

Aus dem
Klinikum Stuttgart Akademisches Lehrkrankenhaus der
Universität Tübingen
Zentrum für Kinder-, Jugend- und Frauenmedizin
Radiologisches Institut - Olgahospital

**Die Ganzkörper-MRT als strahlenfreie Modalität zur
Diagnosestellung und Stratifizierung der
Langerhanszell Histiozytose bei Kindern und
Jugendlichen**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Bihr, Christian Baptist, geb. Bienert

2025

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. T. von Kalle

2. Berichterstatter: Professor Dr. R. Hoffmann

Tag der Disputation: 05.06.2025

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Langerhanszell-Histiozytose - Historie und Einordnung -	1
1.1.1 Ätiologie, Inzidenz und Pathogenese der Langerhanszell-Histiozytose	2
1.1.2 Diagnosestellung und -sicherung	3
1.1.3 Krankheitsverlauf und Einteilung	5
1.1.4 Ausbreitungsdiagnostik (Stratifizierung)	6
1.1.5 Therapieoptionen	7
1.1.6 Prognose der LCH	10
1.1.7 Therapie- und krankheitsbedingte Langzeitfolgen	11
1.2 Verfügbare bildgebende Methoden der Stratifizierung	14
1.2.1 Skelett-Röntgenstatus (empfohlener Standard)	14
1.2.2 (¹⁸ F)-fluorodeoxyglucose (FDG) -Positronen-Emissions-Tomographie	16
1.2.2.1 FDG-PET-CT	17
1.2.2.2 PET-MR	19
1.2.3 Skelettszintigraphie	20
1.3 Normvarianten und altersabhängige Normalbefunde in der MRT bei Kindern und Adoleszenten	21
1.3.1 Physiologische T2w-Signalanhebungen im wachsenden Skelett sowie bildmorphologische Aspekte der Fettmarkkonversion bei Kindern und Jugendlichen	21
1.4 Ganzkörper-MRT und Projektziel	26
1.4.1 Ganzkörper-MRT	26
1.4.2 Projektziel	28
2. Material und Methodik	30
2.1 Patienten und Einschlusskriterien	30
2.2 MRT-Morphologie von LCH-Läsionen	31
2.3 Einteilung der Signalveränderungen im MRT	32
2.4 Daten- und Bildauswertung	33
2.5 Ganzkörper-MRT mittels STIR-Bildgebung	35
2.5.1 MRT-Hardware: Geräte und Spulentechnik	35
2.5.2 MRT-Software: Sequenzen und Parameter	35

2.5.2.1 Technischer Hintergrund der beiden verwendeten Sequenzen .	35
2.5.2.2 Unser Sequenzprotokoll	38
2.5.2.3 Sequenzparameter.....	39
2.5.2.4 Compliance und Bewegungsartefakte	42
2.6 Röntgen	43
2.6.1 Einteilung der Röntgen-Läsionen gemäß Lodwick-Klassifikation..	43
2.6.2 Definition einer Periostreaktion nach Erlemann	44
2.6.3 Auswertung der Röntgenbilder	44
2.7 Intra- und interobserver Validität bzw. statistische Genauigkeit	44
3. Ergebnisse	45
3.1 MRT und Patienten	45
3.1.1 MRT	45
3.1.2 Patienten	45
3.1.3 Stratifizierung der Patienten	45
3.1.4 Morphologie und Lokalisation der Signalanhebungen in der STIR-MRT	48
3.1.5 Ergebnisse der Zweitbegutachtung und Gutachterübereinstimmung	60
3.1.6 Therapeutische Konsequenz der Stratifizierung	61
3.2 Röntgen	63
3.2.1 Ergebnisse der Röntgenmorphologie und Einteilung der Knochenläsionen gemäß Lodwick-Klassifikation sowie der Periostreaktionen nach Erlemann	63
3.2.2 Vergleich der Sichtbarkeit der Knochenläsionen im Röntgen vs. MRT	67
3.3 Ergebnisse von Compliance und Bewegungsartefakten	67
4. Diskussion	69
5. Zusammenfassung	93
6. Literaturverzeichnis	95
7. Erklärung zum Eigenanteil	106
8. Danksagung	107

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wurde bei der Sprachform ausschließlich das „generische Maskulinum“ verwendet, dies soll nicht als Diskriminierung bzw. Verletzung des Geschlechtergrundsatzes verstanden werden, gemeint sind damit stets alle Geschlechter.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Untersuchungsprotokoll der MRT-Sequenzen	Seite 39
Tabelle 2: Verteilungsmuster aller detektierten Signalveränderungen inkl. der symptomatischen Läsionen (physiologisch, pathologisch, wahrscheinlich pathologisch und unklar) in der 1. Ganzkörper MRT	Seite 49
Tabelle 3: Verteilung der asymptomatischen, neu detektierten eindeutig und wahrscheinlich pathologischen Knochen- und Organläsionen im prätherapeutischen Ganzkörper MRT	Seite 51
Tabelle 4: Verteilungsmuster der unklaren Läsionen, die keiner Kategorie zuzuordnen waren	Seite 55
Tabelle 5: Verteilungsmuster der physiologischen Signalveränderungen	Seite 57
Tabelle 6: Einteilung der Knochenläsionen anhand der Lodwick Klassifikation	Seite 64
Tabelle 7: Einteilung der Periostreaktionen nach Erlemann	Seite 64

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Seite 24
Bildbeispiele von unterschiedlichen Patienten mit typischen physiologischen, fleckförmigen Signalanhebungen des kindlichen Fußskeletts.
- Abbildung 2:** Seite 25
Typische Bildbeispiele physiologischer "flammenartiger" Signalanhebungen diaphysär in der koronaren STIR-Sequenz bei zwei unterschiedlichen Patienten.
- Abbildung 3:** Seite 30
Flow-Chart der Patientenrekrutierung
- Abbildung 4:** Seite 37
Technischer Hintergrund STIR-Sequenz (mit freundlicher Genehmigung von Dr. Frank Gaillard, Case courtesy of Radiopaedia.org, rID 8248)
- Abbildung 5:** Seite 40
Mehrere Bildbeispiele der zusammengefügtten koronaren STIR-Blöcke zu einem kompletten Datensatz
- Abbildung 6:** Seite 41
Bildbeispiele der verwendeten Sequenzen in der GK-MRT bei der Frage nach einer LCH
- Abbildung 7:** Seite 50
Beispiele multifokaler, eindeutig pathologischer Knochenläsionen bei einer Patientin

- Abbildung 8:** Seite 52
Bildbeispiele multifokaler pathologischer/unklarer Knochenläsionen bei einem 2-jährigen Patienten
- Abbildung 9:** Seite 53
Bildbeispiele von zufällig detektierten „special site“ Läsionen in der 1. Ganzkörper-MRT
- Abbildung 10:** Seite 54
Bildbeispiele von zwei Patienten mit einer Vertebra plana im konventionellen Röntgenbild und in der MRT
- Abbildung 11:** Seite 55
Knapp 16-jähriges Mädchen mit zwei synchronen symptomatischen Kalottenläsionen. In der GK-MRT Detektion einer singulären unklaren Läsion in der rechten Tibiadiaphyse
- Abbildung 12:** Seite 56
9,5-jähriger Junge mit unklarer Signalanhebung in den Stammganglien links
- Abbildung 13:** Seite 57
Knapp 5,5-jähriges Mädchen mit singulärer symptomatischer pathologischer Läsion in der linken Femurdiaphyse mit Periostverdickung und Nachweis einer unklaren Signalanhebung in der distalen Femurepiphyse links in der 1. GK-MRT.
- Abbildung 14:** Seite 58
Bildbeispiel eines histolog. gesicherten Thymusbefalls im Rahmen einer LCH

Abbildung 15: Seite 59

Vergleich der Sichtbarkeit einer in der 1. GK-MRT detektierten, eindeutig pathologischen Läsion im Os ilium rechts bei einem knapp 2,5-jährigem Jungen sowie im ergänzenden Röntgenbild

Abbildung 16: Seite 65

Typische Bildbeispiele zur Röntgenmorphologie von LCH-Herden unterschiedlicher Patienten.

Abbildung 17: Seite 66

Beispiele von Kalottenläsionen unterschiedlicher Lodwick Stadien

Abbildung 18: Seite 68

Beispiel einer Untersuchung ohne Sedierung bei einem Kleinkind

Abkürzungsverzeichnis

GK-MRT	Ganzkörper-MRT
FoV (Field of view)	bezeichnet das „Gesichtsfeld“ eines MR-Bildes; FoV und Matrixgröße ergeben zusammen die Pixelgröße im MR-Bild
Matrix	Maß für die räumliche Auflösung: Ein zweidimensionales Raster aus Linien unterteilt das MR-Bild, wobei jedes Quadrat des Rasters einem Pixel entspricht
LCH	Langerhanszell-Histiozytose
SS-LCH	Single System-LCH (Unisystemerkrankung der LCH)
MS-LCH	Multi System-LCH (Multisystemerkrankung der LCH)
VBL	Vinblastin (Chemotherapeutikum)
TE	Echo Time engl. Abkürzung für die Echozeit einer MRT-Sequenz
TR	Repetition Time engl. Abkürzung für die Repetitionszeit einer MRT-Sequenz
STIR-Sequenz	engl. für short tau Inversion-Recovery-Sequenz (fettunterdrückende MRT-Sequenz, welche neben einer Protonengewichtung auch eine T1w- und T2w-Gewichtung besitzt)
T1 3D GRE VIBE	engl. Akronym für Volume Interpolated Breath-hold Examination (T1w gewichtete, schnell akquirierte, dreidimensionale Gradientenechosequenz (3D) in Atemanhaltetechnik)
FLAIR	engl. Akronym für fluid attenuated inversion recovery-Sequenz (Variante einer stark T2-gewichteten Inversion-Recovery Sequenz, bei der durch Wahl einer langen Inversionszeit das Liquorsignal unterdrückt wird)

hyperintens	bezeichnet eine Struktur im MRT-Bild, welche heller im Vergleich zu den anderen Geweben/Strukturen erscheint
hypointens	bezeichnet eine Struktur im MRT-Bild, welche dunkler im Vergleich zu den anderen Geweben/Strukturen erscheint
PET/CT	Abkürzung für die Kombination einer Positronen-Emissions-Tomographie und einer Computertomographie
PET/MR	Abkürzung für die Kombination einer Positronen-Emissions-Tomographie und einer Magnetresonanztomographie
AWMF	Medizinische Fachgesellschaft zur Erarbeitung von Leitlinien, wörtlich „Arbeitsgesellschaft der Wissenschaft und Forschung in der Medizin“
GPOH	Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie
ESPR	engl. Abkürzung für European Society of Paediatric Radiology; europäische Gesellschaft für pädiatrische Radiologie
G-CSF	engl. Akronym für granulocyte colony-stimulating factor (Substanz zur Stimulation der Proliferation und Differenzierung von Granulozyten im Knochenmark)

1. Einleitung

1.1 Langerhanszell-Histiozytose - Historie und Einordnung -

Bei der Langerhanszell-Histiozytose (LCH) - früher als Histiozytose X bezeichnet - handelt es sich um eine seltene Erkrankung, die sämtliche Organsysteme befallen kann. Das Skelett stellt mit 80% das am häufigsten betroffene System dar, gefolgt von der Haut (33%) und der Hypophyse (25%) [3, 24, 48, 59, 100, 110]. Der Oberbegriff der „Histiozytose X“ umfasste historisch betrachtet drei Verlaufsformen der heutigen Langerhanszell-Histiozytose. Man unterschied eine solitäre Knochenläsion („eosinophiles Granulom“), die Hand-Schüller-Christian Erkrankung (multifokale Knochenläsionen mit der typischen Trias aus Kalottenläsion, Exophthalmus und Diabetes insipidus) sowie die Abt-Letterer-Siwe Erkrankung (Maximalform mit Multiorganbeteiligung) [55, 59, 34]. Die Ergänzung des Buchstaben „X“ im Namen der „Histiozytose X“ wurde 1953 durch Lichtenstein geprägt, um die unklare Ätiologie auszudrücken [65, 101, 110].

Heute werden histiozytäre Erkrankungen in fünf Gruppen klassifiziert. Die Langerhanszell-Histiozytose wird neben der Erdheim-Chester Erkrankung, der unbestimmten Zell-Histiozytose (indeterminate cell histiocytosis) und Mischbildern von LCH und der Erdheim-Chester Erkrankung in die „L-Gruppe“ (Langerhans Gruppe) eingruppiert [28]. Die Gründung der Histiocyte Society 1985 sowie die wissenschaftliche Identifikation der zentralen Rolle der Langerhans-Zellen bei der Pathogenese der Erkrankung führten schließlich dazu, dass das „X“ aus dem Namen entfiel [97]. In Deutschland befasst sich vor allem die Studienzentrale der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) mit der Therapie der LCH. Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) koordiniert die Erstellung interdisziplinärer Leitlinien durch die jeweiligen Fachgesellschaften unter Berücksichtigung der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse [3].

Basierend hierauf werden auch Empfehlungen für Deutschland zur Diagnose und Therapie der LCH festgehalten [3].

1.1.1 Ätiologie, Inzidenz und Pathogenese der Langerhanszell-Histiozytose (LCH)

Die Ätiologie der LCH ist bis heute nicht vollkommen geklärt. Nach aktuellem Wissensstand handelt es sich um eine monoklonale Proliferation und Akkumulation dendritischer Zellen mit den Oberflächenmarkern CD1a+ und CD207+ (Langerin) [3, 12, 24, 28, 41, 44, 48, 55, 59, 100, 108]. Es wird weiterhin diskutiert, ob der Krankheitsentstehung eine funktionelle Dysregulation oder eine maligne Transformation dendritischer Zellen zugrunde liegt [41, 55]. Für letzteres spricht der Nachweis somatischer Mutationen in aktivierenden Genen wie dem Proto-Onkogen BRAF^{V600E} oder dem MAP2K1 Gen bei einigen Patienten. Diese Gene können Signalwege dauerhaft aktivieren und sind typischerweise Bestandteil neoplastischer Kaskaden [5, 21, 41]. Dendritische Zellen exprimieren physiologischerweise T-Zell stimulierende Moleküle sowie proinflammatorische Zytokine (insbesondere Interleukin17 [IL-17]) [108]. Über eine komplexe Kaskade von unterschiedlichen Transmittern kommt es zu einem „Zytokinsturm“, welcher letztlich durch Aktivierung osteoklastischer Zellen zur lokalen Gewebsdestruktion führt [26, 55, 108]. Daneben wird auch eine Dysregulation von Langerhanszellen und T-Lymphozyten diskutiert, ausgelöst durch Umwelteinflüsse oder andere externe Triggerfaktoren [40].

Die Inzidenz der LCH wird mit ca. 2-9/1.000.000 angegeben und zeigt eine Bevorzugung des männlichen Geschlechts (M:F = 1.2-1.4) [3, 12, 28, 34, 41, 44, 55, 59, 101, 110]. Die Erkrankung kann prinzipiell in jedem Alter auftreten, wobei typischerweise Patienten in der 1. und 2. Lebensdekade betroffen sind [3, 12, 34, 55]. Von manchen Autoren wird ein Altersgipfel im 1. bis 4. Lebensjahr angegeben [40, 55].

1.1.2 Diagnosestellung und -sicherung

Empfehlungsgrundlage in Deutschland zur Diagnosestellung der LCH ist die aktuelle S1-Leitlinie AWMF, welche zuletzt im Mai 2023 aktualisiert wurde [3]. Zu Beginn der Diagnostik stehen an erster Stelle körperliche Untersuchung und Anamnese sowie eine ergänzende Labordiagnostik. Bei der körperlichen Untersuchung ist insbesondere auf Haut- und Schleimhautveränderungen zu achten. Mögliche Symptome mit denen sich Kinder bzw. Jugendliche präsentieren können sind auch B-Symptome wie Fieber und/oder Gewichtsverlust sowie Polyurie/Polydipsie oder Wachstumsverzögerung im Rahmen einer Hypophysenbeteiligung.

Im Falle einer symptomatischen Knochenläsion stellen Knochenschmerzen und ggf. Schwellung der betroffenen Region die führenden Symptome dar. Am häufigsten kommt es jedoch zur Vorstellung mit einer schmerzlosen Schwellung auf Grund eines knöchernen Lokalbefundes wie z.B. an der Schädelkalotte [41]. Im Falle einer Wirbelkörperbeteiligung kann es zum Auftreten einer so genannten Vertebra plana („Plattwirbel“) kommen. Dies bezeichnet den vollständigen Kollaps eines Wirbelkörpers und wird häufig im Zusammenhang mit einer LCH aufgeführt [40, 55, 59].

Trotz unzureichender Aussagekraft von Laborwerten bezüglich des Krankheitsstadiums und fehlender Möglichkeit, die Erkrankung laborchemisch zu beweisen, wird von der AWMF-Leitlinie zu Krankheitsbeginn bzw. bei Verdacht eine laborchemische Basisdiagnostik empfohlen, um Differentialdiagnosen auszuschließen [3]. Diese sollte unter anderem ein komplettes Blut- und Differentialblutbild sowie die folgenden Blutwerte umfassen: Gesamtprotein, Albumin, Bilirubin, ALT (GPT), AST (GOT), alkalische Phosphatase, γ GT, Kreatinin, Elektrolyte und schließlich Blutgerinnungsparameter wie die INR, PTT und Fibrinogen [3]. Bei Verdacht auf eine spezielle Organbeteiligung z.B. einer Hypophysenbeteiligung sollen weitere gezielte Laborparameter ergänzt werden, um den Verdacht zu sichern [3].

Eine Beteiligung von Leber und Milz kann sich bei der klinischen Untersuchung in Form einer Hepato-(Spleno)megalie äußern. Im Rahmen einer Leberbeteiligung können die Leberenzyme erhöht sein. Die AWMF-Leitlinie definiert die laborchemische Hepatopathie dabei als Erhöhung der Leberwerte oder des Bilirubins um mehr als das 5-fache der Norm [3]. Im Falle einer Leberbeteiligung in Form einer sklerosierenden Cholangitis können die Cholestaseparameter erhöht sein [8]. Im Hinblick auf die therapeutische Konsequenz empfiehlt die AWMF eine Leberbiopsie nur im Falle hochgradiger Hepatopathien, um zwischen aktiver Leberbeteiligung oder sklerosierender Cholangitis zu differenzieren [3].

Eine Knochenmarkbeteiligung kann sich durch Zytopenien aller Zellreihen zeigen.

Die Diagnosesicherung einer LCH erfolgt im Idealfall bzw. sofern technisch möglich histologisch durch den immunhistochemischen Nachweis der Oberflächenantigene CD1a bzw. CD207 (Langerin) in dendritischen Zellen [3, 24, 41, 48, 100]. Dazu wird die technisch am einfachsten erreichbare pathologische Läsion biopsiert. Bei Patienten mit für eine Biopsie ungünstig lokalisierten Läsionen wie im Dens axis, im Hypophysenstiel oder bei einer Vertebra plana (= vollständiger Kollaps eines Wirbelkörpers) mit unzureichendem Zielgewebe werden alternativ engmaschige klinische und bildgebende Verlaufskontrollen empfohlen, um eine differentialdiagnostische Einordnung zu erreichen und insbesondere andere maligne Erkrankungen nicht zu übersehen, [3, 24, 48, 59, 108].

Zur Einschätzung der Prognose wird heute von einigen Autoren standardmäßig die Analyse der Materialprobe auf das Vorliegen einer BRAF^{V600E} Mutation empfohlen, welche in bis zu 57% der Patienten präsent ist [5, 53]. Die aktuelle AWMF-Leitlinie empfiehlt die Untersuchung auf das Vorhandensein einer BRAF^{V600E} Mutation insbesondere bei Patienten mit Multisystembefall. Studien konnten einen schwereren Krankheitsverlauf im Vergleich zum BRAF-Wildtyp

nachweisen [6, 50]. Die Arbeit von Héritier et al. (2016) zeigte, dass das Vorliegen der BRAF^{V600E} Mutation mit einem höheren Risiko für eine Beteiligung der Risikoorgane (Leber, Milz, hämatopoetisches System), einer Hypophysenbeteiligung und konsekutiv mit einem erhöhten Risiko für potenzielle Langzeitschäden assoziiert war [50]. Bei Vorliegen einer BRAF^{V600E} Mutation war die Ansprechrate auf die Standardtherapie gegenüber dem Wildtyp vermindert und das Risiko für eine Krankheitsreaktivierung innerhalb von 5 Jahren erhöht (42.8% gegenüber 28.1%) [50].

Berres et al. (2014) konnten zeigen, dass bei Patienten mit einer MS-LCH unter Beteiligung von Risiko-Organen eine BRAF^{V600E} Mutation nachweisbar war und gleichzeitig das Rezidivrisiko bei vorliegender Mutation erhöht war [6].

Außerdem konnte die Arbeitsgruppe nachweisen, dass bei Patienten mit positivem Mutationsnachweis in ihrer untersuchten LCH-Läsion auch ein Mutationsnachweis in zirkulierenden Blutzellen des peripheren Bluts oder in Knochenmarkaspirationen bei 100% der Patienten mit high-risk LCH (12/12 Patienten) bzw. zu 13% bei Patienten mit low-risk LCH (5/39 Patienten) möglich war, was bei Patienten mit Wildtyp-LCH nicht der Fall war [6].

1.1.3 Krankheitsverlauf und Einteilung

Verschiedene Krankheitsverläufe sind möglich. Dabei reicht das Spektrum von vollkommen asymptomatischen Knochenläsionen, welche auf aus anderen Gründen angefertigten Röntgenbildern inzidentell auffallen, über symptomatische Läsionen mit selbstlimitierender Ausheilung bis zu einem schweren Multiorganbefall mit Todesfolge [3, 48].

Man unterscheidet eine monosystemische „single system“ Langerhanszell-Histiozytose (SS-LCH), bei der ein Organsystem befallen ist, von einer multisystemischen Verlaufsform (MS-LCH) mit Beteiligung von mindestens zwei Organsystemen [3, 48]. Eine SS-LCH wird wiederum in ein uni- oder multifokales Krankheitsgeschehen unterteilt. Diese Unterteilung spielt insbesondere bei Knochenläsionen eine Rolle, da es therapeutische Konsequenzen hat, ob nur ein oder mehrere Knochen betroffen sind (uni- vs.

multifokale Knochenläsionen) [3, 48]. Es werden Hoch- (Leber, Milz und hämatopoetisches System) von Niedrigrisiko - Organen (Haut, Knochen, Lymphknoten, Hypophyse) differenziert, wobei die Hochrisikoorgane für einen schwerwiegenden Krankheitsverlauf prädisponieren [24, 41, 48, 108]. Unter „special sites“ Läsionen versteht man die Beteiligung kraniofazialer Knochen sowie die Beteiligung der Schädelbasisknochen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Diabetes insipidus oder neurodegenerativer Veränderungen [3, 24, 42, 48, 108]. Das Vorhandensein einer „special site“ Läsion impliziert daher bereits eine Systemtherapie (siehe Kapitel Therapie). Die Lunge zählt seit der Arbeit um Roceray et al. (2012) nicht mehr als Risikoorgan [3, 24, 86].

1.1.4 Ausbreitungsdiagnostik (Stratifizierung)

Empfehlungen zur Ausbreitungsdiagnostik der LCH werden in der derzeit gültigen S1-Leitlinie der AWMF behandelt [3]. Prinzipiell stehen zur Ausbreitungsdiagnostik verschiedene radiologische Verfahren zur Verfügung. Neben einem Skelett-Röntgen-Status, der Ganzkörper-MRT, der Tc-Knochenszintigraphie gibt es das PET-CT und das PET-MRT. Aktuell gilt auf Empfehlung der Histiocyte Society und der AWMF noch der Skelett-Röntgen-Status als bestes verfügbares diagnostisches Verfahren, welcher bei entsprechendem Verdacht bzw. endokrinologischen Symptomen um eine zerebrale MRT-Bildgebung ergänzt werden soll [3]. In der aktualisierten Leitlinie von 2023 wird die GK-MRT als sensiblere Modalität bei der Detektion von Knochenläsionen im Vergleich zum Skelettröntgen definiert, wobei es jedoch zu potenziellen Interpretationsproblemen bei den detektierten Knochenläsionen kommen kann. Gemäß AWMF müssen diese dann ggf. durch additive Diagnostika wie Röntgen oder eine PET-CT zur Verifizierung ergänzt werden [3]. Andere Leitlinienempfehlungen wie die der ESPR (2020) oder die AWMF-Leitlinie zu potenziellen Indikationen einer GK-MRT empfehlen bei Diagnosestellung einer LCH die Durchführung einer GK-STIR-MRT [91, 92]. Dabei wird betont, dass die GK-MRT auf Grund ihrer hohen Sensitivität den

Skelett-Röntgen-Status sowie die Szintigraphie ersetzen könnte [92]. Gleichzeitig wird jedoch einschränkend gesagt, dass auf Grund bisher nur weniger Studien und kleinen Patientenkohorten der Stellenwert der GK-MRT hinsichtlich der Detektion extraskelettaler Läsionen und die Rolle im Follow-up aktuell noch unklar ist [92]. Auch die AWMF-Leitlinie zu Indikationen der GK-MRT im Kindesalter benennt die GK-MRT als sensitive Diagnostik im Rahmen der initialen Stratifizierung skelettaler und extraskelettaler Befunde in Anbetracht therapeutischer Konsequenzen einer multifokalen bzw. multisystemischen LCH [91].

1.1.5 Therapieoptionen

Die Therapie ist abhängig vom Befallsmuster sowie der Beteiligung/ Nichtbeteiligung von Risikoorganen [3, 48]. Je nachdem, ob es sich um uni- oder multifokale Knochenläsionen handelt kommen verschiedene Therapiestrategien zum Einsatz. Dabei spielt neben der Lage (z.B. Risikoläsion wie kraniofaziale Knochen oder Lage in einem gewichtstragenden Abschnitt) auch die Größe einer Läsion eine entscheidende Rolle [3, 41, 48, 55]. Neben einer „watch and wait“ Strategie stehen sowohl lokale als auch systemische (Chemo-)Therapien zur Verfügung [3, 48].

Watch-and-wait Strategie:

Ziel der watch-and-wait Strategie ist das Warten auf eine spontane Rückbildung einer unifokalen Knochenläsion (ausgenommen sind „special site“ bzw. sehr grosse oder unifokale Knochenläsionen in ungünstiger Lokalisation wie z.B. in einem gewichtstragenden Abschnitt). Außerdem soll ein früher lokaler Progress sowie ein Übergang in eine Multisystemerkrankung detektiert werden [3]. Auch bietet sich diese Strategie immer dann an, wenn eine histologische Diagnosesicherung nicht möglich ist, z.B. wie bereits erwähnt bei ungünstig lokalisierten Läsionen mit hohem Verletzungs- oder Blutungsrisiko durch eine Biopsie oder bei Läsionen mit zu wenig Zielgewebe [3, 24, 48, 59, 108]. An der

watch-and-wait Strategie kann somit gleichzeitig der wichtige Stellenwert der Radiologie im Rahmen der Verlaufskontrollen aufgezeigt werden.

Lokale Therapien:

Schwere Verlaufsformen einer kutanen Langerhanszell-Histiozytose-Manifestation im Neugeborenen- und Kindesalter werden mit topischer Anwendung von Steroiden oder der Gabe von Nitrogen mustard behandelt, wenn eine watch-and-wait Therapie zu riskant erscheint [48, 55]. Da auch Knochenläsionen selbstlimitierend ausheilen können, werden großräumige Resektionen nicht empfohlen [3, 48, 55]. Eine lokale Kürettage (z.B. bei Kalottenläsionen) oder die gleichzeitige Injektion von Prednisolon in die Läsion können eine Abheilung induzieren [3, 48, 55].

Systemische Therapien:

Die systemische Behandlung von Patienten mit einer Multisystemerkrankung sollte immer im Rahmen nationaler oder internationaler Therapiestudien erfolgen [3].

Zu den Indikationen für eine systemische Therapie gehören u.a. eine MS-LCH, eine unisystemisch multifokale LCH, das Vorhandensein einer „special site“ Läsion sowie sehr große oder auf Grund ihrer Lage risikoreich oder ungünstig lokalisierte Läsionen mit großer Weichteilkomponente [3, 48, 55]. Beispiele ungünstig bzw. risikoreich lokalisierter Läsionen sind solche in gewichtstragenden Skelettabschnitten oder Wirbelsäulenläsionen mit (großer) lokaler Weichteilkomponente, welche das Myelon komprimieren können [3]. Weitere ungünstige Lokalisationen sind die Kieferknochen, da Osteolysen hier zu einer Zahnlockerung führen können („floating teeth“ Phänomen [3, 55, 59, 101]).

Chemotherapeutische Agentien der Erstlinientherapie im Rahmen der Systemtherapie sind Prednisolon und Vinblastin (VBL) [3, 24, 48, 64].

Bei Therapieansprechen in der Verlaufskontrolle nach 6-wöchiger Induktionstherapie wird die Therapie in dreiwöchiger Pulstherapie mittels VBL

und Prednisolon bis zu einer Gesamtdauer von bis zu 12 Monaten fortgeführt (sog. Erhaltungstherapie, dabei 6 Monate bei Vorliegen einer SS-LCH und 12 Monate bei MS-LCH) [3].

Eine initiale Therapieverlängerung von 6 auf 12 Monate reduziert vor allem bei der multisystemischen Langerhanszellhistiozytose das Rezidivrisiko [3, 24, 37, 41]. Bei unzureichendem Therapieansprechen auf die Erstlinientherapie kommt eine „Salvage Therapie“ zur Anwendung [3, 24, 41]. Als dritte Option kann auch eine Stammzelltransplantation in Betracht gezogen werden [3].

„Targeted therapies“

Der Stellenwert der Testung auf das Vorliegen einer BRAF^{V600E} Mutation wurde bereits im Kapitel 1.12 (Diagnosestellung und -sicherung) erläutert.

Aktuell noch wenig evidenzbasierte Therapieansätze stellen die so genannten „Targeted therapies“ dar, welche bei Vorliegen von Mutationen der Gene BRAF^{V600E} oder MAP2K1 angewendet werden können [25, 45, 49, 53]. Dabei kommt das Medikament Vemurafenib zum Einsatz, ein BRAF-Inhibitor, der ursprünglich für das metastasierte Melanom zugelassen wurde [25]. Es inhibiert den aktivierenden Einfluss der BRAF^{V600E} Mutation auf den RAS/RAF/MEK/ERK mitogen-activated protein kinase (MAPK) Signalweg, welcher Bestandteil neoplastischer Kaskaden ist [5, 21, 53]. In einer Studie von Donadieu et al. (2019) zeigten sich bei 44/54 Kindern 8 Wochen nach Therapiebeginn mit Vemurafenib 38 komplette sowie 16 partielle Remissionen [25]. Nach Absetzen des Medikaments kam es im Median von 0,9 Monaten zur Reaktivierung der Erkrankung (höhere Reaktivierungsrate im Falle einer Risikoorgan-Beteiligung) [25]. Bezüglich der Toxizität war die häufigste Nebenwirkung das Auftreten einer Hautrötung bei 74% der Patienten [25]. Da gemäß der AWMF noch keine Daten zum Therapieregime und der Therapiedauer mit diesen Inhibitoren vorliegen, werden derzeit Studien erarbeitet, die eine Kombination von Chemotherapeutika mit den Inhibitoren prüfen sollen [3].

1.1.6 Prognose der LCH

Patienten ohne Risikoorganbeteiligung bzw. solche mit Risikoorganbeteiligung aber gutem Ansprechen auf die Induktionstherapie haben eine gute Prognose, während Patienten mit unzureichendem Ansprechen („poor responder“) eine schlechte Prognose im Hinblick auf Überleben und Morbidität aufweisen [35, 36, 71].

Eine koreanische Studie mit insgesamt 603 Patienten und gesicherter LCH zeigte eine 5-Jahresüberlebensrate von 99,8% der Patienten mit SS-LCH (insgesamt 69,5% der Patienten), von 98,4% bei der Kohorte mit Multisystemerkrankung ohne Risikoorgan-Beteiligung sowie 77% bei der Gruppe mit Multisystemerkrankung inkl. Beteiligung von Risikoorganen [60]. Eine retrospektive Analyse in Italien von 121 LCH-Patienten berichtet von einer 10-Jahresüberlebensrate von 93%, wobei 74% eine SS-LCH und 26% der Patienten eine MS-LCH aufwiesen [82]. Eine retrospektive multizentrische Studie der französischen Langerhanszell-Histiozytose Studiengruppe zeigte bei 348 Kindern mit LCH 3 Jahre nach Krankheitsbeginn ein Overall survival von 91,7% [23]. Studien beziffern das Rezidivrisiko von Patienten mit einer MS-LCH auf 45% [74] bis 46% [72]. Die Bedeutung des Therapieansprechens in der Re-Evaluation nach 6 Wochen wird in mehreren Studien hervorgehoben [5, 35, 36, 71, 108]. Gardner et al. (2001) konnten in ihren Ergebnissen zeigen, dass 15 von 29 (52%) Patienten ohne Therapieansprechen in der Re-Evaluation nach 6 Wochen verstarben [35]. In einer anderen Studie zum Outcome nach Therapieintensivierung konnten Gardner et al. (2008) zeigen, dass 38 von 93 Patienten (40,9%) mit fehlendem Therapieansprechen in der 6-wöchigen Therapiekontrolle verstarben, was trotz eines Wechsels des Therapieregimes bei fehlendem initialem Ansprechen nicht verhindert werden konnte [36]. Bei Minkov et al. (2002) verstarben 8 von 9 Patienten mit fehlendem Therapieansprechen in der 6-wöchigen Re-Evaluation im Median 6 Monate nach Diagnosestellung [71].

1.1.7 Therapie- und krankheitsbedingte Langzeitfolgen

Ein nicht zu unterschätzendes Risiko stellen therapie- oder krankheitsbedingte Langzeitschäden dar. Die Prävalenz von krankheitsbedingten Langzeitfolgen wird je nach Definition der jeweiligen Schäden auf 20-70% geschätzt [3, 47]. Zur Häufigkeit potenzieller Langzeitschäden heißt es in der aktuellen AWMF-Leitlinie, dass Hormonausfälle, Hörschäden und orthopädische Probleme häufiger vorkommen als neurokognitive, Lungen- oder Leberfunktionsstörungen [3].

Eine retrospektive Auswertung von Haupt et al. (2004) von 182 Kindern mit Langerhanszell-Histiozytose ergab ein Risiko für die Entwicklung von Langzeitfolgen bei einer unisystemischen LCH ohne Beteiligung von Risikoorganen von 24%, bei Vorliegen einer multisystemischen Langerhanszell-Histiozytose betrug das Risiko bis zu 70% [47].

Eine retrospektive multizentrische Studie aus Frankreich über den Zeitraum 1983-1993 ergab bei 348 Kindern eine Inzidenz von Folgeschäden von 21,9% [23].

Diabetes insipidus

Die AWMF benennt den Diabetes insipidus (DI) als häufigste Endokrinopathie einer LCH, welche vor, bei oder nach Diagnosestellung manifest werden kann und in der Regel irreversibel ist [3]. Die Arbeitsgruppe um Grois et al. (2006) bezifferte das 10-Jahresrisiko für die Entwicklung eines DI bei 520 Patienten mit MS-LCH auf 23% vs. 7% bei 664 Patienten mit SS-LCH, sodass von einer MS-LCH ein deutlich erhöhtes Risiko ausgeht [42]. Ähnliche Ergebnisse stammen auch aus der Arbeit von Haupt et al. (2004, [47]). Mit 24% der 182 Patienten (davon 108 mit MS-LCH und 74 mit SS-LCH) war der DI die häufigste Langzeitkomplikation [47].

Neurologische und neurodegenerative Langzeitfolgen

Die Häufigkeit einer neurodegenerativen Langerhanszell-Histiozytose (ND-LCH) wurde von Hérítier et al. (2018) in einer Kohorte von insgesamt 1897 Kindern auf 1,9% (36 Patienten) beziffert [51]. Dabei betrug die 10-Jahresinzidenz 4,1%. Alle 36/1897 Kinder mit nachgewiesener ND-LCH wiesen entweder eine Hypophysenbeteiligung oder die Beteiligung der Orbita-/Schädelbasisknochen auf [51].

Die Beteiligung des Schädels bzw. des Neurokraniums kann sich auf unterschiedliche Arten manifestieren. Eine große Auswertung der Arbeitsgruppe um Prayer et al. (2004) von 474 MR-Untersuchungen des Neurokraniums bei 163 Patienten mit gesicherter Langerhanszell-Histiozytose sowie einer Vergleichskohorte von 55 gesunden Kindern hat hierzu einige Ergebnisse sammeln können [83].

Die Arbeitsgruppe kam zu dem Ergebnis, dass eine kraniale bzw. intrakranielle Beteiligung im Rahmen einer LCH vier Aspekte umfassen kann:

Eine Beteiligung der Schädelbasis- bzw. der kraniofazialen Knochen mit oder ohne begleitende Weichteilkomponente, intrakranielle extra-axiale Veränderungen wie eine Beteiligung der Meningen oder des hypothalamisch-hypophysären Systems, intrakranielle intra-axiale Veränderungen wie Signalveränderungen in der weißen oder grauen Substanz oder eine Kleinhirnatrophie [83].

S. Schmidt et al. (2008) definierten in ihrer detaillierten Übersichtsarbeit zu potenziellen, extraossären LCH-Manifestationen eine Hypophysenbeteiligung als Verlust des physiologisch hohen Signals der Neurohypophyse in einer T1w-gewichteten MRT-Sequenz [94]. Weitere bildmorphologische Zeichen einer Hypophysenbeteiligung können eine Verdickung und/oder vermehrte Kontrastmittelanreicherung des Hypophysenstiels sein [94].

Auch die Arbeit von Nanduri et al. (2006) untersuchte in einer Kohorte von 40 Kindern die Langzeitfolgen einer kindlichen Langerhanszell-Histiozytose. 75% der Kinder wiesen Langzeitkomplikationen auf, wobei Defizite im hypothalamisch-hypophysären System am häufigsten auftraten (50%) gefolgt von kognitiven Dysfunktionen (20%) und zuletzt Kleinhirn-Symptomen (17,5%) wie Tremor oder Ataxie [76]. 19 von 20 Patienten mit Defiziten im hypothalamisch-hypophysären System litten an einem Diabetes insipidus [76].

Mögliche Folgen spezieller Knochenbeteiligungen

Im Falle einer seltenen Epiphysenbeteiligung droht die Gefahr eines vorzeitigen Schlusses der Wachstumsfuge und damit ein vorzeitiger Stopp des Größenwachstums [4, 59, 101]. Eine Beteiligung des Os temporale kann Symptome einer Mastoiditis imitieren mit ähnlichen potenziellen Langzeitschäden wie Hörminderung bis hin zur Taubheit im Falle einer Beteiligung des Innenohres oder der Gehörknöchelchen [55, 59]. Aus einer Vertebra plana oder asymmetrischen Wirbelkörpersinterung durch einen LCH-Befall können sich im langfristigen Verlauf orthopädische Probleme wie eine reduzierte Körpergröße, Skoliosen oder Kyphosen ergeben.

1.2 Verfügbare bildgebende Methoden der Stratifizierung

Anhand der unterschiedlichen therapeutischen Konsequenzen, der Prognose sowie der möglichen Langzeitfolgen, wird nochmals deutlich, welchen Stellenwert die Bildgebung bei der Langerhanszell-Histiozytose besitzt. Im Falle der Beteiligung des Neurokraniums, inneren Organen, Knochenmark oder Schädelbasis ist eine alleinige Diagnostik mit einem Projektionsverfahren wie dem Skelett-Röntgen nicht geeignet, alle Läsionen zu detektieren und erscheint daher unzureichend. Sensitivere Ganzkörper- Untersuchungen mittels Schnittbildverfahren (MRT) sowie kombinierten morphologisch/quantitativen Methoden wie PET-CT oder PET-MR scheinen hier besser geeignet.

1.2.1 Skelett-Röntgenstatus (empfohlener Standard)

Gemäß den aktuell gültigen Leitlinien (AWMF sowie Empfehlung der Histiocyte Society) wird zur Ausbreitungsdiagnostik ein Skelett-Röntgenstatus als „Goldstandard“ empfohlen [3]. Der Skelett -Status umfasst Röntgen-Aufnahmen der am häufigsten betroffenen Knochen, nämlich der langen Röhrenknochen (Humerus, Ulna, Radius, Femur, Tibia), des Beckens, des Wirbelsäulen- und Thoraxskeletts sowie Aufnahmen des Schädels, letzterer in zwei Ebenen [3].

Bei der Röntgendiagnostik handelt es sich um die sogenannte Projektionsradiographie. Mittels emittierter Röntgenstrahlen und der Absorption der durchstrahlten Masse entsteht eine charakteristische Schwächung je nach durchlaufener Materie, die schließlich auf dem Detektor in einem Summationsbild resultiert. Überlagerungen erschweren daher eine sichere Diagnostik von Knochenläsionen in Bereichen wie Schulter- und Beckenskelett sowie der Wirbelsäule [59]. Auch die Abgrenzbarkeit sogenannter Risikoläsionen in den „special sites“ wie Schädelbasis und kraniozervikalem Übergang ist erschwert [59].

Ein weiterer Nachteil der Methode ist, dass ca. 50% der Knochenstruktur destruiert sein müssen bevor eine lytische Läsion im Röntgenbild erkennbar

wird [59, 84]. Dies führt zu der bekannten Diskrepanz zwischen beginnender Störung der Knochenarchitektur/Knochensubstanz und ihrer Sichtbarkeit im Röntgenbild und daher zu häufig falsch negativen Befunden im Ganzkörper-Skelettstatus [59]. Auch die Ausheilung von Läsionen wird entsprechend erst mit Verzögerung nach 3-4 Monaten erkennbar [3]. Hier zeigt sich eine Diskrepanz in der AWMF-Leitlinie. Der Bedeutung der 1. posttherapeutischen Kontrolle nach 6-wöchiger Induktionstherapie stehen fehlende sichtbare Heilungszeichen im Röntgenbild gegenüber. Hier könnte die MRT einen wichtigen Beitrag zur Evaluation des Therapieansprechens leisten.

Das Skelettsystem stellt wie im Kapitel Historie zu Beginn der Arbeit aufgeführt, das am häufigsten betroffene Kompartiment des Körpers bei einer LCH mit bis zu 80% dar [3, 4, 24, 41, 48, 55, 59, 100, 108].

Lokalisationen von Knochenläsionen

Es zeigt sich eine Prädominanz in absteigender Reihenfolge in Schädelknochen, dem Beckenskelett, den Rippen und der Scapula, welche insgesamt mit 50% am häufigsten betroffen sind [4, 19, 55, 59, 101, 108]. Eine Wirbelkörperbeteiligung betrifft in absteigender Reihenfolge die thorakalen, die lumbalen und zuletzt die zervikalen Wirbelkörper [4, 59, 101]. Zur besseren Einschätzung der Häufigkeit einer Kalottenläsion ist auf die Arbeit von Meyer et al. (1995) an 42 Patienten mit der Diagnose einer LCH zu verweisen [70]. Hier fanden sich 13 Kalottenläsionen in 42 Patienten (31%) [70]. Stull et al. (1992) kamen zu ähnlichen Ergebnissen bezüglich der Inzidenz von Kalottenläsionen [101]. In 383 Patienten mit histologisch gesicherter LCH und solitärer Knochenläsion machten Läsionen der Schädelknochen einen Anteil von 29% aus. In der Studie von D'Ambrosio et al. (2008) betrug die Inzidenz von Kalottenläsionen 45% [19]. Ca. 25-35% der Knochenläsionen treten in den langen Röhrenknochen auf [101]. Die Arbeitsgruppe um Stull et al. (1992) fanden eine Verteilung innerhalb der langen Röhrenknochen in absteigender Häufigkeit von diaphysär (58%),

metaphysär (28%), metadiaphysär (12%), wohingegen epiphysäre Läsionen eine Ausnahme darstellen (2%) [101].

Morphologie der Knochenläsionen

Mehrere Arbeiten beschreiben eine unterschiedliche Röntgenmorphologie in Abhängigkeit des Krankheitsstadiums [4, 54, 101]. Die morphologischen Knochenveränderungen können dabei analog der Lodwick-Klassifikation zur Abschätzung der Wachstumsgeschwindigkeit und somit letztlich der Aggressivität einer Läsion eingeordnet werden (siehe Kapitel 5.6.1). Mögliche Befundmuster im Röntgenbild im frühen Krankheitsstadium gehen dabei mit aggressiveren Veränderungen wie lytischem Erscheinungsbild oder unscharfer Begrenzung mit „mottenfraßartigem“ oder permeativem Wachstumsmuster einher, was die hohe biologische Aktivität der Erkrankung widerspiegelt [4, 101]. Weitere mögliche Charakteristika des frühen Krankheitsstadiums können lamelläre Periostreaktionen oder pathologische Frakturen sein [4, 101]. Kontinuierliche Periostreaktionen oder eine Kortikalisverdickung werden gemäß Stull et al. (1992) als weniger aggressiv eingestuft [101].

Laut mehreren Publikationen stellen sich die häufig vorliegenden Kalottenläsionen als scharf ausgestanzte, runde bis ovale lytische Herde mit oder ohne umgebende Randsklerose dar [4, 40, 59, 101]. Khung et al. (2013) beschrieben die Morphologie von Kalottenläsionen dabei als sehr ähnlich den Läsionen eines multiplen Myeloms [59].

1.2.2 (¹⁸F)-fluordeoxyglucose (FDG) -Positronen-Emissions-Tomographie

Ein gemeinsamer Vorteil des PET-CT und PET-MRT gegenüber anderen Ganzkörper Diagnostiken wie der Ganzkörper-MRT ist die gleichzeitige anatomische und funktionelle (quantitative) Bildgebung. Die PET-CT kombiniert eine strukturelle (CT) mit einer funktionell-metabolisch aktiven Bildgebung (PET) mittels schwach radioaktiv markierter Pharmaka („Tracer“). Der am

häufigsten benutzte Tracer ist Fluordeoxyglukose („FDG“), welcher sich vermehrt in bösartigen Geweben wie Tumoren aber auch in entzündlichen Veränderungen anreichert und einen erhöhten Glucosestoffwechsel anzeigt. Diese Tatsache macht man sich insbesondere bei der Aktivitätsbeurteilung einer Läsion durch entsprechendes Tracer-Uptake bei der initialen Untersuchung sowie dem abnehmenden Uptake im Falle eines Therapieansprechens einer Läsion in der Follow-Up Untersuchung zu Nutze [80]. Hierin liegt ein klarer Vorteil der PET-CT bzw. PET-MRT gegenüber anderen Bildgebungsmodalitäten, jedoch kann es genauso wie in anderen Modalitäten beim PET-CT zu falsch positiven (z.B. beim nicht-ossifizierenden Fibrom) bzw. zu falsch negativen Befunden kommen. Eine wichtige Rolle spielen sowohl beim PET-CT als auch bei der PET-MRT die auf den Patienten applizierten Strahlendosen (siehe Kapitel 2.2.1 und 2.2.2). Je nach Alter und Compliance kann auch bei einer PET-Untersuchung eine Sedierung erforderlich sein.

1.2.2.1 FDG-PET-CT

Das FDG-PET-CT appliziert ionisierende Strahlung, einerseits durch die Radioaktivität des benutzten Radiopharmakons, andererseits durch die Computertomographie, selbst bei der Anwendung von low-Dose Protokollen. Diese Tatsache stellt bei Kindern und Jugendlichen ein besonderes Problem dar, einerseits auf Grund häufig erforderlicher Verlaufskontrollen über einen mehrjährigen Beobachtungszeitraum, andererseits auf Grund der erhöhten Organsensitivität bzgl. ionisierender Strahlung und schließlich auf Grund der erhöhten Lebenserwartung mit konsekutiv erhöhtem Risiko einen Strahlenschaden zu erleben [9]. Zahlreiche Studien haben ein messbar erhöhtes Krebsrisiko durch CT-Untersuchungen im Kindes- und Erwachsenenalter gezeigt [7, 9, 16, 27, 43, 52, 79].

Die Arbeitsgruppe um Huang et al. (2009) untersuchte die applizierte Strahlendosis bei Ganzkörperuntersuchungen im (¹⁸F)-fluordeoxyglucose (FDG) PET-CT sowie das daraus resultierende Lebenszeitrisiko für die Entwicklung

einer induzierten Krebserkrankung [52]. Die Summe der Organdosen für Erwachsene durch das PET bezifferte er auf 6,23 mSv [52]. Die additive Strahlenbelastung durch die CT betrug bei Frauen je nach verwendetem CT-Protokoll 7,22-25,68 Millisievert (mSv), bei Männern 7,42-25,95 mSv [52]. Das Lebenszeitrisiko für die Entwicklung eines stochastischen Strahlenschadens durch die PET/CT Untersuchung errechnete Huang auf bis zu 0,514% für Frauen und 0,323% für Männer. Auf Grund der Akkumulation des Tracers in der Harnblase konnte Huang darüber hinaus nachweisen, dass die Organe im kleinen Becken (Harnblase, Uterus, Gonaden) die höchste Organdosis erhielten [52].

Es liegen auch Daten zur Strahlenbelastung des PET-CT bei Kindern und Jugendlichen vor. Die Arbeitsgruppe um Johnsen et al. (2016) untersuchten die kumulative Strahlenbelastung bei Kindern und Adoleszenten mit operablem Ewing-Sarkom während der Diagnostik und unter Therapie durch radiologische und nuklearmedizinische Diagnostiken [56]. Sie beschrieben eine mittlere kumulative Strahlenbelastung aller Patienten durch Röntgen, CT, PET-CT und andere nuklearmedizinische Diagnostiken von 34 mSv (Reichweite 6-70 mSv) [56]. Brenner et al. (2000) untersuchten in ihrer Arbeit die Auswirkung ionisierender Strahlung auf das Lebenszeitrisiko an Krebs zu erkranken bei pädiatrischen Patienten [9].

Dabei errechneten Sie das Lebenszeitrisiko eines 1-jährigen Kindes nach CT-Exposition an Krebs zu versterben auf 0,18% nach einer abdominellen CT-Untersuchung und auf 0,07% nach einer CT-Schädel Untersuchung [9].

Inzwischen existieren adaptierte PET-CT Protokolle für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen [2]. Die Arbeitsgruppe um Alessio et al. (2009) entwickelte 11 gewichtsadaptierte PET-CT Protokolle und konnte so eine Strahlenreduktion von 20-50% (abhängig vom Patientengewicht) mit einer Differenz von 9-13,5 mSv gegenüber konventionellen PET-CT-Protokollen mit festen Parametern für den Röhrenstrom (120 mAs) bzw. die Röhrenspannung (120kV) erreichen [2].

Vorteile der PET-CT sind im Kapitel 1.2.2 aufgeführt.

1.2.2.2 PET-MRT

Das ^{18}F -FDG- PET-MRT ermöglicht ebenfalls eine Ganzkörperdiagnostik, welche heute bereits beim Staging von pädiatrischen Erkrankungen wie Lymphomen, Sarkomen und der sowie der Langerhanszell-Histiozytose genutzt wird [98]. Sowohl bei der PET-CT als auch PET-MRT sind Rückschlüsse auf den Glukosestoffwechsel möglich, jedoch bietet die PET-MRT eine deutlich bessere Auflösung der Weichteile und ermöglicht gleichzeitig die Evaluation von Knochenmarkserkrankungen. Im Vergleich zum PET-CT kommt das PET-MRT dabei mit deutlich weniger ionisierender Strahlung aus, da die CT-Komponente entfällt [52, 96]. Eine lange Untersuchungsdauer sowie eine je nach Alter und Compliance des Patienten erforderliche Sedierung spielen aber auch im PET-MRT eine Rolle.

Sher et al. (2017) untersuchten den Stellenwert der PET-MRT im Vergleich zum PET-CT bei der Diagnostik der LCH [96]. Bei 17 Patienten, die sowohl ein PET-CT und PET-MRT erhielten wurde analysiert, ob es Unterschiede bei der Detektion von LCH-Läsionen gab [96]. Die Arbeitsgruppe konnte dabei zeigen, dass die PET-MRT 74 der 77 im PET-CT detektierten LCH-Läsionen korrekt nachweisen konnte und so kein diagnostischer Nachteil bei der LCH-Diagnostik mittels PET-MRT bestand bei gleichzeitig verringerter Strahlenbelastung im Vergleich zur PET-CT [96].

Schäfer et al. (2014) haben in ihrer Arbeit eine simultane Ganzkörper-Bildgebung mittels PET-MRT und PET-CT bei soliden Tumoren verglichen [89]. Dabei konnten Sie eine Strahlenreduktion bei der PET-MRT gegenüber dem PET-CT von 73% nachweisen [89]. Nachteil des PET-MR gegenüber der rein morphologischen Ganzkörper-MRT sind jedoch die mangelnde Verfügbarkeit, die höheren Untersuchungskosten und die vorhandene Strahlenbelastung durch den radioaktiven Tracer.

1.2.3 Skelettszintigraphie

Bei der Skelettszintigraphie handelt es sich um eine nuklearmedizinische Ganzkörperdiagnostik. Dabei wird ein Radiopharmakon intravenös appliziert. Nach einer gewissen Wartezeit werden mit einer Gammakamera Bilder des Patienten angefertigt, auf denen sich eine potenzielle lokale Mehranreicherung des Radiopharmakons im Körper nachweisen lässt.

Eine Skelettszintigraphie wird laut S1-Leitlinie wegen der hohen Rate an falsch-negativen Befunden im Vergleich zum Röntgen nicht mehr empfohlen [3].

1.3 Normvarianten und altersabhängige Normalbefunde in der MRT bei Kindern und Adoleszenten

Kinder sind keine kleinen Erwachsenen, dieser Satz gilt auch für Befunde der GK-MRT.

Inzidentelle knöcherne Signalanhebungen in einer MRT-Untersuchung kommen bei Kindern und Jugendlichen häufiger vor als bei Erwachsenen.

Die Gründe liegen unter anderem im höheren Zellgehalt des Knochenmarks. Dabei ist es wichtig, physiologische Veränderungen sowie Normvarianten im Rahmen der Entwicklung von pathologischen Veränderungen abzugrenzen.

Dies kann im Einzelfall schwierig sein und bedarf besonderer kinderradiologischer Erfahrung, aber auch damit ist die Unterscheidung nicht immer möglich. Multifokale Knochenläsionen müssen stets im klinischen Kontext eingeordnet/bewertet werden, um bis dato okkulte Systemerkrankungen wie eine CRMO oder juvenile Spondylarthritis nicht zu übersehen [104]. Gleichzeitig darf es nicht zur Überbewertung solcher Veränderungen kommen, damit eine Überdiagnostik vermieden wird.

1.3.1. Physiologische T2w-Signalanhebungen im wachsenden Skelett sowie bildmorphologische Aspekte der Fettmarkkonversion bei Kindern und Jugendlichen

Die Signalintensität des Knochenmarks ist altersabhängig.

Kenntnisse der physiologischen altersabhängigen Knochenmarkdarstellung in der MRT helfen, diese physiologischen Befunde von pathologischen Läsionen zu unterscheiden. Zur physiologischen Konversion von rotem zu gelbem Knochenmark wurden bereits zahlreiche Arbeiten publiziert [58, 62, 73, 85, 102, 103] unter anderem die Publikation von Vahlensiek et al. (2000) mit dem Titel „Normales Knochenmark und seine Variationen in der MRT“ [102]; die Arbeit von Ricci et al. (1990), welche mögliche Knochenmark-Verteilungsmuster in Schädelknochen, der Wirbelsäule, im Beckenskelett und im Femur beschrieb

[85]; die Arbeit von Moore et al. (1990), die sich mit altersabhängigen Befunden von rotem und gelbem Knochenmark im Femur befasst hat [73] sowie die Arbeit von Laor et al. (2009) mit ihrer Arbeit zur MRT Bildgebung während der Skelettreifung und der Frage „Was ist normal?“ [62].

Im 1. Lebensjahr besteht das Knochenmark überwiegend aus hämatopoetischen Zellen, weshalb es sich in der Bildgebung in T1w gewichteten Sequenzen hypo- bis isointens zur Skelettmuskulatur zeigt und in der T2w Wichtung ein intermediäres Signal (von iso- bis gering hyperintens) im Verhältnis zur Skelettmuskulatur aufweist [58]. Damit wird die Abgrenzbarkeit von pathologischen Knochenveränderungen erschwert, da solche ebenfalls einen vermehrten Gehalt an Wasserstoffprotonen und damit ein vermindertes T1w-Signal sowie ein intermediäres bis hyperintenses Signal in der STIR-Sequenz haben. Die Knochenmarkkonversion beginnt im 1. Lebensjahr in der Peripherie des Skeletts (Hand- und Fußphalangen zuerst) und schreitet langsam nach zentral fort [58, 62, 102]. Die Fettmarkkonversion in langen Röhrenknochen beginnt zuerst diaphysär. Daran schließt sich zuerst die distale und schließlich die proximale Metaphyse an [58, 102]. Im Falle einer späteren Reaktivierung des Knochenmarks durch Anämien oder der Gabe von G-CSF verläuft der Prozess genau umgekehrt [62]. Die Epi- und Apophysen weisen hingegen unmittelbar nach der Verknöcherung inaktives Fettmark auf [58, 62, 102]. Gemäß der Arbeit von Laor et al. (2009) verbleibt rotes Knochenmark bei Kindern und Jugendlichen in den Wirbelkörpern, im Beckenskelett, im Schädel und im Thoraxskelett [62]. Mit zunehmendem Alter kommt es zu einer zunehmenden Signalintensität des Knochenmarks im T1w gewichteten Bild auf Grund des zunehmenden Fettgehalts. Dies ermöglicht eine gute Detektion von Knochenläsionen, welche sich dann vom übrigen T1w-hyperintensiven Fettmark hypointens abgrenzen lassen. Vor allem bei jungen Kindern liegt im Vergleich zu Erwachsenen weniger fetthaltiges Knochenmark vor, sodass dieser Vorteil nicht ganz zum Zuge kommt. Auf Grund der teils komplexen Darstellung der Knochenmarkkonversion kann die Abgrenzung zwischen physiologischen Veränderungen und pathologischen Läsionen schwierig sein. Das ist z.B. auch

dann der Fall, wenn die Läsion/Signalanhebung sehr klein ist und eindeutig pathologische Kriterien wie eine Periostreaktion, eine Knochendehformierung oder eine Weichteilkomponente fehlen.

Es gibt drei Publikationen zu typischen, physiologischen T2w-hyperintensen Signalveränderungen im Fußskelett bei Kindern und Adoleszenten (Abb. 1). Hierzu zählen die Arbeiten von Pal et al. (1999, [78]), von Weishaupt et al. (2002, [106]) sowie von Shabshin et al. (2006, [95]).

Alle drei Arbeiten kamen zu dem Ergebnis, dass kleinfleckig bis konfluierend, symmetrisch und bilateral auftretende STIR-hyperintense Signalveränderungen im Fußskelett als Residuen roten Knochenmarks zu betrachten sind [78, 95, 106]. Die Autoren sind sich einig, dass auf Grund des symmetrischen, bilateralen Auftretens Differentialdiagnosen wie Osteomyelitiden oder ähnlich schwere Krankheitsbilder äußerst unwahrscheinlich sind [78, 95, 106]. Die Gruppe um Shabshin et al. (2006) zieht als mögliche Differentialdiagnosen physiologischen Stress sowie veränderte biomechanische Einflüsse im Rahmen des Wachstums in Betracht, welche allesamt keinen Krankheitswert besäßen [95]. Sie konnten diese Veränderungen in ihrer Kohorte bei 59% der Kinder und Jugendlichen nachweisen [95].

Laor et al. (2009) definierten in ihrer Arbeit zu MRT-Befunden während der Skelettreifung und der Frage „Was ist normal“ [62] metaphysär lokalisierte, flammenartig-streifige Signalanhebungen (insbesondere im distalen Femur) als Residuen von hämatopoetischem Knochenmark im Rahmen der Fettmarkkonversion, welche nicht als infiltrative Prozesse fehlgedeutet werden dürfen (Abb.2, [62]). Diese weisen gemäß der Arbeitsgruppe einen Lagebezug zur Epiphysenfuge auf und zeigen eine scharfe, vertikal verlaufende Begrenzung [62].

Kellenberger (2009) publizierte eine Arbeit zur Vermeidung von Pitfalls in der muskuloskelettalen Bildgebung bei Kindern und Jugendlichen [58]. Hier legte er unter anderem besonderen Wert auf Kenntnisse typischer bzw. häufiger

Befunde bei Kindern und Adoleszenten wie dem fibrösen Kortikalisdefekt, Verknöcherungsvarianten der ischiopubischen Synchondrose, typischen Befunden der Knochenmarkkonversion bei Kindern und Jugendlichen (hier eben auch die typischen fleckförmigen Befunde in den Fußknochen), der CRMO (= chronisch rekurrende multifokale Osteomyelitis) sowie der Myositis ossificans traumatica [58].

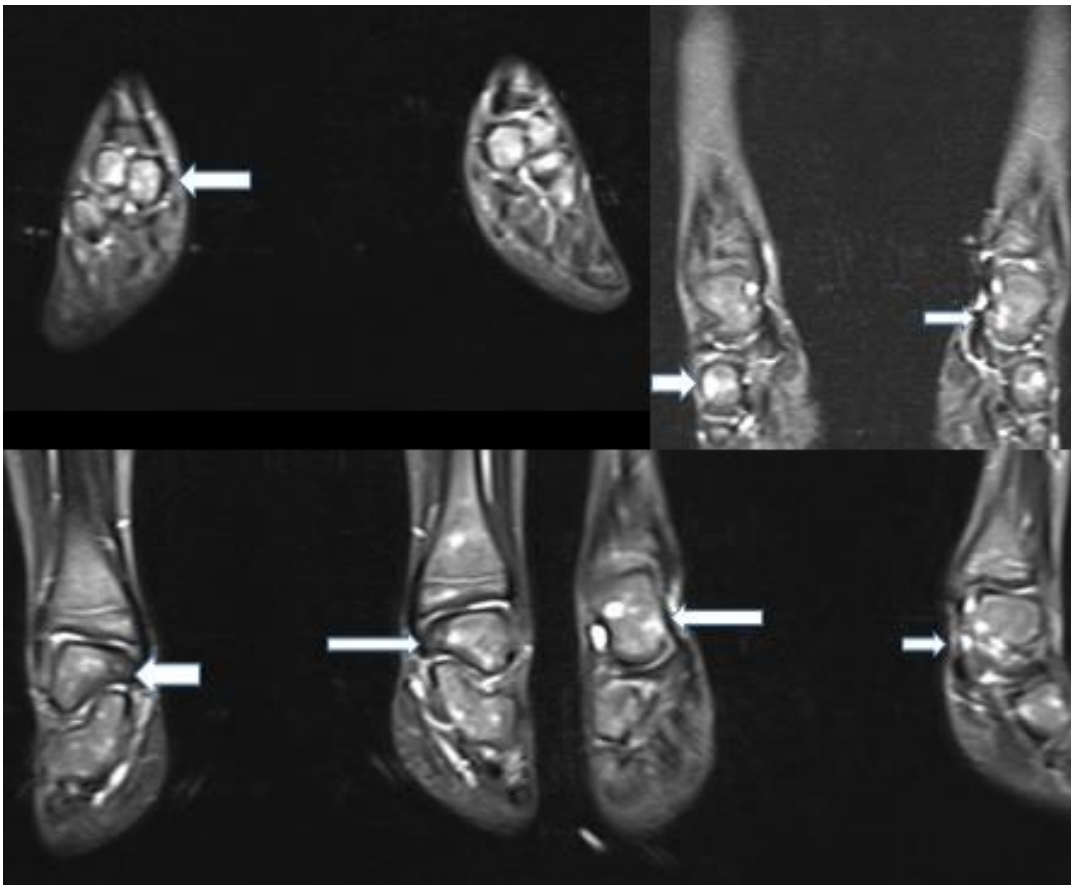


Abbildung 1: Ausschnitte aus STIR-Sequenzen in koronarer Schnittführung in Ganzkörpertechnik der unteren Extremität mit entsprechend reduzierter Auflösung bei unterschiedlichen Patienten: Typische physiologische, fleckförmige Signalanhebungen des kindlichen Fußskeletts, welche z.B. als Inseln von rotem Knochenmark angesehen werden können.



Abbildung 2: A) Knapp 11-jähriges Mädchen, koronare STIR-Sequenzen der unteren Extremität, Schichtdicke 4 mm mit physiologischen, „flammenartigen“ Signalanhebungen diaphysär beidseits. B) 8-jähriger Junge, koronare STIR-Sequenz der unteren Extremität, Schichtdicke 4 mm mit physiologischen, „flammenartigen“ Signalanhebungen diaphysär beidseits. Die Signalveränderungen in beiden Beispielen entsprechen wahrscheinlich Resten von rotem Knochenmark und sind nicht als pathologisch zu werten.

1.4 Ganzkörper-MRT und Projektziel

1.4.1 Ganzkörper-MRT

Mit der GK-MRT steht eine vielseitige Schnittbilddiagnostik und strahlenfreie Methode zur Verfügung [18, 38, 39, 61, 79, 90, 91, 92, 99].

Technischer Hintergrund der MRT ist die Erzeugung eines starken externen Magnetfeldes, welches mit den häufig im Körper vorhandenen Wasserstoffprotonen des Patienten (ebenfalls viele kleine lokale Magnetfelder) wechselwirkt. Mittels im Gerät verbauter Spulen werden während der Untersuchung Hochfrequenzimpulse ausgesendet, welche mit dem Gewebe des Patienten interagieren (insbesondere mit den erwähnten Wasserstoffprotonen). Mittels über dem Patienten angebrachten Oberflächenspulen kann schließlich das zum Gerät zurückkommende Signal ausgelesen und über einen Rechenprozess in ein digitales Schnittbild transformiert werden. Hierdurch gelingt eine detaillierte Darstellung des Knochenmarks, der Weichteile, des Gehirns sowie der Organe bei gleichzeitigem Fehlen jedweder ionisierenden Strahlung. Aktuell existiert keine allgemeingültige Definition einer GK-MRT bezüglich des zu verwendenden Untersuchungsprotokolls, wodurch diese sehr untersucherabhängig ist. Es existieren zahlreiche Vorschläge für Sequenzprotokolle für eine GK-MRT zur Detektion von Knochenläsionen, allen gemeinsam ist die Verwendung von hochaufgelösten, fettsupprimierten Sequenzen wie der short tau inversion recovery (STIR)-Sequenz, welche u.a. auch von der Taskforce Oncology der ESPR empfohlen wird [14, 15, 18, 20, 38, 39, 54, 57, 61, 68, 84, 88, 90, 92, 93, 99, 100, 105, 109].

Weitere, häufig benutzte Sequenzen sind - je nach Institut - T1w-, oder diffusionsgewichtete Bilder sowie teilweise auch eine intravenöse Kontrastmittelgabe [14, 15, 18, 38, 39, 61, 68, 84, 88, 90, 91, 92, 93, 99, 100, 109].

Die Ganzkörper-MRT mittels STIR-Sequenzen wird heute bereits erfolgreich bei vielen pädiatrischen Multisystemerkrankungen eingesetzt, insbesondere bei

benignen Erkrankungen wie der CRMO, Fiebersyndromen, avaskulären Knochennekrosen aber auch bei semimaligen oder malignen Erkrankungen, darunter auch der Langerhanszell-Histiozytose [14, 15, 20, 22, 33, 38, 39, 90, 91, 105, 109]. Wie im Kapitel 1.14 bereits genannt, wird die Durchführung einer GK-MRT bei der Frage nach einer LCH sowohl von der ESPR (2020, [92]) als auch von der AWMF-Leitlinie zu potenziellen GK-MRT Indikationen von Oktober 2018 empfohlen [91].

Die Untersuchung erfolgt typischerweise mittels Sequenzen in koronarer Ausrichtung. Hierzu wird der Patient in Abhängigkeit von seiner Körpergröße in mehreren Untersuchungsblöcken und mehrmaliger Tischverschiebung untersucht. Am Ende resultieren je nach Größe 3-5 Untersuchungsblöcke, welche sich auch zu einem Gesamtbild zusammenfügen lassen (Abb. 5). Bei Bedarf bzw. Befund können Sequenzen in weiteren Ebenen z.B. transversal über die Schulter- und Beckenregion oder sagittale Sequenzen der Wirbelsäule ergänzt werden [92].

Die größten Vorteile der GK-MRT liegen in der Möglichkeit, in einer Sitzung sowohl die lokale als auch die systemische Ausbreitung einer LCH in allen oben genannten Organsystemen zu evaluieren (mit Ausnahme einer isolierten kutanen Manifestation) [14, 15, 39, 90, 91, 105]. Sie ist daher grundsätzlich sowohl für die Primärdiagnostik als auch für Verlaufskontrollen zum Therapiemonitoring geeignet.

Viele Arbeiten haben eine Überlegenheit der GK-MRT auf Basis von STIR-Sequenzen bei der Sensitivität der Detektion von Knochenläsionen gegenüber dem Röntgen oder der Szintigraphie gezeigt [18, 20, 22, 32, 38, 48, 57, 61, 68, 69, 93, 99, 100].

Bei Vorliegen von endokrinologischen Symptomen wird von der AWMF-Leitlinie eine ergänzende Bildgebung des Neurokraniums empfohlen [3], welche im Rahmen der GK-Diagnostik gleichzeitig durchgeführt werden kann.

Limitationen der GK-MRT sind u.a. die Untersuchungsdauer (sowie ggf. notwendige Sedierung), die fehlende funktionelle (metabolische) Komponente und die angesprochene Untersucherabhängigkeit bei fehlender Standardisierung des Untersuchungsprotokolls. Ein weiterer Nachteil ist, dass kalzifizierter Knochen in der MRT in allen Sequenzen hypointens erscheint, weshalb ossifizierte (ausgeheilte) LCH-Läsionen der Aufmerksamkeit der Untersucher entgehen können. Weitere Nachteile sind die geringe Spezifität. Wichtig bei der Interpretation der im STIR-MRT detektierten knöchernen Signalanhebungen ist die Beachtung benigner Befunde (Zysten, Hämangiome, „Bone bruise“) um diese nicht mit pathologischen Veränderungen zu verwechseln.

1.4.2 Projektziel

Auf Grund der unzureichenden Datenlage zur GK-MRT bei der LCH-Diagnostik wird von der AWMF aktuell der Skelett-Röntgen-Status mit all seinen projektions-radiographischen Nachteilen empfohlen [3]. Ziel unseres Projekts ist die Untersuchung des Stellenwerts der GK-MRT mittels STIR-Sequenzen bei der Detektion pathologischer Läsionen und physiologischer Befunde im Rahmen der Stratifizierung einer LCH bei Kindern und Jugendlichen. Mit der GK-MRT steht eine vielseitige und strahlenfreie Methode der Schnittbilddiagnostik zur Verfügung, die es ermöglicht in einer Untersuchung sowohl die lokale als auch systemische Ausbreitung einer LCH zu evaluieren. Gleichzeitig ist die GK-MRT sensitiver bei der Detektion von Knochenläsionen als der aktuelle Goldstandard Skelett-Röntgen-Status. Wir werteten dazu retrospektiv GK-MRT auf Basis von STIR-Sequenzen eines Patientenkollektivs mit bioptisch gesicherter Langerhanszellhistiozytose aus (vor Therapie, um potenzielle Therapieeinflüsse auszuschließen). Anhand der Definition eindeutig pathologischer Läsionsmuster einerseits sowie anatomischer Verteilungsmuster andererseits sollte versucht werden, LCH-typische Läsionen zu definieren und von physiologischen Befunden abzugrenzen.

Auch sollte die Häufigkeit klinisch inapparenter pathologischer Läsionen ermittelt werden und die daraus entstehenden differentialdiagnostischen Konsequenzen diskutiert werden.

Folgende Hypothesen wurden geprüft:

- Die Ganzkörper-MRT auf der Basis von STIR-Sequenzen trägt zur Stratifizierung der LCH und damit zu Therapieentscheidungen bei.
- Die Stratifizierung der LCH mittels GK-MRT wird durch unspezifische Signalveränderungen des Knochenmarks beeinträchtigt.
- Verfügbare Röntgenbilder symptomatischer Läsionen sind häufiger falsch negativ als die GK-MRT
- Die Ganzkörper-MRT ist auch bei kleinen Kindern in diagnostischer Qualität ohne Sedierung möglich

2. Material und Methodik

2.1 Patienten und Einschlusskriterien

Bei der vorliegenden Auswertung handelt es sich um eine retrospektive, nicht verblindete Datenanalyse, da alle Gutachter die Diagnose LCH kannten. Das Studienvorhaben wurde im Einklang mit der lokal zuständigen Ethikkommission der Landesärztekammer Stuttgart durchgeführt (Aktenzeichen F-2020-094). Für alle durchgeführten MRT-Untersuchungen liegt eine vom Patienten oder Erziehungsberechtigten unterschriebene Einwilligung vor. Für die retrospektive Auswertung wurde mit Einverständnis der Ethikkommission auf eine gesonderte Einwilligung verzichtet.

Einschlusskriterien waren das Vorhandensein einer Ganzkörper-MRT sowie die bioptisch gesicherte Diagnose Langerhanszell-Histiozytose im Zeitraum 01.01.2004 bis 31.07.2020. Zu Beginn stand eine RIS/PACS Auswertung mit dem Suchbegriff „Langerhanszell-Histiozytose“ inklusive aller Abkürzungen oder alternativen Schreibweisen. Wir fanden insgesamt 36 Patienten, die diese Kriterien erfüllen. Um eine mögliche Beeinflussung einer bereits erfolgten Therapie auf die Bildgebung zu vermeiden, wurden nur Patienten eingeschlossen, die zum Zeitpunkt ihrer 1. Ganzkörper-Untersuchung noch keine Therapie erhalten hatten, sodass 6 Patienten nicht berücksichtigt werden konnten (Abb. 3).



Abbildung 3: Flow-Chart der Patientenrekrutierung

Somit wurden die GK-MRT von 30 Kindern und Jugendlichen (medianes Alter 7,52 Jahre, 0,4- 16,5, jeweils 15 Patienten weiblich/männlich) mit histologisch gesicherter Langerhanszell-Histiozytose zur Auswertung herangezogen. Eine wichtige Anmerkung ist, dass bei einem Kind die Biopsie trotz korrekter Materialentnahme dreimal negativ war und die histologische Diagnosestellung erst bei der 4. Gewebeprobe gelang.

2.2 MRT-Morphologie von LCH-Läsionen

In einer retrospektiven Arbeit bei 22 Kindern und Jugendlichen mit histologisch gesicherter LCH konnten Jeh et al. (2012) zeigen, dass Knochenläsionen im Vergleich zur Skelettmuskulatur in T1w ein hypointenses bis intermediäres und in T2w überwiegend ein hyperintenses (55%) sowie seltener ein intermediäres (45%) Signalverhalten aufwiesen [54]. Alle Läsionen wiesen im Zentrum T2w-signalarme Bänder im Sinne einer Strukturstörung auf, welche nach Kontrastmittelgabe eine Anreicherung zeigten [54]. Eine Periostreaktion lag bei 59% vor. Kortikalisarrosionen fanden sich in 91%, während eine komplette Kortikaliszerstörung in 46% nachweisbar war. Bei 2 Patienten fanden sich Flüssigkeitsspiegel innerhalb der Läsion. 21 Patienten erhielten intravenöses Kontrastmittel. Bei 19 von 21 zeigte sich eine eher diffuse Kontrastmittelanreicherung, bei 2 von 21 war diese eher marginal/septal [54].

Auch Azouz et al. (2005) beschrieben LCH-Läsionen in der MRT als hyperintens in der T2w- oder STIR-Sequenz mit hypointenser Darstellung in der T1w [4]. Die Arbeitsgruppe konnte feststellen, dass vor allem im frühen Krankheitsstadium ein Ödem im angrenzenden Knochenmark um eine Läsion, aber auch periostal und in den angrenzenden Weichteilen nachweisbar sein kann [4]. Auf Grund von Reossifikationsprozessen können ausheilende Läsionen sich im Verlauf T2w-hypointens darstellen bei gleichzeitig regredienter Reaktion der angrenzenden Weichteile [4].

Mentzel et al. (2004) verglichen in ihrer Auswertung die Genauigkeit der GK-MRT auf Basis von STIR-Sequenzen im Vergleich zur Skelettszintigraphie bei

Kindern mit suspekten multifokalen Knochenläsionen [69]. Er definierte LCH-Läsionen im Vergleich zur Skelettmuskulatur mit intermediärer bis hyperintenser Darstellung in der STIR-Sequenz [69].

2.3 Einteilung der Signalveränderungen im MRT

In der STIR-Sequenz (short-tau-inversion Recovery-Sequenz) können sowohl physiologische Signalveränderungen als auch pathologische Läsionen eine ähnliche Signalintensität haben und oft schwierig voneinander zu unterscheiden sein. Ein mögliches Kriterium zur Unterscheidung können dabei aber die Form und Ausdehnung einer Signalanhebung sein. Eindeutig pathologische Läsionen sind morphologisch zu erkennen, z.B. an einer Strukturstörung des Knochens, die vom normalen Knochenmark abweicht, einer Knochendehformierung oder -destruktion oder auch einer Periostreaktion.

Zur Klassifizierung der knöchernen Signalveränderungen definierten wir in unserer Auswertung folgende 4 Gruppen:

- 1) Eine *eindeutig pathologische Knochenläsion* wurde definiert als zum benachbarten Gewebe klar abgrenzbare STIR-hyperintense Strukturstörung des Knochens (bei erhaltener Knochenform) oder eine Knochendehformierung oder -destruktion. Als eindeutig pathologisch wurden auch eine begleitende signalreiche Weichteilkomponente oder Periostreaktion gewertet (Abb. 7-8).
- 2) Eine *wahrscheinlich pathologische Knochenläsion* wurde definiert als eine STIR-hyperintense knöcherne Signalanhebung, die nicht die strukturellen Kriterien einer eindeutig pathologischen Läsion erfüllte, deren Lage, Größe oder Morphologie aber nicht als typisch für einen physiologischen Befund, eine Traumafolge oder eine Belastungsfolge angesehen werden konnte (Abb. 8).
- 3) *Physiologische Befunde* -die nicht mit einer LCH zusammenhängen- umfassten lokalisierte flammenartige, streifige STIR-hyperintense Befunde (insbesondere im distalen Oberschenkelknochen), hyperintense fleckförmige Befunde in den Füßen und um die Knie [15, 39, 90], diffuse

und nur leicht erhöhte Signalintensitäten in den Diaphysen der langen Röhrenknochen [15] (Abb. 1-2). Typische bildmorphologische Charakteristika und Verteilungsmuster sind im Kapitel 3.1-3.2 aufgeführt.

- 4) *Unklare Befunde* konnten keiner der Gruppen 1-3 zugeordnet werden (Abb. 11-13).

STIR-hypointense Läsionen können schwer zu erkennen bzw. leicht zu übersehen sein [87]. In einer Publikation zur GK-MRT Bildgebung in der Onkologie wird gesagt, dass osteoblastische Metastasen in der STIR-Sequenz hypointens erscheinen können [87]. Betrachtet wurden nur Signalanhebungen ab einer Größe von 5 mm, da auf Grund der Auflösung mit einer Kantenlänge der Pixel von 1 mm in unseren MRT-Bildern ansonsten keine valide Knochenstrukturstörung zu erkennen gewesen wäre und eine LCH bedingte Läsion von < 5mm klinisch nicht relevant erscheint. Außerdem diene diese Größe zur Abgrenzung der bei Kindern häufig vorkommenden unspezifischen kleinfleckigen physiologischen Signalveränderungen. Die detektierten knöchernen Signalanhebungen wurden entsprechend obiger Definition in pathologisch, wahrscheinlich pathologisch, physiologisch sowie unklar unterteilt.

Im folgenden Text werden eindeutig und wahrscheinlich pathologische Befunde als „Läsionen“ bezeichnet, während die übrigen Knochenbefunde als „Signalanhebungen“ bezeichnet werden.

2.4 Daten- und Bildauswertung

Die eingeschlossenen Fälle wurden anhand der Patientenakten im Hinblick auf Histologie, Therapiebeginn/Therapiezeitraum, vorhandenes Röntgenbild und erforderliche Sedierung geprüft und diese registriert. Gutachter 1 (CB, 4 Jahre radiologische Berufserfahrung) hat dann in einem ersten Schritt sämtliche Ganzkörper-MRT im Bildarchiv auf vorliegende Signalanhebungen in der STIR-Sequenz ausgewertet und zusätzlich Informationen aus den radiologischen Befunden hinzugezogen.

Dabei wurde jede Signalanhebung ab einer Größe von 5 mm registriert (Lokalisation, Morphologie, Größe). Auch wurde die Bildqualität und das Vorliegen von Bildartefakten überprüft. Im Anschluss wurden sämtliche GK-MRT nach obigen Auswertekriterien im Konsens mit Gutachterin 2 (TvK mit > 25 Jahren Berufserfahrung in Kinderradiologie) entsprechend der unter 2.3 genannten Definitionen klassifiziert. Es wurden Verteilungsmuster und Häufigkeiten pathologischer und unspezifischer Läsionen registriert und dokumentiert.

Falls vorhanden, erfolgte eine Korrelation pathologischer MRT-Befunde mit einem Röntgenbild (Einteilung der Morphologie gemäß Lodwick und Erlemann wie im Kapitel 2.6.1 - 2.6.2 beschrieben; Abb. 10 sowie 15-17). Das Vorgehen beim Vergleich mit vorhandenen Röntgenbildern erfolgte analog zur MRT-Auswertung. Die Röntgenbilder wurden im Konsens von Gutachter 1 und Gutachterin 2 ausgewertet.

Entsprachen die Befunde nicht eindeutig den Kriterien der Gruppen 1-3 oder war dies im Konsens nicht zu entscheiden, wurden diese unklaren Befunde erneut durch zwei weitere unabhängige Radiologen (Gutachter 3 = MN, 16 Jahre Berufserfahrung und Gutachter 4 AvW, 5 Jahre Berufserfahrung) nach o.g. Kategorien eingeteilt. Die Einordnungen durch die Gutachter 3 und 4 erfolgten unabhängig voneinander. Zur Qualitätsprüfung erhielten die Gutachter 3 und 4 auch 4 eindeutig physiologische Signalveränderungen zur Bewertung, was Ihnen jedoch nicht bewusst war.

Alle 4 Gutachter wussten, dass die Kinder und Jugendlichen eine histologisch gesicherte Langerhanszell-Histiozytose hatten.

2.5 Ganzkörper-MRT mittels STIR-Bildgebung

2.5.1 MRT-Hardware: Geräte und Spulentechnik

Die Untersuchungen waren an einem von zwei Magnetresonanztomographen durchgeführt worden (Magnetom Avanto 1,5T bzw. Skyra 3T, Siemens, Erlangen) mit einem System aus Multikanal-Oberflächenspulen und parallel imaging technology (iPAT). Mittels iPAT kann die Untersuchungszeit durch parallele Signalauswertung aus den Spulenelementen einerseits und aus dem k-Raum andererseits deutlich beschleunigt werden.

Die thorakalen und abdominellen Sequenzen erfolgten atemgetriggert unter Spontanatmung. Zur Reduktion von Atem- und Bewegungsartefakten wurde dabei ein digitaler Navigator verwendet, der die Messung in der bewegungsarmen Expiration auslöste.

2.5.2 MRT-Software: Sequenzen und Parameter

2.5.2.1 Technischer Hintergrund der beiden verwendeten Sequenzen

STIR-Sequenz

Die STIR-Sequenz hat sich in zahlreichen Studien und Reviews bei der Ganzkörper-Bildgebung als sehr sensitive Sequenz für die Detektion physiologischer und pathologischer Knochen- und Weichteilveränderungen herausgestellt [14, 20, 22, 32, 39, 57, 61, 90, 93, 100, 105].

Kellenberger et al. (2004) haben in über 140 Ganzkörper-MRT Untersuchungen im Zeitraum 2001-2004 versucht, die mittels STIR-Sequenz detektierten Signalveränderungen mit vorliegender konventioneller Bildgebung (Ultraschall, CT und Szintigraphie) zu vergleichen [57]. Der Vorteil der STIR-Sequenz gegenüber anderen Sequenzen liegt gemäß Kellenberger und anderen Autoren darin, dass in pathologischen Geweben vermehrt Protonen vorkommen [14, 20, 33, 57]. Dies führt zu einer Verlängerung der T1- Relaxation und des T2w-

Zerfalls, was sich in einem erhöhtem Bildsignal in der STIR-Sequenz widerspiegelt [15, 20, 57]. Ein weiterer Vorteil der STIR-Sequenz ist außerdem, dass sie bei allen Magnetfeldstärken eine zuverlässige, homogene Fettsuppression ergibt [107].

Die STIR zählt als Spin-Echo-Sequenz zu den Inversion-Recovery Sequenzen [107]. Mittels IR-Sequenzen lassen sich sowohl T1- als auch T2-gewichtete Bilder anfertigen [107]. Typisch für IR-Sequenzen ist das Ausstrahlen eines 180° Inversionsimpulses, welcher die Längsmagnetisierung der Z-Achse ins Negative invertiert bevor nach einer gewissen Wartezeit (Inversion Time, TI) ein zusätzlicher 90° Impuls ausgesendet wird [107]. Das Ausstrahlen des 90° Impulses erfolgt genau dann, wenn die T1-Relaxationskurve von Fettgewebe ihren Nulldurchgang hat und somit nicht zum Bildsignal beiträgt [107] (siehe Abb. 4 zur zeitlichen Abfolge der STIR-Sequenz mit freundlicher Genehmigung von Dr. Frank Gaillard).

Inversion Recovery (Spin Echo)

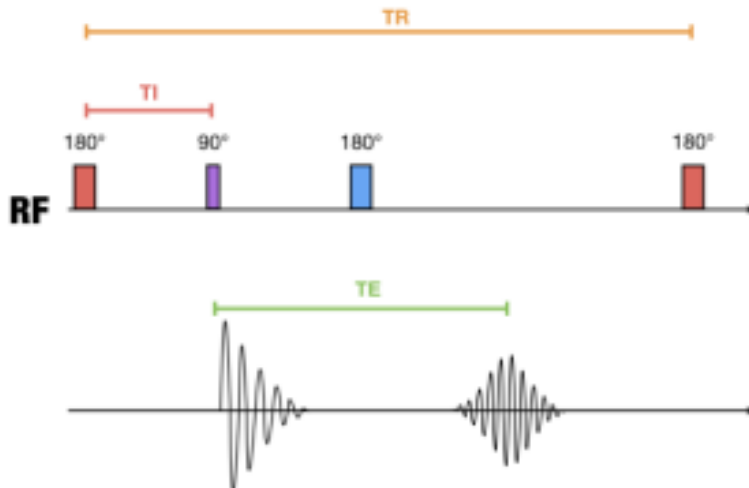


Abbildung 4: (mit freundlicher Genehmigung von Dr. Frank Gaillard, rID 8248): Technischer Hintergrund der STIR-Sequenz: Nach Anregung mittels eines 180° Inversionspulses beginnt die Inversionszeit (TI) bis zur Aussendung eines weiteren Impulses mit 90° , wenn das T1-Relaxationssignal den Null-Durchgang macht, hierdurch erfolgt die Auslöschung des T1-Signals. Im Anschluss folgt ein weiterer 180° Puls um ein Spin-Echo zu erhalten. Die „Time of repetition (TR)“ entspricht dem Intervall zwischen zwei Anregungen.

T1 3D GRE-Sequenz (VIBE)

Eine Gradientenecho (GRE-)Sequenz unterscheidet sich von einer Spinechosequenz. Hierbei werden die Anregungen nicht durch Hochfrequenzimpulse, sondern durch An- und Abschalten von Frequenzkodiergradienten erzeugt [107]. Hierdurch wird im Gegensatz zur Spinecho- oder STIR-Sequenz kein zeitaufwendiger 180° Impuls benötigt, sodass man sehr kurze Repetitionszeiten (TR) erreichen kann. Dadurch ist die GRE-Sequenz schneller und damit deutlich weniger anfällig für Bewegungsartefakte [107].

Die 3D Gradientenechosequenz ist im Untersuchungsprotokoll enthalten, um das physiologische Signalverhalten der Neurohypophyse nachzuweisen (in der

T1- Sequenz hyperintens). Ein vorhandenes Signal kann einen potenziellen Befall durch die LCH ausschließen. Weiterer Vorteil der T1 3D GRE-Sequenz ist die Möglichkeit die Sequenz in sämtlichen Raumebenen rekonstruieren zu können.

2.5.2.2 Unser Sequenzprotokoll

Das Standarduntersuchungsprotokoll einer Ganzkörper-MRT bei Langerhanszell-Histiozytose umfasst in unserem Kollektiv abhängig von der Körpergröße eine unterschiedliche Anzahl koronarer STIR-Blöcke mit einer Schichtdicke von 3-5 mm je nach Patientengröße. Die Bildakquisition erfolgt in 3-5 unterschiedlichen Tischpositionen (Abb. 5). Eine transversale STIR der Schädelkalotte und Schädelbasis sowie eine sagittale STIR-Sequenz in 3 mm Schichtdicke für die Wirbelsäulendiagnostik sind weiterer fester Bestandteil unseres Basisprotokolls (Abb. 6).

Wir verwenden bei der STIR-Sequenz am 1,5T MRT eine Inversionszeit (TI) von 130ms um eine vollständige Fettsuppression zu vermeiden und so anatomische Informationen zu beizubehalten. Am 3T MRT beträgt die Inversionszeit dementsprechend 190ms. Auffällige Befunde des Schultergürtels oder des Beckenskeletts werden mit einer additiven STIR-Sequenz in transversaler Ebene untersucht.

Wir verzichten auf die routinemäßige Akquisition koronarer T1w Sequenzen. Hintergrund ist das bei Kindern und Jugendlichen vermehrt vorhandene rote Knochenmark sowie der im Vergleich zu Erwachsenen erhöhte Wassergehalt. Gleichzeitig sollte hierdurch Untersuchungszeit eingespart werden.

Eine Kontrastmittelgabe hat gegenüber einem nativen Untersuchungsprotokoll keinen eindeutigen Vorteil, weil z.B. physiologische Veränderungen wie ein Hämangiom oder rotes Knochenmark genau wie pathologische Läsionen auch vermehrt Kontrastmittel anreichern.

Ein weiterer wichtiger Punkt sind die noch nicht abschließend geklärten Langzeitfolgen einer Gadoliniumablagerung in Gehirn und Knochen [17, 46, 63]. Eine Kontrastmittelgabe erfolgt daher nur bei spezieller Indikation (z.B. Befall des Mastoidzellsystems oder bei Verdacht auf eine Hypophysenbeteiligung) und wurde deshalb in dieser Studie nicht berücksichtigt. Ebenso erfolgt keine Gabe von Parasympatholytika wie Buscopan zur Reduktion von Bewegungsartefakten durch Darmperistaltik.

Bei der Bildgebung des Neurokraniums akquirieren wir standardmäßig neben der sagittalen T1 VIBE zur Beurteilung der Neurohypophyse (Abb. 6) eine transversale FLAIR-Sequenz (fluid attenuated inversion recovery-Sequenz, Abb. 12). Die AWMF empfiehlt die FLAIR-Sequenz nur bei auffälligem Befund oder klinische indizierter Ausschlussdiagnostik einer Hypophysenbeteiligung [3].

Die Auswertung der akquirierten Bilder erfolgte an einem PACS-Arbeitsplatz (Impax, AGFA Healthcare, Köln, Deutschland, inzwischen DeepUnity der Firma Dedalus Bonn).

2.5.2.3 Sequenzparameter

Sequenz	TR (ms)	TE (ms)	TI (ms)	Schichtdicke (mm)	FoV (mm)	Matrix
STIR 2D tra	2560-7644	57-61	130 (190)	4-5	162x250-172x320	320x187-512x326
STIR 2D cor	3731-7970	59-61	130 (190)	3-4	326x420-395x500	320x256-512x307
STIR 2D sag	4770	61	130 (190)	3	250x250-399x399	384x307-448x314
T1 3D GRE MPR	1650	3,14-3,2		1	210x210-230x230	256x256-320x256

Tabelle 1: Untersuchungsprotokoll am 1,5T MRT (Werte für 3T in Klammern): tra transversal, cor coronal, sag sagittal.

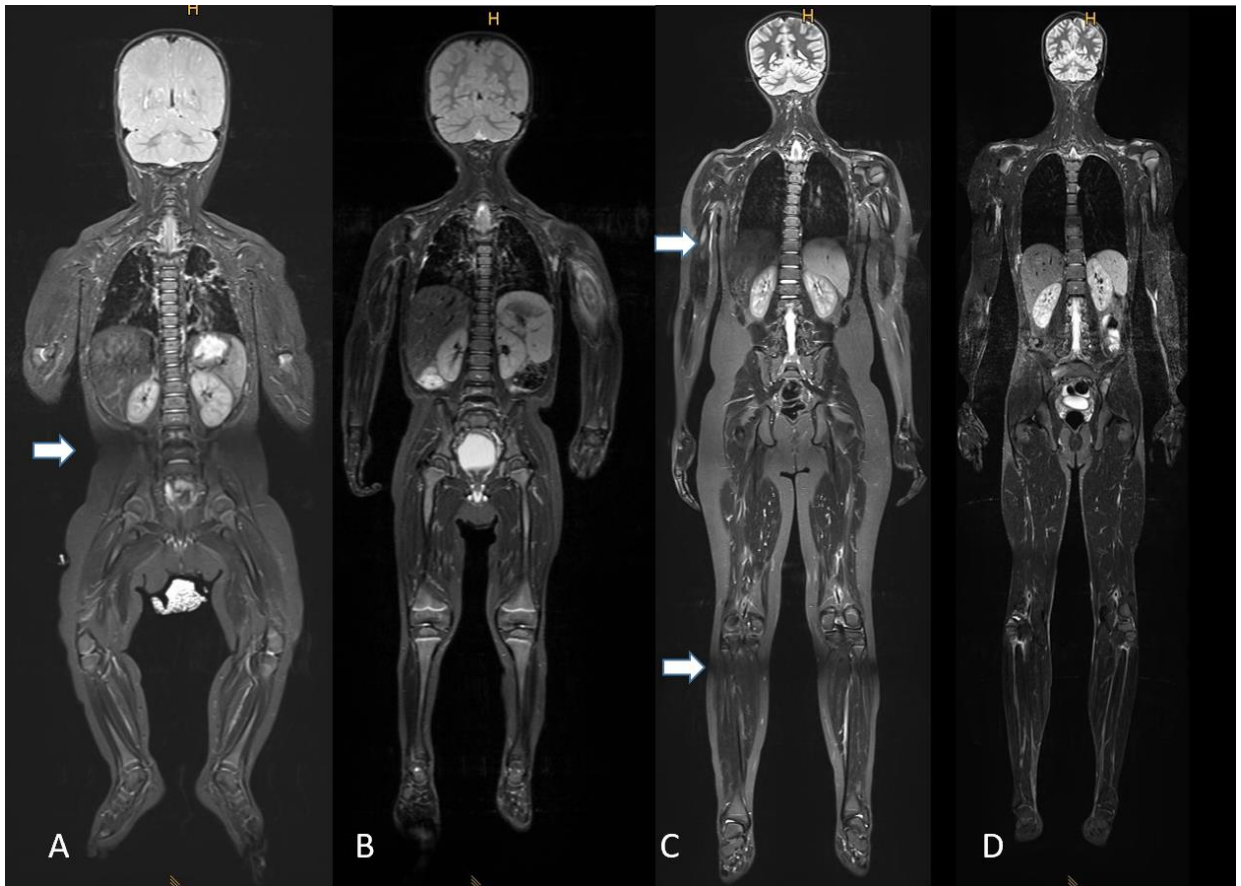


Abbildung 5: Mehrere Beispiele der zusammengeführten koronaren STIR-Blöcke zu einem kompletten Datensatz bei 4 unterschiedlichen Patienten. In A handelt es sich um einen 0,5-jähriges Mädchen, in B um einen 1,8-jährigen Jungen, in C um einen 8,4-jährigen Jungen und in D um den ältesten Patienten der Kohorte mit knapp 16,5 Jahren. Die horizontal verlaufenden, schwarzen Balken in den Bildern (exemplarisch Pfeilmarkierungen auf Höhe der Körpermitte in A oder auf Höhe der Knieregion und des Brustkorbs in C) entstehen durch die digitale Fusion der Einzelblöcke zu einem kompletten Bilddatensatz.

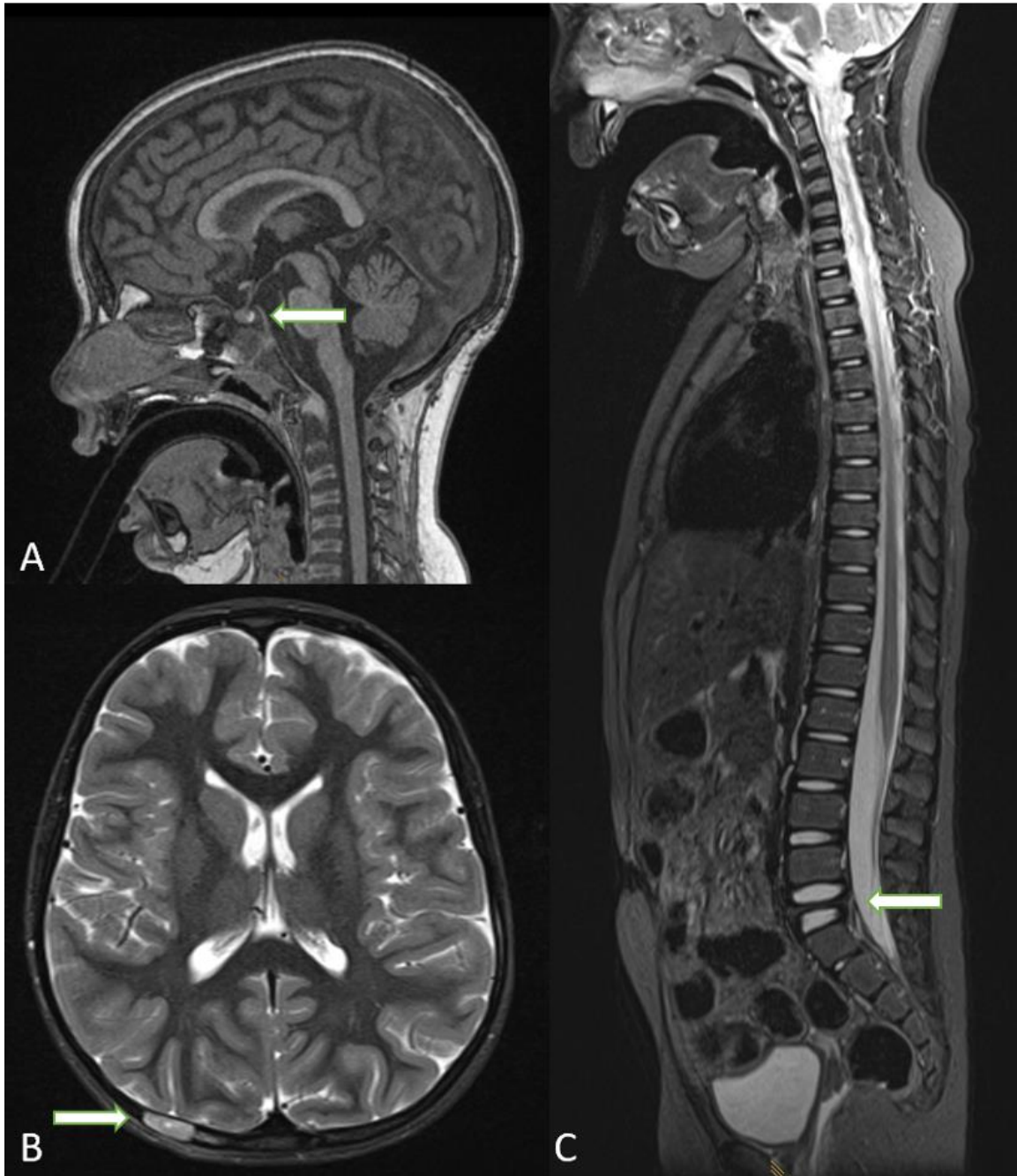


Abbildung 6: Bildbeispiele der verwendeten Sequenzen in 2 unterschiedlichen Patienten: Abbildungen A und C: Knapp 4-jähriges Mädchen mit bekannter Vertebra plana von LWK 5. Die Untersuchung erfolgte in Sedierung, was man an der Larynxmaske in A und C erkennen kann. Abbildung A) zeigt die sagittale T1 3D GRE MPR-Sequenz, Schichtdicke 1 mm mit Nachweis des physiologischen hyperintensens Signals der Neurohypophyse (Pfeil in A), ein Befall durch die LCH ist somit ausgeschlossen. In Abbildung C) handelt es sich um eine sagittale STIR-Sequenz der LWS, Schichtdicke 3 mm mit Nachweis der bekannten Vertebra plana von LWK 5 (Pfeil in C). B) Knapp 8-jähriges Mädchen, transversale STIR-Sequenz des Neurokraniums, Schichtdicke 3 mm bei bekannter Kalottenläsion rechts okzipital (Pfeil in B).

2.5.2.4 Compliance und Bewegungsartefakte

Bei Kleinkindern und jungen Schulkindern nutzen wir zur Vorbereitung und Abschätzung der Compliance ein hölzernes MRT-Modell in kleinerem Maßstab. Dieses ermöglicht mit Gantry, beweglicher Patientenliege sowie auf Knopfdruck provozierbarer MRT-Akustik eine Simulation der Untersuchungssituation. So kann spielerisch bereits beim ärztlichen Aufklärungsgespräch der Eltern durch Erkunden des MRT-Geräts und einem „Probeliegen“ in der hölzernen Gantry durch den kleinen Patienten/in abgeschätzt werden, ob die MRT-Untersuchung mit Videofilm und Anwesenheit eines Elternteils funktionieren wird, oder es einer Sedierung bedarf. Durch erste Kontaktaufnahme mit dem „MRT-Gerät“ können gleichzeitig auch mögliche Ängste auf Patientenseite vor der eigentlichen Untersuchung gemindert oder ganz abgebaut werden. Im Falle der Notwendigkeit einer Sedierung erfolgt diese durch einen erfahrenen Kinderanästhesisten mittels Propofol-Narkose und Larynxmaske. Kinder und Jugendliche, die keiner Narkose bedürfen, haben wie oben angesprochen die Möglichkeit während der Untersuchung einen Videofilm/DVD zu schauen oder Radio zu hören. Mittels Aktenauswertung wurde registriert, ob eine Narkose während der Untersuchung erforderlich war. Die Bildqualität wurde im Rahmen der Bildanalyse bewertet.

2.6 Röntgen

2.6.1 Einteilung der Röntgen-Läsionen gemäß Lodwick-Klassifikation

Die Arbeit von Lodwick et al. (1980) befasste sich mit der Abschätzung der Wachstumsgeschwindigkeit von Knochenläsionen im konventionellen Röntgenbild, wodurch indirekt Rückschlüsse auf die Aggressivität und somit Dignität einer Knochenläsion gezogen werden können [66]. Gemäß Lodwick existieren 3 mögliche Destruktionsmuster im Röntgenbild [66] (Abb. 15-17):

Grad I: Geographisch umschriebene Knochendestruktion passend zu einer langsamen Wachstumsgeschwindigkeit

Grad II: Geographische Knochendestruktion mit mottenfraßartiger/permeativer Komponente als Zeichen einer mittleren bis hohen Wachstumsgeschwindigkeit

Grad III: Mottenfraßartige oder permeative Knochendestruktion ohne geographische Komponente entsprechend einer sehr hohen

Wachstumsgeschwindigkeit. Grad I Läsionen können wiederum in 3

Untergruppen unterteilt werden (IA, IB und IC) [31, 66]. Während es sich bei

Grad IA Läsionen um eine fokale Osteolyse mit einem sklerotischen Randsaum handelt, kann dieser bei Grad IB Läsionen unter Umständen nur noch partiell oder komplett fehlend sein, auf Grund der schnelleren

Wachstumsgeschwindigkeit im Vergleich zu IA [31, 66].

Grad IC Läsionen weisen als Zeichen einer noch schnelleren

Wachstumsgeschwindigkeit hingegen eine unscharfe Grenze zwischen Läsion und angrenzendem normalem Knochen auf, zusätzlich kann eine vollständige Kompaktadestruktion vorliegen [31, 66].

Erlemann et al. (1994) publizierten eine Übersichtsarbeit zur Wertigkeit der Lodwick-Klassifikation bei 1154 Knochenveränderungen in den langen Röhrenknochen (davon 1088 primäre bzw. sekundäre Knochentumore sowie 66 entzündliche Veränderungen) zur Dignitätsabschätzung einer Knochenveränderung [29].

Während bei IA ausschließlich benigne Befunde vorlagen, waren es bei Grad IB immerhin noch 91%. Bei Grad IC Läsionen konnten Erlemann et al. zeigen, dass sich zu jeweils 50% benigne oder maligne Befunde fanden [29]. Überwiegend maligne Veränderungen fanden sich zu 80% bei Grad II und zu 90% bei Grad III Läsionen [29].

2.6.2 Definition einer Periostreaktion nach Erlemann

Ein weiterer Punkt bei der Betrachtung von Knochenläsionen in der konventionellen Röntgendiagnostik ist die Prüfung auf das Vorhandensein einer Periostreaktion. Eine solche stellt hierbei eine Reaktion des Knochens auf einen Reizfaktor wie Trauma, Tumor oder Entzündung dar. Hierbei gibt es verschiedene Typen von Periostreaktionen mit den Hauptgruppen kontinuierliche bzw. unterbrochene Periostreaktionen [30]. Gemäß Erlemann spiegeln dabei kontinuierliche Periostreaktionen langsam bis mittelschnelle Prozesse, unterbrochene Periostreaktionen hingegen schnelle und aggressive Prozesse wider [30].

2.6.3 Auswertung der Röntgenbilder

Die Einteilung der angefertigten Röntgenbilder erfolgte jeweils selbstständig durch Gutachter 1 und 2 gemäß der Lodwick-Klassifikation und anschließendem Abgleich der Ergebnisse.

2.7 Intra- und Interobserver Validität bzw. statistische Genauigkeit

Auf Grund der geringen Patientenzahlen haben wir uns für eine deskriptive Statistik sowie Konsensusfindung entschieden. Unklare oder nicht entscheidbare Läsionen wurden in einem zweiten Schritt zwei weiteren Gutachtern zur Zweitbegutachtung vorgelegt.

3. Ergebnisse

3.1.1 MRT

3.1.2 Patienten

Unsere Kohorte umfasste 30 Patienten davon 15 männliche und 15 weibliche Patienten mit einem medianen Alter von 7,52 Jahren (0,4 – 16,5 Jahre).

3.1.3 Stratifizierung der Patienten

Inklusive der bereits bekannten symptomatischen Läsionen fanden sich in den 30 GK-Untersuchungen 104 Signalveränderungen in Knochen und Organen (Tab. 2). Abzüglich der klinisch symptomatischen Läsion(en) (n=30) wurden 74 neue asymptomatische Knochen- und Organbefunde detektiert. Hierunter waren 21 physiologische Knochenläsionen. Im Median wies jeder Patient 2 Befunde auf (Spannweite 0-26 Befunde/Patient). Die meisten Signalveränderungen (n=26) hatte ein 3,2 Jahre alter Junge, davon 12 eindeutig pathologisch, 5 wahrscheinlich pathologisch, 6 unklar sowie 3 physiologisch. Extraskelletale Befunde fanden sich bei 3 der 104 (2,88%) Signalveränderungen (Neurokranium, Lymphknoten und Thymus).

Es existierten 30 symptomatische Knochenläsionen in 28 Patienten. Bei 2 der 30 Patienten lag eine rein kutane LCH vor und keinerlei verdächtige oder unklare Knochenveränderungen. Bei zwei der 28 Patienten (7%) lagen bei Erstuntersuchung durch die GK-MRT zeitgleich jeweils 2 symptomatische Kalottenläsionen vor. Unter den symptomatischen Läsionen waren Kalottenläsionen die mit Abstand häufigste Indikation für eine weitere Diagnostik, mit insgesamt 14 Kalottenläsionen bei 12 Patienten. Am zweithäufigsten lagen symptomatische diaphysäre Läsionen vor (n=5), davon eine in der Radiusdiaphyse und je zwei in der Humerus- und Femurdiaphyse.

Die dritthäufigsten symptomatischen Läsionen waren in der Lendenwirbelsäule lokalisiert (n=4), davon drei als Vertebra plana (Abb. 10).

Mit dem fehlenden Nachweis weiterer Knochen- oder Organläsionen bestätigte sich bei 12 von 30 Patienten (40%) ein unifokal-unisystemisches Krankheitsstadium.

Hinzu kommt eine knapp 0,5 Jahre alte Patientin mit zwei synchronen symptomatischen Kalottenläsionen, welche im 1. GK-MRT keine weiteren Knochen- oder Organläsionen zeigte. Auf Grund der beiden Kalottenläsionen wurde ihre Erkrankung als unisystemisch-multifokal eingestuft. Weitere Knochen- oder Organläsionen konnten somit bei insgesamt 13 von 30 Patienten (43%) durch die 1. GK-MRT ausgeschlossen werden.

Bei 17 von 30 GK-MRT (56,7%) wurden weitere Signalveränderungen detektiert, davon rein physiologische Signalanhebungen in 5 der 17 GK-MRT (29%).

Insgesamt konnte also die Erkrankung bei 17 von 30 Patienten nach der 1. prätherapeutischen MRT als unifokal-unisystemisch (60%, 12 Patienten ohne neue Läsionen sowie 5 mit nur physiologischen Veränderungen) und bei einer 0,5 Jahre alten Patientin als unisystemisch-multifokal (3%) klassifiziert werden. In den verbliebenen 12/30 GK-MRT (40%) fanden sich 53 weitere eindeutig (n = 36) oder wahrscheinlich pathologische (n= 6) sowie unklare Läsionen (n=11). 9 der 12 Patienten (75%) hatten zusätzliche eindeutig pathologische Läsionen, sodass bei diesen Patienten ein multifokales Krankheitsgeschehen vorlag (Abb. 7-8). Bei 2 der 9 (22%) lagen darüber hinaus eindeutig pathologische extraskelettale Läsionen vor, sodass diese Patienten als multifokal-multisystemisch eingruppiert wurden. Bei 1 der 12 GK-MRT -von einer knapp 16 Jahre alten Patientin mit 2 symptomatischen Kalottenläsionen- wurde als einzige zusätzliche Läsion eine unklare Läsion in der rechten Tibiadiaphyse detektiert. Auf Grund der beiden eindeutigen, symptomatischen Kalottenläsionen lag jedoch bereits eine multifokale LCH vor, sodass die unklare Läsion ohne therapeutische Relevanz blieb. An dieser Stelle war die

(retrospektive) Stratifizierung durch die 1. prätherapeutische GK-MRT bereits bei 28 der 30 Patienten (93%) abgeschlossen.

Weiterer Diskussionsbedarf bezüglich der Stratifizierung verblieb somit nur bei 2 der 12 Patienten (16,7%). Beide hatten neben ihrer singulären symptomatischen Läsion ausschließlich je eine zusätzliche unklare Läsion. Dabei handelte es sich um einen 9,5-jährigen Jungen mit unklarer Signalanhebung in der vorderen Kommissur links (Abb. 12). Im anderen Fall handelte es sich um ein 5,5-jähriges Mädchen mit unklarer Signalanhebung in der distalen medialen Femurepiphyse links (Abb. 13).

In 6 von 30 Kindern und Jugendlichen fanden sich 7 „special site“ Läsionen (Tab. 2). Bei 2 der 6 handelte es sich dabei auch um die jeweils symptomatische Knochenläsion, ein 14-jähriger Junge mit Orbitabeteiligung sowie ein 2 Jahre alter Junge mit Knochenläsion in der Mandibula. 5 von 7 „special site“ Läsionen waren asymptomatisch und wurden bei 4 der 6 Patienten detektiert. Ein Junge wies gleichzeitig eine Läsion im Dens axis und im Os sphenoidale auf. Die kleine Knochenläsion im Dens axis wurde dabei als wahrscheinlich pathologisch klassifiziert (Abb. 9, Pfeil in A), da physiologische Signalanhebungen in dieser Lokalisation nach aktuellem Wissensstand sehr unwahrscheinlich sind. Alle übrigen 4 der 7 neu detektierten „special site“ Läsionen erfüllten die Kriterien einer pathologischen Läsion und fanden sich in der Okzipitalkondyle, im Os zygomaticum und im Os sphenoidale (n=2) (Abb. 8-9).

Extraskelletale Signalanhebungen fanden sich bei 3 Patienten (Tab. 2). Die Befunde zeigten sich in einer STIR-hyperintensiven Signalanhebung in der vorderen Kommissur des Neurokraniums, in einem diffus vergrößerten sowie inhomogenem Thymus und in vergrößerten Lymphknoten mit einem Kurzachsensdurchmesser über 1 cm. Die vergrößerten Lymphknoten sowie der inhomogene und deutlich vergrößerte Thymus wurden dabei als pathologisch bewertet, die ZNS-Läsion verblieb bei fehlender bioptischer Sicherung vorerst

als unklar. Die Thymusbeteiligung konnte bioptisch gesichert werden (Abb. 14). Es sei erwähnt, dass sich die Signalveränderung in der vorderen Kommissur in den Verlaufskontrollen stabil und ohne Dynamik verhielt.

3.1.4 Morphologie und Lokalisation der Signalanhebungen in der STIR-MRT

Die 28 symptomatischen Läsionen zeigten in der STIR-Sequenz ein hyperintenses Signalverhalten und erfüllten eines oder mehrere der definierten Kriterien einer pathologischen Läsion. Dabei handelte es sich z.B. um Strukturstörungen mit STIR-hypointensen Linien innerhalb einer Läsion, Knochendeformierung/Auftreibung oder einer begleitenden Periostreaktion (Bildbeispiele eindeutig pathologischer Knochenläsionen in Abb. 7-8 sowie Abb. 15). Umgebungsreaktionen wie ein Ödem der angrenzenden Weichteile sowie Periostreaktionen stellten sich dabei ebenfalls in der STIR-Sequenz hyperintens dar.

Wahrscheinlich pathologische Läsionen erfüllten in der STIR-Sequenz nicht die Kriterien der eindeutig pathologischen Läsionen, waren jedoch auf Grund ihrer Lage oder Morphologie nicht mit physiologischen oder posttraumatischen Veränderungen vereinbar (A in Abb. 9).

Unklare Läsionen ließen sich keiner der drei Gruppen zuordnen (Beispiel D in Abb. 8, Tab. 4 sowie Abb. 11-12).

Die Befunde der physiologischen Signalveränderungen entsprachen dabei den publizierten Veränderungen im Fußskelett von Pal et al. (1999, [78]), von Weishaupt et al. (2002, [106]), von Shabshin et al. (2006, [95]) sowie den von Laor et al. (2009) beschriebenen Veränderungen in diaphysärer Lage [62] (Abb. 1-2 sowie Tab. 5).

Symptomatische Läsionen (30/104)	Alle asymptomatischen Signalveränderungen (74/104)		
Skelett	Skelett (66/74)	„special site“ Läsionen (5/74)	Extraskelettal (3/74)
Schädelkalotte: 14 Wirbelsäule: 4 - lumbal: 4 Mandibula: 1 Orbita: 1 Clavicula: 1 Scapula: 1 Humerusdiaphyse: 2 Radiusdiaphyse: 1 Femurepiphyse: 1 Femurdiaphyse: 2 Os ilium: 2	Schädel: 1 - Kalotte: 1 Wirbelsäule: 15 - zervikal: 1 - thorakal: 10 - lumbal: 4 Rippen: 3 Becken: 13 - Os ilium: 7 - Os ischii: 2 - Os sacrum: 4 Femur: 13 - Epiphyse: 1 - Metaphyse: 6 - Metaepiphysär: 1 - Diaphyse: 5 Tibia: 15 - Epiphyse: 3 - Metaphyse: 5 - Meta/Diaphyse: 1 - Diaphyse: 6 Fuß: 6	1x Dens axis 1x Okzipital-kondyle 2x Os sphenoidale 1x Os zygomaticum	Neurokranium: 1 Lymphknoten: 1 Thymus: 1

Tabelle 2: Verteilungsmuster aller detektierten Signalveränderungen inkl. der symptomatischen Läsionen (physiologisch, pathologisch, wahrscheinlich pathologisch und unklar) im 1. Ganzkörper MRT; Summe 104 skelettale und extraskelettale Befunde.

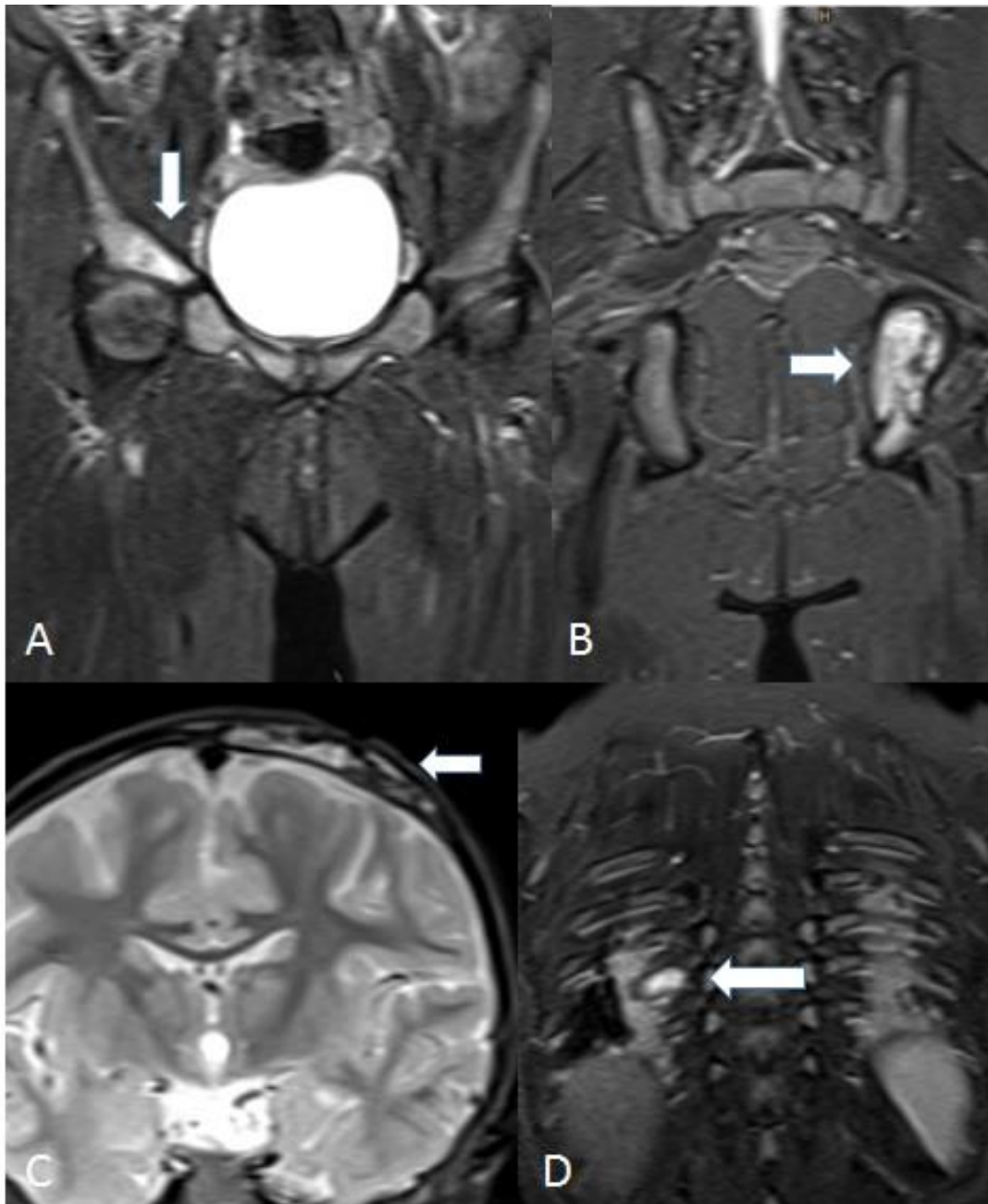


Abbildung 7: 2,4 Jahre altes Mädchen mit multifokalen, eindeutig pathologischen Knochenläsionen, welche sich initial mit einer Schwellung am Kopf zur weiteren Abklärung vorgestellt hat. A) Koronare STIR-Sequenz, 3 mm Schichtdicke und inhomogener Signalanhebung im Os ilium rechts (Pfeil), B) Koronare STIR-Sequenz, 3 mm Schichtdicke mit Knochenaufreibung und eindeutig pathologischen STIR-hypointensen Linien im Os ischii links (Pfeil), C) Koronare STIR-Sequenz 3 mm Schichtdicke des Neurokraniums und Nachweis der initial symptomatischen Kalottenläsion links parietal bei Z.n. Biopsie, D) Koronare STIR-Sequenz des Thorax, 3 mm Schichtdicke mit pathologischer Aufreibung der 9. Rippe rechts dorsal.

Symptomatische und asymptomatische, eindeutig und wahrscheinlich pathologische Läsionen machten mit 72/104 Befunden einen Anteil von 69% aus. Die 6 wahrscheinlich pathologischen Läsionen verteilten sich auf 2 Patienten, davon 5 der 6 Läsionen in einem Patienten und die verbliebene Läsion in einem anderen Patienten (Tab. 3). Außerdem fanden sich 21 physiologische Signalveränderungen in 8 Patienten.

Neu detektierte asymptomatische, eindeutig und wahrscheinlich pathologische Läsionen (36 + 6 / 104)			Symptomatische pathologische Läsionen
Skelett (30 + 5 / 104 = 33,6% gesamt)	„special site“ Läsionen (4 + 1 /104 = 4,8%)	Extra-skelettal (2 /104 = 1,9%)	Skelettal (30/104 = 28,8%)
Schädel: 1 - Kalotte: 1 Wirbelsäule: 10 + 3 - zervikal: 1 - thorakal: 5 + 3 - lumbal: 4 Rippen: 3 Becken: 9 + 1 - Os ilium: 6 - Os ischii: 1 - Os sacrum: 2 + 1 Femur: 7 - Epiphyse: 1 - Metaphyse: 2 - Metaepiphysär: 1 - Diaphyse: 3 Tibia: 1 - Metaphyse: 1	<i>1x Dens axis</i> 1 x Okzipitalkondyle 2 x Os sphenoidale 1 x Os zygomaticum	Lymphknoten: 1 Thymus: 1	Schädelkalotte: 14 Wirbelsäule: 4 - lumbal: 4 Mandibula: 1 Orbita: 1 Clavicula: 1 Scapula: 1 Humerusdiaphyse: 2 Radiusdiaphyse: 1 Femurepiphyse: 1 Femurdiaphyse: 2 Os ilium: 2

Tabelle 3: Verteilung der asymptomatischen, neu detektierten eindeutig und wahrscheinlich pathologischen Knochen- und Organläsionen im prätherapeutischen Ganzkörper MRT. Die eindeutig pathologischen Läsionen sind in der Tabelle „fett“ markiert, während die Anzahl wahrscheinlich pathologischer Läsionen in „kursiver Schrift“ markiert sind. Lagen in einer anatomischen Region sowohl eindeutig als auch wahrscheinlich pathologische Läsionen vor, sind diese durch ein „+“ gekennzeichnet.

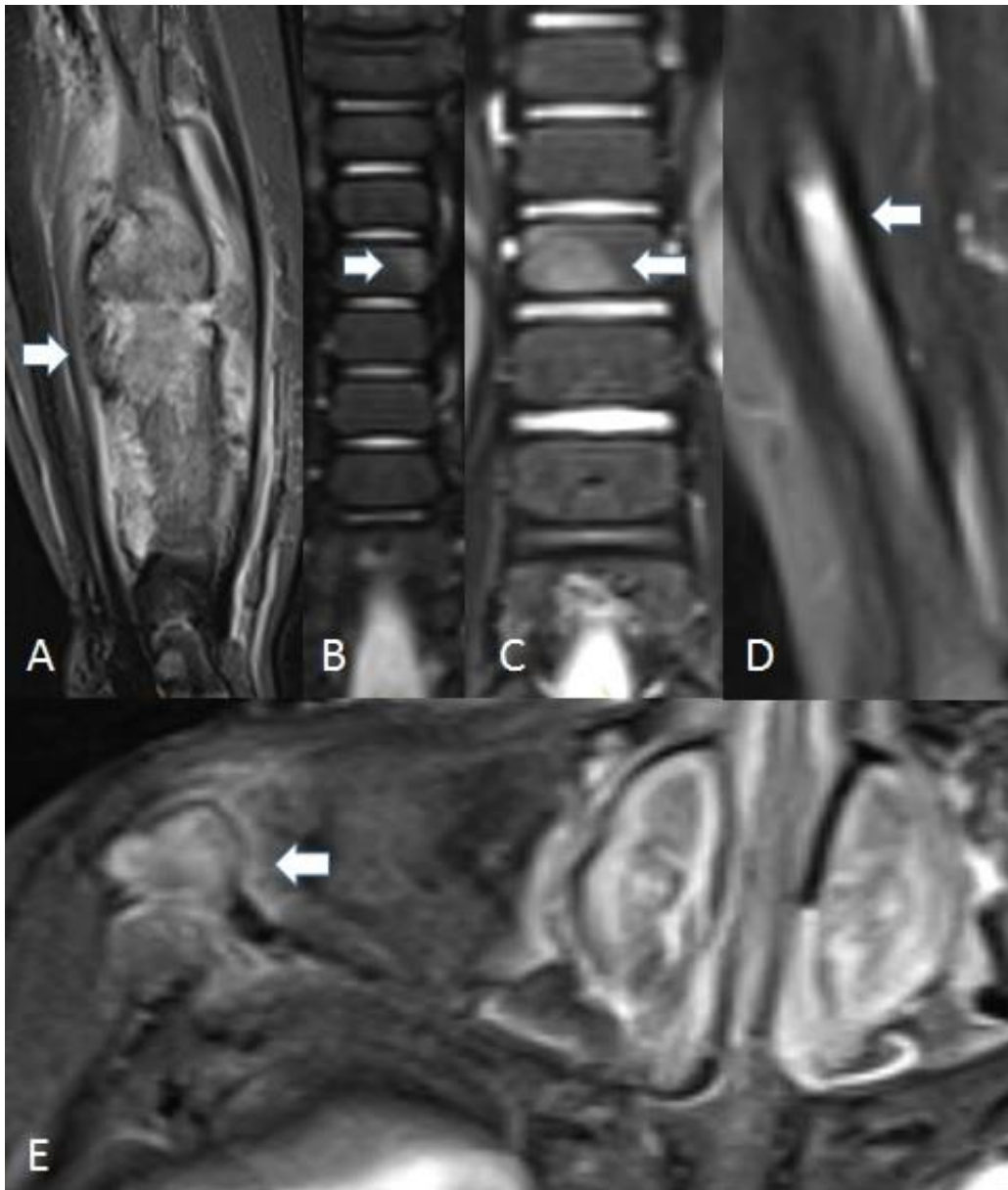


Abbildung 8: Knapp 2-jähriger Junge mit Nachweis von 4 multifokalen pathologischen Knochenläsionen (A-C sowie E) und einer unklaren Läsion (D). A) Koronare STIR-Sequenz, Schichtdicke 4 mm und ausgeprägter Knochenaufreibung, Knochendestruktion sowie extraossärem Weichteilanteil an der linken Radiusdiaphyse. B+C) Koronare STIR-Sequenzen der BWS, Schichtdicke jeweils 4 mm mit pathologischen Knochenveränderungen in BWK 5 links (B) und in BWK 12 (C). D) Koronare STIR-Sequenz, Schichtdicke 4 mm und unklarer Signalanhebung ohne Kortikalisdestruktion oder Periostreaktion in der Tibiadiaphyse rechts. E) Transversale STIR-Sequenz, Schichtdicke 4 mm und pathologischer Knochenläsion im Os zygomaticum rechts mit Knochenaufreibung, Signalanhebung und hyperintenser Umgebungsreaktion um den Knochen. Auf Grund der vorliegenden Multifokalität der pathologischen Knochenläsionen wäre die unklare Läsion in diesem Patienten ohne therapeutische Konsequenz verblieben.

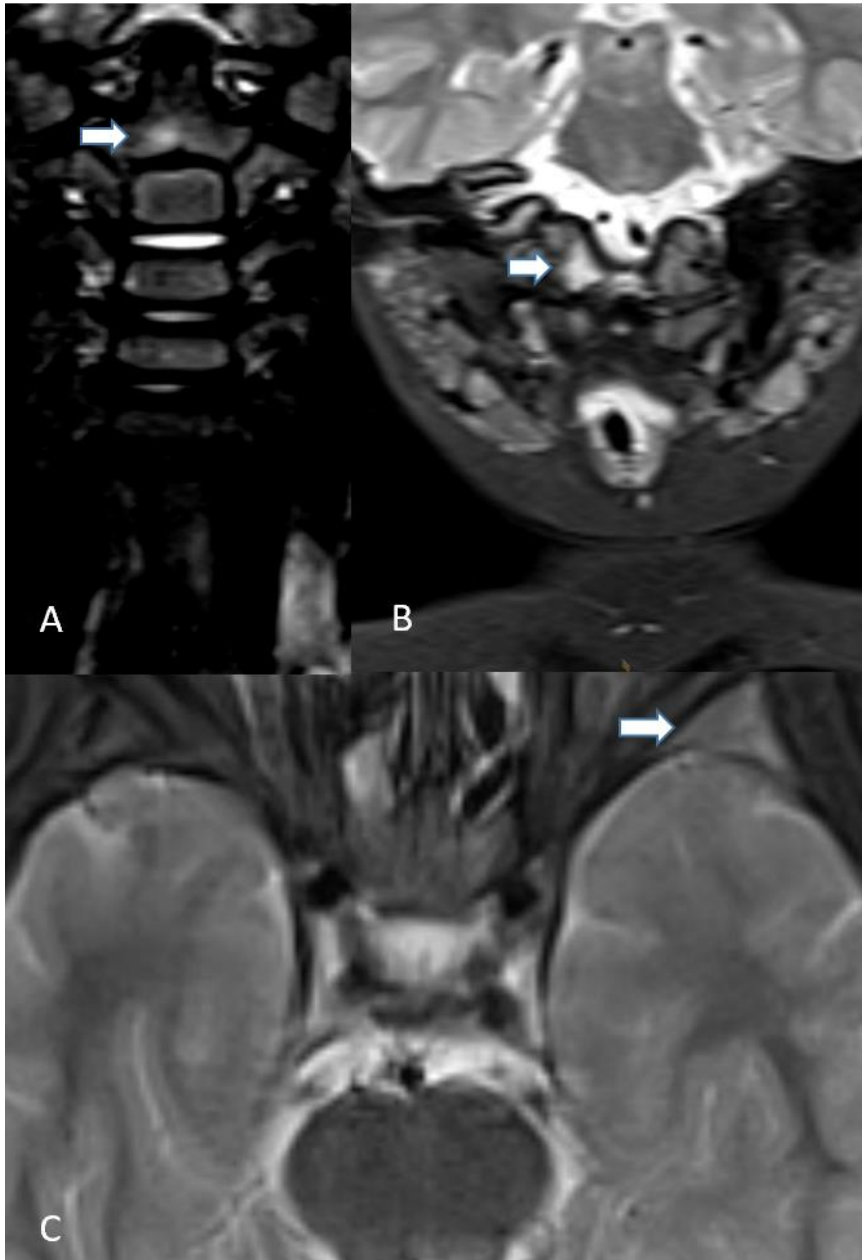


Abbildung 9: Bildbeispiele von zufällig detektierten „special site“ Läsionen in der 1. Ganzkörper-MRT in zwei unterschiedlichen Patienten:
 A und C: 3,2-jähriger Junge mit koronarer STIR-Sequenz, Schichtdicke je 3 mm und kleiner punktförmiger, wahrscheinlich pathologischer Signalanhebung in der Densbasis rechts ohne Periostreaktion, Knochendestruktion oder begleitende Weichteilkomponente (Pfeil in A), zu klein um bioptisch gesichert zu werden und auf Grund der Lokalisation auch nicht für eine Biopsie geeignet. B) Knapp 2,5-jähriges Mädchen, koronare STIR-Sequenz, Schichtdicke 3 mm mit flächiger Signalanhebung in der Okzipitalkondyle rechts (Pfeil), welche als pathologisch klassifiziert wurde.
 C) Identischer Patient wie in A mit transversaler STIR-Sequenz, Schichtdicke 4 mm und pathologischer Knochenläsion im linken Os zygomaticum mit flächiger Signalanhebung, geringer Knochenaufreibung aber ohne Weichteilreaktion (Pfeil in C).

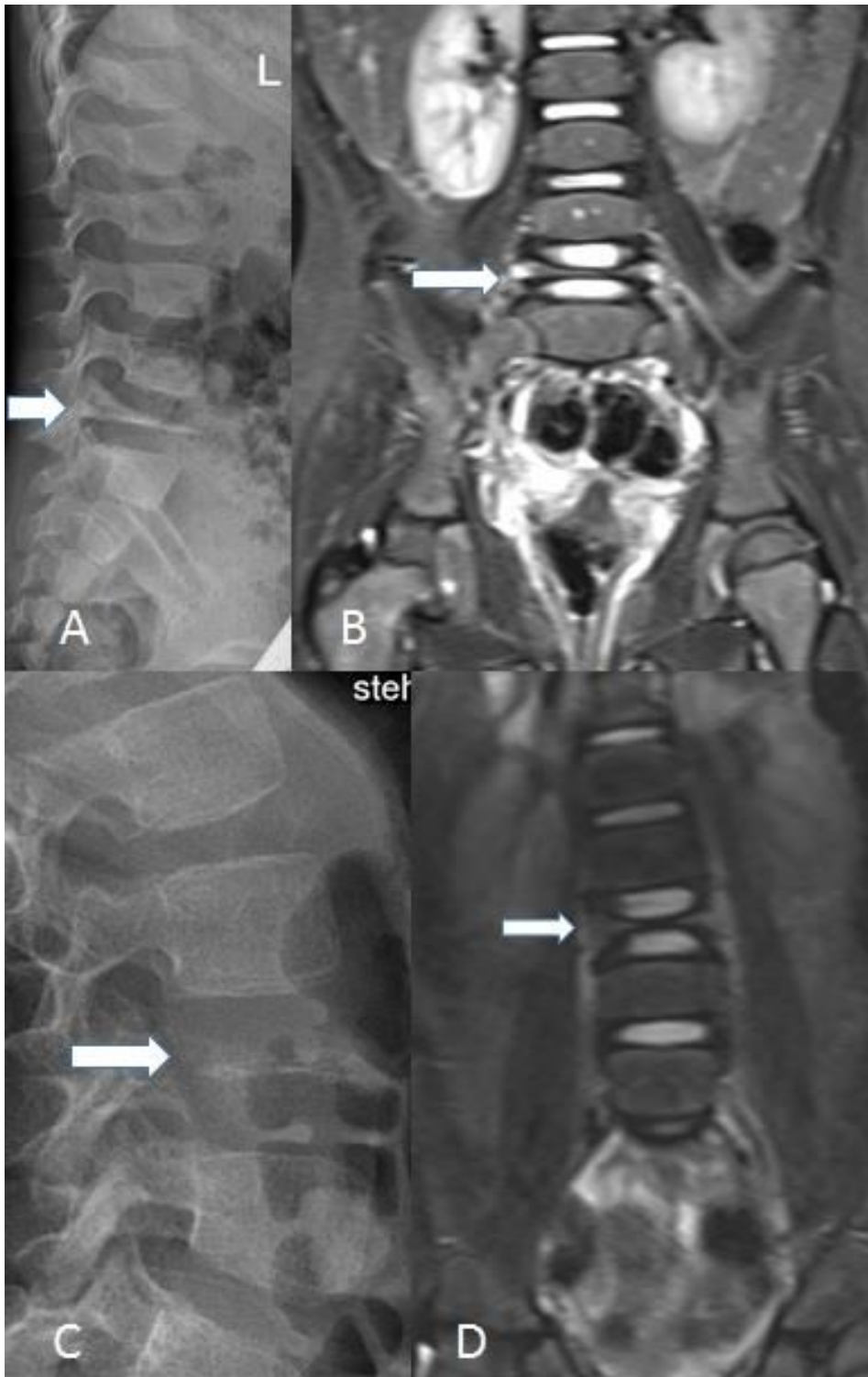


Abbildung 10: A und B): 3-jähriges Mädchen mit lateraler Röntgenaufnahme der LWS (A) und korrespondierend koronarer STIR-Sequenz der LWS in 4 mm Schichtdicke (B) mit Nachweis eines kompletten Wirbelkollapses von LWK 5 im Sinne einer Vertebra plana. C und D) 7,3-jähriges Mädchen mit lateraler Röntgenaufnahme der LWS (C) und korrespondierend koronarer STIR-Sequenz der LWS in 4 mm Schichtdicke (D) mit Nachweis eines kompletten Wirbelkollapses von LWK 3 im Sinne einer Vertebra plana.

Lokalisation unklare Läsionen	Anzahl
BWS	2
Os sacrum	1
Os ischii	1
Os ilium	1
Femurmetaphyse	2
Tibiadiaphyse	3
Vordere Kommissur (Neurokranium)	1

Tabelle 4: Verteilungsmuster der unklaren Läsionen, die keiner Kategorie zuzuordnen waren.



Abbildung 11: Knapp 16-jähriges Mädchen mit zwei synchronen symptomatischen Kalottenläsionen. In der GK-MRT Detektion einer singulären unklaren Läsion in der rechten Tibiadiaphyse, jeweils pfeilmarkiert: A) Koronare STIR-Sequenz (4mm) und Ausschnittsvergrößerung derselben Signalanhebung (B): Knapp 1,5 - 2 cm große, STIR-hyperintense, unklare Signalanhebung in der Tibiadiaphyse rechts ohne Knochendeformierung, kein expansiver Charakter und fehlender Umgebungsreaktion der angrenzenden Weichteile. Bei Vorliegen von 2 Kalottenläsionen waren die Kriterien einer multifokal-unisystemischen LCH bereits erfüllt, sodass diese weitere unklare Läsion ohne Konsequenz gewesen wäre.



Abbildung 12: 9,5-jähriger Junge mit unklarer Signalanhebung in der vorderen Kommissur links bei geringen Bewegungsartefakten (Doppelkonturen bifrontal). Dieser Patient wies neben einer eindeutig pathologischen Läsion diese unklare Signalanhebung auf. Transversale FLAIR-Sequenz (4 mm) mit unklarer flauer, rundlicher Signalanhebung in der vorderen Kommissur links (Pfeilmarkierung). Auf Grund der Lage wurde die Signalanhebung nicht biopsiert, keine Änderung im Verlauf.

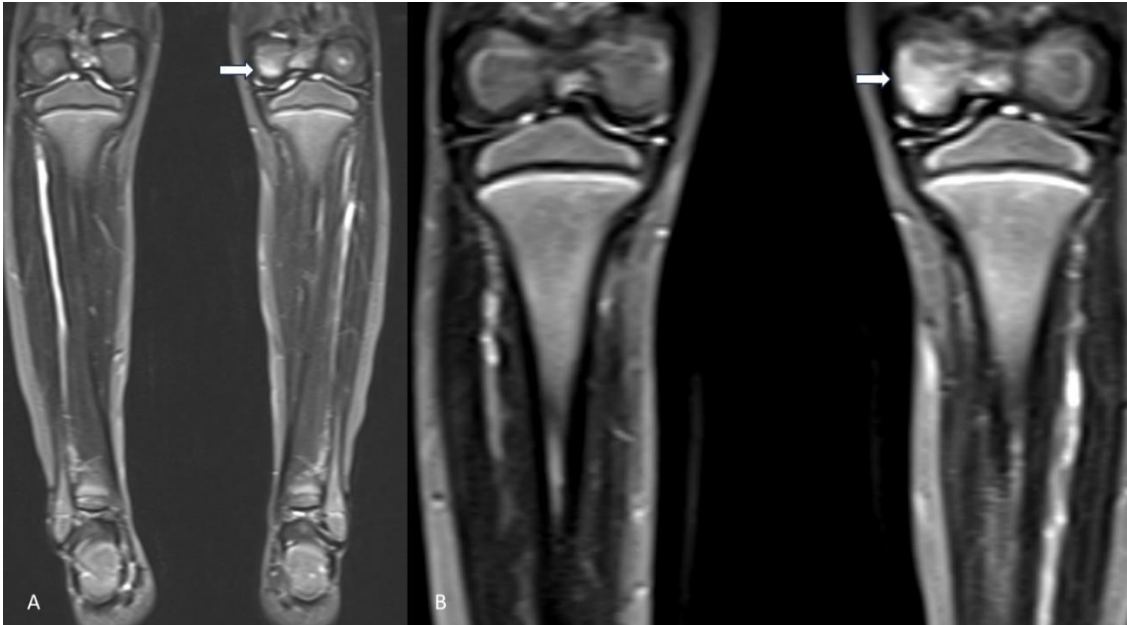


Abbildung 13: Knapp 5,5-jähriges Mädchen mit singulärer symptomatischer pathologischer Läsion in der linken Femurdiaphyse mit Periostverdickung (nicht gezeigt). In der 1. GK-MRT Detektion einer unklaren Signalanhebung in der distalen Femurepiphyse links (jeweils pfeilmarkiert).

A) Koronare STIR-Sequenz 4 mm mit unscharf begrenzter Signalanhebung in der distalen medialen Femurepiphyse links. Die Kriterien einer pathologischen Läsion sind nicht erfüllt.

B) Ausschnittsvergrößerung derselben Signalsteigerung etwa 1-2 Schichten weiter anterior oder posterior mit deutlich vermehrt abgrenzbarer Signalsteigerung im Vergleich zu A).

Lokalisation der physiol. Signalveränderungen	Anzahl
Femurmetaphyse	2
Femurdiaphyse	2
Tibiaepiphyse	3
Tibiametaphyse	4
Tibia metadiaphysär	1
Tibiadiaphyse	3
Füße	6

Tabelle 5: Verteilungsmuster der physiologischen Signalveränderungen

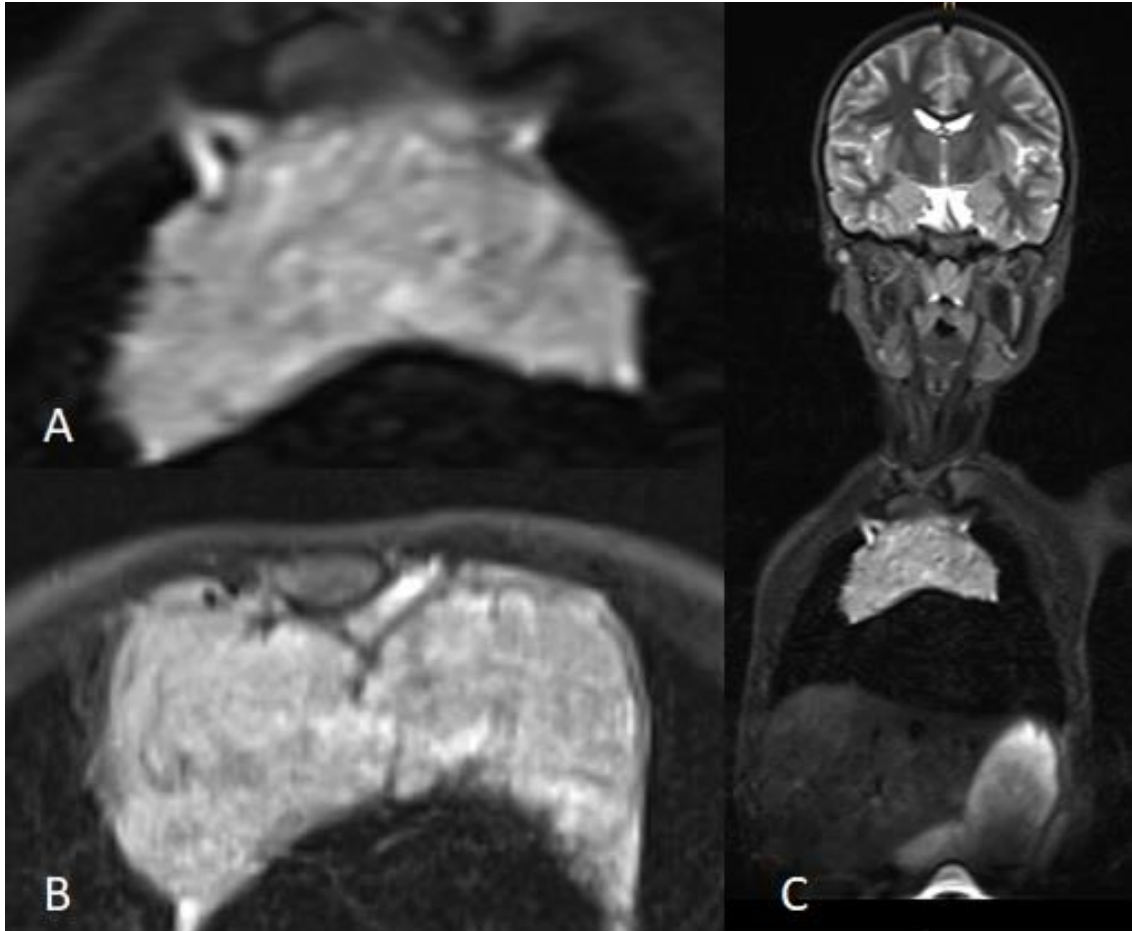


Abbildung 14: Koronare (A+C) sowie transversale (B) STIR-Sequenzen mit jeweils 4 mm Schichtdicke bei einer 8-jährigen Patientin mit deutlich vergrößertem, knotig-inhomogenem Thymus. Die symptomatische Läsion der Patientin war in LWK 2 lokalisiert. Sowohl in der koronaren STIR-Sequenz (Ausschnitt in A) als auch in der transversalen STIR (Ausschnitt in B) sehr prominenter Thymus, sodass der Verdacht auf Thymusbeteiligung geäußert wurde, welche bioptisch bestätigt werden konnte. C) Koronares STIR-Übersichtsbild, 4 mm Schichtdicke zur besseren Visualisierung der Thymusgröße in Relation zum Thorax.

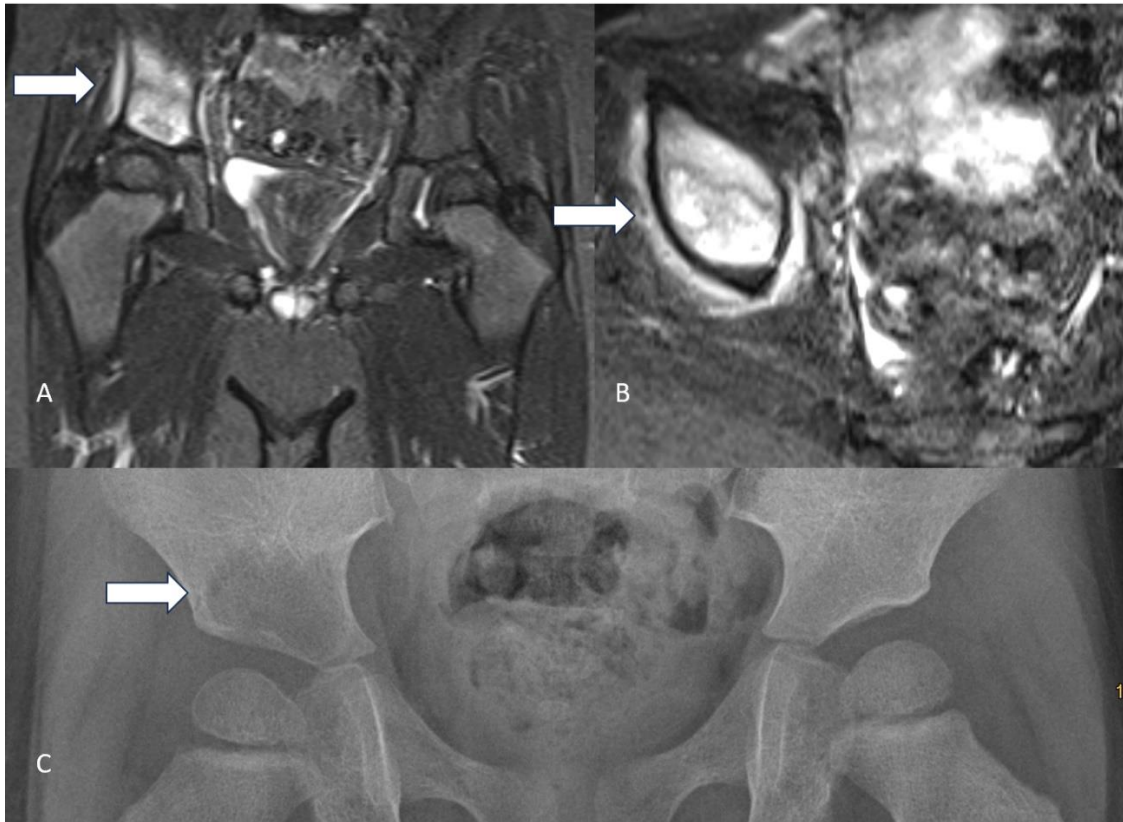


Abbildung 15: Vergleich der Sichtbarkeit einer in der 1. GK-MRT detektierten, eindeutig pathologischen Läsion im Os ilium rechts bei einem knapp 2,5-jährigen Jungen sowie im ergänzenden Röntgenbild (C).
 A) Koronare (A, 3mm) sowie transversale (B, 4mm) STIR-Sequenz mit Nachweis einer eindeutig pathologischen Knochenläsion im Os ilium rechts. Deutliche Knochendeformierung, zentral abgrenzbare, STIR-hypointense Signalbänder sowie Umgebungsreaktion der angrenzenden Weichteile.
 C) Ergänzende Beckenübersicht a.p. Aufnahme mit Nachweis einer ausgedehnten Osteolyse sowie Periostreaktion im Os ilium rechts entsprechend einem Grad 2 nach Lodwick.

3.1.5 Ergebnisse der Zweitbegutachtung und Gutachterübereinstimmung

Den Gutachtern 3 und 4 wurden insgesamt 15 Befunde vorgelegt.

Dabei handelte es sich um 11 von den Gutachtern 1 und 2 als unklar eingestuften Signalanhebungen sowie zur Qualitätsprüfung um zusätzlich 4 physiologische Befunde. Letzteres war den Gutachtern 3 und 4 jedoch nicht bewusst. Beide haben diese 4 zusätzlichen Signalanhebungen korrekt als physiologisch eingeordnet. Von den 11 verbliebenen tatsächlich als unklar eingestuften Signalanhebungen hat Gutachter 3 (MN) 4 von 11 (36%) als wahrscheinlich pathologisch und 7 von 11 als unklar bewertet (64%).

Gutachter 4 (AvW) hat 2 der 11 unklaren Signalanhebungen als physiologisch eingeordnet (18%), 4 von 11 als wahrscheinlich pathologisch (36%) und 5 von 11 als unklar (45%). Zwischen Gutachter 3 und 4 lag insgesamt eine mittelmäßige Übereinstimmung vor. Konsens gab es bei insgesamt 7 Signalanhebungen, davon wurden 4 übereinstimmend als unklar eingeordnet (36%) und 3 von 11 Läsionen als wahrscheinlich pathologisch (27%). Bei 4 von 11 (36%) lag keine Übereinstimmung vor.

3.1.6 Therapeutische Konsequenz der Stratifizierung

Die GK-MRT hätte gegenüber der Standarddiagnostik bei 9 von 30 Patienten (30%) zu einer Therapieänderung geführt:

Auf Grund neu detektierter, eindeutig oder wahrscheinlich pathologischer Knochenläsionen wäre bei 8 von 30 (27%) Patienten nach der 1. GK MRT ein Upgrade von uni- auf multifokale Erkrankung erfolgt.

Bei einer weiteren Patientin konnte eine Thymusbeteiligung histologisch bestätigt werden, sodass bei dieser Patientin ein Upgrade von uni- auf multisystemisch erfolgte. Einer der 9 Patienten mit histologisch gesichertem LCH-Befall von Lymphknoten wurde durch die 1. GK von unifokal-unisystemisch auf multifokal-multisystemisch hochgestuft.

5 der 6 wahrscheinlich pathologischen Läsionen fanden sich in einem 3,2-jährigem Jungen. Dieser Patient besaß mit 26 knöchernen Signalveränderungen die meisten Befunde. Auf Grund multifokaler eindeutig path. Läsionen verblieben die wahrscheinlich pathologischen ohne Konsequenz. Auch bei einem zweiten Patienten lagen multifokale, eindeutig pathologische Knochenläsionen vor, sodass die wahrscheinlich pathologische auch hier keinen Therapieeinfluss gehabt hätte.

Die 11 unklaren Läsionen verteilten sich in unserer Kohorte auf 5 Patienten. Bei 3 der 5 Patienten lagen gleichzeitig weitere, eindeutig pathologische Läsionen vor, sodass die zusätzliche unklare Läsion ohne Therapieeinfluss verblieb.

Die unklaren Läsionen bei den 2 verbliebenen Patienten wurden im Rahmen der Stratifizierung nicht bewertet und verblieben ohne Konsequenz.

Dabei handelte es sich um einen 9,5-jährigen Jungen mit unklarer Signalanhebung im Neurokranium (Abb. 12). Der zweite Patient war ein 5,5-jähriges Mädchen mit singulär symptomatischer Knochenläsion in der Femurdiaphyse links sowie ausschließlich unklarer Signalanhebung in der distalen Femurepiphyse links medial (Abb. 13).

Die physiologischen Signalveränderungen (n=21) in 8 Patienten waren allesamt ohne Therapieeinfluss, da sich die Verteilung und Morphologie mit den bisher publizierten Arbeiten zu solchen Veränderungen ohne Zweifel deckten.

3.2 Röntgen

3.2.1 Ergebnisse der Röntgenmorphologie und Einteilung der Knochenläsionen gemäß Lodwick-Klassifikation sowie der Periostreaktionen nach Erlemann

Insgesamt lagen 23 Röntgenbilder zu insgesamt 27 Knochenläsionen von 20 Patienten vor (Tab. 6). Bei 19 der 23 Röntgenbilder handelte es sich um Röntgenbilder der symptomatischen Knochenläsion. Die verbliebenen 4 Röntgenbilder wurden zu einer in der MRT detektierten wahrscheinlich oder eindeutig pathologischen Läsion ergänzt. Im Median betrug der zeitliche Abstand zwischen Röntgenbild und der GK-MRT Untersuchung 18,5 Tage. 18 der 23 Röntgenbilder wurden zeitlich vor der prätherapeutischen GK-MRT angefertigt und 5 danach.

Bei der Auswertung und Einteilung gemäß Lodwick-Klassifikation gab es zwischen Gutachter 1 und 2 vollkommenen Konsens, weshalb keine Zweitbeurteilung durch die beiden anderen Gutachter notwendig war. Bei einem Patienten existierten 4 Röntgenbilder, während die übrigen Patienten alle nur einmal geröntgt worden waren. 4 der 19 Röntgenbilder symptomatischer Knochenläsionen zeigten keinerlei Auffälligkeiten (21%). Der zeitliche Abstand dieser 4 röntgenologisch unauffälligen Röntgenbilder zur GK-MRT betrug dabei im Median 14,5 Tage (größter Zeitabstand 43 Tage zwischen Röntgenaufnahme und anschließender GK-MRT).

Darüber hinaus waren 3 von 4 Röntgenbildern unauffällig, welche zusätzlich zu einer in der MRT detektierten pathologischen oder wahrscheinlich pathologischen Knochenläsion angefertigt wurden (75%). Insgesamt waren somit 11 eindeutig bzw. wahrscheinlich pathologische Läsionen in 7 Röntgenbildern röntgenmorphologisch unauffällig und ohne Nachweis ossärer Veränderungen wie Osteolysen oder Mehrsklerosierungen. Damit waren 40,7% der geröntgten Läsionen okkult und damit das jeweilige Röntgenbild falsch negativ (11 von 27 Knochenläsionen). In den übrigen 16 der 23 Röntgenbilder

zeigten sich Veränderungen aller Lodwick Graduierungen I-III (Abb. 16-17 sowie Tab. 6).

Mit einem Anteil von 10 der 16 Knochenläsionen (62,5%) überwogen die Lodwick Grad II und III über Grad I Läsionen (Grad I Läsionen n= 6). 5 der 23 Röntgenaufnahmen (21,7%) wurden von der Schädelregion angefertigt. Das dominierende Läsionsmuster waren 4 Läsionen Grad IB sowie eine Grad II nach Lodwick. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass in der Schädelkalotte überwiegend niedriggradige Lodwick Grade detektiert wurden, während die Knochenläsionen im peripheren Skelett überwiegend hohe Lodwick Grade aufwiesen (Grad II-III).

Es fanden sich insgesamt 6 Periostreaktionen, welche entsprechend der Einteilung nach Erlemann (1999, [30]) klassifiziert wurden (Tab. 7).

Insbesondere Läsionen Grad II und III nach Lodwick wiesen in unserer Studie begleitende Periostreaktionen auf. Es fanden sich zwei solide, eine lamelläre, eine unterbrochene sowie eine kontinuierliche Periostreaktion (Abb. 16). Bei einem Kleinkind mit einer Grad III Läsion fand sich begleitend ein „sunburst Phänomen“.

Lodwick Grad	IA	IB	II	III	röntgenmorphologisch okkult
Anzahl	1	5	7	3	11

Tabelle 6 Einteilung der Knochenläsionen anhand der Lodwick Klassifikation

Periostreaktionen modifiziert nach Erlemann	Solide Periost- reaktion	Lamelläre Periost- reaktion	Unterbrochene Periost- reaktion	Kontinuierliche Periostreaktion	Sunburst Phänomene
Anzahl	2	1	1	1	1

Tabelle 7 Einteilung der Periostreaktionen nach Erlemann [30]

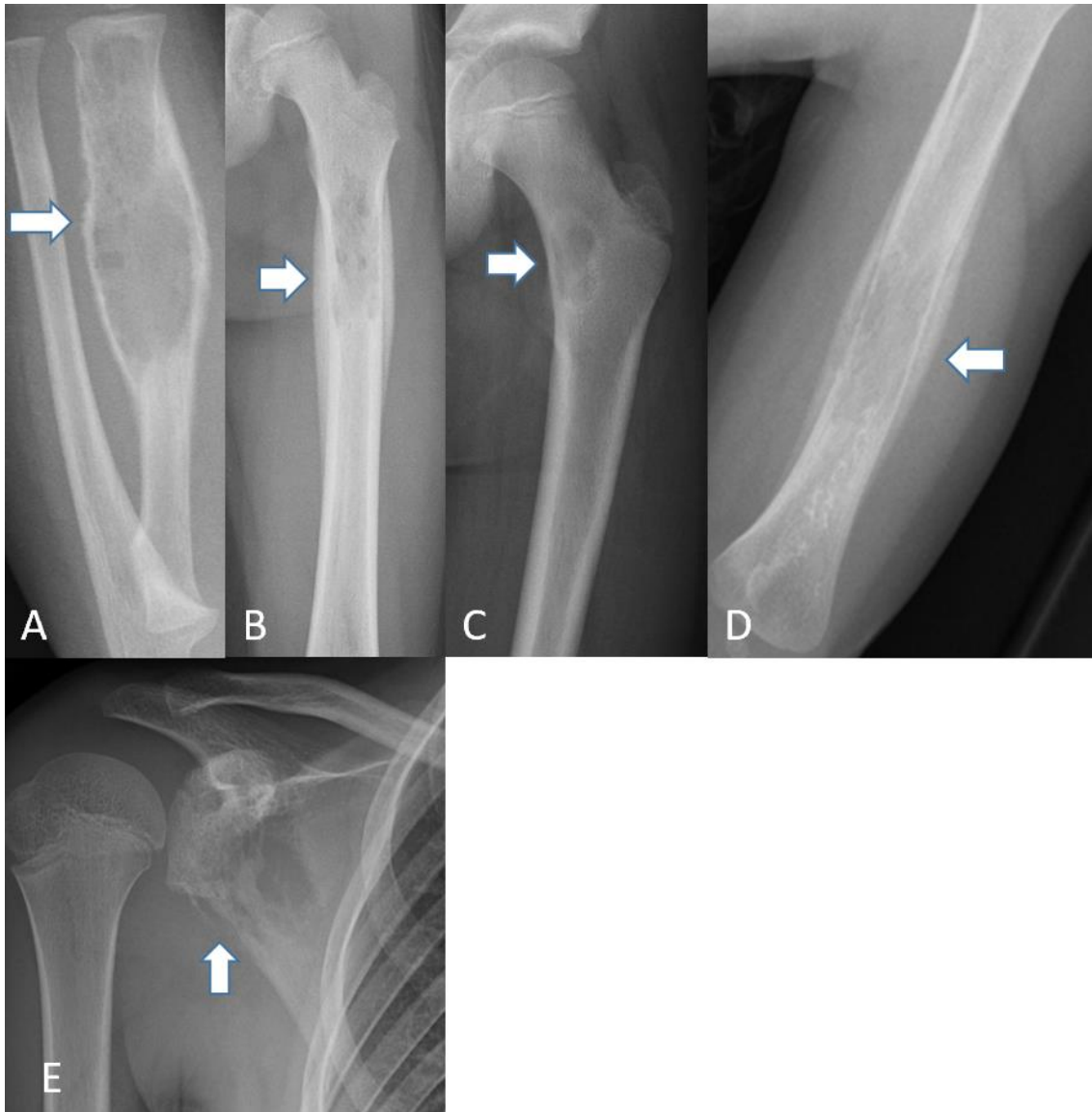


Abbildung 16: Typische Bildbeispiele zur Röntgenmorphologie von LCH-Herden unterschiedlicher Patienten.

A) Knapp 2-jähriger Junge, Röntgen Unterarm links a.p.: Auftreibung und mottenfraßartig-permeative Destruktionen des linken Radius mit begleitendem „sunburst Phänomen“ der Kortikalis entsprechend einem Lodwick Grad III.

B) 5,5-jähriges Mädchen, Röntgen Femur links a.p.: Permeatives Wachstumsmuster und solide Periostreaktion an der proximalen Femurdiaphyse (Lodwick Grad III).

C) 8-jähriger Junge, Röntgenaufnahme Femur links a.p.: Randsklerosierte Lodwick Grad I Läsion am Trochanter minor links.

D) Knapp 2 Jahre alter Junge, Röntgen Humerus links a.p.: Permeatives Wachstumsmuster sowie solide Periostreaktion (Lodwick Grad III).

E) Knapp 11,5 Jahre alter Junge, Röntgenaufnahme rechte Schulter a.p.: permeatives Wachstumsmuster in der rechten Scapula (Lodwick Grad III).

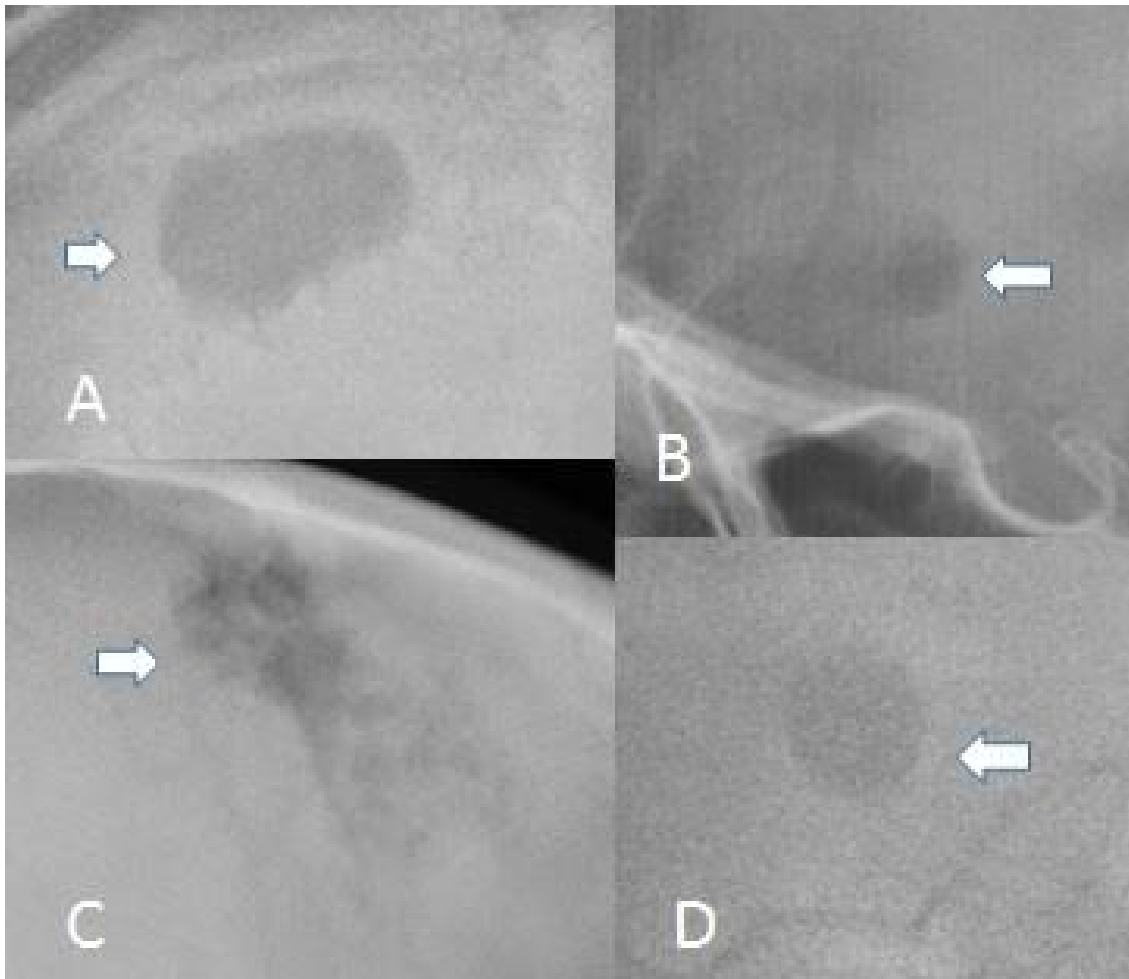


Abbildung 17: Beispiele von Kalottenläsionen unterschiedlicher Lodwick Stadien:

A) Knapp 8-jähriger Junge, Röntgen Schädel a.p.: Überwiegend scharfe, teils unregelmäßige begrenzte Läsion ohne Randsklerose entsprechend einem Grad IB nach Lodwick.

B) 9,5-jähriges Mädchen, Röntgen-Schädel lateral mit „ausgestanzter“ Kalottenläsion ohne umgebende Randsklerose.

C) Knapp 16-jähriges Mädchen, Röntgen-Schädel lateral mit permeativem Wachstumsmuster einer Kalottenläsion links frontoparietal.

D) 0,5-jähriges Mädchen, Röntgen-Schädel lateral mit „ausgestanzter“ Kalottenläsion ohne umgebende Randsklerose entsprechen einem Grad IB nach Lodwick.

3.2.2 Vergleich der Sichtbarkeit der Knochenläsionen im Röntgen vs. MRT

Bei den symptomatischen Knochenläsionen -welche der Grund für eine weitere Diagnostik waren- konnte bei 4 Patienten kein Korrelat im konventionellen Röntgenbild gefunden werden. Dabei handelte es sich unter anderem um eine symptomatische Knochenläsion in der Mandibula, welche auf Grund von Überlagerungen im Röntgenbild nicht nachgewiesen werden konnte. Ein weiteres Kind wies eine Verdickung der Bogenwurzel von LWK 4 auf, welche röntgenologisch okkult war. Ein anderer Patient mit MR-tomografisch multifokalen Knochenläsionen im Beckenskelett zeigte selbst in Kenntnis des MRT-Befundes nur am Acetabulum eine flauere Aufhellung. Die übrigen pathologischen und wahrscheinlich pathologischen Läsionen im Os ischii und Os sacrum blieben im Röntgenbild verborgen.

3.3 Ergebnisse von Compliance und Bewegungsartefakten

Von 30 Erstuntersuchungen erfolgten 10 Untersuchungen in Sedierung (30%), darunter der jüngste Patient 0,4 und der älteste 3,1 Jahre alt. Bei älteren Kindern über 3,1 Jahren konnte die Untersuchung ohne größere Schwierigkeiten im Beisein eines Elternteils im MRT-Raum während der Untersuchung sowie unterstützender Präsentation eines Videofilms durchgeführt werden (Abb. 17). Auch bei größeren Kindern und Jugendlichen hat sich das Abspielen einer DVD oder die Möglichkeit, Radio während der Untersuchung zu hören bewährt, sodass nur wenige Bewegungsartefakte resultierten und die Bildqualität von allen Gutachtern als diagnostisch ausreichend bewertet wurde. Letztlich musste in unserer Auswertung keine Untersuchung auf Grund von Bild- oder Bewegungsartefakten aus der Kohorte ausgeschlossen werden.

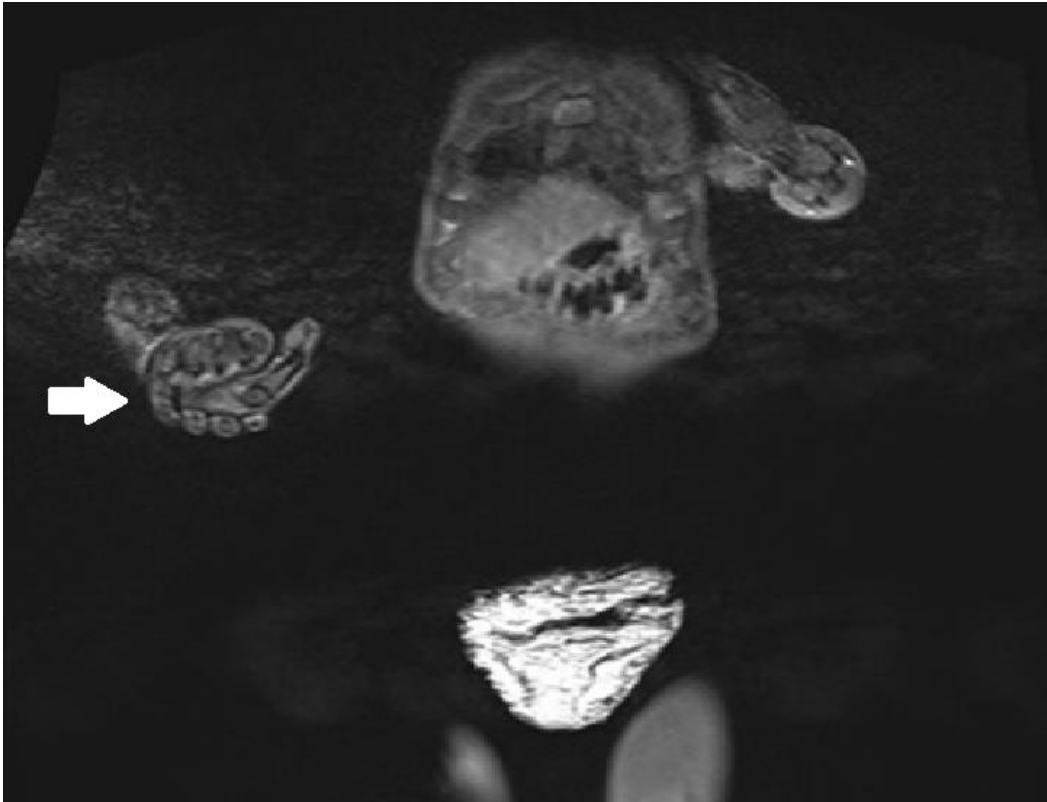


Abbildung 18: Beispiel einer Untersuchung ohne Sedierung bei einem Kleinkind. Links am Bildrand sieht man wie das Kind während der Untersuchung den Finger der Mutter hält (Pfeil).

4. Diskussion

Ergebnisse der Stratifizierung mittels GK-MRT

Die Gesamtzahl aller Befunde in unserer Kohorte von 30 Kindern und Jugendlichen mit histologisch gesicherter LCH betrug 104. Darunter befanden sich 72 symptomatische (n=30) und asymptomatische (n=42) Läsionen, die als pathologisch (n=66) oder wahrscheinlich pathologisch (n=6) klassifiziert wurden. Außerdem 11 unklare sowie 21 physiologische Signalveränderungen.

Unter den symptomatischen Läsionen waren Kalottenläsionen die mit Abstand häufigste Indikation für eine weitere Diagnostik mit 14 Kalottenläsionen in 12 Patienten. Am zweithäufigsten lagen symptomatische diaphysäre Läsionen vor (n=5), davon eine in der Radiusdiaphyse und je zwei in der Humerus- und Femurdiaphyse. Die dritthäufigsten symptomatischen Läsionen waren in der Lendenwirbelsäule (n=4) lokalisiert, davon drei als Vertebra plana (Abb. 10).

Im klinischen Alltag ist jedoch nicht die Statistik der einzelnen Läsionen von Bedeutung, sondern die Konsequenz für jeden individuellen Patienten. Eine klinische Konsequenz hat dabei die Detektion von Knochenläsionen in einer „special site“ Lokalisation (Viszerokranium und Schädelbasis), der Nachweis einer unisystemisch-multifokalen bzw. einer multisystemischen LCH, da diese alle eine Systemtherapie indizieren. Umgekehrt kann durch den fehlenden Nachweis weiterer Knochen- oder Organläsionen ein unifokal-unisystemisches Krankheitsstadium bestätigt werden.

In 13 der 30 GK-MRTs unserer Kohorte wurden keine zusätzlichen Knochen- oder Organläsionen nachgewiesen (43%). Dabei lag bei 12 dieser 13 Patienten eine unifokal-unisystemische und bei einer 0,5-jährigen Patientin eine multifokal-unisystemische LCH vor. Bei letzterer handelte es sich um ein knapp 0,5 Jahre altes Mädchen mit gleichzeitig zwei symptomatischen Kalottenläsionen. Bei 5 der 30 Patienten (16,7%) wurden ausschließlich physiologische Signalveränderungen detektiert. Somit entsprach bei 18 unserer

30 Patienten (60%) die Stratifizierung durch die GK-MRT den klinisch erhobenen Befunden.

In den verbliebenen 12/30 GK-MRT (40%) fanden sich 53 eindeutig (n=36) oder wahrscheinlich pathologische (n=6) sowie unklare Läsionen (n=11). Bei 9 der 12 Patienten konnten die zusätzlichen Befunde als eindeutig pathologisch bewertet werden, sodass die GK-MRT hier zu einem Upstaging in ein unisystemisch-multifokales Krankheitsgeschehen (SS-LCH, n=9, Abb. 7-8 führte.

Bei 2 der 9 Patienten (22%) lagen außerdem extraskeletale Läsionen vor, sodass diese als multifokal-multisystemisch (MS-LCH, 22%) stratifiziert wurden. Bei einer 16-jährigen Patientin lagen initial zwei symptomatische Kalottenläsionen vor. Im 1. GK-MRT wurde zusätzlich lediglich eine unklare Läsion in der rechten Tibiadiaphyse detektiert. Da bereits eine multifokale LCH feststand, verblieb diese unklare Läsion ohne Relevanz. An dieser Stelle war die (retrospektive) Stratifizierung durch die 1. prätherapeutische GK-MRT folglich bei 28 von 30 Patienten abgeschlossen (93%).

Wahrscheinlich pathologische Läsionen verblieben in unserer Studie ohne Auswirkungen. 5 der insgesamt 6 wahrscheinlich pathologischen Läsionen traten in einem Patienten und die verbliebene in einem anderen Patienten auf, da beide jedoch mehrere eindeutig path. Läsionen aufwiesen blieb die Stratifizierung durch wahrscheinlich path. Läsionen unbeeinflusst.

Diskussionsbedarf bestand somit nur bei 2 Patienten, die neben ihrer symptomatischen Läsion ausschließlich je eine zusätzliche unklare Läsion aufwiesen. Dabei handelte es sich um einen 9,5-jährigen Jungen mit unklarer Signalanhebung in der vorderen cerebralen Kommissur links (Abb. 12) und um ein 5,5-jähriges Mädchen mit unklarer Signalanhebung in der linken distalen Femurepiphyse medial (Abb. 13).

Konsequenzen der GK-MRT für den Patienten unter Berücksichtigung potenzieller Überdiagnostik bzw. Übertherapie durch unspezifische Signalanhebungen im MRT

Eine korrekte Stratifizierung der Patienten zur entsprechenden stadiengerechten Therapie ist sehr wichtig. Einerseits kann es durch die GK-MRT prinzipiell zu einer möglichen Überdiagnostik/Übertherapie kommen, gleichzeitig birgt eine Therapievorenthaltung jedoch auch Patientenrisiken. Insbesondere Läsionen im Achsen- und Beckenskelett, eine Vertebra plana oder Knochenläsionen in „special site“ Lokalisation (letztere mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung eines Diabetes insipidus oder einer neurodegenerativen Erkrankung) können die Patientenmorbidity orthopädisch oder endokrinologisch/neurologisch stark beeinflussen. Auch müssen bei der Stratifizierung extraskelettale Läsionen ausgeschlossen werden. Hierbei haben frühere Studien eine schlechtere Krankheitsprognose einer MS-LCH beschrieben. Somit ist die Überprüfung einer (Nicht-) Beteiligung der Hochrisiko-Organen (Leber, Milz, hämatopoetisches System) von entscheidender (therapeutischer) Konsequenz für den Patienten [5, 10, 48, 108].

In unserer Auswertung wurde die Stratifizierung der LCH erfreulicherweise nicht durch unspezifische knöcherne Signalanhebungen in der STIR-Sequenz beeinflusst. Wie im Kapitel 1.3.1 aufgeführt sind Kenntnisse über typische physiologische Signalveränderungen sowie die gängigen MRT-Charakteristika der physiologischen, altersabhängigen Fettmarkkonversion erforderlich, um benigne Signalveränderungen nicht falsch zu interpretieren. Unsere Patienten wiesen ausreichend eindeutige pathologische Knochenläsionen auf, um ein multifokales Krankheitsgeschehen zu beschreiben, sodass es zumindest in unserer Stichprobe zu keinem Einfluss solch unklarer Läsionen gekommen ist. Man kann zusammenfassen, dass es bei der Untersuchung mittels GK-MRT nicht darum geht alle Läsionen im Einzelnen zu detektieren. Es reicht der Nachweis von zwei eindeutig pathologischen, einer extraskelettalen Läsion oder

einer Läsion in „special site“ Lokalisation, um eine entsprechende stadiengerechte Therapie festzulegen. Die Tatsache, dass die Stratifizierung bei 93% unserer Patienten nach der Primärdiagnostik durch die 1. GK-MRT abgeschlossen war, zeigt dabei die hohe diagnostische Sicherheit der Modalität GK-MRT.

Lokalisation der Knochenläsionen

Unsere Ergebnisse bezüglich der Verteilung der detektierten Knochenläsionen stimmen mit Ergebnissen früherer Arbeiten überein [4, 38, 55, 59, 70, 108, 110]. Wir konnten 14 Läsionen innerhalb langer Röhrenknochen nachweisen, davon 8 diaphysäre, 3 metaphysäre, 2 epiphysäre und eine Läsion in metaepiphysärer Lage. Auch andere Publikation zeigen, dass ca. 25-35% der Knochenläsionen in den langen Röhrenknochen auftraten sowie eine Verteilung innerhalb der langen Röhrenknochen in absteigender Häufigkeit von diaphysär (58%), metaphysär (28%), metadiaphysär (12%), wohingegen epiphysäre Läsionen eine Ausnahme darstellen (2%) [101]. Flache Knochen wie die des Schädels oder des Beckenskeletts hatten in unserer Auswertung mit 27 von 104 Läsionen einen Anteil von knapp 26%.

Frühere Publikationen geben eine Beteiligung von bis zu 50% an [4, 19, 38, 55, 59, 70, 101, 108]. Weitere häufige Lokalisationen pathologischer Knochenläsionen waren in unserer Auswertung die Wirbelsäule mit Schwerpunkt in der BWS/LWS mit insgesamt 18 Läsionen (symptomatisch und asymptomatisch). Betrachtet man alle Wirbelsäulenläsionen unserer Stichprobe (also symptomatische und asymptomatische Signalanhebungen, n=20) decken sich unsere Ergebnisse mit denen früheren Publikationen im Hinblick auf das numerische Verteilungsmuster innerhalb der Wirbelsäule (n-thorakal= 10, n-lumbal = 8, n-zervikal = 2). In der Literatur ist eine Häufigkeitsverteilung von LCH-Läsionen innerhalb der Wirbelsäule in absteigender Reihenfolge von thorakal, lumbal und zuletzt zervikal beschrieben [4, 59, 101]. Eine Vertebra plana gilt dabei als pathognomonisch für eine LCH [59, 101]. In unserer Auswertung entsprachen lediglich 4 von 20 Wirbelsäulenläsionen einer

Vertebra plana (20%). Diese war in 4 von 30 Patienten nachweisbar, davon bei einem der vier Patienten als asymptomatische Läsion (25%). Auf Grund potenzieller orthopädischer Probleme, die aus einer Vertebra plana resultieren können wie z.B. eine Skoliose, ist die Detektion und entsprechende Therapie dieser Veränderung wichtig.

GK-MRT auf der Basis von STIR-Sequenzen

Die Ganzkörper-MRT mittels STIR-Sequenzen wird heute bereits erfolgreich bei vielen pädiatrischen Systemerkrankungen eingesetzt, insbesondere bei benignen Erkrankungen wie der CRMO, Fiebersyndromen, avaskulären Knochennekrosen, vaskulären Malformationen, Myopathien aber auch bei semimalignen oder malignen Erkrankungen, darunter auch der Langerhanszell-Histiozytose [14, 15, 20, 22, 33, 39, 90, 91, 105, 109].

An dieser Stelle sind insbesondere die 2020 publizierte Empfehlungen der onkologischen Taskforce der europäischen Gesellschaft für pädiatrische Radiologie (ESPR) zu möglichen Indikationen der GK-STIR-MRT zu nennen [92]. Die Sensitivität der GK-MRT bei der Detektion von Knochenläsionen unter Verwendung von STIR-Sequenzen wurde in der Vergangenheit in mehreren Publikationen und Literaturreviews nachgewiesen [18, 20, 22, 32, 38, 48, 57, 61, 68, 69, 93, 99, 100]. Ein Vorteil der STIR-Sequenz ist außerdem, dass sie bei allen Magnetfeldstärken eine zuverlässige, homogene Fettsuppression ergibt [107]. Aus diesem Grund hat sich die STIR-Sequenz auch in unserer Auswertung als solide und verlässliche Sequenz bei der Detektion LCH-typischer Läsionen erwiesen. Das umfasst sowohl skelettale als auch extraskelettale LCH-Manifestationen.

Eine routinemäßige Kontrastmittelgabe zur besseren Abgrenzbarkeit der eindeutig oder wahrscheinlich pathologischen Knochenläsionen erschien uns nicht erforderlich, da pathologische Knochenläsionen gemäß der Arbeit von Kellenberger et al. (2004) wasser-, das heißt protonenreich sind und dadurch gut sichtbar hyperintens in der STIR-Sequenz abgrenzbar waren [57].

Erschwerend kommt hinzu, dass auch physiologische Veränderungen oder rotes Knochenmark Kontrastmittel anreichern können und ein diagnostischer Mehrgewinn somit fraglich erscheint. Ein weiterer wichtiger Punkt sind die ungeklärten Langzeitfolgen der Gadoliniumablagerung im Körper (v.a. Gehirn und Knochen) [17, 46, 63]. Eine Kontrastmittelgabe erfolgte daher nur bei spezieller Indikation wie z.B. bei einem Befall des Mastoidzellsystems oder konkret zur Evaluation der Neurohypophyse.

Unser Standardprotokoll beinhaltete neben koronaren und sagittalen STIR-Sequenzen auch eine axiale STIR-Sequenz des Neurokraniums zur besseren Evaluation der Schädelkalotte. Ergänzt wurde das Protokoll standardmäßig um eine sagittale T1w 3D GRE zur Evaluation auf das Vorhandensein des physiologisch hyperintensiven Signals der Neurohypophyse. Aufgrund des höheren Zell- und Wassergehalts im Knochenmark von Kindern im Vergleich zu Erwachsenen verzichteten wir auf die Akquisition von zusätzlichen T1w Sequenzen (siehe Kapitel 1.3.1). Hierdurch würde sich darüber hinaus die Untersuchungszeit verlängern ohne diagnostischen Vorteil. Eine mögliche geringe Verlängerung der Untersuchungszeit kann hingegen aus unvorhersehbaren Befunden resultieren. Standardmäßig wurde auch eine transversale FLAIR-Sequenz zur Evaluation des Neurokraniums akquiriert.

Es sei auch erwähnt, dass es Knochenläsionen geben kann, die sich in der STIR-Sequenz hypointens verhalten und dadurch schlechter zu detektieren sind und leicht übersehen werden können [87]. Azouz et al. (2005) haben in ihrer Stichprobe T2w-hypointense LCH-Läsionen z.B. als re-ossifizierte Läsionen im Rahmen der Ausheilung bewertet [4]. Solche Läsionen sind einerseits selten und andererseits haben wir diesen nicht viel Beachtung geschenkt, da wir die Ansicht von Azouz et al. (2005) bezüglich ausgeheilter LCH-Läsionen teilen, weshalb diese nicht in die Auswertung eingeflossen sind. Durch eine begrenzte Auswahl der Untersuchungssequenzen sowie der strengen Indikationsstellung für eine Kontrastmittelgabe konnten relativ kurze Untersuchungszeiten ermöglicht werden. Je nach Patientengröße (und zusätzlich erforderlichen

Sequenzen wie der STIR-Sequenz transversal bei Befund über Schulter- oder Beckenskelett) konnten Untersuchungszeiten zwischen 50 Minuten bis 1,5 Stunden erreicht werden.

Sensitivität der GK-STIR-MRT gegenüber anderen Modalitäten

Vergleich der GK-MRT mit dem Goldstandard Skelett-Röntgen-Status

Die größten Vorteile der GK-MRT gegenüber dem Skelett-Röntgen-Status liegen in der Möglichkeit, in einer Sitzung sowohl die lokale als auch die systemische Ausbreitung skelettal und extrasklettal zu evaluieren [14, 15, 39, 90, 91, 105]. Darüber hinaus können Körperregionen mit häufigen Überlagerungsproblemen in der Projektionsradiographie wie das Schulter- und Beckenskelett, aber auch die Schädelbasis/Viszerokranium und die Wirbelsäule durch dieses nicht ionisierende Schnittbildverfahren überlagerungsfrei dargestellt werden. Ein weiterer großer Nachteil der Projektionsradiographie ist, dass erst ca. 50% der Knochenstruktur zerstört sein müssen, bevor eine lytische Läsion im Röntgenbild erkennbar wird [59, 69, 84]. In unserer Studie lagen 23 Röntgenbilder von 27 Knochenläsionen in 20 Patienten vor. Bei 19 der 23 Röntgenbilder handelte es sich um symptomatische Knochenläsionen. Die verbliebenen 4 wurden ergänzend zu einer im MRT detektierten eindeutigen oder wahrscheinlich path. Läsion angefertigt. Die Tatsache, dass 11 eindeutig bzw. wahrscheinlich pathologische Läsionen in 7 Röntgenbildern okkult (insgesamt 40,7% der Knochenläsionen okkult: 11 von 27) und gleichzeitig 30,4% der angefertigten Röntgenbilder falsch negativ waren unterstreicht die geringe Sensitivität der Projektionsradiographie. Auch die 14 eindeutig oder wahrscheinlich pathologischen Läsionen in der Wirbelsäule in 3 Patienten wären konventionell-radiographisch i.d.R. auf Grund von Überlagerungen schlecht zu detektieren gewesen. Man könnte spekulieren, dass 15 der 19 symptomatischen Knochenläsionen in den Röntgenbildern nur positiv waren, weil es sich hier nicht um dezente, sondern um ausgedehnte Knochenläsionen entsprechend einem Grad II-III nach Lodwick handelte (mit Ausnahme einer

Grad I Läsion im Trochanter minor). In unserer Kohorte kam es konkret zu Überlagerungseffekten bei einer Läsion in der Mandibula, in der Bogenwurzel von LWK 4 sowie multifokal im Beckenskelett. Die Veränderungen bei letzterem Patienten waren mit Ausnahme einer Läsion selbst in Kenntnis der MRT-Befunde nicht allesamt abgrenzbar. Unsere Ergebnisse zum Vorteil der MRT auf Basis von STIR-Sequenzen bei der Detektion von zusätzlichen Wirbelsäulenläsionen spiegeln sich auch in früheren Publikationen mit kleineren Patientenkohorten wider [38, 100]. Während Steinborn et al. (2008) bei 2 von 6 Patienten mit histologisch gesicherter LCH die Detektion weiterer Wirbelsäulenläsionen gelang [100], konnten Goo et al. (2006) neue Knochenläsionen im Vergleich zur Projektionsradiographie in 3 von 8 Patienten nachweisen [38]. Kim et al. (2019) kamen in einer retrospektiven Auswertung von 46 Patienten mit der Erstdiagnose einer LCH zu dem Ergebnis, dass die Detektionsrate und Genauigkeit bei der Risikostratifizierung von Läsionen in der GK-MRT der Skelettszintigraphie dem Skelettröntgen überlegen waren (Sensitivitäten MRT 99%, Skelettszintigraphie 56,6%, Skelettröntgen 34,4%) [61]. Die Gruppe konnte zeigen, dass die GK-MRT lediglich 1/81 Knochenläsionen nicht detektiert hat, während der Skelett-Röntgen-Status 30/81 nicht nachgewiesen hat. Auch kam es durch die GK-MRT nicht zu vermehrt falsch-positiven Befunden im Vergleich zu den beiden anderen Ganzkörpermodalitäten [61].

In unserer Kohorte hätte die GK-MRT im Vergleich zu den klinischen und lokalen röntgenologischen Befunden bei 9 von 30 Patienten zu einer Änderung der Stratifizierung und damit zu einer Therapieänderung geführt. An dieser Stelle muss jedoch angemerkt werden, dass in unserem Institut einerseits aus strahlenhygienischen Gründen, andererseits auf Grund der geringen Sensitivität kein routinemäßiger Skelett-Röntgen-Status bei der LCH-Diagnostik mehr durchgeführt wird. Bei 4 der 9 Patienten konnten sowohl multifokale pathologische Knochenläsionen als auch 5 asymptomatische „special site“ Läsionen der Schädelbasis detektiert werden, die bei einem Röntgenskelettstatus sehr wahrscheinlich der Diagnostik entgangen wären.

Unsere Ergebnisse unterstreichen die hohe diagnostische Sicherheit der MRT, welche die Skelettradiographie laut Literatur nicht besitzt. Es fällt auf, dass es innerhalb der AWMF-Leitlinie eine Diskrepanz bzgl. der Sinnhaftigkeit der Projektionsradiographie zu geben scheint.

Ein großes Problem ist dabei die Tatsache, dass die Ausheilung von Knochenläsionen erst mit einer Verzögerung von etwa 3-4 Monaten erkennbar ist, weshalb projektionsradiographische Verlaufskontrollen der betroffenen Körperregion nach 4-6 Wochen wie sie die AWMF-Leitlinie weiterhin empfiehlt nicht zielführend sind [3]. Gleichzeitig wird der Skelett-Röntgen-Status als aktueller Goldstandard bei der Ausbreitungsdiagnostik der LCH empfohlen [3]. Der enormen Bedeutung der 1. posttherapeutischen Kontrolle nach 6-wöchiger Induktionstherapie zur Evaluation des Therapieansprechens [5, 35, 36, 71, 108] stehen somit fehlende sichtbare Heilungszeichen im Röntgenbild gegenüber. Hier könnte die MRT neben der Primärdiagnostik einen wichtigen Beitrag zur Evaluation des Therapieansprechens nach 6 Wochen leisten. Auf die Vorteile der fehlenden ionisierenden Strahlung wird separat eingegangen (siehe unten).

Vergleich der GK-MRT mit dem FDG-PET-CT

Frühere Publikationen haben eine Überlegenheit der FDG-PET-CT gegenüber anderen Modalitäten bei der initialen Diagnostik und/oder im Re-Staging der LCH gezeigt [1, 18, 67, 110]. Die derzeit gültige AWMF-Leitlinie benennt das FDG-PET-CT als sensitivste Modalität bei der Detektion von LCH-Läsionen [3]. Dabei wird auf die Studie von Philipps et al. (2009) verwiesen, die bei der FDG-PET-CT eine Überlegenheit bei der Detektion neuer Läsionen, Vorteilen bei der Rezidivdiagnostik und bei der Evaluation des Therapieansprechens gegenüber anderen Modalitäten wie Skelett-Röntgen-Status, Knochenszintigraphie und MRT zeigen konnten [80]. Limitierend wird von der Arbeitsgruppe jedoch gesagt, dass die FDG-PET-CT insbesondere bei Läsionen im Bereich der Wirbelsäule der MRT deutlich unterlegen war [80]. In unserer Studie waren symptomatische Läsionen in der LWS die 3. häufigste Lokalisation von LCH-Läsionen, darunter 3 von 4 als Vertebra plana. Außerdem gelang uns die

Detektion einer asymptomatischen Vertebra plana. Wie die Ergebnisse von Phillips et al. (2009) zeigen, scheinen insbesondere gesinterte Wirbelkörper und eine Vertebra plana mittels FDG-PET-CT nur sehr schwer nachweisbar zu sein [80]. Als mögliche Gründe werden von den Autoren ein womöglich abgelaufenes Krankheitsstadium in diesem Fall angesehen, sodass es zu keiner Mehranreicherung bei diesen Wirbelkörpern mehr kommt. Letztlich wurden 4 von 6 Wirbelsäulenläsionen in teilweise oder vollständig gesinterten Wirbelkörpern in der Studie von Phillips et al. (2009) nicht detektiert [80]. Übertragen auf unsere Ergebnisse wären also insgesamt 4 Vertebrae planae nicht detektiert worden (davon 3 symptomatisch und 1 asymptomatisch). Die Arbeitsgruppe um Daldrup-Link et al. (2001) beschrieben eine erhöhte Sensitivität der FDG-PET-CT gegenüber der GK-STIR-MRT (90% vs. 82%), wobei die PET-CT gleichzeitig auch die meisten falsch-positiven Befunde aufwies [18]. Berücksichtigt man die hohe Strahlenbelastung einer FDG-PET-CT bleibt es fraglich, ob es bei unseren 2 Patienten mit je einer klar pathologischen und lediglich einer zusätzlich unklaren Läsion - teilweise mit nur sehr geringer Läsionsgröße- wirklich ein Mehrertrag an Information hinsichtlich der Stratifizierung im Gegenzug für die Strahlenexposition geliefert hätte.

Diesen beiden befürwortenden Studien zum FDG-PET-CT [18, 80] stehen die Ergebnisse von Müller et al. (2013) gegenüber [75]. Die Gruppe konnte zeigen, dass nur die GK-MRT im Vergleich zum FDG-PET-CT in der Lage war, 3 von 3 extraskelletalen Läsionen im Neurokranium zu detektieren [75]. Bezogen auf unseren Patienten mit der unklaren Signalanhebung in der vorderen Kommissur wird der Stellenwert der GK-MRT gezeigt, da diese Läsion höchstwahrscheinlich im FDG-PET-CT nicht sichtbar gewesen wäre, wenngleich die Läsion auf Grund der Lage zur weiteren Abklärung nicht biopsisch gesichert werden konnte. Auch scheint die MRI bei der Evaluation einer (Nicht-)Beteiligung der Hypophyse gegenüber der FDG-PET-CT Vorteile zu haben [1, 78]. Bei Albano et al. (2017) konnte eine Beteiligung des Hypophysenstiels auf Grund der physiologischen FDG-Anreicherung des angrenzenden Cerebrums nicht nachgewiesen werden [1]. Obert et al. (2015)

zeigten, dass die FDG-PET-CT bei 3 Patienten mit Hypophysenbeteiligung in der FDG-PET-CT keine vermehrte FDG-Anreicherung am Hypophysenstiel aufwies [77]. Hier weist die GK-MRT klare Vorteile gegenüber der FDG-PET-CT auf. Durch das fehlende T1w Signal der Neurohypophyse und im Falle einer Kontrastmittelgabe einer verstärkten KM-Anreicherung des (verdickten) Hypophysenstiels kann hingegen sehr einfach die Verdachtsdiagnose einer Hypophysenbeteiligung gestellt und dann klinisch/endokrinologisch korreliert werden [19]. Auch bei einer Lungenbeteiligung durch die LCH besitzt die FDG-PET-CT in einzelnen Studien eine geringe Sensitivität [1, 78]. Zusammenfassend kann also festgehalten werden, dass die FDG-PET-CT in diversen Organsystemen Einschränkungen bei der primären LCH-Diagnostik aufweist und in manchen dieser Körperregionen der MRT sogar unterlegen ist. Auf die möglichen Folgen der ionisierenden Strahlung durch die FDG-PET-CT wird weiter unten eingegangen.

Ein Vergleich mit der Skelettszintigraphie erscheint nicht mehr notwendig, da diese von der AWMF nicht mehr für die LCH-Diagnostik empfohlen wird [3].

GK-MRT und die Detektion extraskelettaler LCH-Läsionen

In unserer Auswertung gelang mittels GK-MRT die Detektion von 2 histologisch gesicherten extraskelettalen Läsionen im Thymus und in zervikalen Lymphknoten, welche beide asymptomatisch waren. Dabei stimmten die Bildcharakteristika unseres Patienten mit histologisch gesichertem Thymusbefall durch die LCH (vergrößerter und inhomogener Thymus) mit den publizierten Befunden von Schmidt S. et al. [94] überein. Die Autoren kommen in dieser Arbeit zu dem Ergebnis, dass eine Thymusbeteiligung häufiger vorliegt als diese wirklich erkannt wird [94]. Dies liegt wahrscheinlich darin begründet, dass eine Thymusbeteiligung im Skelett-Röntgen-Status nicht abgebildet wird. Die dritte detektierte extraskelettale Signalveränderung im Cerebrum konnte auf Grund der Lage nicht bioptisch verifiziert werden. Der hohe Stellenwert der GK-MRT bei der Detektion extraskelettaler Läsionen wurde bereits in mehreren

Arbeiten eindeutig nachgewiesen [38, 61, 75, 94]. Goo et al. (2006) gelang mittels GK-MRT die Detektion von 5 zusätzlichen extraskelletalen Läsionen (3x Lymphknoten, 2x Mediastinum, 2x Lunge), wovon 4 der 5 Läsionen noch unbekannt waren [38]. Kim et al. (2019) konnten 18 extraskelletale LCH-Läsionen nachweisen (5x Lymphknoten, 5x Thymus, 3x ZNS, 2x Leber, 2x Milz, 1x Lunge), welche sowohl im Röntgenstatus als auch in der Skelettszintigraphie nicht nachweisbar waren [61].

Die Detektion dieser extraskelletalen Manifestationen hat eine enorme Therapiekonsequenz. Auch der Ausschluss einer (Nicht-)Beteiligung der Hypophyse ist wichtig bezogen auf das Risiko eines Diabetes insipidus. In einer Übersichtsarbeit zu kraniofazialen und intrakraniellen LCH-Manifestation bei 100 Patienten betrug die Inzidenz eines DI immerhin 11% [19]. Die GK-STIR-MRT kann extraskelletale Läsionen in Organen oder Lymphknoten zwar nicht beweisen, aber sie kann hierzu Verdachtshinweise auf Grund von Organomegalien oder Lymphadenopathien liefern, welche dann ggf. laborchemisch korreliert werden können. Außerdem können mögliche geeignete Orte für eine potenzielle Biopsie festgelegt werden. Wie oben im Vergleich zum Skelett-Röntgen-Status und FDG-PET-CT bereits erwähnt, können bei der Projektionsradiographie alle und bei der FDG-PET-CT zumindest mehrere diese extraskelletalen Manifestationen nicht so sicher nachgewiesen werden wie in der GK-MRT.

MRT-Morphologie der LCH-Läsionen

Die 28 symptomatischen Läsionen unserer 30 Patienten zeigten in der STIR-Sequenz ein hyperintenses Signalverhalten und erfüllten eines oder mehrere Kriterien unserer Definition einer pathologischen bzw. wahrscheinlich pathologischen Läsion (Bildbeispiele eindeutig pathologischer Knochenläsionen in Abb. 7-9 sowie Abb. 15). Ihre Einordnung wäre auch ohne die klinische Symptomatik eindeutig möglich gewesen. Umgebungsreaktionen wie ein Ödem der angrenzenden Weichteile sowie Periostreaktionen stellten sich dabei

ebenfalls in der STIR-Sequenz hyperintens dar. Periostreaktionen in der MRT waren nur bei Röntgenläsionen entsprechend einem Lodwick Grad II-III nachweisbar. Die von uns vereinzelt detektierten STIR-hypointensen Linien wurden auch in früheren Arbeiten beschrieben, jedoch dort in T2w statt in STIR [54]. Jeh et al. (2012) fanden in Ihrer Studie in allen 22 LCH-Läsionen T2w-hypointense Bänder im Sinne von Strukturstörungen, welche nach Kontrastmittelgabe eine Kontrastmittelanreicherung zeigten [54]. Bei den Patienten unserer Auswertung, die intravenöses Kontrastmittel erhielten, fand sich wie bei Jeh et al. (2012) eine deutliche Kontrastmittelanreicherung der LCH-Läsionen [54]. Trotz aller oben genannten Kriterien können jedoch auch unklare Läsionen verbleiben, die ohne histologische Abklärung nicht näher eingeordnet werden können.

Abgrenzung der LCH von Differentialdiagnosen

Ein eindeutiges „LCH-Muster“ konnten wir in unserer Kohorte nicht feststellen, möglicherweise weil es mit wenigen Ausnahmen oftmals nur wenige Läsionen pro Patienten waren. Die meisten LCH-Läsionen waren in der Schädelkalotte, im Achsen- und Beckenskelett und zeigten dabei klare Abweichungen in der Verteilung zur chronisch rekurrenden multifokalen Osteomyelitis (CRMO) oder einer Spondylarthritis.

Die oftmals diaphysäre Lage bei der LCH kann hilfreich zur Abgrenzung von Differentialdiagnosen wie der CRMO sein, welche sich typischerweise bilateral und symmetrisch metaphysär manifestiert [105]. Die Knochenläsionen im peripheren Skelett präsentierten sich projektionsradiographisch überwiegend als Lodwick II-III Läsionen, während die häufigen Kalottenläsionen überwiegend einem röntgenologischen Lodwick Grad I entsprachen. Eine Vertebra plana, welche als pathognomonisch für die LCH gilt, trat in unserer Kohorte lediglich in 4 von 30 Patienten auf (13%), davon in einem der 4 Patienten als asymptomatischer Zufallsbefund. Beim typischerweise jungen Patientenalter einer LCH gilt es auch Knochenmetastasen durch ein Neuroblastom auszuschließen. Auch hier kann die GK-MRT einen Beitrag zur

Differentialdiagnostik leisten. Das (Nicht-) Vorhandensein eines typischen Primärtumors kann dann anhand der vorliegenden Sequenzen evaluiert werden, wenngleich natürlich erst das histologische Ergebnis einer Knochenläsion beweisend wäre.

Übereinstimmung der Beobachter

Wir haben bei unseren Definitionen der Läsionskategorien großen Wert auf eine klare Definition der einzelnen Bildcharakteristika gelegt mit dem Fokus auf harte Kriterien insbesondere für (wahrscheinlich) pathologische und physiologische Läsionen. Trotzdem kann es vereinzelt diagnostisch herausfordernd sein, kleine Läsionen ohne malignitätsverdächtige Charakteristika wie begleitende Weichteilkomponente, Periostreaktion oder Knochendestruktion sicher einzuordnen.

Das Problem der Dignitätseinschätzung spiegelte sich daher auch in den abweichenden Ergebnissen unserer beiden Zweitbegutachter wider. Konsens lag nur bei 7 von 11 unklaren Läsionen vor. Hier ist letztlich die Gefahr einer Übertherapie aufgrund der MRT gegeben und es muss neue Erfahrung im Umgang mit diesen Veränderungen gesammelt werden. Unsere Ergebnisse bedürfen daher einer weiteren Evaluation. In unserer Auswertung verblieben unklare Läsionen, welche aber erfreulicherweise ohne Therapieeinfluss waren. Eine Möglichkeit im Umgang mit solchen Signalveränderungen könnte eine MRT-Verlaufskontrolle sein, da aus früheren Publikationen bekannt ist, dass solche kleinen Signalanhebungen im Verlauf von alleine verschwinden können [104]. Neben einer gezielten Anamnese (Trauma?) und der körperlichen Untersuchung würde gemäß Leitlinie ein Röntgenbild einer solchen Läsion von Extremitäten angefertigt, was höchstwahrscheinlich unauffällig sein und nicht weiterhelfen würde. Rational betrachtet kann jedoch nicht jede dieser Veränderungen bioptisch abgeklärt werden und letztlich bedarf nicht jede LCH-Läsion einer Therapie. Das Ziel sollte eher sein weitere (spezielle) Läsionen in der GK-MRT zu entdecken, sodass hierdurch die entsprechende Stratifizierung

oder eine potenzielle klinisch/laborchemische/endokrinologische Korrelation sowie auch mögliche Biopsieplanung erfolgen könnte.

Compliance und Narkosehäufigkeit

Das mediane Alter unserer Kohorte lag mit 7,52 Jahren etwas oberhalb des Altersgipfels anderer Publikationen zur LCH, wo dieser im 1.-4. Lebensjahr angegeben wird [40, 55]. Abschließend kann festgehalten werden, dass die untersuchten Kinder und Jugendlichen die Ganzkörper-MRT gut akzeptiert haben.

Die Möglichkeit einen Videofilm während der Untersuchung schauen zu können, verbesserte die Akzeptanz der Untersuchung nicht nur bei kleinen, sondern auch größeren und älteren Kindern. Berücksichtigt man das mediane Alter unseres Patientenkollektivs von 7,52 Jahren (0,4 – 16,5 Jahre) ist es erfreulich, dass Narkosen lediglich bei Kindern im Alter von 0,4 und 3,1 Jahren notwendig waren. Diese Tatsache steht im Widerspruch zu den allgemeinen Ansichten, dass die Ganzkörper-MRT bei Kindern, auf Grund einer Narkosepflicht nicht einfach umsetzbar/durchführbar sei [3]. Im Vergleich zu früheren Arbeiten scheint dabei unsere Vorgehensweise mit dem Angebot, während der Untersuchung einen Videofilm/DVD zu schauen oder Radio zu hören nicht nur selten, sondern auch überaus effektiv zu sein die Compliance zu steigern und diagnostisch verwertbare Bilder zu akquirieren. In unserem Institut evaluiert der Arzt im Rahmen des Aufklärungsgespräches der Eltern sowie dem anwesenden Patienten, ob es einer Narkose für die MRT-Untersuchung bedarf oder nicht. Dazu nutzen wir im Aufklärungszimmer ein hölzernes MRT-Modell in kleinerem Maßstab. Dieses ermöglicht eine erste Kontaktaufnahme zwischen dem Patienten und der MRT, sodass mögliche Ängste auf Patientenseite vor der eigentlichen Untersuchung gemindert oder ganz abgebaut werden. Auch Zadig et al. (2019) bedauern in vielen radiologischen Studien fehlende Angaben bezüglich solcher Angebote bei Kindern und Jugendlichen zur Steigerung der Akzeptanz der Untersuchung [109]. In anderen GK-MRT Studien an Kindern und Jugendlichen werden die

Patienten teilweise pauschal oder bis zu einem gewissen Alter sediert [22, 33, 57, 69] oder aber nur bei fehlender Kooperation [38, 39, 57].

Ionisierende Strahlung und potenzielle Krebsgefahr

Der größte Vorteil der GK-MRT liegt im Fehlen von ionisierender Strahlung. Das pädiatrische Patientenkollektiv ist einerseits auf Grund seines Alters vulnerabel für ionisierende Strahlung und hat andererseits ein erhöhtes Risiko einen potenziellen Strahlenschaden überhaupt zu erleben. Der Zusammenhang zwischen potenzieller Krebsinduktion durch ionisierende Strahlung ist bekannt und wurde bereits in zahlreichen Arbeiten zu pädiatrischen [7, 9, 10, 16, 79] und erwachsenen Patienten publiziert [27, 43, 52, 81].

In Anbetracht der jährlichen natürlichen Strahlenbelastung auf der Erde von ca. 2,1 mSv ist hier die durch die Medizin zusätzlich applizierte Strahlendosis insbesondere im kumulativen Langzeitverlauf nicht unerheblich [13]. Die PET-CT als mögliche Ganzkörper-Diagnostik mit dem Vorteil einer gleichzeitigen morphologischen und quantitativen Bildgebung weist dabei im Vergleich zum Röntgen oder der Skelettszintigraphie die höchste Strahlenexposition auf. Je nach Publikation werden beim PET-CT effektive durchschnittliche Strahlendosen von 7,22 mSv bis 38 mSv erreicht [11, 52, 56]. Es liegen zahlreiche Publikationen zu möglichen Langzeitschäden nach Strahlenexposition vor [9, 52, 79, 81]. So errechnete Huang et al. (2006) das Lebenszeitrisiko für die Entwicklung eines stochastischen Strahlenschadens durch eine PET-CT Untersuchung auf bis zu 0,514% für Frauen und 0,323% für Männer, wobei das Risiko für Folgeschäden bei jüngerem Alter höher war und mit zunehmendem Alter abnahm [52]. Brenner et al. (2000) untersuchten in ihrer Arbeit die Auswirkung ionisierender Strahlung auf das Lebenszeitrisiko pädiatrischer Patienten an Krebs [9]. Dabei berechneten Sie das Lebenszeitrisiko eines 1-jährigen Kindes nach CT-Exposition an Krebs zu versterben auf 0,18% nach einer abdominalen CT-Untersuchung und auf 0,07% nach einer CT-Schädel Untersuchung [9]. Demgegenüber steht die GK-

MRT als Modalität ohne ionisierende Strahlung zur Stratifizierung der skelettalen und extrasklettalen Krankheitsausdehnung einer LCH.

Limitationen

Trotz sorgfältiger Definition qualitativer Kriterien zur Reduktion der Subjektivität bei der Beurteilung der Signalveränderungen im MRT spielte diese dennoch bei der Auswertung eine Rolle. Dies ist sicherlich auch der Tatsache geschuldet, dass es bisher keine allgemeingültige Definition einer „pathologischen“ Signalveränderung in der MRT bzw. ein Scoring-System zur Einschätzung inzidenteller Signalanhebungen im Skelett gibt. Die STIR-Sequenz kann auf Grund der Signalanhebung alleine nicht zwischen malignen und physiologischen Signalveränderungen (wie „Bone bruise“, Zysten, Infektionen, Hämangiomen) differenzieren. Aus diesem Grund besitzt die MRT hier eine verminderte Spezifität, sodass im Zweifelsfall ein enger Austausch mit den betreuenden Ärzten erforderlich ist. Dabei gilt es auch eine Korrelation von Anamnese und Befunden herzustellen (z.B. lokale Beschwerden? Trauma?). Eine histologische Sicherung aller unklaren Signalanhebungen wäre sicher wünschenswert zur Bestätigung/Ausschluss einer LCH-Manifestation, dies wäre jedoch ethisch kaum vertretbar und je nach Lage der Signalanhebung auch technisch nicht umsetzbar.

Weitere Limitationen dieser Studie sind die kleine Patientenkohorte, die angewandte Konsensusfindung zwischen Gutachter 1 und 2 mit konsekutiv fehlender Inter-observer Statistik sowie das retrospektive Studiendesign. Dieses Vorgehen halten wir jedoch in Anbetracht der kleinen Patientenkohorte für vertretbar. Hier wäre eine Evaluation unserer Ergebnisse in weiteren (größeren) Studien wünschenswert. Bei der Bewertung der unklaren Läsionen liegt die Limitation vor, dass alle 4 Gutachter aus demselben Institut stammen und daher womöglich dieselben subjektiven Kriterien angewendet haben (Bewertungs-Bias). Hierbei ist unklar, wie das Ergebnis ausgefallen wäre, wenn alle 4 Gutachter aus jeweils unterschiedlichen Instituten kommen würden. Das

Problem von unklaren knöchernen Signalanhebungen wird durch unsere Arbeit also nochmals unterstrichen und konnte nicht final gelöst werden. Die eingeschränkte Detektionsrate von STIR-hypointensen Knochenveränderungen ist ebenfalls eine Limitation. Da diese Läsionen aber einerseits selten sind und wie aus anderen Publikationen bereits bekannt als ausgeheilte Läsionen angesehen werden können, ist dieser Punkt in unseren Augen zu vernachlässigen.

Schlussfolgerung

Stratifizierung der LCH mittels der GK-STIR-MRT

Unsere Studie hat gezeigt, dass die GK-MRT auf Basis von STIR-Sequenzen einen wichtigen Beitrag bei der stadiengerechten Stratifizierung der LCH vor Therapiebeginn leisten kann und das beim gleichzeitigen Fehlen von jedweder ionisierenden Strahlung. In 13 der 30 GK-MRTs unserer Kohorte wurden keine zusätzlichen Knochen- oder Organläsionen nachgewiesen (43%). Bei 17 von 30 GK-MRT (56,7%) wurden weitere Signalveränderungen detektiert, davon rein physiologische Signalanhebungen in 5 der 17 GK-MRT (29%).

In den verbliebenen 12/30 GK-MRT (40%) fanden sich 53 weitere eindeutig ($n = 36$) oder wahrscheinlich pathologische ($n = 6$) sowie unklare Läsionen ($n = 11$). 9 der 12 Patienten (75%) hatten zusätzliche eindeutig pathologische Läsionen, sodass bei diesen Patienten ein multifokales Krankheitsgeschehen vorlag. Bei 2 der 9 (22%) lagen darüber hinaus eindeutig pathologische extraskelletale Läsionen vor, sodass diese Patienten als multifokal-multisystemisch eingruppiert wurden. An dieser Stelle war die (retrospektive) Stratifizierung durch die 1. prätherapeutische GK-MRT bereits bei 28 der 30 Patienten (93%) abgeschlossen. Wahrscheinlich pathologische Läsionen verblieben in unserer Studie ohne Auswirkungen, da 5 der 6 wahrscheinlich pathologischen Läsionen in einem Patienten und die verbliebene in einem anderen Patienten auftraten. Beide wiesen jedoch mehrere eindeutig path. Läsionen auf, sodass die Stratifizierung durch wahrscheinlich path. Läsionen unbeeinflusst blieb. Diskussionsbedarf bestand daher nur bei 2 Patienten, die neben ihrer symptomatischen Läsion ausschließlich je eine zusätzliche unklare Läsion aufwiesen. Dabei handelte es sich um einen 9,5-jährigen Jungen mit unklarer Signalanhebung in der vorderen cerebralen Kommissur links (Abb. 12) und um ein 5,5-jähriges Mädchen mit unklarer Signalanhebung in der linken distalen Femurepiphyse medial (Abb. 13). Die übrigen 9 der insgesamt 11 unklaren Läsionen verblieben wie die wahrscheinlich pathologischen Läsionen auf Grund des Vorliegens mehrerer eindeutig path. Läsionen ohne Konsequenz.

Die GK-MRT hätte in unserer Auswertung bei 9 Patienten eine Therapieänderung im Vergleich zur Standarddiagnostik gehabt, gleichzeitig wäre es bei keinem der 9 Patienten zu einer Beeinträchtigung der Ergebnisse durch unklare oder physiologische Befunde gekommen. So hätte der Nachweis multifokaler, pathologischer Knochenläsionen (multifokal SS-LCH) in 7/9 Patienten sowie einer multisystemischen LCH (MS-LCH) bei 2/9 Patienten zu einer Systemtherapie geführt.

GK-MRT gegenüber dem Skelett-Röntgen-Status

Die größten Vorteile der GK-MRT gegenüber dem Skelett-Röntgen-Status liegen in der Möglichkeit, in einer Sitzung sowohl die lokale als auch die systemische Ausbreitung skelettal und extraskelletal zu evaluieren [14, 15, 39, 90, 91, 105]. Die GK-MRT ermöglichte in unserer Auswertung eine überlagerungsfreie Darstellung der projektionsradiographisch schwer zugänglichen Körperregionen wie dem Schulter- und Beckenskelett, dem Viszerokranium samt Schädelbasis sowie der Wirbelsäule. Die Detektion von therapeutisch relevanten „special site“ sowie extraskelletalen Läsionen trug dadurch zur Stratifizierung der Patienten bei.

Ein großer Nachteil der Projektionsradiographie ist, dass erst ca. 50% der Knochenstruktur zerstört sein müssen, bevor eine lytische Läsion im Röntgenbild erkennbar wird [59, 69, 84]. Die Tatsache, dass 11 eindeutig bzw. wahrscheinlich pathologische Läsionen in 7 Röntgenbildern unserer Kohorte okkult (insgesamt 40,7% der Knochenläsionen okkult) und gleichzeitig 30,4% der angefertigten Röntgenbilder falsch negativ waren unterstreicht die geringe Sensitivität der Projektionsradiographie. Auch die 14 eindeutig oder wahrscheinlich pathologischen Läsionen in der Wirbelsäule in 3 Patienten wären konventionell-radiographisch i.d.R. auf Grund von Überlagerungen schlecht zu detektieren gewesen. Unsere Ergebnisse bei der Detektion weiterer neuer Wirbelsäulenläsionen mittels GK-MRT stimmen dabei mit Zahlen früherer Publikationen überein [38, 100]. Aus früheren Publikationen ist bekannt, dass die Detektionsrate und Genauigkeit bei der Risikostratifizierung von LCH-

Läsionen in der GK-MRT der Skelettszintigraphie und dem Skelettröntgen überlegen waren (Sensitivitäten MRT 99%, Skelettszintigraphie 56,6%, Skelettröntgen 34,4%) [61]. Die Gruppe konnte zeigen, dass die GK-MRT lediglich 1/81 Knochenläsionen nicht detektiert hat, während der Skelett-Röntgen-Status 30/81 Befunde nicht nachgewiesen hat. Auch kam es durch die GK-MRT nicht zu vermehrt falsch-positiven Befunden im Vergleich zu den beiden anderen Ganzkörpermodalitäten [61]. An dieser Stelle muss jedoch angemerkt werden, dass in unserem Institut einerseits aus strahlenhygienischen Gründen, andererseits auf Grund der geringen Sensitivität kein Skelett-Röntgen-Status bei der LCH-Diagnostik mehr durchgeführt wird. In unserer Kohorte hätte die GK-MRT im Vergleich zu den klinischen und lokalen röntgenologischen Befunden bei 9 von 30 Patienten zu einer Änderung der Stratifizierung und damit zu einer Therapieänderung geführt. Bei 4 der 9 Patienten mit zusätzlich detektierten (wahrscheinlich) pathologischen Knochenläsionen konnten sowohl multifokale pathologische Knochenläsionen als auch 5 asymptomatische „special site“ Läsionen der Schädelbasis detektiert werden, die bei einem Röntgenskelettstatus sehr wahrscheinlich der Diagnostik entgangen wären. Unsere Ergebnisse unterstreichen die hohe diagnostische Sicherheit der MRT, welche die Skelettradiographie nicht besitzt. Auf die Diskrepanz in der AWMF-Leitlinie bezüglich des Problems der zeitlichen Latenz bei der Ausheilung einer Knochenläsion und entsprechender Sichtbarkeit im Verlaufs-Röntgenbild haben wir oben bereits hingewiesen. Gleichzeitig wird der Skelett-Röntgen-Status als aktueller Goldstandard bei der Ausbreitungsdiagnostik der LCH empfohlen [3]. Der enormen Bedeutung der 1. posttherapeutischen Kontrolle nach 6-wöchiger Induktionstherapie zur Evaluation des Therapieansprechens stehen fehlende sichtbare Heilungszeichen im Röntgenbild gegenüber. Hier könnte die MRT neben der Primärdiagnostik einen wichtigen Beitrag zur Evaluation des Therapieansprechens leisten.

GK-MRT gegenüber dem FDG-PET-CT

Frühere Publikationen haben eine Überlegenheit der FDG-PET-CT gegenüber anderen Modalitäten bei der initialen Diagnostik und/oder im Re-Staging der LCH gezeigt [1, 18, 67, 110]. Die derzeit gültige AWMF-Leitlinie benennt das FDG-PET-CT als nachgewiesen sensitivste Modalität bei der Detektion von LCH-Läsionen [3]. Gemäß früheren Arbeiten sind insbesondere die Hypophyse, das Neurokranium allgemein sowie teilweise bzw. vollständig gesinterte Wirbelkörper (Vertebra plana) ein Problem im FDG-PET-CT [19, 75, 80]. Auch werden vermehrt falsch positive Befunde im FDG-PET-CT gegenüber der GK-STIR-MRT beschrieben [18]. An diesen genannten Lokalisationen hat die GK-STIR-MRT klare diagnostische Vorteile auf Grund der exzellenten Abbildungsqualität des Neurokraniums und der einfachen Beurteilbarkeit der (Neuro-)Hypophyse. Berücksichtigt man die enorme Strahlenbelastung einer FDG-PET-CT bleibt es fraglich, ob es bei unseren 2 Patienten mit je einer klar pathologischen und lediglich einer zusätzlich unklaren Läsion - teilweise mit nur sehr geringer Läsionsgröße- wirklich ein Mehrgewinn an Information im Gegenzug für die applizierte Strahlenexposition geliefert hätte. Zusammenfassend kann also festgehalten werden, dass die FDG-PET-CT in diversen Organsystemen Einschränkungen bei der primären LCH-Diagnostik aufweist und in manchen dieser Organsysteme der MRT sogar unterlegen ist.

Abgrenzung der LCH von Differentialdiagnosen

Die meisten LCH-Läsionen waren in der Schädelkalotte, im Achsen- und Beckenskelett und zeigten dabei klare Abweichungen in der Verteilung zur chronisch rekurrenden multifokalen Osteomyelitis (CRMO) oder der Spondylarthritis.

Die oftmals diaphysäre Lage bei der LCH kann hilfreich zur Abgrenzung von Differentialdiagnosen wie der CRMO sein, welche sich typischerweise bilateral und symmetrisch metaphysär manifestiert [105]. Metastasen eines Neuroblastoms können ebenfalls durch den (Nicht-)Nachweis eines Primarius in

den abdominellen Sequenzen differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden. Bezüglich der Morphologie von Knochenläsionen manifestierten sich diese im peripheren Skelett überwiegend im Stadium eines Lodwick Grad II-III, während die häufigen Kalottenläsionen überwiegend einem Lodwick Grad I entsprachen. Eine Vertebra plana, welche als pathognomonisch für die LCH gilt, trat in unserer Kohorte lediglich in 4 von 30 Patienten auf (13%), davon in einem der 4 Patienten als asymptomatischer Zufallsbefund.

Übertherapie durch Beeinflussung der GK-MRT durch unspezifische Signalveränderungen

Es können wie in unserer Auswertung diagnostisch schwierige, unklare Signalanhebungen verbleiben, welche in unseren Ergebnissen jedoch erfreulicherweise ohne Konsequenz auf die erfolgten Therapien gewesen wären.

In unserer Kohorte hatten alle Patienten genug (wahrscheinlich) pathologische Läsionen, um ein uni- oder multifokales bzw. multisystemisches Krankheitsgeschehen anhand der MRT-Untersuchungsergebnisse zu stratifizieren. Physiologische Veränderungen bereiteten uns in unserer Stichprobe keine Probleme und die Morphologie sowie Verteilung deckte sich mit den Ergebnissen früherer Publikationen. Man kann zusammenfassen, dass es bei der Untersuchung mittels GK-MRT nicht darum geht alle Läsionen im Einzelnen zu detektieren. Es reicht der Nachweis von zwei eindeutig pathologischen bzw. einer extraskelettalen Verdachtsläsion oder einer Läsion in „special site“ Lokalisation, um eine entsprechende stadiengerechte Therapie festzulegen. Die Tatsache, dass die Stratifizierung bei 93% unserer Patienten nach der Primärdiagnostik durch die 1. GK-MRT abgeschlossen war, unterstreicht dabei die hohe diagnostische Sicherheit der Modalität.

Compliance und Narkosehäufigkeit

Berücksichtigt man das mediane Alter unseres Patientenkollektivs von 7,52 Jahren (0,4 – 16,5 Jahre) ist es erfreulich, dass Narkosen lediglich bei Kindern im Alter von 0,4 und 3,1 Jahren notwendig waren (n=10 entsprechend 33% der Kohorte).

Ausblick in die Zukunft

Wir konnten mit unserer Auswertung zeigen, dass die GK-MRT einen wichtigen Beitrag bei der Stratifizierung einer LCH leisten kann und das beim Fehlen von jedweder ionisierender Strahlung. Die MRT besitzt den Vorteil, in einer Sitzung sowohl die lokale als auch systemische Ausbreitungsdiagnostik der LCH zu betreiben. In unserer Kohorte konnten zahlreiche neue skelettale und drei extraskelettale Manifestationen (davon 2 bioptisch verifiziert) nachgewiesen werden. Dabei ergaben sich keinerlei Probleme in Körperregionen mit knöcherner Überlagerung oder bei der Detektion von Läsionen in „special site“ Lokalisation wie sie bei der Projektionsradiographie vorliegen. Einer unzureichenden Beurteilbarkeit von Knochenläsionen mittels Skelett-Röntgen-Status in der 6-Wochen Kontrolle nach Therapieeinleitung (Stichwort fehlende Ausheilungszeichen, welche erst nach 3-4 Monaten projektionsradiographisch sichtbar sind) stehen mit der GK-MRT modernere Modalitäten gegenüber. Auch hoffen wir, dass wir mit unseren Ergebnissen bezüglich dem Vorurteil GK-MRT und Narkose Alternativen zur Narkosevermeidung aufweisen konnten. Die Ergebnisse unserer Kohorte von 30 LCH-Patienten sollten in weiteren retro- und prospektiven Studien weiter evaluiert werden.

5. Zusammenfassung

GK-MRT auf Basis von STIR-Sequenzen

Mit der GK-MRT steht im Vergleich zum Skelett-Röntgen-Status und der PET-CT eine vielseitige Schnittbilddiagnostik und strahlenfreie Modalität zur Verfügung. Stand heute wird die GK-MRT mittels STIR-Sequenzen bereits erfolgreich bei anderen Systemerkrankungen zur Detektion von Knochenläsionen im Kindes- und Erwachsenenalter angewandt [14, 15, 39, 90, 91, 105]. Hier zeigt sie neben einer hohen Sensitivität bei der Detektion knöcherner Läsionen auch Vorteile im Nachweis extraskelettaler Herde und kann eine Organbeteiligung im Falle von Organomegalien vermuten lassen. Diese Vorteile können auch bei der Stratifizierung der LCH genutzt werden.

Ergebnisse der GK-MRT

In unseren 30 Patienten lagen 28 symptomatische Läsionen vor (2/30 Patienten hatte eine kutane LCH). Bei 17/30 Patienten (57%) wurden durch die Ganzkörper-MRT neben der symptomatischen Läsion 74 weitere skelettale (n=71) und extraskelettale (n=3, Thymus, Lymphknoten, Neurokranium) Befunde detektiert. 5 der 17 GK-MRT mit weiteren Signalanhebungen wiesen ausschließlich physiologische Signalanhebungen auf. 17/30 Patienten konnten nach der 1. prätherapeutischen GK-MRT als unifokal-unisystemisch (57%) sowie eine Patientin als unisystemisch-multifokal klassifiziert werden. In den übrigen 12 von 30 GK-MRT (40%) fanden sich 53 weitere eindeutig (n = 36) oder wahrscheinlich pathologische (n= 6) sowie unklare Läsionen (n=11). Bei 9 der 12 Patienten (75%) fanden sich zusätzliche eindeutig pathologische Läsionen, sodass bei diesen Patienten ein multifokales Krankheitsgeschehen vorlag. Bei 2 der 9 (22%) lag eine multifokal-multisystemische LCH bei pathologischen extraskelettalen Läsionen. An dieser Stelle war die Stratifizierung durch die 1. prätherapeutische GK-MRT bereits bei 28 der 30 Patienten (93%) abgeschlossen. In unserer Kohorte führte die GK-MRT bei 9 von 30 Patienten zu einer Änderung der Stratifizierung (30%) und damit zu einer Therapieänderung im Vergleich zum Skelett-Röntgen-Status. Bei 4 der 9 Patienten waren unter

den multifokalen pathologischen Knochenläsionen auch 5 asymptomatische „special site“ Läsionen enthalten. Narkosen lediglich bei Kindern im Alter von 0,4 und 3,1 Jahren notwendig waren (n=10).

Beeinträchtigung der MRT durch unspezifische Signalveränderungen

Bei 93% war die Stratifizierung nach der 1. GK-MRT abgeschlossen. Dies unterstreicht unsere Hypothese zum Stellenwert der MRT bei der Stratifizierung der LCH und deckt sich mit den früheren Publikationen [18, 38, 61, 69, 75, 93, 100]. Bei keinem der 9 Patienten, in denen es auf Grund der GK-MRT zu einer Therapieänderung kam lag eine Beeinträchtigung der Ergebnisse durch unklare oder unspezifische Befunde vor.

Bewertung des Untersuchungsprotokolls

Durch fokussierte und begrenzte Auswahl von Untersuchungssequenzen gelang es uns die GK-MRT je nach Patientengröße in einer akzeptablen Untersuchungszeit von 50 Min- 1,5 Stunden durchzuführen.

Abgrenzung der LCH von Differentialdiagnosen

Die meisten LCH-Läsionen waren in der Schädelkalotte, im Achsen- und Becken-skelett sowie in diaphysärer Lage und zeigten dabei klare Abweichungen in der Verteilung zur ebenfalls in dieser Alterskohorte vorkommenden CRMO oder der Spondylarthritis. Auch könnten Metastasen eines Neuroblastoms durch die Evaluation der abdominellen Sequenzen hinsichtlich eines Primarius ausgeschlossen werden.

GK-MRT im Vergleich zum Röntgen

In unserer Kohorte waren 7/23 Röntgenaufnahmen symptomatischer sowie in der MRT neu detektierter Knochenläsionen falsch negativ (30,4%) und 11 der 27 Läsionen okkult (40,7%). Hier bietet die MRT den Vorteil der früheren Detektion, keine Überlagerungsprobleme und keine ionisierende Strahlung.

6. Literaturverzeichnis

- 1) Albano D, Bosio G, Giubbini R, Bertagna F (2017) Role of 18F-FDG PET/CT in patients affected by Langerhans cell histiocytosis. *Jpn J Radiol* (2017) 35:574–583. DOI: 10.1007/s11604-017-0668-1
- 2) Alessio AM, Kinahan PE, Manchanda V, Ghioni V, Aldape L, Parisi MT (2009) Weight-Based, Low-Dose Pediatric Whole-Body PET/CT Protocols. *J Nucl Med*. 2009 Oct;50(10):1570-7. DOI: 10.2967/jnumed.109.065912
- 3) AWMF S1-Leitlinie 025/015 „Langerhanszell-Histiozytose (LCH) im Kindesalter 15.05.2023.
- 4) Azouz EM, Saigal G, Rodriguez MM, Podda A (2005) Langerhans' cell histiocytosis: pathology, imaging and treatment of skeletal involvement. *Pediatr Radiol*. 2005 Feb;35(2):103-15. DOI: 10.1007/s00247-004-1262-0
- 5) Badalian-Very G, Vergilio JA, Degar BA, et al. (2010) Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2010;116(11):1919-1923. DOI: 10.1182/blood-2010-04-279083
- 6) Berres ML, Phaik Har Lim K, Peters T, et al. (2014) BRAF-V600E expression in precursor versus differentiated dendritic cells defines clinically distinct LCH risk groups. *J Exp Med*. 2014 Apr 7;211(4):669-83. DOI: 10.1084/jem.20130977
- 7) Biermann M, Schwarzlmüller T, Fasmer KE, Reitan BC, Johnsen B, Rosendahl K (2013) Is there a role for PET-CT and SPECT-CT in pediatric oncology? *Acta Radiol*. 2013 Nov;54(9):1037-45. DOI: 10.1258/ar.2012.120616
- 8) Braier J, Ciocca M, Latella A, de Davila M, Drajer M, Imventarza O (2002) Cholestasis, sclerosing cholangitis, and liver transplantation in Langerhans cell Histiocytosis. *Med Pediatr Oncol*. 2002 Mar;38(3):178-82. DOI: 10.1002/mpo.1306
- 9) Brenner DJ, Elliston CD, Hall EJ, Berdon WE (2001) Estimated Risks of Radiation-Induced Fatal Cancer from Pediatric CT. *AJR* 2001;176:289–296. DOI: 10.2214/ajr.176.2.1760289
- 10) Brenner DJ, Hall EJ (2007) Computed Tomography - An Increasing Source of Radiation Exposure. *N Engl J Med*. 2007 Nov 29;357(22):2277-84. DOI: 10.1056/NEJMra072149
- 11) Brix G, Lechel U, Glatting G, et al. (2005) Radiation exposure of patient undergoing whole-body dual modality 18F-FDG PET/CT examinations. *J Nucl Med*. 2005 Apr;46(4):608-13. PMID: 15809483

- 12) Broadbent V, Maarten Egeler R, Nesbit ME (1994) Langerhans Cell Histiocytosis-Clinical and Epidemiological Aspects. *Br J Cancer Suppl.* 1994 Sep; 23: S11–S16. PMID: PMC2149699
- 13) Bundesamt für Strahlenschutz Jahresbericht 2018/2019.
https://doris.bfs.de/jspui/bitstream/urn:nbn:de:0221-2019112120600/1/BfS-JB_2018.pdf (Zugriff am 01.12.2024)
- 14) Canale S, Vilcot L, Ammari S, et al. (2014) Whole body MRI in paediatric oncology Diagnostic and Interventional Imaging. *Diagn Interv Imaging.* 2014 Jun;95(6):541-50. DOI: 10.1016/j.diii.2013.11.002
- 15) Chavhan GB, Babyn PS (2011) Whole-Body MR Imaging in Children: Principles, Technique, Current Applications, and Future Directions. *RadioGraphics* 2011; 31:1757–1772. DOI: 10.1148/rg.316115523
- 16) Chawla SC, Federman N, Zhang D, Nagata K, Nuthakki S, McNitt-Gray M, et al. (2010) Estimated cumulative radiation dose from PET/CT in children with malignancies: a 5-year retrospective review. *Pediatr Radiol.* 2010 May;40(5):681-6. DOI: 10.1007/s00247-009-1434-z
- 17) Choi JW, Moon WJ (2018) Gadolinium Deposition in the Brain: Current Updates. *Korean J Radiol* 2019;20(1):134-147. DOI: 10.3348/kjr.2018.0356
- 18) Daldrop-Link H, Franzius C, Link TM, et al. (2001) Whole-Body MR Imaging for Detection of Bone Metastases in Children and Young Adults: Comparison with Skeletal Scintigraphy and FDG PET. *Am J Roentgenol.* 2001 Jul;177(1):229-36. DOI: 10.2214/ajr.177.1.1770229
- 19) D’Ambrosio N, Soohoo S, Warshall C, Johnson A, Karimi S (2008) Craniofacial and Intracranial Manifestations of Langerhans Cell Histiocytosis: Report of Findings in 100 Patients. *AJR* 2008; 191:589–597. DOI: 10.2214/AJR.07.3573
- 20) Darge K, Jaramillo D, Siege MJ (2008) Whole-body MRI in children: Current status and future applications. *Eur J Radiol.* 2008 Nov;68(2):289-98. DOI: 10.1016/j.ejrad.2008.05.018
- 21) Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. (2002) Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature.* 2002;417(6892):949-954. DOI: 10.1038/nature00766
- 22) Davis JT, Kwatra N, Schooler GR (2016) Pediatric Whole-Body MRI: A Review of Current Imaging Techniques and Clinical Applications. *J Magn Reson Imaging.* 2016 Oct;44(4):783-93. DOI: 10.1002/jmri.25259

- 23) Donadieu J from The French Langerhans`Cell Histiocytosis Study Group (1996) A multicentre retrospective survey of Langerhans`cell histiocytosis: 348 cases observed between 1983 and 1993. *Archives of Disease in Childhood* 1996;75:17-24. DOI: 10.1136/adc.75.1.17
- 24) Donadieu J, Chalard F, Jeziorski E (2012) Medical management of Langerhans cell histiocytosis from diagnosis to treatment. *Expert Opin Pharmacother.* 2012 Jun;13(9):1309-22. DOI: 10.1517/14656566.2012.688028
- 25) Donadieu J, Larabi IA, Tardieu M, et al. (2019) Vemurafenib for Refractory Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis in Children: An International Observational Study. *J Clin Oncol* 37 (31): 2857-2865. DOI: 10.1200/JCO.19.00456
- 26) Egeler RM, Favara BE, Van Meurs M, Laman JD, Claassen E (1999) Differential in situ cytokine profiles of Langerhans-like cells and T cells in Langerhans cell histiocytosis: abundant expression of cytokines relevant to disease and treatment. *Blood* 1999;94:4195–4201. PMID: 10590064
- 27) Einstein AJ, Henzlova MJ, Rajagopalan S (2007) Estimating risk of cancer associated with radiation exposure from 64-slice computed-tomography coronary angiography. *JAMA* 2007;298(3):317-323. DOI: 10.1001/jama.298.3.317
- 28) Emile JF, Ablu O, Fraitag S, et al. for the Histiocyte Society (2016) Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages; *Blood* 2016 Jun 2;127(22):2672-81. DOI: 10.1182/blood-2016-01-690636
- 29) Erlemann R, Edel G, Roessner A, Müller-Miny H (1994) Ermittlung der Wachstumsrate tumoröser Raumforderungen des Knochens. Eine Untersuchung an 1154 Läsionen der langen Röhrenknochen. *Radiologe Feb*; 34:53-58 (1994). PMID: 8140234
- 30) Erlemann R (1999) Periostreaktionen. *Radiologe* 39: 910-920 (1999). DOI: 10.1007/s001170050731
- 31) Erlemann R (2001) Radiologische Diagnostik von Knochentumoren Teil 1. *Radiologe* 41, 930–945 (2001). DOI: 10.1007/s001170170066
- 32) Eustace S, Tello R, DeCarvalho V, et al. (1997) A comparison of Whole-Body Turbo STIR MR imaging and planar 99m Tc-methylene diphosphonate scintigraphy in the examination of patients with suspected skeletal metastases. *AJR* 1997; 169:1655–1661. DOI: 10.2214/ajr.169.6.9393186

- 33) Eutsler EP, Khanna G (2016) Whole-body magnetic resonance imaging in children: technique and clinical applications. *Pediatr Radiol* (2016) 46:858–872. DOI: 10.1007/s00247-016-3586-y
- 34) Freyschmidt J. Skeletterkrankungen 3. Auflage Springer Verlag Berlin Heidelberg 2008:347-348.
- 35) Gadner H, Grois N, Arico M, et al. for the Histiocyte Society (2001) A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans' cell histiocytosis. *J Pediatr*. 2001 May;138(5):728-34. DOI: 10.1067/mpd.2001.111331
- 36) Gadner H, Grois N, Pötschger U, et al. for the Histiocyte Society (2008) Improved outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis is associated with therapy intensification. *Blood*. 2008 Mar 1;111(5):2556-62. DOI: 10.1182/blood-2007-08-106211
- 37) Gadner H, Minkov M, Grois N, et al. (2013) Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2013 Jun 20;121(25):5006-14. DOI: 10.1182/blood-2012-09-455774
- 38) Goo HW, Yang DH, Ra YS, Song JS, Im HJ, Seo JJ, et al. (2006) Whole-body MRI of Langerhans cell histiocytosis: comparison with radiography and bone scintigraphy. *Pediatr Radiol* (2006) 36: 1019–1031. DOI: 10.1007/s00247-006-0246-7
- 39) Goo HW (2015) Whole-Body MRI in Children: Current Imaging Techniques and Clinical Applications. *Korean J Radiol* 2015;16(5):973-985. DOI: 10.3348/kjr.2015.16.5.973
- 40) Glotzbecker MP, Carpentieri DF, Dormans JP (2002) Langerhans cell histiocytosis: clinical presentation, pathogenesis, and treatment from the LCH etiology research group at the Children's Hospital of Philadelphia. *The University of Pennsylvania Orthopaedic Journal* 2002, 15: 67–73.
- 41) Grana N (2014) Langerhans Cell Histiocytosis. *Cancer Control* 2014 Oct;21(4):328-34. DOI: 10.1177/107327481402100409
- 42) Grois N, Pötschger U, Prosch H, et al. (2006) Risk factors for diabetes insipidus in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2006 Feb;46(2):228-33. DOI: 10.1002/pbc.20425
- 43) Guttikonda R, Herts BR, Dong F, Baker ME, Fenner KB, Pohlman B (2014) Estimated radiation exposure and cancer risk from CT and PET/CT scans in patients with lymphoma. *Eur J Radiol*. 2014 Jun;83(6):1011-1015. DOI: 10.1016/j.ejrad.2014.02.015

44) Guyot-Goubin A, Donadieu J, Barkaoui M, Bellec S, Thomas C, Clavel J (2008) Descriptive epidemiology of childhood Langerhans cell histiocytosis in France, 2000-2004. *Pediatric Blood and Cancer, Wiley, 2008, 51(1), pp.71-75.* DOI: 10.1002/pbc.21498

45) Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile JF, Donadieu J, Amoura Z (2015) Dramatic efficacy of vemurafenib in both multisystemic and refractory Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis harboring the BRAF V600E mutation. *Blood Volume 121, Issue 9, Pages 1495-1500.* DOI: 10.1182/blood-2012-07-446286

46) Harvey HB, Gowda V, Cheng G (2019) Gadolinium Deposition Disease: A New Risk Management Threat. *J Am Coll Radiol 2020;17:546-550.* DOI: 10.1016/j.jacr.2019.11.009

47) Haupt R, Nanduri V, Calevo MG, et al. (2004) Permanent consequences in Langerhans cell histiocytosis patients: A pilot study from the Histiocyte Society - Late Effects Study Group. *Pediatr Blood Cancer 2004;42:438-444.* DOI: 10.1002/pbc.20021

48) Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, et al. (2013) Langerhans Cell Histiocytosis (LCH): Guidelines for Diagnosis, Clinical Work-Up, and Treatment for Patients till the Age of 18 Years. *Pediatr Blood Cancer 2013;60:175–184.* DOI: 10.1002/pbc.24367

49) Héritier S, Jehanne M, Leverger G, et al. (2015) Vemurafenib Use in an Infant for High-Risk Langerhans Cell Histiocytosis. *JAMA oncology. 2015 Sep;1(6):836-8.* DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.0736

50) Héritier S, Emile JF, Barkaoui MA, et al. (2016) BRAF Mutation Correlates with High-Risk Langerhans Cell Histiocytosis and Increased Resistance to First-Line Therapy. *J Clin Oncol. 2016 Sep 1;34(25):3023-30.* DOI: 10.1200/JCO.2015.65.9508

51) Héritier S, Barkaoui MZ, Miron J, et al. (2018) Incidence and risk factors for clinical neurodegenerative Langerhans cell histiocytosis: a longitudinal cohort study. *Br J Haematol. 2018 Nov;183(4):608-617.* DOI: 10.1111/bjh.15577

52) Huang B, Law M, Khong PL (2009) Whole-Body PET/CT Scanning: Estimation of Radiation Dose and Cancer Risk (2009). *Radiology 2009 Apr;251(1):166-74.* DOI: 10.1148/radiol.2511081300

53) Hutter C, Minkov M (2016) Insights into the pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis: the development of targeted therapies. *Immunotargets Ther 2016 Oct 12;5:81-91.* DOI: 10.2147/ITT.S91058

- 54) Jeh SK, Jeeb WH, Hongc SJ, et al. (2012) Extracranial skeletal Langerhans cell histiocytosis: MR imaging features according to the radiologic evolutionary phases. *Clinical Imaging* 36 (2012) 466–471. DOI: 10.1016/j.clinimag.2012.01.002
- 55) Jeziarska M, Stefanowicz J, Romanowicz G, Kosiak W, Lange M (2018) Langerhans cell histiocytosis in children - a disease with many faces. Recent advantages in pathogenesis, diagnostic examinations and treatment. *Postepy Dermatol. Alergol.* 2018 Feb;35(1):6-17. DOI: 10.5114/pdia.2017.67095
- 56) Johnsen B, Fasmer KE, Boye K, et al. (2016) Estimated cumulative radiation dose received by diagnostic imaging during staging and treatment of operable Ewing sarcoma 2005-2012. *Pediatr Radiol.* 2017 Jan;47(1):82-88. DOI: 10.1007/s00247-016-3720-x
- 57) Kellenberger CJ, Epelman M, Miller SF, Babyn PS (2004) Fast STIR Whole-Body MR Imaging in Children. *RadioGraphics* 2004; 24:1317–1330. DOI: 10.1148/rg.245045048
- 58) Kellenberger CJ (2009) Pitfalls in paediatric musculoskeletal imaging. *Pediatr Radiol.* 2009 Jun;39 Suppl 3:372-81. DOI: 10.1007/s00247-009-1220-y
- 59) Khung S, Budzik JF, Amzallag-Bellenger E, et al. (2013) Skeletal involvement in Langerhans cell histiocytosis. *Insights Imaging.* 2013 Oct;4(5):569-79. DOI: 10.1007/s13244-013-0271-7
- 60) Kim BE, Koh KN, Suh JK, et al. (2014) Clinical features and treatment outcomes of Langerhans cell histiocytosis: a nationwide survey from Korea histiocytosis working party. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014;36(2):125-133. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000054
- 61) Kim JR, Yoon HM, Jung AY, Cho YA, Seo JJ, Lee JS (2019) Comparison of whole-body MRI, bone scan, and radiographic skeletal survey for lesion detection and risk stratification of Langerhans Cell Histiocytosis. *Sci Rep.* 2019 Jan 22;9(1):317. DOI: 10.1038/s41598-018-36501-1
- 62) Laor T, Jaramillo D (2009) MR Imaging insights into Skeletal Maturation: What Is Normal? *Radiology* 2009 Jan;250(1):28-38. DOI: 10.1148/radiol.2501071322
- 63) Layne KA, Dargan PI, Archer JRH, Wood DM (2018) Gadolinium deposition and the potential for toxicological sequelae – A literature review of issues surrounding gadolinium-based contrast agents. *Br J Clin Pharmacol.* 2018 Nov;84(11):2522-2534. DOI: 10.1111/bcp.13718

- 64) LCH-REG-DE 2013 Version 2.0 vom 04.04.2014; Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH); *Deutsches Register für Langerhanszell Histiozytosen im Kindes- und Jugendalter*.
- 65) Lichtenstein L (1953) Histiocytosis X. Integration of Eosinophilic Granuloma of bone, "Letterer-Siwe Disease", and "Schuller-Christian Disease" as related manifestations of a single nosologic entity. *AMA Arch Pathol.* 1953 Jul;56(1):84-102. PMID: 13057466
- 66) Lodwick GS, Wilson AJ, Farrell C, Virtama P, Dittrich F, B.S. (1980) Determining Growth Rates of Focal Lesions of Bone from Radiographs. *Radiology* 134:577-583, March 1980. DOI: 10.1148/radiology.134.3.6928321
- 67) Luo ZH, Lu P, Qi W, Liao F, Jin A, Zen Q (2022) Role of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of patients with Langerhans cell histiocytosis. *Quant Imaging Med Surg* 2022;12(6):3351-3363 DOI: 10.21037/qims-21-823
- 68) Mazumdar A, Siegel MJ, Narra V, Luchtman-Jones L (2002) Whole-Body Fast Inversion Recovery MR Imaging of Small Cell Neoplasms in Pediatric Patients: A pilot study. *Am J Roentgenol.* 2002 Nov;179(5):1261-6. <https://doi.org/10.2214/ajr.179.5.179126>
- 69) Mentzel HJ, Kentouche K, Sauner D, et al. (2004) Comparison of whole-body STIR-MRI and 99mTc-methylene-diphosphonate scintigraphy in children with suspected multifocal bone lesions. *Eur Radiol.* 2004 Dec;14(12):2297-302. DOI: 10.1007/s00330-004-2390-5
- 70) Meyer JS, Harty MP, Mahboubi S, et al. (1995) Langerhans Cell Histiocytosis: Presentation and Evolution of Radiologic Findings with Clinical Correlation. *Radiographics* 1995 Sep;15(5):1135-46. DOI: 10.1148/radiographics.15.5.7501855
- 71) Minkov M, Grois N, Heitger A, et al. for the DAL-HX Study Group (2002) Response to initial treatment of multisystem Langerhans cell Histiocytosis: An important prognostic indicator. *Med Pediatr Oncol.* 2002 Dec;39(6):581-5. DOI: 10.1002/mpo.10166
- 72) Minkov M, Steiner M, Pötschger U, et al. (2008) Reactivations in multisystem Langerhans Cell Histiocytosis: Data of the international LCH registry. *J Pediatr.* 2008 Nov;153(5):700-5, 705.e1-2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2008.05.002.
- 73) Moore SG, Dawson KL (1990) Red and Yellow Marrow in the Femur: Age-related Changes in Appearance at MR Imaging. *Radiology* 1990; 175:219-223. DOI: 10.1148/radiology.175.1.2315484

- 74) Morimoto A, Ikushima S, Kinugawa N, et al. (2006) Improved outcome in the treatment of Pediatric multifocal Langerhans cell histiocytosis: Results from the Japan Langerhans Cell Histiocytosis Study Group-96 protocol study. *Cancer* 2006 Aug 1;107(3):613-9. DOI: 10.1002/cncr.21985
- 75) Mueller WP, Melzer HI, Schmid I, Coppenrath E, Bartenstein P, Pfluger T (2013) The diagnostic value of 18F-FDG PET and MRI in Paediatric histiocytosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Feb;40(3):356-63. DOI: 10.1007/s00259-012-2278-6.
- 76) Nanduri VR, Pritchard J, Levitt G, Glaser AW (2015) Long term morbidity and health related quality of life after multi-system Langerhans cell histiocytosis. *Eur J Cancer*. 2006 Oct;42(15):2563-9. DOI: 10.1016/j.ejca.2006.05.031.
- 77) Obert J, Vercellino L, Van der Gucht A, et al. (2018) 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in the management of adult multi system Langerhans cell histiocytosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Apr;44(4):598-610. DOI: 10.1007/s00259-016-3521-3.
- 78) Pal CR, Tasker AD, Ostlere SJ, Watson MS (1999) Heterogeneous signal in bone marrow on MRI of children's feet: a normal finding? *Skeletal Radiol*. 1999 May;28(5):274-8. DOI: 10.1007/s002560050515.
- 79) Pearce MS, Salotti JA, Little MP, et al. (2012) Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2012 Aug 4;380(9840):499-505. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60815-0.
- 80) Phillips M, Allen C, Gerson P, McClain K (2009) Comparison of FDG-PET Scans to Conventional Radiography and Bone Scans in Management of Langerhans Cell Histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 Jan;52(1):97-101. DOI: 10.1002/pbc.21782.
- 81) Pierce DA, Preston DL (2000) Radiation-related cancer risks at low doses among atomic bomb survivors. *Radiat Res*. 2000 Aug;154(2):178-86. DOI: 10.1667/0033-7587(2000)154[0178:rrcral]2.0.co;2.
- 82) Postini AM, Brach del Prever A, Pagano M, et al. (2012). Langerhans cell histiocytosis:40 years' experience. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2012 Jul;34(5):353-8. DOI: 10.1097/MPH.0b013e318257a6ea.
- 83) Prayer D, Grois N, Prosch H, Gadner H, Barkovich AJ (2004) MR Imaging Presentation of Intracranial Disease Associated with Langerhans Cell Histiocytosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004 May;25(5):880-91. PMID: PMC7974468

- 84) Raissaki M, Demetriou S, Spanakis K, et al. (2016) Multifocal bone and bone marrow lesions in children - MRI findings. *Pediatr Radiol.* 2017 Mar;47(3):342-360. DOI: 10.1007/s00247-016-3737-1.
- 85) Ricci C, Cova M, Kang YS, et al. (1990) Normal Age-related Patterns of Cellular and Fatty Bone Marrow Distribution in the Axial Skeleton: MR Imaging Study. *Radiology.* 1990 Oct;177(1):83-8. DOI: 10.1148/radiology.177.1.2399343.
- 86) Ronceray L, Pötschger U, Janka G, Gadner H, Minkov M, and for the German Society for Pediatric Hematology and Oncology Langerhans Cell Histiocytosis Study Group* (2012) Pulmonary Involvement in Pediatric-Onset Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis: Effect on Course and Outcome. *J Pediatr.* 2012 Jul;161(1):129-33.e1-3. DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.12.035.
- 87) Schaefer JF, Schlemmer HPW, (2006) Total-body MR-imaging in oncology. *Eur Radiol.* 2006 Sep;16(9):2000-15. DOI: 10.1007/s00330-006-0199-0.
- 88) Schaefer JF, Kramer U (2011) Ganzkörper-MRT bei Kindern und Jugendlichen. *RöFo.* 2011 Jan;183(1):24-36. DOI: 10.1055/s-0029-1245883.
- 89) Schäfer JF, Gatidis S, Schmidt H, et al. (2014) Simultaneous Whole-Body PET/MR Imaging in Comparison to PET/CT in Pediatric Oncology: Initial Results. *Radiology.* 2014 Oct;273(1):220-31. DOI: 10.1148/radiol.14131732.
- 90) Schäfer JF, Tsiflikas I (2014) Ganzkörper MRT bei Kindern. *Der Nuklearmediziner* 2014; 37(02): 109-118. DOI: 10.1055/s-0034-1371848
- 91) Schäfer JF, Berthold D, Hahn G, et al. (2018) S1-Leitlinie 064-018: Ganzkörpermagnetresonanztomographie im Kindes- und Jugendalter. *AWMF-Register Nr.064/018: S1-Leitlinie 064-018: Ganzkörpermagnetresonanztomographie im Kindes- und Jugendalter aktueller Stand: 10/2018.*
- 92) Schaefer JF, Granata C, von Kalle T, et al. & on behalf of the Oncology Task Force of the ESPR (2020). *Pediatr Radiol.* 2020 Jul;50(8):1162-1174. DOI: 10.1007/s00247-020-04683-4.
- 93) Schmidt GP, Schoenberg SO, Schmid R, et al. (2007) Screening for bone metastases: whole-body MRI using a 32-channel system versus dual-modality PET-CT. *Eur Radiol.* 2007 Apr;17(4):939-49. DOI: 10.1007/s00330-006-0361-8.

- 94) Schmidt S, Eich G, Geoffray A, Hanquinet S, Waibel P, Wolf R, Letovanec I, Alamo-Maestre L, Gudinchet F (2008) Extrasosseous Langerhans Cell Histiocytosis in Children. *RadioGraphics*. 2008 May-Jun;28(3):707-26; DOI: 10.1148/rg.283075108.
- 95) Shabshin N, Schweitzer ME, Morrison WB, Carrino JA, Keller MS, Grissom LE (2006) High-signal T2 changes of the bone marrow of the foot and ankle in children: red marrow or traumatic changes? *Pediatr Radiol*. 2006 Jul;36(7):670-6. DOI: 10.1007/s00247-006-0129-y.
- 96) Sher A, Orth R, McClain K, Allen C, Hayatghaibi S, Seghers V (2017) PET/MR in the Assessment of Pediatric Histiocytoses: A Comparison to PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2017 Aug;42(8):582-588. DOI: 10.1097/RLU.0000000000001717
- 97) Siegelmann S (1997) Taking the X out of Histiocytosis X. *Radiology* 1997; Aug;204: 322-324. DOI: 10.1148/radiology.204.2.9240514
- 98) States LJ und Reid JR (2020). Whole-Body PET/MRI Applications in Pediatric Oncology. *AJR Am J Roentgenol*. 2020 Sep;215(3):713-725. DOI: 10.2214/AJR.19.22677.
- 99) Steinborn MM, Heuck AF, Tiling R, Bruegel M, Gauger L, Reiser MF (1999). Whole-Body Bone Marrow MRI in Patients with Metastatic Disease to the Skeletal System. *J Comput Assist Tomogr*. 1999 Jan-Feb;23(1):123-129. DOI: 10.1097/00004728-199901000-00026.
- 100) Steinborn M, Wörtler K, Nathrath M, Schöniger M, Hahn H, Rummeny EJ (2008) Ganzkörper-MRT bei Langerhans-Zell-Histiozytose im Kindes- und Jugendalter zur Beurteilung des Skelettsystems; *RöFo* 2008; Jul;180(7):646 - 653. DOI: 10.1055/s-2008-1027345
- 101) Stull MA, Kransdorf MJ, Devaney KO (1992) Langerhans cell histiocytosis of bone. *RadioGraphics*. 1992 Jul;12(4):801-23. DOI: 10.1148/radiographics.12.4.1636041.
- 102) Vahlensiek M, Schmidt HM (2000) Normales Knochenmark und seine Variationen in der MRT. *Radiologe*. 2000 Aug;40(8):688-93. DOI: 10.1007/s001170050797.
- 103) Vogler JB, Murphy WA (1988) Bone Marrow Imaging. *Radiology*. 1988 Sep;168(3):679-693. DOI: 10.1148/radiology.168.3.3043546.
- 104) von Brandis E, Zadig PK, Avenarius D, et al. (2022) Whole body magnetic resonance imaging in healthy children and adolescents. Bone marrow appearances of the axial skeleton. *Eur J Radiol*. 2022 Sep;154:110425. DOI: 10.1016/j.ejrad.2022.110425.

105) von Kalle T, Heim N, Hospach T, Langendörfer M, Winkler P, Stuber T (2013) Typical Patterns of Bone Involvement in Whole-Body MRI of Patients with Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis (CRMO). *RöFo* 2013 Jul;185(7):655-61. DOI: 10.1055/s-0033-1335283

106) Weishaupt D, Schweitzer ME (2002) MR imaging of the foot and ankle: patterns of bone marrow signal abnormalities. *Eur Radiol.* 2002 Feb;12(2):416-426. DOI: 10.1007/s003300101070.

107) Weishaupt D, Köchli V.D., Marincek B, Wie funktioniert MRT? Springer Medizin Verlag Heidelberg 6. Auflage 2009:44-48, 52.

108) Weitzman S, Maarten Egeler R (2008) Langerhans cell histiocytosis: update for the pediatrician. *Curr Opin Pediatr.* 2008 Feb;20(1):23-9. DOI: 10.1097/MOP.0b013e3282f45ba4.

109) Zadig P, Brandis E von, Lein RK, Rosendahl K, Avenarius D, Ording Müller LS (2020) Whole-body magnetic resonance imaging in children - how and why? *Pediatr Radiol.* 2021 Jan;51(1):14-24. DOI: 10.1007/s00247-020-04735-9.

110) Zhang X, Zhou J, Chai X, Chen G, Guo B, Ni L, Wu P (2018) The application of x-ray, computed tomography, and magnetic resonance imaging on 22 pediatric Langerhans cell histiocytosis patients with long bone involvement A retrospective analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018 Apr;97(17):e0411. DOI: 10.1097/MD.00000000000010411

7. Erklärungen zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde im Radiologischen Institut des Olgahospitals Stuttgart unter Betreuung von Frau PD Dr. von Kalle sowie durch den externen Zweitbetreuer Herrn Prof. Dr. Jürgen F. Schäfer durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau PD Dr. von Kalle.

Die deskriptive statistische Auswertung erfolgte durch mich.

Ich versichere das Manuskript selbstständig (nach Anleitung durch Frau PD Dr. von Kalle sowie Herrn Prof. Dr. Schäfer) verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir genannten Quellen verwendet zu haben.

Frick, den 27.11.2024

Christian Bihr

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen meine Dankbarkeit ausdrücken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein vorrangiger Dank gilt hier vor allem Frau PD Dr. von Kalle, an erster Stelle für die Möglichkeit der Durchführung meiner Dissertation sowie andererseits für die stets hervorragende Betreuung bei der Planung und Umsetzung.

Ich danke Ihnen dabei insbesondere für die stets konstruktiven und fördernden Gespräche sowie Denkanstöße in unseren vielen Treffen, die oft bereits nach einem langen Arbeitstag in Ihrem Feierabend stattfanden und vor denen Sie sich dennoch nie gescheut haben.

Vielen Dank für die stets motivierende Begleitung im Rahmen der Dissertation und Publikation. Danke für alles, was Sie mir in meiner Zeit im kinderradiologischen Institut des Olgahospital Stuttgart mitgegeben haben, menschlich und fachlich.

Ebenfalls zu großem Dank bin ich meiner Frau Barbara verpflichtet, nicht nur für die moralische Unterstützung, sondern auch für die stetige Rücksichtnahme und konsequente Motivation bei der Umsetzung der Dissertation.

Ich danke darüber hinaus meinen beiden geschätzten Arbeitskollegen*innen Herrn Markus Nasko und Frau Anna von Witzleben für Ihre Hilfe bei der Zweitbegutachtung und Ihrem Interesse am stetigen Fortschritt meiner Dissertation.

Vielen Dank an Herrn Prof. Dr. Schäfer in Tübingen für sein fachliches Interesse an meiner Dissertation und die Übernahme der Zweitbetreuung.