Blastemanteil am Gesamttumor.....	49
Abb. 23	Streudiagramm: Höchster Peak im Histogramm der ADC-Map zum Zeitpunkt nach neoadjuvanter Chemotherapie und Epithelanteil am Gesamttumor	50
Abb. 24	Streudiagramm: Höchster Peak im Histogramm der ADC-Map zum Zeitpunkt nach neoadjuvanter Chemotherapie und Stromaanteil am Gesamttumor	51
Abb. 25	Streudiagramm unter Ausschluss des regressiven Subtyps: Höchster Peak im Histogramm der ADC-Map zum Zeitpunkt nach neoadjuvanter Chemotherapie und Stromaanteil am Gesamttumor	52
Abb. 26	Streudiagramm: Höchster Peak im Histogramm der ADC-Map zum Zeitpunkt nach neoadjuvanter Chemotherapie und Regressivanteil.....	53
Abb. 27	Boxplot Blastemkategorien: ADC Skewness zum Zeitpunkt 1.....	54
Abb. 28	Boxplot: Blastemanteil am Gesamttumor, signifikant unterschiedliche ADC-Parameter im Mann-Whitney-U-Test zum Zeitpunkt 1.....	55
Abb. 29	Boxplot: Blastemanteil am Gesamttumor, signifikant unterschiedliche ADC-Parameter zum Zeitpunkt 1 im Mann-Whitney-U-Test.....	56

Abb. 30	Boxplot: Stromaanteil am Gesamttumor, signifikant unterschiedliche ADC-Parameter zum Zeitpunkt 1 im Mann-Whitney-U-Test, regressive Tumoren ausgeschlossen.....	58
Abb. 31	Boxplot: Stromaanteil am Gesamttumor, signifikant unterschiedliche ADC-Parameter zum Zeitpunkt 2 im Mann-Whitney-U-Test, regressive Tumoren ausgeschlossen.....	58
Abb. 32	Boxplot Regressivkategorien: ADC-Wert des höchsten Peaks zum Zeitpunkt 1.....	60
Abb. 33	Boxplot Regressivkategorien: ADC 12,5. Perzentil zum Zeitpunkt 2.....	61
Abb. 34	Boxplot Regressivkategorien: Volumenabnahme relativ	62
Abb. 35	Boxplot: Regressiver Tumoranteil, signifikant unterschiedliche ADC-Parameter zum Zeitpunkt 1 im Mann-Whitney-U-Test.....	63
Abb. 36	Boxplot: Regressiver Tumoranteil, signifikant unterschiedliche ADC-Parameter zum Zeitpunkt 2 im Mann-Whitney-U-Test.....	63
Abb. 37	Boxplot: Regressiver Tumoranteil, signifikant unterschiedliche ADC-Parameter im Zeitverlauf im Mann-Whitney-U-Test	64
Abb. 38	Boxplot: Regressiver Subtyp: Regressiver Tumoranteil, signifikant unterschiedliche ADC-Parameter zum Zeitpunkt 1 im Mann-Whitney-U-Test.....	65
Abb. 39	Boxplot Epithel + Blastem-Kategorien: ADC 12,5. Perzentil Zeitpunkt 1	66
Abb. 40	Histogramme: Vergleich von Gesamttumor und KM-anreichernden Arealen	67
Abb. 41	Nicht-Nephroblastom Nierentumoren, Histogramme der ADC-Map zum Zeitpunkt 1 und 2.....	68

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	SIOP 2001 Stadieneinteilung für Nierentumoren bei Kindern.....	10
Tabelle 2	Histologische Klassifikation der Subtypen des Nephroblastoms nach präoperativer Chemotherapie nach SIOP [60].....	11
Tabelle 3	SIOP (2001) Risikoklassifikation von Nierentumoren bei Kindern nach präoperativer Chemotherapie [58].....	12
Tabelle 4	Histologische Subtypen der untersuchten Stichprobe	23
Tabelle 5	MRT-Aufnahmen, technische Daten.....	23
Tabelle 6	B-Werte	24
Tabelle 7	Daten der referenzpathologischen Untersuchung der untersuchten Stichprobe	25
Tabelle 8	Getestete Eingabeparameter in der Funktion <i>findpeaks</i>	38
Tabelle 9	Kategorien nach histologischen Tumoranteilen	40
Tabelle 10	In der statistischen Auswertung getestete Parameter.....	42
Tabelle 11	Verwendete Werte der Eingabeparameter von <i>findpeaks</i>	44
Tabelle 12	Mann-Whitney-U-Test Gruppen: $\leq 45\%$ und $> 45\%$ Blastemanteil am Gesamttumor	55
Tabelle 13	Mann-Whitney-U-Test unter Ausschluss des regressiven Subtyps Blastemanteil am Gesamttumor Gruppen: $\leq 45\%$ und $> 45\%$	56
Tabelle 14	Mann-Whitney-U-Test Stromakategorien unter Ausschluss von Tumoren des regressiven Subtyps	57
Tabelle 15	Kruskal-Wallis-Test Regressivkategorien, signifikante Unterschiede der getesteten Parameter.....	59
Tabelle 16	Regressivkategorien Zeitpunkt 2 Gruppenvergleich Kruskal-Wallis-Test.....	60
Tabelle 17	Mann-Whitney-U-Test Regressivanteil Gruppen: $\leq 90\%$ vs. $> 90\%$	62
Tabelle 18	Mann-Whitney-U-Test regressiver Subtyp Gruppen: 66 – 90 % vs. $> 90\%$ regressiver Anteil.....	65
Tabelle 19	Vergleich der ADC-Parameter des gesamten Tumors und der KM-anreichernden Tumorareale.....	67
Tabelle 20	Zusammenfassung der statistisch signifikanten Unterschiede der ADC-Parameter zwischen histopathologischen Gruppen	69
Tabelle 21	Literaturübersicht: Nephroblastom und Apparent-Diffusion-Coefficient (ADC).....	72

Anhang

Anhang 1	Skript: file_read	100
Anhang 2	Funktion: normhistogramator	100
Anhang 3	Funktion: list_values_for_histogram	102
Anhang 4	Übersicht Peaks im Histogramm der ADC-Maps und Histologie Teil A.....	103
Anhang 5	Übersicht Peaks im Histogramm der ADC-Maps und Histologie Teil B.....	104
Anhang 6	Übersicht Korrelation nach Pearson	105
Anhang 7	Histogramme der ADC-Maps.....	114

Anhang 1 Skript: file_read
 eigenes Skript, geschrieben in Matlab R2019b

```
% Dieses Skript liest die abgespeicherten txt-Dateien der Histogramme ein
% und speichert die Daten als Variablen ab.
% Ausgabewerte:
% filenames ist ein Character Array der Dateinamen im angegebenen
% Verzeichnis.
% myfiles ist ein Cell Array, jedes Element ist ein Datensatz für ein
% Histogramm.

% Es werden Dateinamen aufgelistet, die die angegebene Endung haben.
filenames = ls('*ADC_all.txt');
% ndat ist die Zahl der Dateien (Zeilen) mit der o.g. Endung im aktuellen
% Verzeichnis.
ndat = size(filenames,1);

% Einlesen der einzelnen Dateien und Abspeichern in Variablen eines
% Cell Arrays (myfiles) mit ndat Elementen
myfiles = {};
for k = 1:ndat
    myfiles {k} = dlmread(filenames(k,:));
end
```

Anhang 2 Funktion: normhistogramator
 eigene Funktion, geschrieben in Matlab R2019b

```
function [peaklocations] = normhistogramator(filenames, myfiles,
timepoints);
% Die Funktion normhistogramator erstellt und speichert standardisierte
% Histogramme, die den entsprechenden Titel aus filenames enthalten. Sie
% detektiert die Peaks im Histogramm und speichert ihre Lokalisationen ab.
% Eingabewerte:
% myfiles ist ein Cell Array, der als Elemente die Histogramm-Daten aus den
% exportierten Dateien von MITK enthält. Jedes Element von myfiles ist ein
% Array mit zwei Spalten (Measurement, Frequency)
% filenames ist ein Character Array, der die Namen der eingelesenen Dateien
% enthält. Beide Eingabewerte können zuvor mit file_read eingelesen werden.
% Wenn timepoints = 1 werden Histogramme von Zeitpunkt 1 und 2 in einer
% Grafik überlagert dargestellt.
% Ausgabewerte:
% Wenn save == 1 werden die erstellten Histogramme abgespeichert
save = 1;
% Wenn peakfinder = 1 werden die Peaks detektiert, eingezeichnet und die
```



```

% Informationen (Kennnummer, Zeitpunkt, Anzahl, Positionen der Peaks) in
% der Ausgabevariable peaklocations gespeichert.
peakfinder = 1;
peaklocations = [];

% ndat ist die Zahl der Dateien (Zeilen) von filenames
ndat = size(filenames,1);
% Die Größe der Bins wird über binedges für alle Histogramme identisch
% festgelegt.
binedges = linspace (0, 4120,104);

% Die Schleife erstellt für jede Spalte von myfiles ein Histogramm und
% speichert dies mit dem Namen aus filenames ab.
for h = 1:ndat
    % Die Daten werden in die richtige Form gebracht, damit die
    % histogram-Funktion sie verarbeiten kann.
    allvalues = list_values_for_histogram (myfiles{1, h});

    % Wenn timepoints = 1 ist, werden die Histogramme von Zeitpunkt 1 und
    % 2 in einer Grafik überlagert
    if timepoints == 1
        % Eine neue figure wird nur geöffnet, wenn im Dateinamen
        % Zeitpunkt 1 steht
        if filenames(h,7) == '1'
            fig = figure;
        end
        hold on
    else fig = figure;
    end

    % Das Histogramm H wird erstellt, normalisiert, die Achsen beschriftet,
    % die Begrenzung der x-Achse festgelegt und der Titel hinzugefügt.
    % Die Bezeichnung H dient dazu, die Eigenschaften von H nach dem
    % Erstellen noch ändern zu können (H.Normalisation, H.FaceColor, etc.)
    H = histogram (allvalues,binedges);
    H.Normalization = 'pdf';
    xlabel ('ADC-Wert [ $10^{-6}$ mm2/s]');
    ylabel ('Wahrscheinlichkeitsdichte');
    xlim([0 4096]);
    title(strcat(filenames(h, 1:7)));

    % Die Peaks werden detektiert. x enthält die Binnengrenzen aus H. In locs
    % werden die Binnummern der detektierten Peaks gespeichert.
    if peakfinder == 1
        x = H.BinEdges;
        y = H.Values;
        [~, locs] = findpeaks(y, 'MinPeakProminence', (5.8761e-
        05), 'MinPeakWidth', 3, 'MinPeakHeight', (1.1752e-04),
        'MinPeakDistance', 6);
        % Der Mittelwert der Binnengrenzen des Entsprechenden Bins wird
        % berechnet (Peakposition) und abgespeichert.
        % peaklocations enthält in der 1. Spalte die Kennnummer (5
        % Ziffern), 2. Spalte den Zeitpunkt(1 oder 2), 3. Spalte
        % Anzahl an Peaks, ab 4. Spalte die Positionen der Peaks.
        peaklocations(h,1) = str2num(filenames(h, 1:5));
        peaklocations(h,2) = str2num(filenames(h,7));
        peaklocations(h,3) = size(locs,2);
        peaklocations (h,4:(size(locs,2)+3)) = (1/2)*(x(locs)+x(locs+1));
        hold on;
    end
end

```

```

        plot(peaklocations(h,4:(size(locs,2)+3)),
y(locs), 'rv', 'MarkerFaceColor', 'r');
end

% Wenn save = 1, wird die Grafik durch saveas abgespeichert. Der
% Dateiname ist der zweite Eingabewert von saveas. Die Datei wird nach
% dem Namen in filenames benannt. Das Dateiformat ist MATLAB Figure
% (.fig). Es kann auch zu SVG-Datei (.svg) geändert werden.
if save == 1
    saveas(gcf, strcat(filenames(h, 1:15), '_standard_histogram'),
'fig');
end
end
end

```

Anhang 3 Funktion: list_values_for_histogram
eigene Funktion, geschrieben in Matlab R2019b

```

function [grayvalues] = list_values_for_histogram(x)
% Eingabewert
% x ist ein Array mit zwei Spalten (Measurement, Frequency)
% Ausgabewert:
% grayvalues ist ein Vektor der Werte einzelner Voxel in einer langen
Liste.
grayvalues = [];

% Mit jedem Durchlauf u werden die Grauwerte einer Zeile von x in wert
% abgespeichert.
for u = 1: (size(x,1))

    % Wenn Frequency über 0 ist wird die Schleife ausgeführt
    if x(u,2)>0
        % Sooft wie die Frequenz des Bins vorhanden ist(k), sooft wird sie
        % im Vektor wert aneinandergereiht
        wert = [];

        for k = 1:(x(u,2))
            wert(k) = x(u,1);
        end

        % Die Grauwerte aus den einzelnen Zeilen werden in grayvalues
        % entlang der 2. Dimension (Spalten) aneinandergehängt.
        grayvalues = cat(2,grayvalues, wert);
    end
end
end

```

Anhang 4

Übersicht Peaks im Histogramm der ADC-Maps und Histologie Teil A

Reg.: Regressivanteil, Bges.: Blastemanteil am Gesamtumor, Eges.: Epithelanteil am Gesamtumor, Sges.: Stromaanteil am Gesamtumor;
 Tumoren, die nicht der Entität Nephroblastom angehören, sind dunkelgrau markiert, Felder von nicht auswertbaren ADC-Maps sind hellgrau markiert. Die angegebenen Werte der Peaks im Histogramm sind ADC-Werte (x-Achse), die Höhe der Peaks (y-Achse) ist nicht angegeben.

Peaks ADC-Map		Histologische Anteile [%]				Zeitpunkt 1 ADC-Werte [10^{-6} mm ² /s]										Zeitpunkt 2 ADC-Werte [10^{-6} mm ² /s]																						
Fall-Nr.	Subtyp	Reg	Bges	Eges	Sges	Anzahl	Höchster Peak	Peak 1	Peak 2	*≤500	*≤750	*≤1000	*≤1250	*≤1500	*≤1750	*≤2000	*≤2250	*≤2500	*≤3000	*≤2750	Anzahl	Höchster Peak	Peak 1	Peak 2	*≤500	*≤750	*≤1000	*≤1250	*≤1500	*≤1750	*≤2000	*≤2250	*≤2500	*≤2750	*≤3000	*≤3250		
1	Regressiv	80	0	4	16	1	1300	1300	-				1								1	1260	1260	-														
2	Stroma	5	3	7	86																1	2860	1900	2860														
3	Epithel	30	7	63	0	1	1260	1260	-				1								2	2860	1900	2860														
4	Stroma	20	2	14	64	2	740	740	2900	1											1	1420	1420	-														
5	Mixed	60	22	16	2																1	740	740	-	1													
6	Regressiv	98	0	2	0	1	1020	1020	-				1								1	1100	1100	-				1										
7	Nephroblastomatose																																					
8	Stroma	55	0	13	32	2	1060	1060	2660				1						1		2	1380	1380	2740														
9	Regressiv	90	1	10	0	1	1260	1260	-				1								1	1380	1380	-														
10	Blastem	5	67	5	24	1	1140	1140	-				1								1	980	980	-			1											
11	Mixed	10	18	27	45	1	980	980	-			1									1	1380	1380	-				1										
12	Epithel	5	2	67	27	1	860	860	-			1									1	1300	1300	-				1										
13	Rhabdoidtumor					2	860	860	2540			1							1		2	1740	1740	2580														
14	Epithel	5	0	95	0	1	820	820	-			1									1	860	860	-			1											
15	Regressiv	70	0	27	3	1	1460	1460	-				1								1	2780	2780	-														
16	Regressiv	90	1	8	2	2	900	900	2260			1						1			1	900	900	-			1											
17	Diffuse Anaplasie	30	56	7	7	1	900	900	-			1									1	1100	1100	-				1										
18	Diffuse Anaplasie	40	0	1	59	1	900	900	-			1									2	1540	940	1540			1		1									
19	Mixed	30	1	39	30	1	1060	1060	-				1								1	1180	1180	-				1										
20	Regressiv	95	0	2	4	2	620	620	2740			1							1		1	380	380	-	1													
21	Regressiv	70	6	0	24	1	900	900	-			1									2	1820	500	1820		1												
22	Regressiv	90	0	10	0	1	1020	1020	-				1								2	2380	1420	2380					1									
23	Regressiv	95	3	3	0	1	740	740	-			1									1	1220	1220	-				1										

* Bereiche von jeweils 250 *10⁻⁶mm²/s angegeben, Peaks im jeweiligen Bereich mit 1 gekennzeichnet, höchster Peak jeweils farblich hervorgehoben

Anhang 5

Übersicht Peaks im Histogramm der ADC-Maps und Histologie Teil B

Reg.: Regressivanteil, Bges.: Blastemanteil am Gesamtumor, Eges.: Epithelanteil am Gesamtumor, Sges.: Stromaanteil am Gesamtumor;
 Tumoren, die nicht der Entität Nephroblastom angehören, sind dunkelgrau markiert, Felder von nicht auswertbaren ADC-Maps sind hellgrau markiert. Die angegebenen Werte der Peaks im Histogramm sind ADC-Werte (x-Achse), die Höhe der Peaks (y-Achse) ist nicht angegeben.

Peaks ADC-Map		Histologische Anteile [%]				Zeitpunkt 1 ADC-Werte [10^{-6} mm ² /s]											Zeitpunkt 2 ADC-Werte [10^{-6} mm ² /s]																					
Fall-Nr.	Subtyp	Reg	Bges	Eges	Sges	Anzahl	Höchster Peak	Peak 1	Peak 2	*≤500	*≤750	*≤1000	*≤1250	*≤1500	*≤1750	*≤2000	*≤2250	*≤2500	*≤3000	*≤2750	Anzahl	Höchster Peak	Peak 1	Peak 2	*≤500	*≤750	*≤1000	*≤1250	*≤1500	*≤1750	*≤2000	*≤2250	*≤2500	*≤2750	*≤3000	*≤3250		
24	Regressiv	99	1	0	0	1	540	540	-	1											2	1300	1300	1740														
25	Diffuse Anaplasie	20	72	8	0	1	740	740	-	1											2	1020	1020	3020				1								1		
26	Stroma	45	0	17	39	1	860	860	-		1										1	1900	1900	-						1								
27	Mixed	40	57	1	2	1	740	740	-	1											1	1020	1020	-				1										
28	Mixed	30	23	23	23	1	1220	1220	-			1									2	1300	500	1300		1			1									
29	Regressiv, fokale Anaplasie	97	3	0	0	1	860	860	-		1										2	540	540	1020		1			1									
30	Blastem	5	93	2	0																2	580	580	2700		1									1			
31	Mixed	10	0	36	54																																	
32	Regressiv, fokale Anaplasie	98	0	1	1																																	
33	Stroma	0	0	2	98																1	1460	1460	-					1									
34	Regressiv	80	0	9	11	1	860	860	-		1										1	1540	1540	-						1								
35	Diffuse Anaplasie	80	12	6	2	1	860	860	-		1										2	540	540	940		1	1											
36	Blastem	40	48	11	1	1	540	540	-		1										1	580	580	-		1												
37	Blastem	25	53	19	4	1	900	900	-		1																											
38	Nierenzellkarzinom					2	2700	1820	2700						1						1	2340	2340	-										1				
39	Regressiv	98	0	2	0	1	780	780	-		1																											
40	Mesoblastisches Nephrom																				2	2500	2100	2500									1		1			
41	Regressiv	90	9	1	1	1	1180	1180	-				1								1	2460	2460	-										1				
42	Regressiv	99	1	0	0	1	900	900	-		1										1	780	780	-			1											
43	Diffuse Anaplasie	10	72	9	9	1	780	780	-		1										2	1980	980	1980			1						1					
		Σ				41					0	7	16	7	4	0	1	0	1	4	1	51					1	7	7	7	10	4	4	1	3	4	2	1

* Bereiche von jeweils 250 *10⁻⁶mm²/s angegeben, Peaks im jeweiligen Bereich mit 1 gekennzeichnet, höchster Peak jeweils farblich hervorgehoben

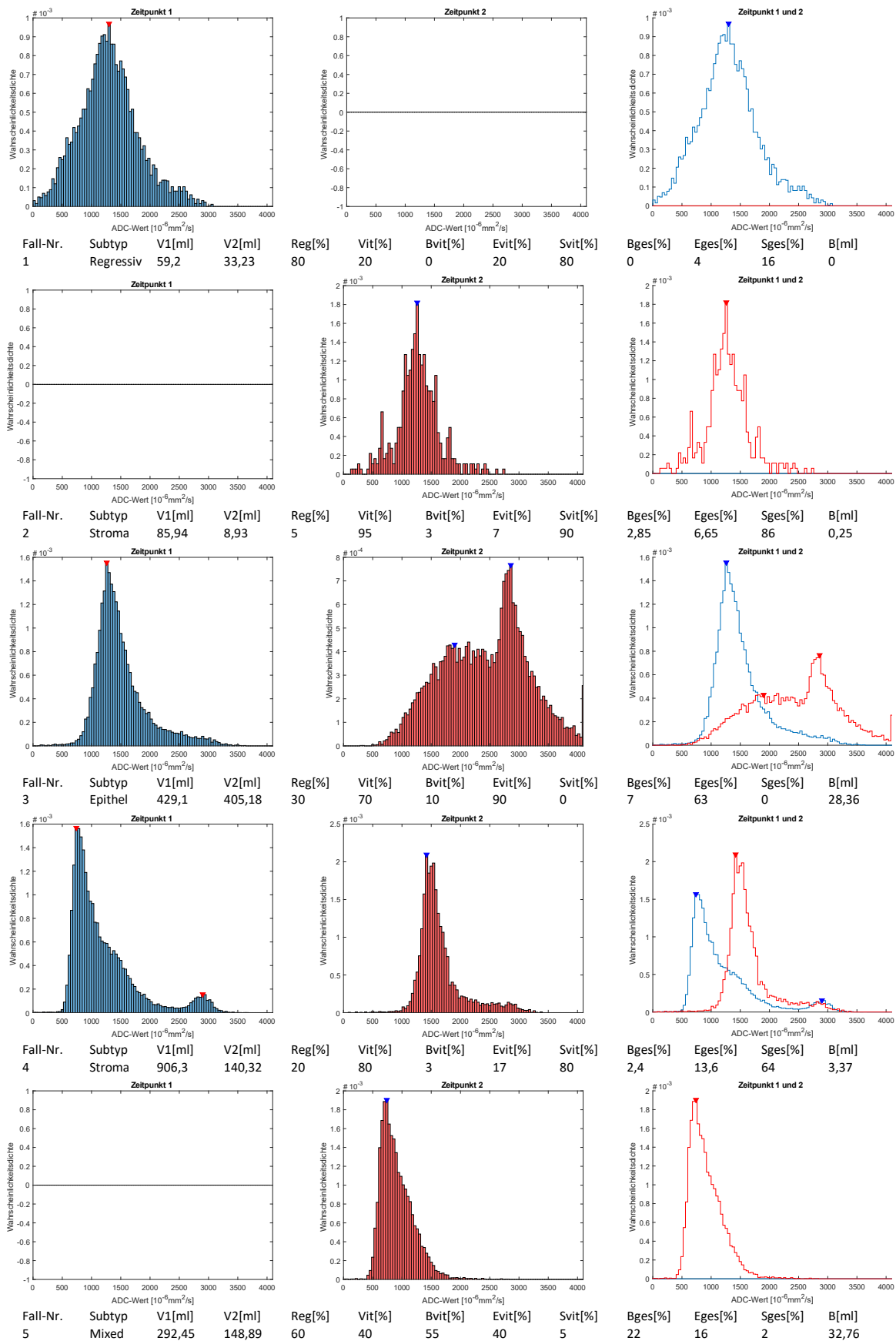
Anhang 6

Übersicht Korrelation nach Pearson, Pearsons r
signifikante Korrelationen sind grün hinterlegt, rote Schrift: Korrelation kommt durch Ausreißer zu Stande

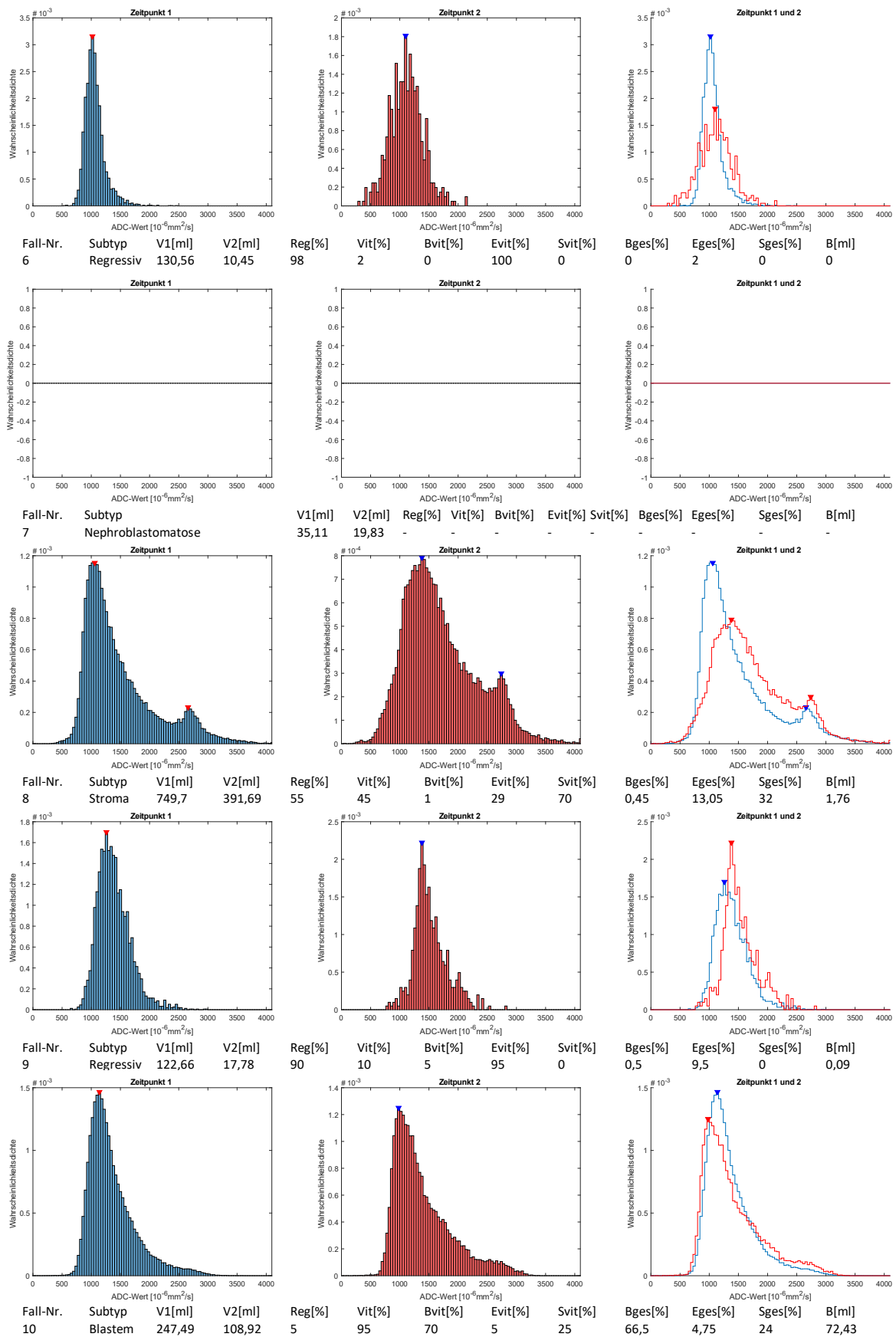
Übersicht Pearson-Korrelation	Regressivanteil makroskopische Untersuchung	Blastemanteil am vitalen Gewebe	Epithelanteil am vitalen Gewebe	Stromaanteil am vitalen Gewebe	Vitalanteil	Blastemanteil am Gesamtumor	Epithelanteil am Gesamtumor	Stromaanteil am Gesamtumor	Epithelanteil +Blastemanteil am Gesamtumor	Regressivvolumen [ml]	Vitalvolumen [ml]	Blastemvolumen [ml]	Epithelvolumen [ml]	Stromavolumen [ml]	Volumen 1 [ml]	Volumen 2 [ml]	Volumenabnahme absolut [ml]	Volumenabnahme relativ [%]
Volumen 1 [ml]	0,148	0,188	-0,110	-0,105	-0,148	0,090	-0,183	-0,156	-0,046									
Volumen 2 [ml]	-0,149	0,126	-0,076	-0,069	0,149	0,261	0,007	-0,064	0,228									
Volumenabnahme absolut [ml]	,378*	0,088	-0,049	-0,052	-,378*	-0,206	-0,247	-0,124	-,342*	-0,098	-,425**	-,410**	-0,310	-0,134				
Volumenabnahme relativ [%]	-,512**	0,082	0,082	-0,178	-,512**	-0,181	-0,283	-0,312	-,344*	-0,127	-,357*	-0,295	-,331*	-0,237	0,203	-0,305		
ADC Mittelwert 1	0,165	-0,169	0,149	0,041	-0,165	-0,309	0,041	0,057	-0,221	0,093	-0,003	-0,070	0,209	0,049	-0,168	0,032	-0,259	-0,022
ADC Median 1	0,053	-,420*	0,326	0,153	-0,053	-0,305	0,146	0,141	-0,143	0,109	0,032	-0,067	0,321	0,100	-0,205	0,063	-,347*	-0,133
ADC 12,5. Perzentil 1	-0,036	-,435*	,458**	0,024	0,036	-0,245	0,260	0,091	-0,013	0,122	0,079	-0,023	,413*	0,070	-0,201	0,101	-,390*	-0,171
ADC 25. Perzentil 1	0,014	-,425*	,400*	0,076	-0,014	-0,275	0,209	0,097	-0,074	0,110	0,050	-0,049	,377*	0,064	-0,230	0,076	-,396*	-0,156
ADC 75. Perzentil 1	0,066	-,394*	0,258	0,197	-0,066	-0,324	0,107	0,187	-0,186	0,144	0,039	-0,066	0,288	0,158	-0,122	0,081	-0,261	-0,107
ADC Kurtosis 1	-0,033	0,260	-0,192	-0,105	0,033	0,277	-0,129	-0,160	0,132	-0,096	-0,063	0,009	-0,172	-0,167	0,022	-0,080	0,131	-0,002
ADC Skewness 1	-0,146	0,258	-0,143	-0,157	0,146	,350*	-0,065	-0,122	0,238	-0,004	0,030	0,083	-0,084	-0,092	0,160	0,020	0,182	-0,034
ADC höchster Peak 1	0,003	-0,343	0,335	0,047	-0,003	-0,196	0,180	0,046	-0,031	0,060	0,027	-0,047	0,316	0,002	-0,261	0,041	-,391*	-0,131
ADC Mittelwert 2	-0,115	-0,254	0,232	0,061	0,115	-0,066	0,178	0,080	0,066	0,150	0,109	-0,016	-,475**	0,140	0,024	0,134	-0,144	-0,231
ADC Median 2	-0,059	-0,287	0,253	0,077	0,059	-0,152	0,188	0,083	-0,002	0,136	0,068	-0,066	-,469**	0,142	0,022	0,099	-0,100	-0,155
ADC 12,5. Perzentil 2	-0,178	-,443**	,368*	0,143	0,178	-0,210	0,277	0,234	0,009	0,090	0,033	-0,101	,415*	0,163	-0,078	0,057	-0,179	-0,251
ADC 25. Perzentil 2	-0,091	-,403*	0,304	0,161	0,091	-0,257	0,233	0,199	-0,062	0,118	0,024	-0,120	,434*	0,176	-0,013	0,060	-0,097	-0,165
ADC 75. Perzentil 2	-0,086	-0,063	0,118	-0,047	0,086	0,105	0,086	-0,062	0,150	0,135	0,177	0,093	,427*	0,084	0,050	0,176	-0,166	-0,210
ADC Skewness 2	-0,262	-0,067	-0,048	0,128	0,262	0,052	0,075	0,245	0,097	-0,061	-0,056	-0,015	-0,153	-0,065	-0,095	-0,062	-0,044	-,339*
ADC Kurtosis 2	-0,200	-,430*	0,136	,365*	0,200	-0,303	0,185	-,437**	-0,136	0,033	-0,128	-0,162	-0,002	0,027	-0,038	-0,079	0,053	-,347*
ADC höchster Peak 2	-0,008	-0,318	0,283	0,083	0,008	-0,240	0,188	0,105	-0,078	0,076	-0,013	-0,147	,414*	0,124	-0,010	0,019	-0,037	-0,028
Differenz ADC Mittelwerte	-0,235	-0,164	0,141	0,050	0,235	0,120	0,167	0,075	0,223	0,086	0,091	0,004	0,345	0,091	0,108	0,096	0,013	-0,224
Differenz ADC Median	-0,123	-0,097	0,093	0,019	0,123	0,010	0,137	0,050	0,110	0,083	0,068	-0,031	,381*	0,077	0,097	0,078	0,023	-0,157

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant. * Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

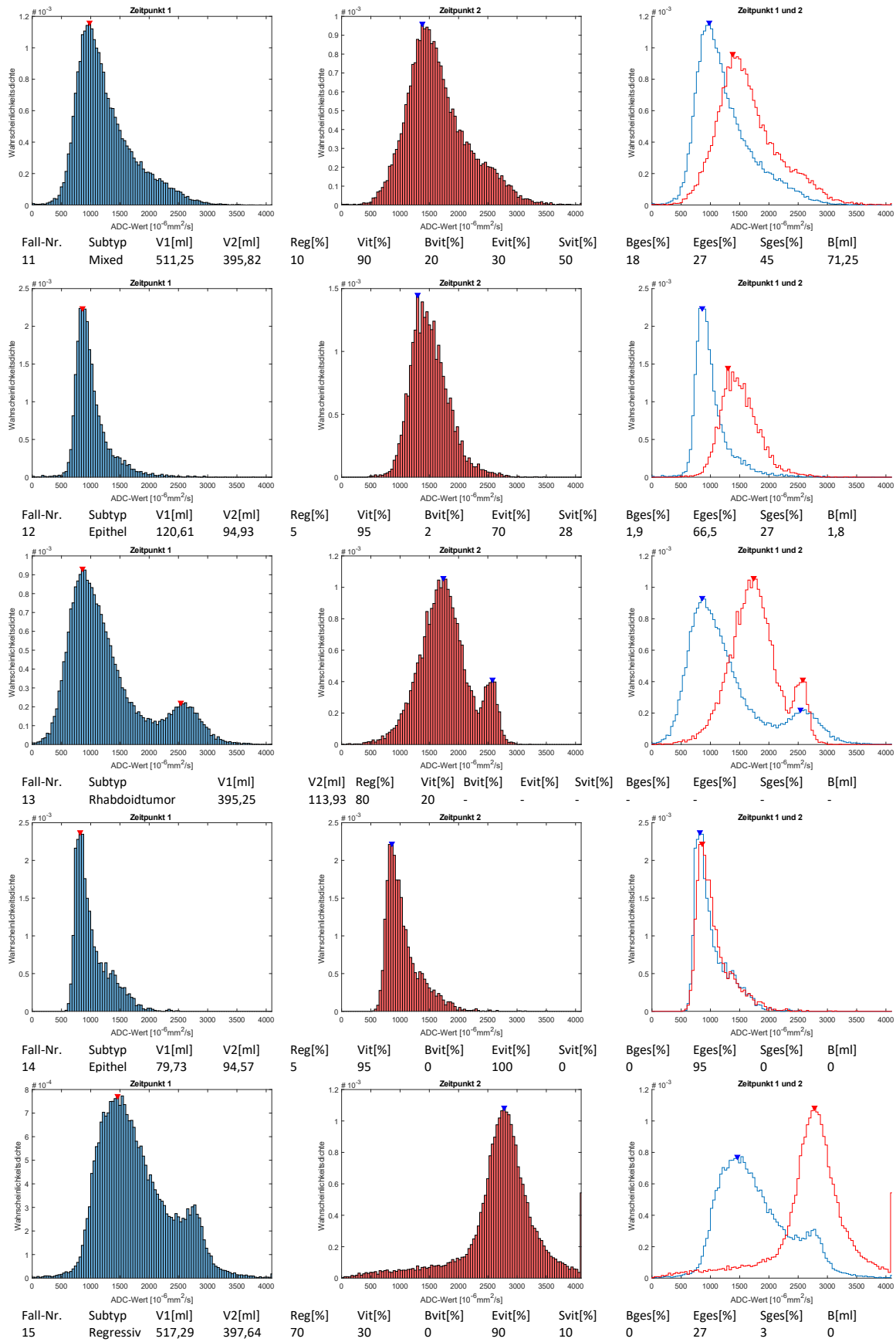
Rot: Korrelation kommt durch Ausreißer zu Stande



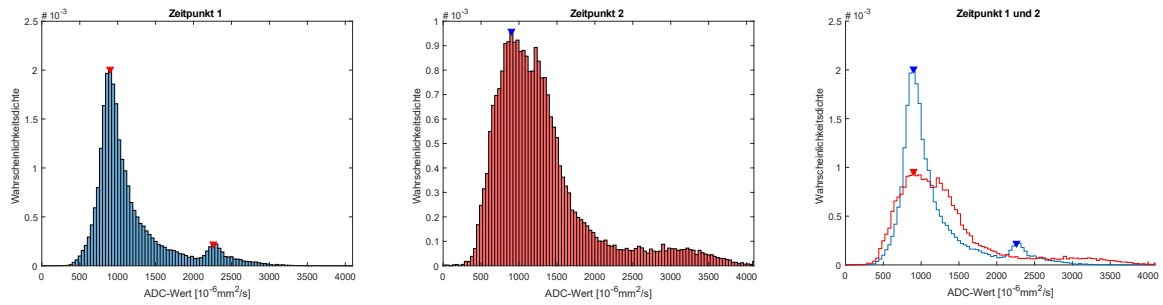
Anhang 7 A Histogramme der ADC-Maps: v.l.n.r.: Zeitpunkt 1, Zeitpunkt 2, Überlagerung beider Zeitpunkte, *Legende s. Seite 114*



Anhang 7 B Histogramme der ADC-Maps: v.l.n.r.: Zeitpunkt 1, Zeitpunkt 2, Überlagerung beider Zeitpunkte, *Legende s. Seite 114*

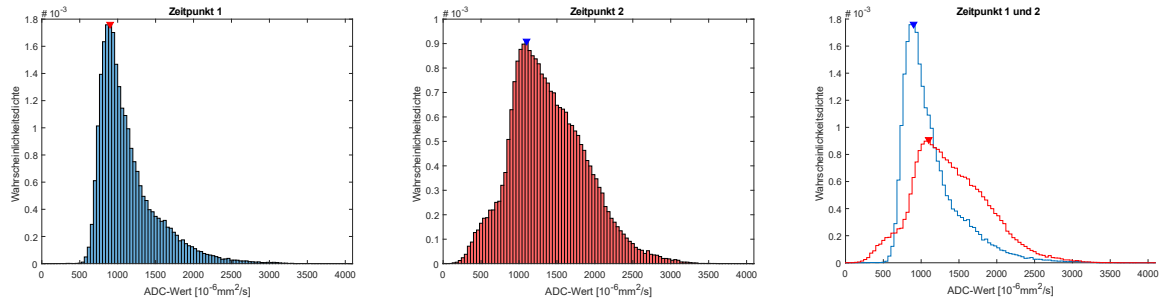


Anhang 7 C Histogramme der ADC-Maps: v.l.n.r.: Zeitpunkt 1, Zeitpunkt 2, Überlagerung beider Zeitpunkte, *Legende s. Seite 114*



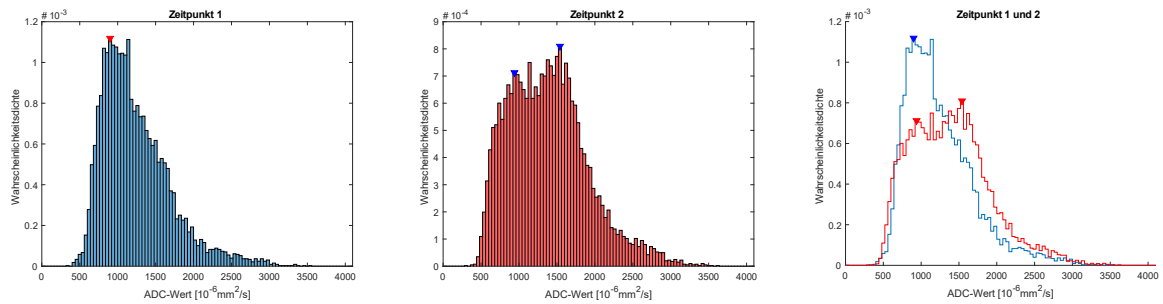
Fall-Nr.	Subtyp	V1[ml]	V2[ml]	Reg[%]	Vit[%]	Bvit[%]	Evit[%]	Svit[%]
16	Regressiv	1073,8	571,98	90	10	5	77	18

Bges[%]	Eges[%]	Sges[%]	B[ml]
0,5	7,7	1,8	2,86



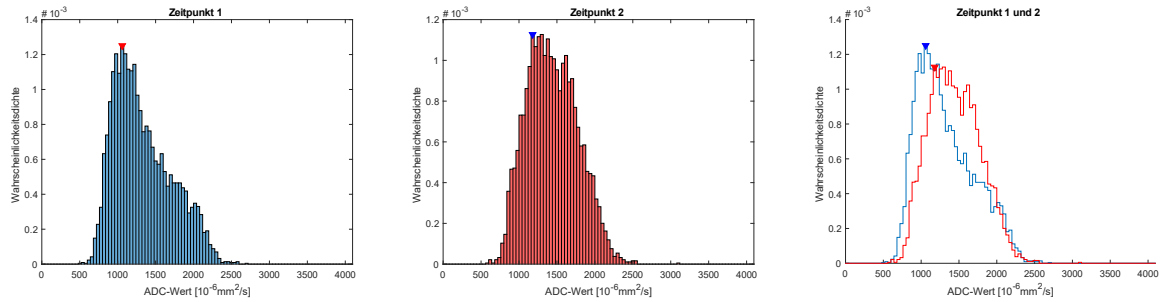
Fall-Nr.	Subtyp	V1[ml]	V2[ml]	Reg[%]	Vit[%]	Bvit[%]	Evit[%]	Svit[%]
17	Diffuse Anaplasie	1890,52	2290,77	30	70	80	10	10

Bges[%]	Eges[%]	Sges[%]	B[ml]
56	7	7	1282,83



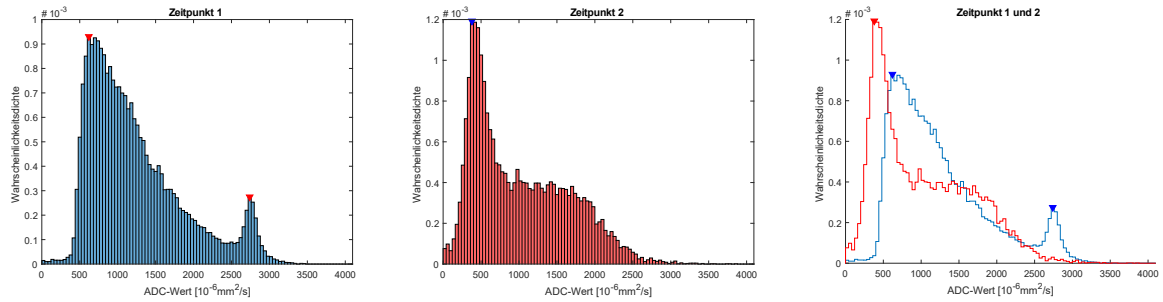
Fall-Nr.	Subtyp	V1[ml]	V2[ml]	Reg[%]	Vit[%]	Bvit[%]	Evit[%]	Svit[%]
18	Diffuse Anaplasie	233,15	285,44	40	60	0	2	98

Bges[%]	Eges[%]	Sges[%]	B[ml]
0	1,2	59	0



Fall-Nr.	Subtyp	V1[ml]	V2[ml]	Reg[%]	Vit[%]	Bvit[%]	Evit[%]	Svit[%]
19	Mixed	170,84	148,42	30	70	2	55	43

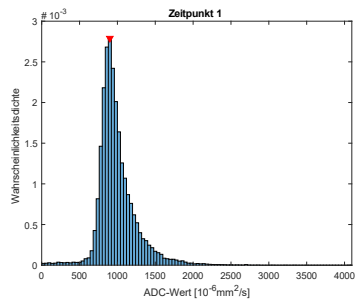
Bges[%]	Eges[%]	Sges[%]	B[ml]
1,4	38,5	30	2,08



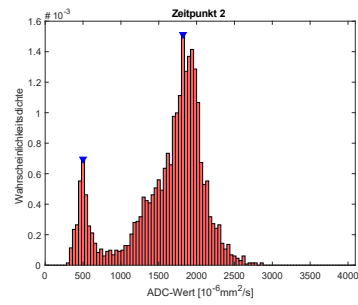
Fall-Nr.	Subtyp	V1[ml]	V2[ml]	Reg[%]	Vit[%]	Bvit[%]	Evit[%]	Svit[%]
20	Regressiv	307,62	118,37	95	5	0	30	70

Bges[%]	Eges[%]	Sges[%]	B[ml]
0	1,5	3,5	0

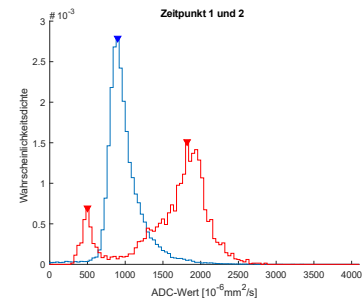
Anhang 7 D Histogramme der ADC-Maps: v.l.n.r.: Zeitpunkt 1, Zeitpunkt 2, Überlagerung beider Zeitpunkte, *Legende s. Seite 114*



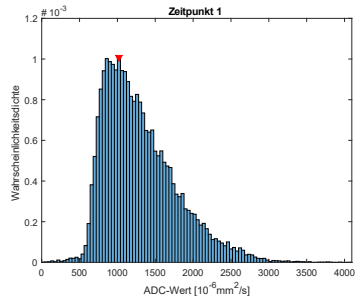
Fall-Nr. Subtyp V1[ml] V2[ml]
21 Regressiv 554,91 70,81



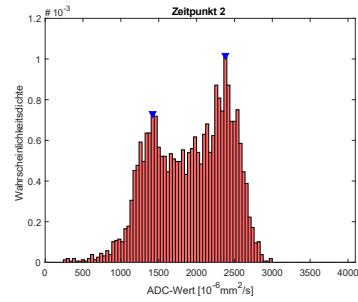
Reg[%] Vit[%] Bvit[%] Evit[%] Svit[%]
70 30 20 0 80



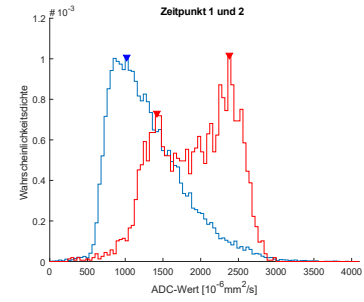
Bges[%] Eges[%] Sges[%] B[ml]
6 0 24 4,25



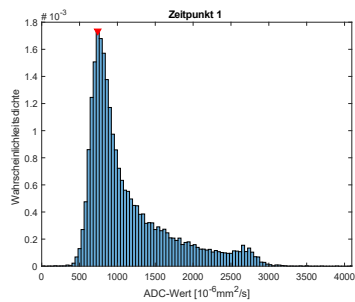
Fall-Nr. Subtyp V1[ml] V2[ml]
22 Regressiv 515,01 84,88



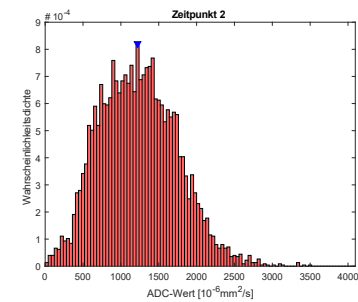
Reg[%] Vit[%] Bvit[%] Evit[%] Svit[%]
90 10 0 100 0



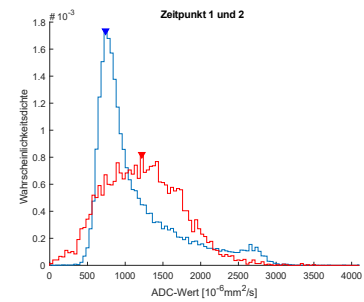
Bges[%] Eges[%] Sges[%] B[ml]
0 10 0 0



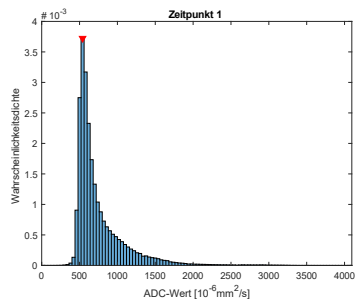
Fall-Nr. Subtyp V1[ml] V2[ml]
23 Regressiv 360,44 71,43



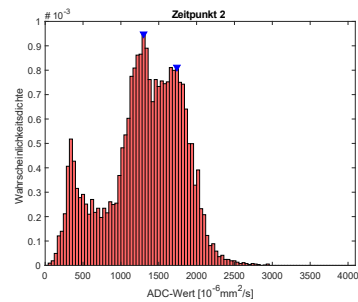
Reg[%] Vit[%] Bvit[%] Evit[%] Svit[%]
95 5 50 50 0



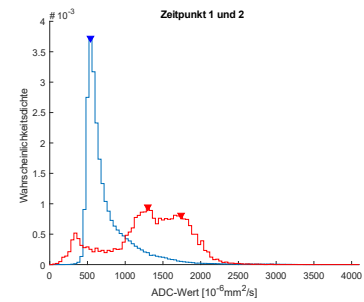
Bges[%] Eges[%] Sges[%] B[ml]
2,5 2,5 0 1,79



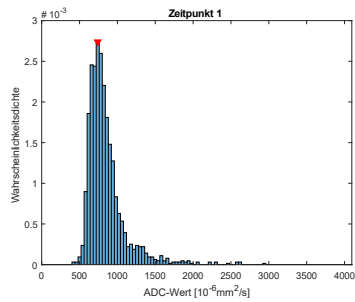
Fall-Nr. Subtyp V1[ml] V2[ml]
24 Regressiv 787,2 74,71



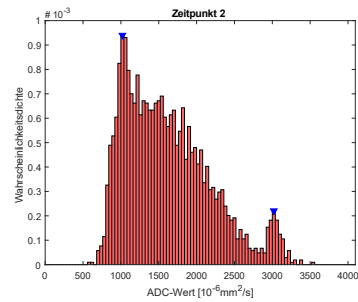
Reg[%] Vit[%] Bvit[%] Evit[%] Svit[%]
99 1 100 0 0



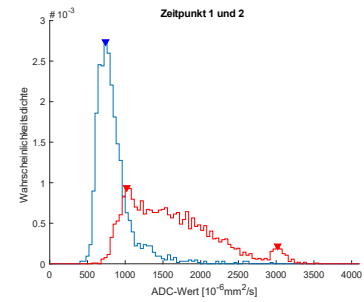
Bges[%] Eges[%] Sges[%] B[ml]
1 0 0 0,75



Fall-Nr. Subtyp V1[ml] V2[ml]
25 Diffuse Anaplasie 51,82 85,46

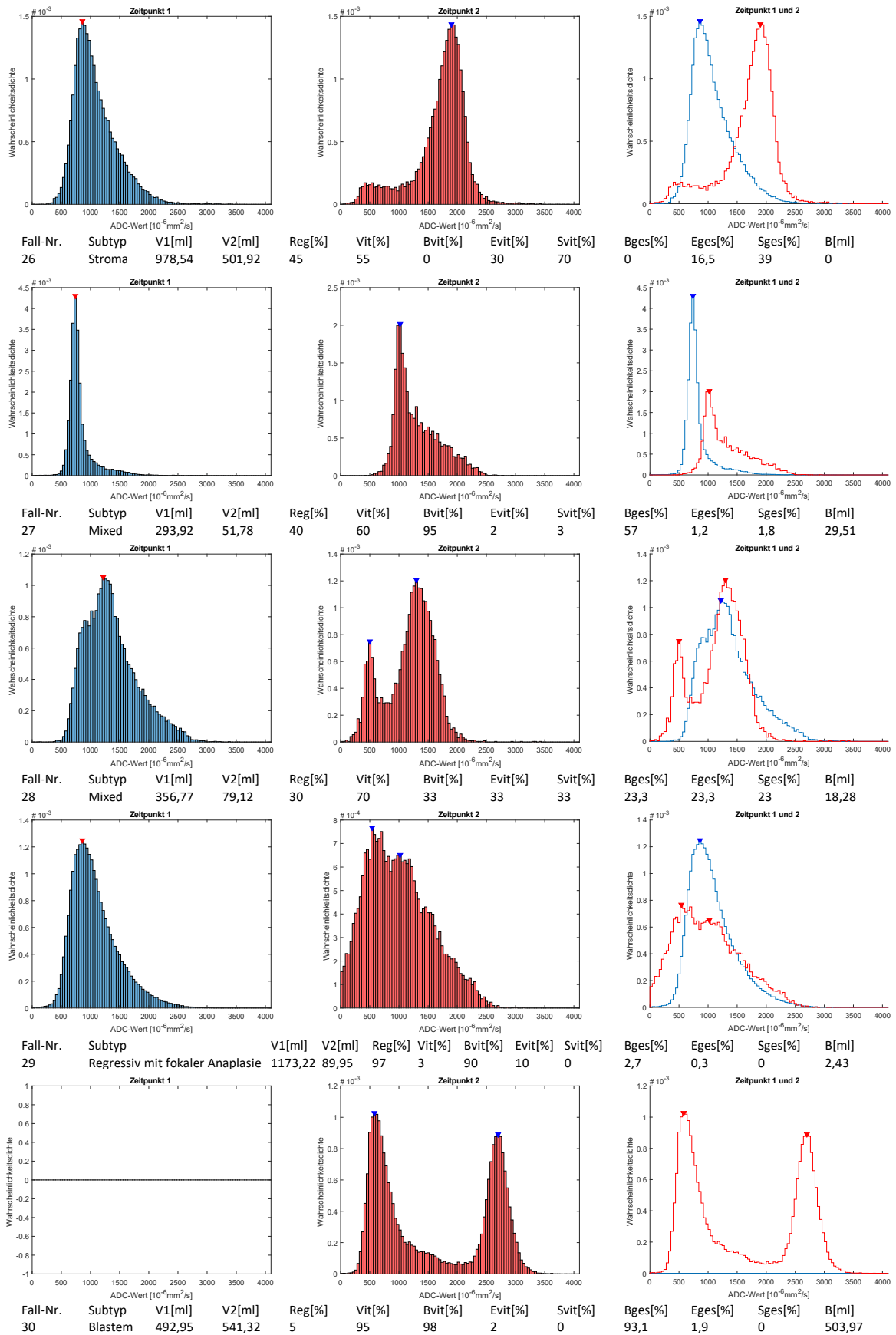


Reg[%] Vit[%] Bvit[%] Evit[%] Svit[%]
20 80 90 10 0

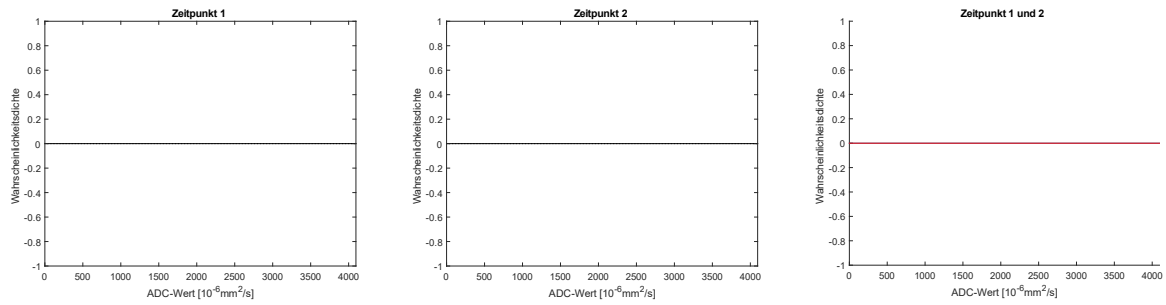


Bges[%] Eges[%] Sges[%] B[ml]
72 8 0 61,53

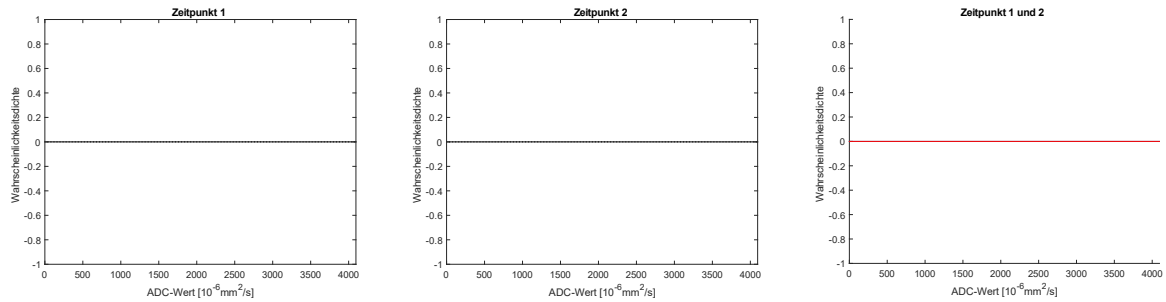
Anhang 7 E Histogramme der ADC-Maps: v.l.n.r.: Zeitpunkt 1, Zeitpunkt 2, Überlagerung beider Zeitpunkte, *Legende s. Seite 114*



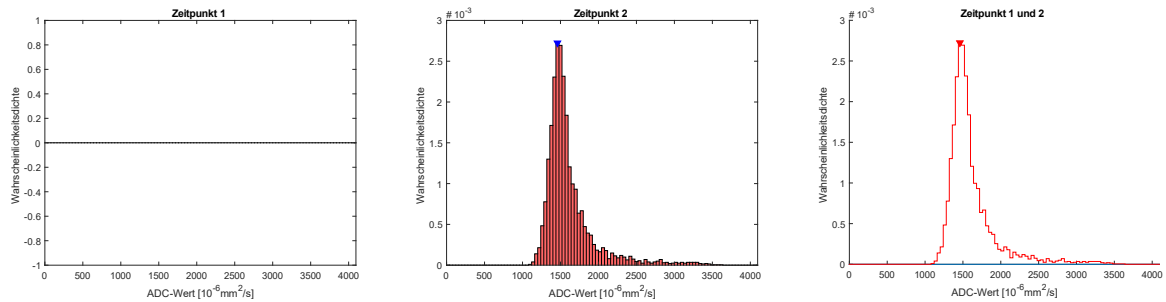
Anhang 7 F Histogramme der ADC-Maps: v.l.n.r.: Zeitpunkt 1, Zeitpunkt 2, Überlagerung beider Zeitpunkte, *Legende s. Seite 114*



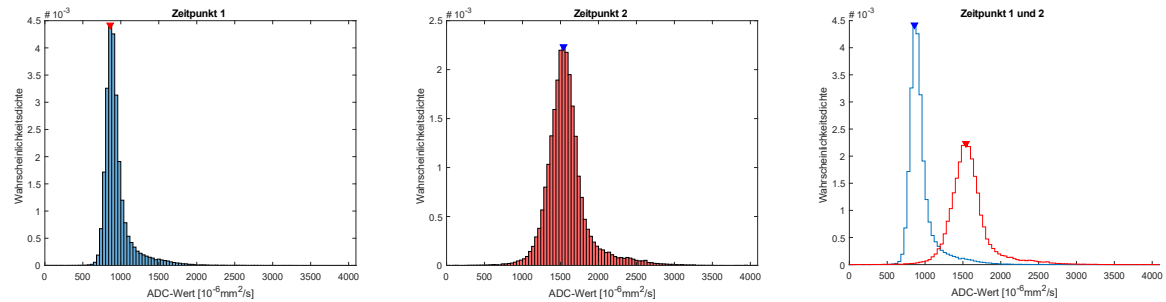
Fall-Nr.	Subtyp	V1[ml]	V2[ml]	Reg[%]	Vit[%]	Bvit[%]	Evit[%]	Svit[%]	Bges[%]	Eges[%]	Sges[%]	B[ml]
31	Mixed	751,89	268,85	10	90	0	40	60	0	36	54	0



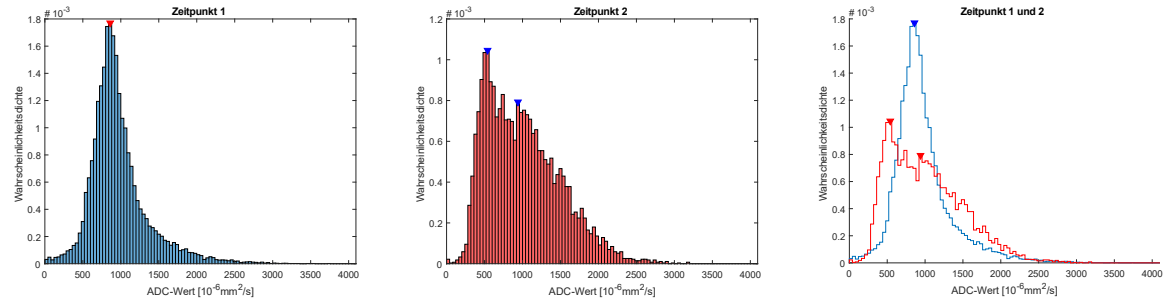
Fall-Nr.	Subtyp	V1[ml]	V2[ml]	Reg[%]	Vit[%]	Bvit[%]	Evit[%]	Svit[%]	Bges[%]	Eges[%]	Sges[%]	B[ml]
32	Regressiv mit fokaler Anaplasie	563,8	171,93	98	2	0	40	60	0	0,8	1,2	0



Fall-Nr.	Subtyp	V1[ml]	V2[ml]	Reg[%]	Vit[%]	Bvit[%]	Evit[%]	Svit[%]	Bges[%]	Eges[%]	Sges[%]	B[ml]
33	Stroma	12,44	27,33	0	100	0	2	98	0	2	98	0

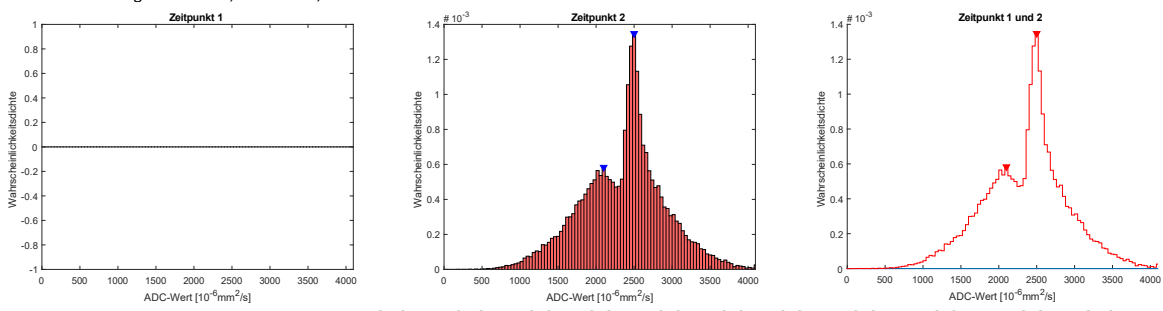
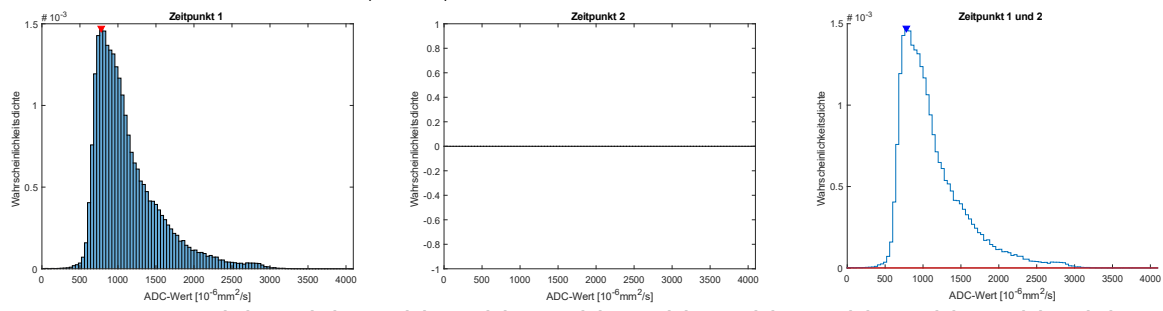
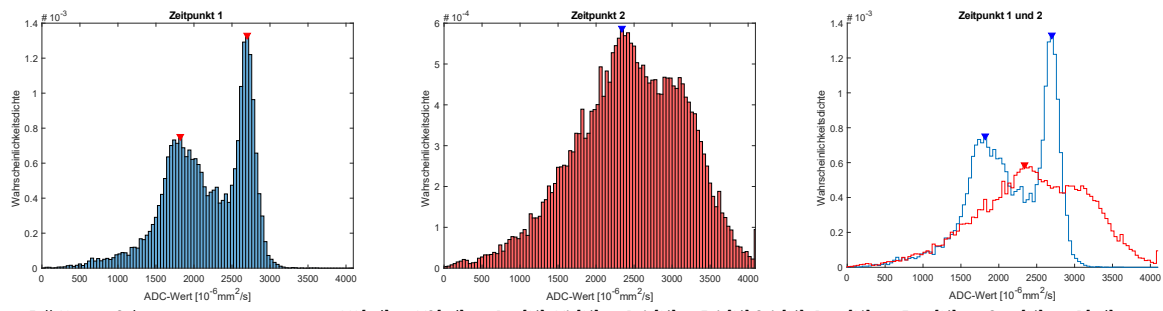
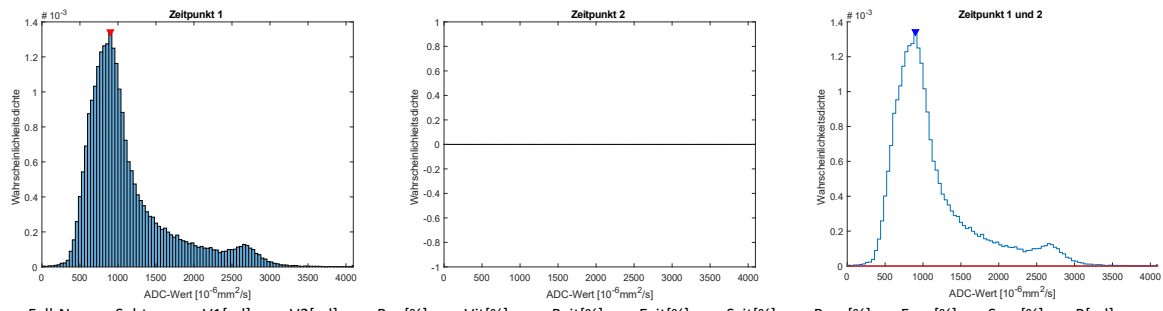
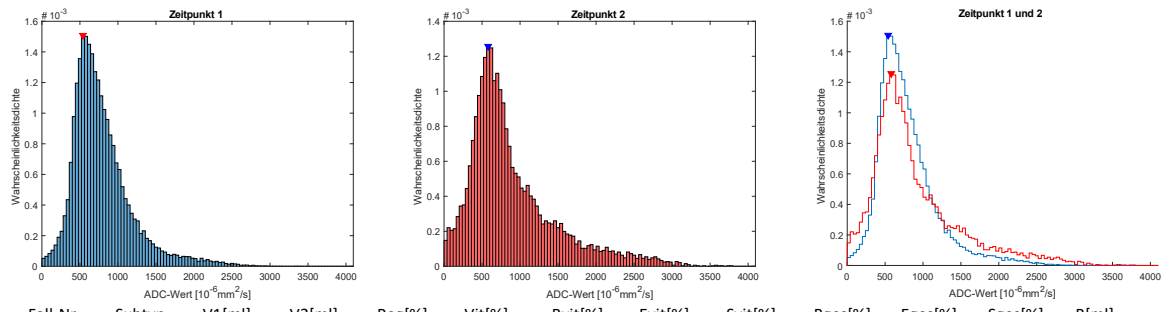


Fall-Nr.	Subtyp	V1[ml]	V2[ml]	Reg[%]	Vit[%]	Bvit[%]	Evit[%]	Svit[%]	Bges[%]	Eges[%]	Sges[%]	B[ml]
34	Regressiv	911,57	185,21	80	20	2	43	55	0,4	8,6	11	0,74

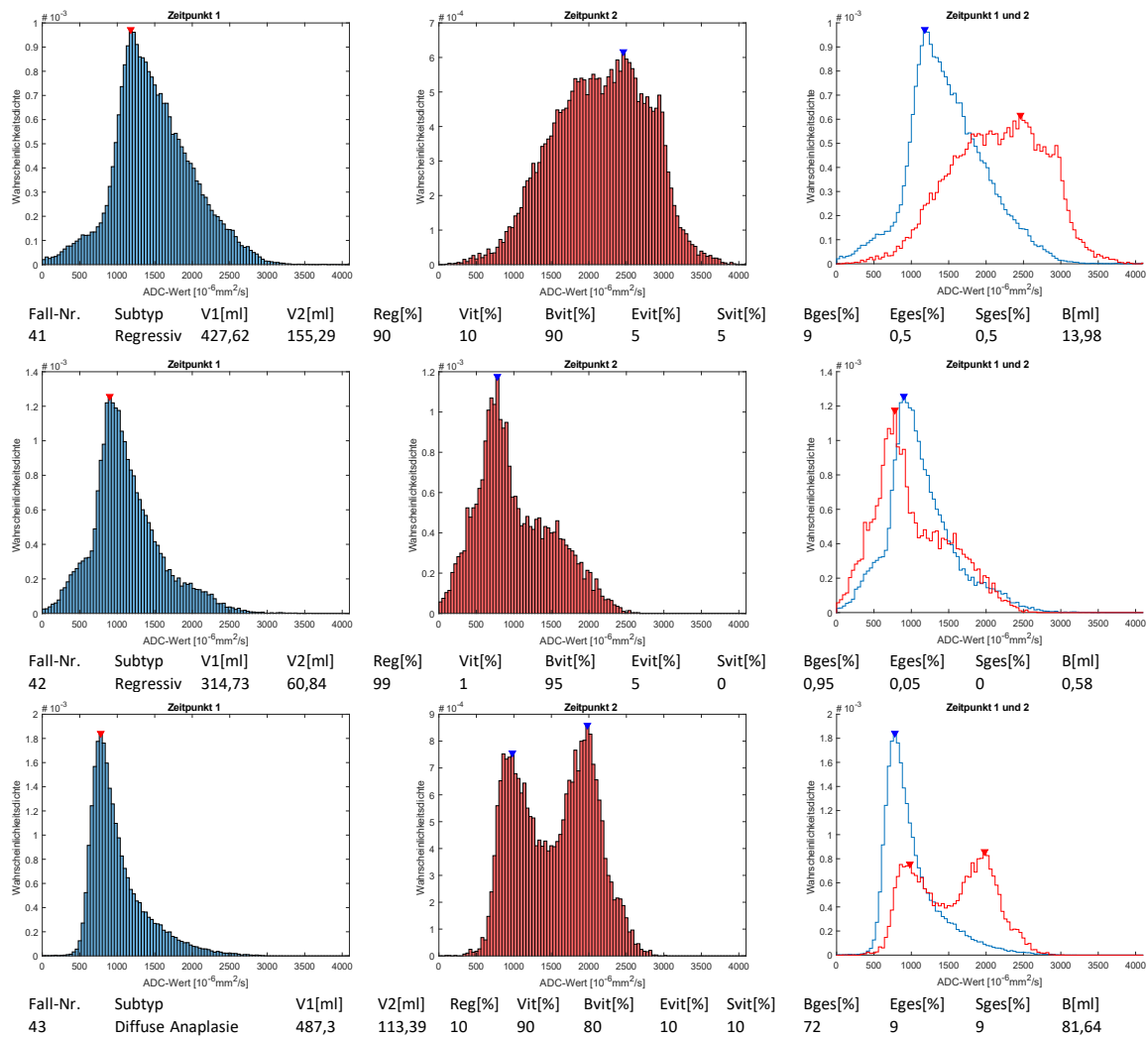


Fall-Nr.	Subtyp	V1[ml]	V2[ml]	Reg[%]	Vit[%]	Bvit[%]	Evit[%]	Svit[%]	Bges[%]	Eges[%]	Sges[%]	B[ml]
35	Diffuse Anaplasie	361,75	166,92	80	20	60	30	10	12	6	2	20,03

Anhang 7 G Histogramme der ADC-Maps: v.l.n.r.: Zeitpunkt 1, Zeitpunkt 2, Überlagerung beider Zeitpunkte, *Legende s. Seite 114*



Anhang 7 H Histogramme der ADC-Maps: v.l.n.r.: Zeitpunkt 1, Zeitpunkt 2, Überlagerung beider Zeitpunkte, *Legende s. Seite 114*



Anhang 7 I Histogramme der ADC-Maps: v.l.n.r.: Zeitpunkt 1, Zeitpunkt 2, Überlagerung beider Zeitpunkte
V1: Volumen Zeitpunkt 1, V2: Volumen Zeitpunkt 2, Reg.: Regressivanteil, Vit.: Vitalanteil, Bvit.: Blastemanteil am vitalen Gewebe, Evit.: Epithelanteil am vitalen Gewebe, Svit.: Stromaanteil am vitalen Gewebe, Bges.: Blastemanteil am Gesamtumor, Eges.: Epithelanteil am Gesamtumor, Sges.: Stromaanteil am Gesamtumor, B.: Blastemvolumen
 Anmerkung: Wenn die jeweilige ADC-Map nicht auswertbar war, wurde das entsprechende Feld frei gelassen.

Danksagung

Auf dem Weg zur Fertigstellung dieser Dissertation haben mich viele Menschen begleitet, denen ich hier danken möchte.

Zunächst möchte ich Prof. Dr. Norbert Graf für die Überlassung des Themas und die Gelegenheit zur Promotion danken. Mit seiner langjährigen Erfahrung, seiner Geduld und seiner positiven Einstellung konnte er mir stets weiterhelfen. Die vielen Gespräche behalte ich in sehr positiver Erinnerung und meine E-Mails wurden in einer unschlagbaren Geschwindigkeit, meist innerhalb weniger Minuten, beantwortet.

Marcel Meyerheim möchte ich für seine freundliche und unermüdliche Unterstützung danken. Bei technischen Fragen jeder Art und den Informationen aus der Datenbank war er stets eine große Hilfe. Die vielen Videotelefonate und die gemeinsame Recherche nach Problemlösungen haben diese Dissertation entscheidend vorangebracht.

Frau Dipl.-Stat. Gudrun Wagenpfeil möchte ich für die statistische Beratung und die freundlichen Telefonate danken.

Ein besonderer Dank gilt meiner Schwester Hanna, die mich vor allem in schwierigen Phasen mit den richtigen Ideen unterstützt hat.

Vielen Dank an meine Partnerin Anna, die mich in der gesamten Zeit begleitet hat und mein Leben täglich bereichert.

Meinen Eltern Gabi und Kurt möchte ich ebenfalls danken. Sie haben mich jederzeit unterstützt und mir das Studium und die Promotion überhaupt erst ermöglicht.

Außerdem möchte ich allen danken, die mir während der Arbeit an der Dissertation so wunderbare Gesellschaft geleistet haben und mit motivierenden Worten und guten Ratschlägen zur Seite gestanden haben.

Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.