

Aus dem Fachbereich Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

betreut am  
Zentrum der Radiologie  
Institut für Neuroradiologie  
Direktorin: Prof. Dr. med. Elke Hattingen

**Stellenwert der Schädel-MRT zur Diagnostik der Beteiligung des  
Zentralen Nervensystems bei Kindern mit akuter lymphoblastischer  
Leukämie**

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

vorgelegt von  
Elisabeth Kernen

aus Dresden

Frankfurt am Main, 2020

Dekan:	Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referentin:	Prof. Dr. Luciana Porto
Korreferent:	Prof. Dr. Thomas Oellerich
Tag der mündlichen Prüfung:	15.03.2022

# Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	6
1.1	Grundlagen der Akuten lymphoblastischen Leukämie.....	6
1.1.1	Epidemiologie.....	6
1.1.2	Ätiologie.....	6
1.1.3	Pathophysiologie und Klassifikation.....	7
1.1.4	Symptomatik.....	7
1.1.5	Diagnostik.....	8
1.1.6	Chemotherapie.....	8
1.1.7	Rezidiv der Erkrankung.....	9
1.2	Leukämische Infiltration des Zentralen Nervensystems.....	10
1.2.1	Häufigkeit und Pathogenese.....	10
1.2.2	Symptomatik.....	11
1.2.3	Lumbalpunktion zur Diagnostik.....	11
1.2.4	Prävention und Therapie.....	12
1.3	Schädel-MRT bei Kindern mit Akuter lymphoblastischer Leukämie ....	13
1.3.1	Stellenwert der neuroradiologischen Bildgebung.....	13
1.3.2	Physikalische Grundlagen der MRT.....	13
1.3.3	Kontrastmittel.....	15
1.3.4	Sicherheitsaspekte, Kontraindikationen und Sedierung.....	16
1.3.5	Befunde der leukämischen ZNS-Infiltration.....	16
1.3.6	Zerebrovaskuläre Komplikationen und Infektionen.....	17
1.3.7	Befunde durch Nebenwirkungen der Therapie.....	18
1.4	Ergebnisse bisheriger Studien.....	21
1.5	Fragestellung und Zielsetzung.....	22
2.	Material und Methoden.....	23
2.1	Patientenkollektiv.....	23

2.2	Definition des ZNS-Befalls .....	25
2.3	Bildgebende Diagnostik .....	25
2.4	Liquordiagnostik.....	25
2.5	Symptomatische Patienten .....	26
2.6	Statistik .....	27
3.	Ergebnisse.....	28
3.1	Zeitpunkt der MRT-Bildgebung.....	28
3.2	Patienten mit Erstdiagnose .....	28
3.2.1	ZNS-Infiltration in der MRT .....	28
3.2.2	ZNS-Infiltration in der Liquordiagnostik.....	30
3.2.3	Klinische Befunde .....	32
3.3	Rezidivpatienten .....	34
3.3.1	ZNS-Infiltration in der MRT .....	34
3.3.2	ZNS-Infiltration in der Liquordiagnostik.....	35
3.3.3	Klinische Befunde .....	37
3.4	Nebenbefunde in der MRT .....	38
3.4.1	Patienten mit Erstdiagnose .....	38
3.4.2	Rezidivpatienten .....	41
4.	Diskussion .....	42
4.1	Diagnostik der ZNS-Infiltration.....	42
4.2	Nebenbefunde in der Schädel-MRT .....	44
4.3	Limitationen der Studie .....	48
4.4	Abschließende Bewertung.....	49
5.	Zusammenfassung .....	51
6.	Abstract.....	53
7.	Literaturverzeichnis.....	55
8.	Abbildungsverzeichnis .....	66

9. Tabellenverzeichnis .....	67
10. Abkürzungsverzeichnis .....	68
11. Anhang .....	70
11.1 Bildbefunde.....	70
11.2 Diagramme .....	77
12. Lebenslauf .....	81
13. Danksagung.....	82
14. Schriftliche Erklärung .....	83

# 1. Einleitung

## 1.1 Grundlagen der Akuten lymphoblastischen Leukämie

### 1.1.1 Epidemiologie

Die Akute lymphoblastische Leukämie (ALL) ist die häufigste maligne Erkrankung im Kindesalter. Zusammen mit der akuten myeloischen Leukämie (AML) macht sie gut 30% aller Krebserkrankungen aus.<sup>1</sup> Jährlich kommt es in Deutschland zu ca. 480 Neuerkrankungen.<sup>2</sup> Am häufigsten betrifft es Kinder im Alter vom 2. bis zum 5. Lebensjahr<sup>3</sup> und das männliche Geschlecht.<sup>1</sup> Zudem zeigt sich in den Industrienationen eine höhere Inzidenz als in Entwicklungsländern.<sup>4</sup> Die kontinuierliche Optimierung von Therapiestrategien hat in den letzten Jahrzehnten zu einer deutlichen Prognosebesserung für die Patienten geführt. Lag die 5-Jahresüberlebensrate 1980 noch um die 80%, so ist sie bis zum Jahr 2013 auf 92% angestiegen.<sup>1</sup> Wesentlich dabei ist eine risikoadaptierte Therapie, die abhängig von der Einordnung in Risikogruppen durchgeführt wird. Die Herausforderung besteht darin, Nebenwirkungen gering zu halten und zugleich eine ausreichend intensive Therapie durchzuführen.

### 1.1.2 Ätiologie

Viele Umweltfaktoren wie zum Beispiel Radonexposition, Pestizide und Zigarettenrauch wurden verdächtigt an der Entstehung einer Leukämie beizutragen. Ein eindeutig kausaler Zusammenhang wurde für sie jedoch bisher nicht nachgewiesen.<sup>5</sup> Für folgende ätiologische Faktoren hingegen liegt eine Evidenz vor<sup>4, 6</sup>: die pränatale Exposition mit ionisierender Strahlung, postnatale hochdosierte Radiotherapie und eine frühere chemotherapeutische Behandlung. Für bestimmte genetische Aberrationen konnte ebenfalls ein erhöhtes Leukämierisiko gezeigt werden. Hier sind Kinder mit Down-Syndrom, Neurofibromatose, Bloom Syndrom, Fanconi Anämie, Ataxia teleangiectasia und Li-Fraumeni-Syndrom zu nennen.<sup>6</sup> Außer diesen genetischen Syndromen sind bestimmte Einzelgen-Polymorphismen mit Leukämien assoziiert. In Studien konnten beispielsweise folgende identifiziert werden: ARID5B, IKZF1, CEBPE, BMI1-PIP4K2A<sup>7</sup>, CDKN2A, ELK3<sup>8</sup>. Die Entstehung der Leukämie ist in einigen Fällen bereits auf die pränatale Phase zurückzuführen. Forschungsergebnisse

haben gezeigt, dass chromosomale Translokationen in utero während der fetalen Hämatopoese entstehen, die später zusammen mit weiteren genetischen Veränderungen zur Leukämieentstehung beitragen. Im Vergleich von Blutproben zum Diagnosezeitpunkt mit denen zum Zeitpunkt der Geburt, sah man, dass tumorspezifische genetische Veränderungen bereits zur Geburt vorlagen.<sup>9, 10</sup> Untersuchungen an Zwillingen stützen diese Ergebnisse des pränatalen Ursprungs einiger Leukämien.<sup>11</sup>

### 1.1.3 Pathophysiologie und Klassifikation

Bei der ALL kommt es zum Ausreifungsblock und unregulierten klonalen Proliferation lymphoblastischer Zellen mit Verdrängung der Hämatopoese im Knochenmark.<sup>4</sup> Man unterscheidet je nach betroffener Zellreihe zwischen B-Zell-ALL und T-Zell-ALL. Die B-Zell-ALL macht mit rund 85% den größeren Anteil aus und geht mit einer besseren Prognose einher.<sup>5</sup> Eine weitere Einteilung erfolgt anhand morphologischer Kriterien nach der FAB-Klassifikation in L1-L3. Der Subtyp L3 entspricht biologisch und klinisch dem Burkitt-Lymphom und wird entsprechend anders behandelt.<sup>3</sup> In den letzten Jahren hat die Immunphäotypisierung zur Klassifikation der Leukämien stark an Bedeutung zugenommen. Mittels Durchflusszytometrie und Antikörpermarkierung werden spezielle Oberflächenantigene auf leukämischen Zellen bestimmt. So lässt sich eine Zuordnung in folgende Subgruppen treffen<sup>12</sup>: die B-Zell-ALL in pro-B, common, pre-B und mature B, die T-Zell-ALL in pro-T, pre-T, cortical-T und mature-T.

### 1.1.4 Symptomatik

Die klinische Symptomatik der Patienten beruht auf einer Insuffizienz des Knochenmarks und dadurch bedingte Zytopenie<sup>4</sup>: Es kommt zu einer erhöhten Infektanfälligkeit, Blässe und Blutungsneigung. Die Kinder zeigen zudem häufig Abgeschlagenheit, Fieber, vergrößerte Lymphknoten, Hepato- und/oder Splenomegalie. Ungefähr ein Viertel der Patienten leidet außerdem unter Knochenschmerzen.<sup>13</sup> Die T-Zell-Leukämie kann sich durch einen Mediastinaltumor manifestieren, der zur oberen Einflusstauung mit Atemwegsobstruktion führt. Im Bereich des Abdomens können Lymphome von reifzelligen B-Zellleukämien einen Ileus auslösen. In manchen Fällen kann es

durch leukämische Infiltration im Retroperitoneum zur Beeinträchtigung der Nierenfunktion kommen.<sup>3</sup> Im Falle einer Beteiligung des ZNS treten neurologische Symptome wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Lethargie und Hirnnervenausfälle auf. Eine Infiltration der Testes macht sich durch schmerzlose Hodenschwellung bemerkbar.<sup>4</sup>

### 1.1.5 Diagnostik

Zur initialen Diagnostik gehören Blutausstriche, Knochenmarkspunktion und die Lumbalpunktion zur Liquordiagnostik. Bei einem Blastenanteil im Knochenmark von > 25% kann eine ALL diagnostiziert werden.<sup>3</sup> Außerdem erfolgt oben erwähnte Immunphänotypisierung und eine zytogenetische Analyse, die für Therapieentscheidung und Prognoseeinschätzung von Bedeutung ist. Mittels molekularer Techniken wie Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung (FISH) lassen sich genetische Aberrationen in den Leukämiezellen identifizieren.<sup>5</sup> In 15-35% der Patienten ist die Translokation t(12;21)(p13;q22) zu finden, die das Fusionsprotein TEL/AML 1 kodiert. Sie stellt die häufigste genetische Aberration kindlicher Leukämien dar und geht mit einer guten Prognose einher.<sup>14, 15</sup> Neben zahlreichen Translokationen, finden sich auch numerische Anomalien: hyperdiploide Chromosomensätze mit 51 bis 65 Chromosomen sind mit einer guten Prognose assoziiert, hypodiploide Chromosomensätze mit weniger als 45 Chromosomen dagegen mit einer schlechten.<sup>5</sup>

### 1.1.6 Chemotherapie

Nahezu alle Kinder mit ALL (99,7%)<sup>1</sup> werden im Rahmen von Therapieoptimierungsstudien behandelt. Die hier dargestellten Therapiestrategien beziehen sich auf die Studienprotokolle der ALL-BFM-Studienzentrale. Die Chemotherapie wird in 4 Behandlungskomponenten mit folgender Dauer unterteilt: Die Induktionstherapie (5 Wochen) mit anschließender Konsolidierung (4 Wochen), Extrakompartiment- (8 Wochen), Reinduktions- (7 Wochen) und Erhaltungstherapie (bis 2 Jahre nach Diagnose)<sup>3</sup>. Die Art des Chemotherapeutikums, Dosierung und Dauer der Anwendung sind in den verschiedenen Studienprotokollen festgelegt und von der Risikostratifizierung des Patienten abhängig. Im jeweiligen Studienprotokoll sind die ausschlaggebenden prognostischen Faktoren für die Einordnung in die



Risikozweige festgelegt. Solche prognostischen Faktoren sind zum Beispiel die initiale Leukozytenzahl, Alter, Ansprechen auf die Therapie, Nachweis der minimalen Resterkrankung (MRD), genetische Faktoren (z.B. TEL-AML1 Fusionsgen)<sup>3</sup>. Die kontinuierliche Weiterentwicklung und Identifikation entscheidender Faktoren für die optimale Risikostratifizierung ist ein wichtiger Bestandteil der Forschung.<sup>16, 17</sup>

Während der Induktionstherapie werden die folgenden Zytostatika eingesetzt: Prednison (PRED) oder Dexamethason (DEXA), Vincristin (VCR), L-Asparaginase (ASP), Daunorubicin (DNR), Methotrexat (MTX) i.th. und bei Hochrisikopatienten Cyclophosphamid (CPM). Ziel ist es, eine möglichst schnelle Reduktion der Leukämiezellen und somit Remission zu erreichen. Die anschließende Konsolidierungsphase zielt auf die nach der Induktion übrig gebliebenen malignen Zellen ab und enthält CPM, Cytarabin (ARA-C), 6-Mercaptopurin (MP), MTX und ASP. In der Extrakompartimenttherapie, die besonders auf das ZNS abzielt, werden MP und MTX eingesetzt. Die anschließende Reinduktionstherapie enthält DEXA, ASP, Doxorubicin (DOX), VCR, ARA-C, CPM und Thioguanin (TG). Die letzte Phase schließt ab mit der Erhaltungstherapie bestehend aus MP (oder TG) und MTX.<sup>3, 16, 18</sup> Patienten im Hochrisikozweig erhalten zusätzlich HR-Blöcke, die außer den genannten Chemotherapeutika hochdosiertes MTX p.i. und ARA-C, Vindesin (VDS), Ifosfamid (IFO), Etoposid und Thioguanin enthalten.<sup>18</sup>

### 1.1.7 Rezidiv der Erkrankung

Ein Rezidiv erleiden 15-20% der ALL-Patienten. Bei den meisten geschieht dies während der Therapie oder innerhalb der ersten 2 Jahre nach Abschluss der Therapie. Dabei tritt es in den meisten Fällen isoliert im Knochenmark auf, kann aber auch die extramedullären Kompartimente: Hoden oder ZNS befallen.<sup>19</sup> Insgesamt bekommen 3-8%<sup>20</sup> der Patienten ein Rezidiv im ZNS. Ein deutlich erhöhtes Rezidivrisiko besteht bei Patienten mit persistierendem Nachweis der minimalen Resterkrankung. Geringe Anzahlen verbliebener Leukämiezellen nach dem Erreichen der Remission können mittels verschiedener Methoden wie PCR und Durchflusszytometrie nachgewiesen werden. Man bezeichnet dies als „minimal residual disease“ (MRD).<sup>21, 22</sup> Dank intensiver Chemotherapie und

allogener Stammzelltransplantation können 30-50% der Rezidivpatienten geheilt werden.<sup>19</sup> Die Stammzelltransplantation erfolgt nach einer intensiven Konditionierung mittels Hochdosischemotherapie und/oder Radiotherapie durch die Verabreichung von allogenen Stammzellmaterial.<sup>23</sup>

## **1.2 Leukämische Infiltration des Zentralen Nervensystems**

### **1.2.1 Häufigkeit und Pathogenese**

Im Rahmen der initialen Diagnostik bei Patienten mit Erstdiagnose ALL wird in etwa 3% der Fälle eine leukämische Infiltration des Zentralen Nervensystems (ZNS) festgestellt.<sup>24</sup> Bei den Rezidivpatienten betrifft es ca. 30%.<sup>25, 26</sup>

Es existieren viele verschiedene Theorien und Hypothesen zur Pathogenese der Infiltration des ZNS, doch vollständig geklärt ist sie bisher nicht. In einer histopathologischen Studie im Jahr 1973 stellte man fest, dass Leukämiezellen auf hämatogenem Weg über die Arachnoidalvenen ins ZNS gelangen können.<sup>27</sup> Weiterhin ist eine Absiedelung ausgehend vom Knochenmark des Schädels in die Meningen über die Brückenvenen möglich. Auch Blutungen im ZNS, die durch die Thrombozytopenie begünstigt werden, könnten eine leukämische Infiltration zur Folge haben.<sup>28</sup> Eine Einwanderung der Zellen über den Choroidalplexus, Hirnkapillaren oder entlang der Hirnnerven ist ebenso denkbar.<sup>29, 20</sup> In mehreren Studien wurde festgestellt, dass bei Patienten mit traumatischer Lumbalpunktion und Blasten im Punktat, die Anzahl an ZNS-Rezidiven höher ist. Dies führte zu der Vermutung, dass eine iatrogene Aussaat der Zellen möglich ist.<sup>30</sup> T-Zell-Leukämien neigen im Vergleich zu B-Zell-Leukämien häufiger zur Infiltration extramedullärer Kompartimente und weisen daher eine höhere Rate an ZNS-Beteiligungen auf. An molekularen Mechanismen, die es den T-Zellen ermöglichen die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden, um ins ZNS zu gelangen, wird seit Jahren viel geforscht. Bisher zeigte sich, dass die Expression von Carma1 mit der Migration der T-Zellen ins ZNS assoziiert ist.<sup>31</sup> Andere Arbeiten zeigten eine Rolle des Chemokinrezeptor CCR7.<sup>32</sup> Um zu klären, ob und welche dieser Signalwege als neue Therapieansätze zukünftig in Frage kommen, wird noch weitere Forschungsarbeit notwendig sein.

## 1.2.2 Symptomatik

Der überwiegende Teil der Patienten mit ZNS-Leukämie zeigt klinisch keine Auffälligkeiten.<sup>24</sup> Bei fortgeschrittener Manifestation kann es jedoch je nach Infiltrationsgebiet zu den verschiedensten neurologischen Symptomen kommen. Im Vergleich zu den soliden Tumoren präsentiert sich die ZNS-Infiltration von Leukämien öfter durch eine Beeinträchtigung der Hirnnerven.<sup>33</sup> Am häufigsten ist der N. facialis betroffen. Auch ein Ausfall der okulomotorischen Nerven (meist N. abducens) mit Auftreten von Doppelbildern ist möglich.<sup>33</sup> Des Weiteren kann es zu Hör- oder Visusverlust kommen. Eine leukämische Infiltration im Bereich der Hirnhemisphären kann sich durch Auffälligkeiten in Kognition mit Verwirrtheit und dementiellen Symptomen, Krampfanfällen und Hemiparesen zeigen. Im Falle einer Beteiligung der Spinalnerven kommt es zu Muskelatrophien der Extremitäten und/oder Sensibilitätsstörungen.<sup>33</sup>

## 1.2.3 Lumbalpunktion zur Diagnostik

Standarddiagnostikum zur Feststellung einer ZNS-Infiltration ist die Lumbalpunktion mit anschließender Analyse auf Vorliegen von Blasten im Liquor. Eine ZNS-Infiltration ist definiert durch den Nachweis von Blasten im Zytocentrifugenpräparat und mehr als 5 Leukozyten/ $\mu\text{l}$  im nicht blutigen Liquor (= ZNS 3). ZNS 2 wird vergeben, wenn zwischen 1 und 5 Leukozyten/ $\mu\text{l}$  vorhanden sind und Blasten nachweisbar sind. ZNS 1 bedeutet, dass keine Beteiligung des ZNS vorliegt. Bei blutiger Punktion kann der ZNS-Status ermittelt werden, indem man das Verhältnis von Erythrozyten und Blasten im peripheren Blutausschrieb berechnet und dieses mit dem Verhältnis von Erythrozyten und Blasten im Liquor vergleicht<sup>24</sup> (weitere Details siehe Material und Methoden). Obwohl die Liquordiagnostik als derzeitiger Goldstandard der Diagnostik zur Feststellung einer Infiltration des ZNS gilt, weist sie keine hundertprozentige Sensitivität und Spezifität auf.<sup>34-36</sup> Nachteilig auf die diagnostische Sicherheit wirken sich die geringe Probenmenge und der geringe Anteil an zellulärem Material bezogen auf die Gesamtliquormenge aus. Zudem ist aufgrund der schnellen Degeneration der Zellen eine schnellstmögliche Auswertung und adäquate Asservierung notwendig.<sup>36</sup> Eine traumatische bzw. blutige Liquorpunktion erhöht die

diagnostische Unsicherheit der Liquordiagnostik und hat Auswirkungen auf die Prognose des Patienten.<sup>37</sup>

#### 1.2.4 Prävention und Therapie

Zur Festlegung der Art und Intensität einer ZNS-gerichteten Therapie ist es wichtig, Risikofaktoren für eine Manifestation im ZNS zu kennen. Dazu zählen die T-Zell-ALL, Hyperleukozytose und genetische Hochrisiko-Translokationen wie das Philadelphia-Chromosom oder t(4;11).<sup>16, 20</sup> Der molekulargenetische Nachweis einer minimalen leukämischen Beteiligung im ZNS zur besseren Identifikation von Risikopatienten ist Bestandteil gegenwärtiger Forschung<sup>38</sup>. Wenngleich die Einführung einer prophylaktischen Ganzhirnbestrahlung die Heilungsraten in den 60er Jahren besserte, musste man später feststellen, dass diese mit schweren Nebenwirkungen verbunden war.<sup>30</sup> Patienten, die eine Bestrahlung des ZNS erhalten hatten, zeigten im Verlauf eine höhere Rate an sekundären Neoplasien, Lernschwierigkeiten, endokrinologischen Nebenwirkungen und eine geringere Langzeitüberlebensrate.<sup>39, 20</sup> Die Radiotherapie zur Prophylaxe der ZNS-Infiltration bei Patienten mit geringem Risiko wurde durch eine ZNS-wirksame systemische und intrathekale Chemotherapie ersetzt. Bei Patienten mit T-Zell-ALL und Hyperleukozytose (>100.000/ $\mu$ l) oder Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf die Therapie wird die prophylaktische Bestrahlung jedoch weiterhin empfohlen.<sup>3, 40</sup> Ebenso erhalten Patienten mit initial nachgewiesenem ZNS-Befall (CNS 3) eine kraniale Bestrahlung. Ausgenommen hiervon sind Kleinkinder unter 4 Jahren und Säuglinge, die eine intensivierete intrathekale Therapie erhalten.<sup>6, 18, 24, 23</sup>

Die Wichtigkeit einer chemotherapeutischen ZNS-Prophylaxe wird daran deutlich, dass in den Anfängen der Leukämietherapie in den 70er Jahren mehr als 50% der Patienten ein Rezidiv des ZNS erlitten.<sup>41</sup> Heute erfolgt daher die mehrfache intrathekale Verabreichung von Methotrexat zur Prävention einer ZNS-Infiltration. Die Zeitpunkte dafür sind im Studienprotokoll festgelegt. Die Dosierung wird altersadaptiert durchgeführt und die Anzahl der Gaben ist von der Risikoeinordnung des Patienten abhängig. Bei CNS 2 oder 3 erfolgen zusätzliche Gaben.<sup>18</sup> In einigen Studien<sup>42, 43</sup> wurde die Wirksamkeit einer intrathekalen Dreifachkombination von Methotrexat, Cytarabin und Hydrocortison im Vergleich

zur alleinigen Anwendung von Methotrexat getestet. Es zeigte sich zwar ein Vorteil dieser Kombinationstherapie bezüglich der Rezidive im ZNS, die Rezidive im Knochenmark und Hoden waren in dieser Gruppe jedoch signifikant höher, sodass sich für diese Patientengruppe insgesamt kein Vorteil ergab. Auch die systemische Chemotherapie trägt zur ZNS-Prophylaxe bei, dabei ist der Einsatz von Substanzen, die eine ausreichende Penetration ins ZNS erzielen entscheidend. Folgende systemische Chemotherapeutika in entsprechend hoher Dosis erreichen die gewünschte Wirkung: Glukokortikoide (Dexamethason oder Prednison), Methotrexat, Asparaginase, Mercaptopurin und Thioguanin.<sup>30</sup>

Die initiale Diagnostik zur Festlegung des ZNS-Status spielt also eine wesentliche Rolle zur Entscheidung über die entsprechende ZNS-gerichtete Therapie und Prophylaxe.

### **1.3 Schädel-MRT bei Kindern mit Akuter lymphoblastischer Leukämie**

#### **1.3.1 Stellenwert der neuroradiologischen Bildgebung**

Neben oben genannter Standarddiagnostik Liquorpunktion stellt die neuroradiologische Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie oder Computertomographie eine nicht invasive Alternative zur Diagnostik der ZNS-Infiltration dar. In den 80er Jahren begann man die MRT in der pädiatrischen Diagnostik einzusetzen und die Bildgebung mit der zu dieser Zeit vorwiegend angewandten CT zu vergleichen. Die MRT zeigte sich bereits in vielen neurologischen Pathologien dem CT überlegen<sup>44</sup> und entwickelte sich in den darauffolgenden Jahren zunehmend zum bildgebenden Diagnostikum der ersten Wahl<sup>45, 46</sup>. In den Studienprotokollen der AIEOP-ALL BFM 2000<sup>45, 46</sup> und 2009<sup>40</sup> gehörte die Schädel-MRT zur obligaten initialen Diagnostik. Nach dem aktuellen Protokoll AIEOP-BFM ALL 2017<sup>47</sup> ist sie nicht mehr zwangsläufig vorgesehen.

#### **1.3.2 Physikalische Grundlagen der MRT**

Im Unterschied zum CT oder Röntgen wird bei der MRT keine ionisierende Strahlung genutzt.<sup>48</sup> Der menschliche Körper wird im Magnetresonanztomograph einem starken Magnetfeld ausgesetzt, wodurch sich der Spin der Wasserstoffprotonen des Körpers an den Feldlinien ausrichten. Die Ausrichtung

erfolgt parallel und antiparallel in einem Verhältnis, das von der Feldstärke und von der Raumtemperatur abhängig ist. Die Protonen führen eine Präzessionsbewegung aus, bei der sie mit einer Kreisfrequenz von  $\omega$  (= Larmor-Frequenz) um die Achse der Feldrichtung kreisen. Die Frequenz und damit auch die Signalintensität sind von der Feldstärke abhängig.<sup>49</sup> Durch die Abgabe eines kurzzeitigen Hochfrequenz-(HF-)pulses, kommt es zur Auslenkung eines Teils der Wasserstoffprotonen in  $90^\circ$  bis  $180^\circ$  zur Feldrichtung. Dies wird als transversale Magnetisierung bezeichnet. Nach Abschalten des Hochfrequenzpuls, kehren die Protonen in ihre ursprüngliche Position zurück, wobei es zu einer messbaren Veränderung im Magnetfeld kommt.<sup>49, 50</sup> Man unterscheidet dabei 2 Zeitkonstanten: Die T1-Relaxation beschreibt die Zeit der Rückkehr der Protonen in longitudinale Richtung, sie wird auch als Spin-Gitter-Relaxation bezeichnet und ist gewebeabhängig.<sup>49</sup> In Geweben mit kurzer T1, wird die Längsmagnetisierung schneller erreicht, somit sind die Spins schneller erneut auslenkbar. Erfolgt die Abgabe der einzelnen HF-Pulse in schneller Folge, ist die sogenannte Repetitionszeit also kurz, dann sind Gewebe mit langer T1 noch gesättigt. Umso mehr Flüssigkeit im Gewebe vorhanden ist, umso länger ist die T1-Relaxation, dadurch erscheint Fett in T1-Gewichtung hell, Flüssigkeiten hingegen dunkel.<sup>48, 50</sup> Die T2-Relaxation beschreibt die Abnahme der Quermagnetisierung und wird auch als Spin-Spin-Relaxation bezeichnet, sie ist ebenfalls gewebeabhängig. Flüssigkeiten erscheinen hier hell und dichtere Gewebe dunkler. Bei einer längeren T2-Relaxationszeit ergibt sich ein höheres Signal.<sup>48, 50</sup>

Um nun aus diesen Signalen ein Bild erstellen zu können, benötigt man ein System, welches eine räumliche Zuordnung der Signale ermöglicht. Da die Larmor-Frequenz der Protonen von der Feldstärke abhängig ist, kann durch eine Differenzierung der Feldstärke im Raum diese Zuordnung erfolgen. Mithilfe von Gradientenspulen, die das Magnetfeld von außen überlagern, werden abweichende Feldstärken an unterschiedlichen Punkten des Raumes erzeugt. Dadurch unterscheiden sich die Resonanzfrequenzen in einzelnen Schichten. Durch eine zeitlich versetzte Anregung mit unterschiedlichen HF-Impulsen, können die Signale beim Empfänger den verschiedenen Punkten im Raum

zugeordnet und mithilfe der Fourier-Transformation in einzelne Bildpunkte umgerechnet werden.<sup>50, 48</sup>

Die Kontrastdarstellung im Bild ist von der Protonendichte des Gewebes, der T1- und T2-Relaxation abhängig. Durch die entsprechende Auswahl und zeitliche Abstimmung der Pulse können diese Parameter beeinflusst werden, um unterschiedliche Gewichtungen zu erhalten. Bei der Spin-Echo-Sequenz wird zunächst ein 90°-Puls ausgesendet, auf den ein 180° Auslenk-Puls folgt. Die Zeit zwischen 2 90°-Pulsen ist die TR (Repetitionszeit), sie bestimmt den T1-Anteil am Signal. Die Zeit zwischen dem 90°-Puls und dem Signal ist die sogenannte Echozeit (TE). Sie bestimmt den Anteil der T2 am Signal. Je höher sie ist, umso größer ist der T2-Signalanteil. Der 180° Puls wird nach TE/2 abgegeben. Die Intensität des Bildes hängt also von der Protonendichte, T1, T2, TR und TE ab.<sup>48</sup>

Um eine Verkürzung der Untersuchungszeit zu erreichen, werden heute schnelle Spinechosequenzen und Gradientenechosequenzen angewendet. Bei den schnellen Spinechosequenzen findet nach einfacher Anregung eine mehrfache Auslesung des Signals statt. Bei den Gradientenechosequenzen werden die Spins nur teilweise ausgelenkt, um eine schnellere Abfolge von Anregungen und Auslesungen zu ermöglichen.<sup>50</sup>

### 1.3.3 Kontrastmittel

Bei der Anwendung von Kontrastmittel im MRT nutzt man seine indirekte Wirkung auf die Signaleigenschaften des Gewebes. Meist wird dazu ein gadoliniumhaltiges Mittel eingesetzt, welches die T1-Konstante herabsetzt und dadurch zu einer Anhebung in der T1-Gewichtung führt.<sup>50</sup> Um die Toxizität des freien Gadolinium zu reduzieren, wird es gebunden in einem Chelatkomplex angewendet. Nebenwirkungen treten bei pädiatrischen Patienten in ca. 2% der Fälle auf. Am häufigsten sind Übelkeit und Erbrechen.<sup>51</sup> Allergische Reaktionen sind mit 0,04% sehr selten.<sup>52</sup> In den letzten Jahren wurde zudem festgestellt, dass sich Gadolinium in verschiedenen Regionen des Gehirns wie Nucleus dentatus, Globus pallidus und Thalamus sowie in Leber, Haut und Knochen einlagern kann. Die Auswirkungen und Langzeitrisiken dieses Effektes sind nicht bekannt, dennoch sollte die Gadolinium-Exposition der Patienten so gering wie möglich gehalten werden.<sup>53</sup>

### 1.3.4 Sicherheitsaspekte, Kontraindikationen und Sedierung

Vorteil der MRT ist die Nichtinvasivität und die Abwesenheit von Strahlenbelastung. Es sind jedoch einige Vorsichtsmaßnahmen einzuhalten, um einen komplikationslosen Ablauf der Untersuchung zu gewährleisten. Ferromagnetische Objekte sind dem Untersuchungsraum fern zu halten. Das Vorhandensein von metallischen Fremdkörpern oder Implantaten stellt daher eine Kontraindikation dar. Osteosynthetisches Material sollte erst nach ausreichendem Einheilen und Fixierung im Knochen für eine MRT-Untersuchung zugelassen werden. Bei Patienten mit Herzschrittmachern, Neurostimulationssystemen und subkutanen Pumpen, ist eine Untersuchung mittlerweile unter der Verwendung von Geräten mit niedriger Feldstärke und bei ausgewiesener MR-Kompatibilität der Fremdkörper möglich.<sup>50</sup> Um eine optimale Bildqualität zu erreichen, ist es notwendig, dass die Patienten während der MRT-Untersuchung komplett still halten. Dies macht bei Kindern häufiger die Anwendung einer tiefen Sedierung oder sogar Narkose notwendig. Zur Sedierung eingesetzte Substanzen im Kindesalter sind beispielsweise Propofol oder Ketamin.<sup>54</sup> Die Allgemeinanästhesie ist insbesondere bei Kindern unter 3 Jahren oder bei Kindern mit Komorbiditäten, die zu Komplikationen im Atemwegmanagement führen können, zu bevorzugen. Alternativ kann im Neugeborenenalter die Untersuchung manchmal gut durchgeführt werden, indem man das Kind füttert und anschließend wartet bis das Kind eingeschlafen ist, um die MRT-Untersuchung zu starten.<sup>54</sup>

### 1.3.5 Befunde der leukämischen ZNS-Infiltration

Eine Infiltration des ZNS durch leukämische Zellen kann durch Veränderungen im Bereich der Meningen auffällig werden. Diese tritt häufiger im Bereich der Leptomeningen als der Dura auf. Leptomeningeal zeigt sich eine meist diffuse Kontrastmittelanreicherung. Bei Beteiligung der Dura erscheint diese verdickt und mit diffuser oder fokaler Kontrastmittelanreicherung. Allerdings sind diese Veränderungen nicht spezifisch für eine leukämische Infiltration und können im Bereich der Leptomeningen ebenso entzündlich, infektiös oder durch vorherige Lumbalpunktion bedingt sein. Die Dura kann durch meningeale Fibrose nach Blutungen oder Trauma ähnliche Veränderungen zeigen wie durch die



leukämische Infiltration.<sup>55</sup> Außer der meningealen Beteiligung ist eine Infiltration der Hirnnerven in der Bildgebung anhand einer Verdickung und Kontrastmittelanreicherung zu diagnostizieren. Am häufigsten hiervon betroffen sind der N. facialis und N. vestibulocochlearis.<sup>56</sup> Außerdem können sogenannte Chlorome oder granulozytische Sarkome auftreten, sie bestehen aus unreifen Granulozyten und treten bei Patienten mit ALL im Vergleich zur AML nur selten auf. Sie sind häufiger in Knochen, Haut und Weichteilgewebe zu finden. Im Hirnparenchym zeigen sie sich in der T1-Gewichtung hypo- oder isointens und in der T2-Gewichtung heterogen iso- bis hyperintens mit homogener Kontrastmittelanreicherung. Wenn sie an der Dura auftreten, erscheinen sie ähnlich eines Meningeoms.<sup>57</sup> Weitere leukämische Infiltrationen des Hirnparenchyms durch leukämische Zellen treten sehr selten auf, von Einzelfällen wurde berichtet.<sup>58</sup>

### 1.3.6 Zerebrovaskuläre Komplikationen und Infektionen

Neben der leukämischen Infiltration stellen zerebrovaskuläre Komplikationen eine weitere Gruppe an ZNS-Pathologien bei Patienten mit ALL dar. Pathogenetisch bedingt sind diese durch Erhöhung oder Verminderung von Gerinnungsfaktoren, im Rahmen der Grunderkrankung oder als Nebenwirkung der Chemotherapie.<sup>55</sup> Auch Hyperleukozytose und Thrombozytopenie tragen zu einer hämorrhagischen Diathese oder Hyperkoagulabilität bei. Diese Mechanismen führen am häufigsten zu Blutungen, aber auch zu zerebralen Infarkten. ZNS-Infiltration, Leukostase und Chemotherapeutika insbesondere L-Asparaginase sind Risikofaktoren für eine Sinusvenenthrombose.<sup>59</sup>

Infektionen sind ebenfalls eine relevante und häufig auftretende Komplikation bei Kindern mit ALL, die bedingt durch die Grunderkrankung und chemotherapeutische Immunsuppression auftreten. Sinusitiden ausgelöst durch E. coli, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae und Staphylokokkus aureus sind häufig. Durch antibiotische Therapie kommen außerdem gefürchtete Infektionen mit dem aggressiven Keim Aspergillus vor, der sich durch kontinuierliche Ausbreitung auch intrakraniell manifestieren kann. Ein anderer pathogenetischer Weg intrakranieller Infektionen, ist die hämatogene Streuung von Keimen anderer Infektionsherde.<sup>55</sup> Als Pathogene intrakranieller Infektionen

sind, neben dem Aspergillus, Candidas<sup>60</sup>, Listeria monocytogenes<sup>61</sup> und das Varizella-Zoster-Virus<sup>55</sup> zu nennen.

### 1.3.7 Befunde durch Nebenwirkungen der Therapie

Die Auswirkungen der Radio- und Chemotherapie auf das ZNS lässt sich nach dem zeitlichen Auftreten in eine akute (die ersten 6 Wochen), subakute (Wochen bis Monate) und späte Reaktion (1-3 Monate) einteilen. Innerhalb der ersten 6 Wochen kann es im Falle einer Radiotherapie zur akuten Reaktion des Hirngewebes kommen. Durch Vasodilatation und gesteigerte Gefäßpermeabilität, kommt es zum vasogenen Hirnödem, welches zu einem steigenden Hirndruck mit entsprechenden Symptomen führen kann. Diese Reaktion zeigt sich jedoch häufig spontan oder unter Anwendung von Steroiden, im Falle einer starken Ausprägung, reversibel.<sup>62</sup>

Zur subakuten und späten Schädigung des ZNS zählt die Leukenzephalopathie, welche in schweren Fällen auch als disseminiert nekrotisierende Leukenzephalopathie bezeichnet wird.<sup>55</sup> Nicht immer wird diese Schädigung klinisch manifest, bei kleinen Läsionen können die Patienten asymptomatisch bleiben. In anderen Fällen zeigen sich neurologische Symptome wie Krampfanfälle, Aphasien, Ataxien, Verwirrtheit oder Verhaltensänderungen.<sup>63</sup> Sie kann als Folge der Chemotherapie mit Methotrexat, Cytarabin oder nach Bestrahlung auftreten.<sup>55</sup> Die Prävalenz steigt im Laufe der Chemotherapie mit der Anzahl der Methotrexat-Therapien an und fällt im weiteren Verlauf bis zum Ende der Therapie wieder ab, sodass man in vielen Fällen von einer Reversibilität der Pathologie ausgehen kann.<sup>64</sup> Pathophysiologisch liegt der Methotrexat-bedingten Leukenzephalopathie eine schädigende Wirkung auf die Myelinsynthese zugrunde. Methotrexat greift als Antimetabolit in den Stoffwechsel von Lipiden und Proteinen des Myelins ein, was zur Instabilität und Degeneration des Myelins führt.<sup>65</sup> Ein weiterer Pathomechanismus, der zur Entstehung der Leukenzephalopathie beitragen könnte, sind Ischämien durch Beeinträchtigung in der Mikrovaskularisation. Methotrexat bewirkt als Folsäureantagonist erhöhte Homocysteinkonzentrationen, was zu Schädigungen am Endothel der Gefäße führen kann.<sup>64</sup> Um die myelosuppressiven und hepatotoxischen Nebenwirkungen von Methotrexat zu reduzieren, verwendet

man Folinsäure zur sogenannten Leucovorin-Rescue. Auch in Hinblick auf die neurotoxische Wirkung hat sich in Studien ein positiver Einfluss von Leucovorin gezeigt.<sup>63</sup> In der MRT, welche eine wesentlich sensitivere Darstellung dieser Pathologie als die CT aufweist<sup>55</sup>, stellt sich die Leukenzephalopathie in der T2-Gewichtung anfänglich durch eine erhöhte periventrikuläre Signalintensität in der weißen Substanz dar. In der Folge kann sie sich dann peripher bis in die subkortikalen Fasern ausbreiten. Das Corpus callosum, die hippocampalen und anterioren Kommissuren bleiben meist ausgespart.<sup>62</sup>

Des Weiteren können durch die Radiotherapie die zerebralen Gefäße in Mitleidenschaft gezogen werden. Eine progrediente steno-okklusive Gefäßerkrankung ist die Moyamoya-Erkrankung, die bei bestrahlten Patienten vorkommen kann. Ebenso haben diese Patienten ein erhöhtes Risiko für Malformationen wie Teleangiektasien, Cavernome und Aneurysmata.<sup>66</sup> Eine weitere vaskuläre Komplikation ist die mineralisierende Mikroangiopathie. Hiervon sind besonders Kinder im Alter von  $\leq 10$  Jahren betroffen. Sie tritt typischerweise in den Basalganglien und an der Grenze zwischen weißer und grauer Substanz auf. Die Kalzifizierung ist besser im CT darstellbar. In der MRT zeigt sie sich durch Hyperintensitäten in der T1-Gewichtung.<sup>62</sup> Die Radiotherapie kann auch zu einer Schädigung der Hypophyse führen, welche sich im MRT durch eine verkleinerte Darstellung und ggf. Fehlen des Hypophysenstiels widerspiegelt, wobei die Bildgebung nicht immer mit den Laborergebnissen korreliert.<sup>62</sup>

Außerdem wurde im Rahmen der ALL-Therapie das posteriore reversible Enzephalopathie Syndrom (PRES) beobachtet. Die Patienten leiden unter Kopfschmerzen, Krampfanfällen, Verwirrtheit und Sehstörungen. Sehr häufig geht zudem ein erhöhter Blutdruck mit dem Krankheitsbild einher. In der MRT sieht man in der T2-Gewichtung und FLAIR-Sequenz symmetrische Signalalterationen, die meist parietal und okzipital lokalisiert sind.<sup>24</sup> Die Pathogenese der Erkrankung ist bisher nicht ausreichend geklärt. Eine endotheliale Dysfunktion sowie fehlgesteuerte Autoregulation der Gefäße scheinen eine Rolle zu spielen, die zum vasogenen Ödem führen.<sup>67</sup> Bei den meisten Patienten tritt das Syndrom während der Induktionsphase auf.<sup>68</sup> Welche Chemotherapeutika vordergründig daran beteiligt sind, ist ebenso nicht eindeutig

belegt, da die Patienten multiple Substanzen erhalten. Einige Autoren berichten von einem Zusammenhang zur L-Asparaginase-Therapie.<sup>69, 70</sup> Zudem können Calcineurin-Inhibitoren, wie Cyclosporin, die zur Immunsuppression im Rahmen von Stammzelltransplantationen verwendet werden zum Krankheitsbild beitragen.<sup>71</sup> Zur symptomatischen Behandlung werden Antiepileptika sowie Antihypertensiva eingesetzt. In den allermeisten Fällen sind sowohl die klinische Symptomatik als auch die Auffälligkeiten in der Bildgebung reversibel.<sup>24</sup>

Als Spätkomplikationen der Chemo- und Strahlentherapie sind neurokognitive Einschränkungen in der Entwicklung des Kindes zu nennen. Dabei ist das Alter zum Zeitpunkt der Therapie ein entscheidender Faktor. Alleinige Chemotherapie ohne Bestrahlung zeigte in einer Studie von Krappmann et al. nur bei jüngeren Kindern einen Einfluss auf den IQ-Wert.<sup>72</sup> In einer anderen Studie stellten Cheung et al. in der Langzeitanalyse von Leukämiepatienten mehr Defizite in den neurokognitiven Funktionen im Vergleich zur Normalbevölkerung in allen Altersgruppen fest.<sup>73</sup> Eine Korrelation zwischen Bildgebung und neuropsychologischen Fähigkeiten hingegen ergab sich in Studien nicht.<sup>74, 75</sup>

Eine weitere Langzeitfolge der Radiotherapie sind sekundäre Neoplasien. Am häufigsten kommen Meningeome und Gliome vor. Die Zeit zwischen Therapie und Auftreten der Meningeome beträgt im Mittel 26 Jahre, ihre kumulative Inzidenz ca. 22 %. Klinisch können sie durch neurologische Symptome wie Krampfanfälle, Kopfschmerzen oder Sehstörungen auffallen. Je jünger das Alter bei Diagnosestellung der Leukämie, desto höher ist das Meningeomrisiko. Das Vorliegen einer ZNS-Beteiligung im Falle eines Rezidivs scheint das Risiko nicht zu beeinflussen.<sup>76</sup> Gliome hingegen kommen wesentlich seltener vor als Meningeome, ihre Häufigkeit 30 Jahre nach Therapie beträgt ca. 5%. Das Risiko gegenüber der Normalbevölkerung nach einer prophylaktischen ZNS-Bestrahlung und Chemotherapie ist um das 10-20-fache höher. Im Vergleich zu den Meningeomen treten sie, mit einer durchschnittlichen Latenzzeit von 7,8 Jahren, früher auf.<sup>77</sup>

## 1.4 Ergebnisse bisheriger Studien

Studien zum Vergleich bildgebender Verfahren der Diagnostik der ZNS-Infiltration maligner Erkrankungen sind einige vorhanden.<sup>55, 78, 79</sup> Die MRT zur Detektion leptomeningealer Metastasierung erwies sich sowohl bei soliden Tumoren als auch bei leukämischen Erkrankungen gegenüber der CT deutlich überlegen.<sup>55, 78, 79</sup> In der heutigen neuroradiologischen Diagnostik bei Leukämie-Patienten spielt daher die CT keine vordergründige Rolle mehr und wurde durch die MRT weitestgehend ersetzt.

Zum Vergleich der MRT und der Liquordiagnostik bei Patienten mit ALL existieren bisher nur wenige Daten. Eine Studie von Zeiser et al.<sup>80</sup> an Erwachsenen Patienten mit unterschiedlichen malignen Erkrankungen verglich die Sensitivitäten und Spezifitäten dieser Diagnostika für neoplastische Meningitis. In der Studienpopulation befanden sich unter anderem auch 19 ALL Patienten, bei denen sich für die MRT eine Sensitivität von 44% und für die Lumbalpunktion eine Sensitivität von 89% ergab.

In einer im Jahr 2004 publizierten Studie<sup>81</sup> von unserem neuroradiologischen Institut des Universitätsklinikums Frankfurt ging es ebenfalls um die neuroradiologische Diagnostik bei Kindern mit akuter Leukämie. Hier wurden pathologische ZNS-Veränderungen dokumentiert, die mittels CT oder MRT bei 14 ALL- und 7 AML-Patienten diagnostiziert worden waren. Am häufigsten waren zerebrovaskuläre Komplikationen (n=7), meningeale leukämische Infiltration (n=4) und Leukenzephalopathien (n=3).

In einer schwedischen Studie<sup>82</sup> untersuchte man retrospektiv den prognostischen Stellenwert der MRT bei Kindern mit ALL für den Verlauf der Erkrankung. Es erfolgte die Auswertung von 25 MRT-Untersuchungen von Patienten, bei denen der Liquor ein positives Ergebnis gezeigt hatte. Man kam zu dem Ergebnis, dass die MRT bei diesen Patienten keinen zusätzlichen Nutzen brachte. In dieser Studie fanden allerdings keine MRT-Bildgebungen bei Patienten mit negativem Liquorergebnis statt, um falsch-negative Ergebnisse der Lumbalpunktion zu identifizieren. Zudem sind laut den Autoren weitere Studien notwendig, um die Wertigkeit der Bildgebung hinsichtlich pathologischen ZNS-Veränderungen bei asymptomatischen Patienten zu untersuchen. Bisher existiert keine Studie

größeren Umfangs über den klinischen Nutzen einer zusätzlich zur Lumbalpunktion durchgeführten MRT bei Kindern mit ALL im Rahmen der Initialdiagnostik. Es fehlen Daten zur Beurteilung der Anzahl an Patienten, bei denen nur über die MRT die Diagnose der ZNS-Infiltration gestellt werden kann.

## **1.5 Fragestellung und Zielsetzung**

Eine adäquate diagnostische Einordnung des ZNS-Status der Patienten mit akuter Leukämie ist essenziell, um Patienten mit initialer ZNS-Infiltration eine schnellstmögliche Therapie zu ermöglichen und zugleich Patienten, die keine Infiltration aufweisen unnötige Therapien zu ersparen. Die derzeit als Goldstandard angesehene Lumbalpunktion weist keine hundertprozentige diagnostische Sicherheit auf, insbesondere bei traumatischer bzw. blutiger Punktion kann es zu unsicheren Ergebnissen kommen. Daher wollen wir in unserer retrospektiven Studie den Nutzen einer MRT-Bildgebung des Schädels bei Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie klären. Die Ergebnisse der MRT-Bildgebungen sollen ausgewertet und mit denen der Liquordiagnostik verglichen werden. Somit soll festgestellt werden, ob und wie viele Patienten es gibt, bei denen die MRT ein positives Ergebnis im Sinne einer leukämischen Infiltration zeigt, die in der Lumbalpunktion ein negatives Ergebnis hatten. Diese Fragestellung soll sowohl für Patienten mit Erstdiagnose ALL als und auch für Patienten mit Rezidiv der ALL geklärt werden.

Des Weiteren soll untersucht werden, ob die MRT-Bildgebung in Bezug auf klinisch relevante Nebenbefunde einen zusätzlichen Nutzen bringen kann. Für beide Patientengruppen sollen diese in Anzahl und Art erfasst werden und ihre Relevanz bezogen auf die Therapie herausgearbeitet werden. Wir wollen zudem feststellen, wie viele Patienten mit Nebenbefunden asymptomatisch waren und somit von den MRT-Untersuchungen profitierten. Schlussendlich möchten wir anhand dieser Fragestellungen beurteilen, ob eine MRT zusätzlich zur Standarddiagnostik bei Patienten mit Erstdiagnose oder bei Patienten mit Rezidiv von Nutzen sein könnte.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Patientenkollektiv**

Für unsere retrospektive Studie standen uns die Daten von 312 Patienten zur Verfügung, die zwischen 1998 und 2016 in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Frankfurt am Main wegen einer ALL behandelt wurden. 277 erhielten im Rahmen der Initialdiagnostik bei Erstdiagnose eine MRT-Bildgebung des Schädels sowie eine Lumbalpunktion mit Liquordiagnostik. Darunter befanden sich 21 Patienten, die im weiteren Verlauf der Erkrankung ein Rezidiv erlitten und daher erneut diese Diagnostik erhielten und gemeinsam mit 35 weiteren Rezidivpatienten ausgewertet wurden. Eine detaillierte Aufstellung des Patientenkollektivs zeigt Tabelle 1 (Seite 24).

Tabelle 1 - Patientenkollektiv		
	Erstdiagnose	Rezidiv
Gesamtanzahl		
	277	56
Geschlechterverteilung		
männlich	142	36
weiblich	135	20
Alter		
Durchschnitt (Jahre)	6,8	10,3
Minimum (Jahre)	0,2	1,7
Maximum (Jahre)	19,6	21,2
ALL-Subtyp		
B-Zell-ALL (pro-B)	12 (4,3%)	5 (8,9%)
B-Zell-ALL (common)	193 (69,7%)	27 (48,2%)
B-Zell-ALL (prä-B)	28 (10,1%)	6 (10,7%)
B-Zell-ALL (mature B)	3 (1,1%)	1 (1,8%)
Mixed phenotyp B-Zell-ALL	2 (0,7%)	
T-Zell-ALL	36 (13%)	8 (14,3%)
Unbekannt	3 (1,1%)	9 (16,1%)
Initiale Leukozytenzahlen		
Leukozytopenie	92 (33,2%)	24 (42,9%)
normwertig	66 (23,8%)	22 (39,3%)
erhöht (< 100.000/ $\mu$ l)	79 (28,5%)	4 (7,1%)
Hyperleukozytose (> 100.000/ $\mu$ l)	37 (13,4%)	3 (5,4%)
nicht bekannt	3 (1,1%)	3 (5,4%)

*Tabelle 1: Patientenkollektiv: Alter zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung, die Geschlechterverteilung, ALL-Subtypen der Patientengruppen und die initialen Leukozytenzahlen. Die Einteilung der Leukozytenzahlen erfolgte in folgende Kategorien: Leukozytopenie, normwertig, Leukozytose (<100.000/ $\mu$ l) und Hyperleukozytose (> 100.000/ $\mu$ l) ohne die Angabe der absoluten Werte, da sich die jeweiligen Grenzen altersabhängig unterscheiden.*

Die Behandlung der Patienten erfolgte nach den Studienprotokollen der AIEOP-BFM. Bei den Patienten mit Erstdiagnose Leukämie verlief die Therapie bis Ende Juni 2006 nach dem Protokoll ALL-BFM 2000, dies betraf 49 Patienten. Die



restlichen 228 Patienten wurden nach dem ALL Behandlungsprotokoll AIEOP-BFM 2009 therapiert. Bei den Rezidivpatienten erfolgte die Behandlung nach dem Protokoll ALL-REZ BFM 96 (6 Patienten), ALL-REZ BFM 2002 (34 Patienten) und ALL-REZ BFM 2012 (16 Patienten).

## **2.2 Definition des ZNS-Befalls**

Als ZNS-Befall der Leukämie gilt ein positives Ergebnis in der Lumbalpunktion (ZNS 3), in der Bildgebung, das Auftreten von Hirnnerven-Lähmungen, die nicht auf eine extrazerebrale Manifestation zurückzuführen sind oder eine leukämische Infiltration der Retina.

## **2.3 Bildgebende Diagnostik**

Die bildgebende Diagnostik erfolgte an einem 1,5 Tesla Magnetom. Folgende Sequenzen wurden durchgeführt: axiale T2-gewichtete Turbo-Spin Echo-Sequenz, axiale FLAIR-Sequenz und T2\*-Wichtung, axiale T1-gewichtete Sequenzen vor und nach intravenöser Applikation Gadolinium-haltigen Kontrastmittels (0,1 ml/kg) sowie eine coronale T1-gewichtete Spin-Echo-Sequenz und sagittale Gradient-Echo-Sequenzen. Der zeitliche Abstand zwischen Diagnosestellung und Durchführung der MRT-Untersuchung wurde dokumentiert.

Als ZNS positiv wurde eine Kontrastmittelanreicherung aufgrund einer leukämischen Infiltration im Bereich der Meningen, der Hirnnerven oder leukämische Absiedelungen im Bereich des Parenchyms gewertet.

Die MRT konnte in den meisten Fällen nicht vor der Lumbalpunktion durchgeführt werden. Die mögliche Auswirkung auf die MRT-Befunde wurde jedoch bei der Auswertung der Bilder berücksichtigt. Abgesehen von der ZNS-Infiltration der Leukämie wurden weitere MRT-Befunde als Nebenbefunde dokumentiert

## **2.4 Liquordiagnostik**

Die Untersuchung des Liquors zur Einordnung des ZNS-Status erfolgte im Labor der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Frankfurt sowie im Referenzlabor der Studienzentrale des Universitätsklinikums Kiel. Nach

dem Studienprotokoll AIEOP-BFM ALL 2009 erfolgt die Einteilung in folgende 3 ZNS-Stadien<sup>40</sup>:

- 1 keine Blasten im Liquor
- 2 **a:** < 10 Erythrozyten/ $\mu\text{l}$  und makroskopisch kein Blut,  $\leq 5$  Leukozyten/ $\mu\text{l}$  und Blasten im Cytospin
- 2 **b:** makroskopische Blutkontamination und/oder  $\geq 10$  Erythrozyten/ $\mu\text{l}$ ,  $\leq 5$  Leukozyten/ $\mu\text{l}$  und Blasten im Cytospin
- 2 **c:** makroskopische Blutkontamination und/oder  $\geq 10$  Erythrozyten/ $\mu\text{l}$ ,  $> 5$  Leukozyten/ $\mu\text{l}$  und Blasten im Cytospin, folgender Algorithmus negativ:

$\frac{\text{Leukozyten Liquor} / \text{Erythrozyten Liquor}}{\text{Erythrozyten Blut}} > 2 \times \frac{\text{Leukozyten Blut}}{\text{Erythrozyten Blut}}$
---

- 3 **a:** < 10 Erythrozyten /  $\mu\text{l}$  und makroskopisch kein Blut,  $> 5$  Leukozyten/ $\mu\text{l}$  und Blasten im Cytospin
- 3 **b:**  $\geq 10$  Erythrozyten/ $\mu\text{l}$  und/oder makroskopische Blutkontamination,  $> 5$  Leukozyten/ $\mu\text{l}$  und Blasten im Cytospin und folgender Algorithmus positiv:

$\frac{\text{Leukozyten Liquor} / \text{Erythrozyten Liquor}}{\text{Erythrozyten Blut}} > 2 \times \frac{\text{Leukozyten Blut}}{\text{Erythrozyten Blut}}$
---

Für unsere Studie wurde Stadium 1 und 2 als negativ, Stadium 3 als positiv im Sinne eines ZNS-Befalls gewertet. Alle Patienten mit blutiger Kontamination des Liquors, die nach dem vorherigen Studienprotokoll ALL-BFM 2000 diagnostiziert und behandelt worden waren, wurden nachträglich anhand der oben genannten Formel in die entsprechenden ZNS-Stadien des neuen Protokolls eingeordnet, damit eine einheitliche Auswertung aller Patienten möglich war.

## 2.5 Symptomatische Patienten

Anhand von Patientenakten und Arztbriefen wurden Informationen über den klinischen Zustand der Patienten gesammelt, um aufgetretene neurologische Symptome mit zu dokumentieren und bei der Auswertung der Daten zu berücksichtigen. Da bei neurologischen Symptomen in jedem Fall eine Bildgebung indiziert ist.

## 2.6 Statistik

Die statistische Erfassung und Auswertung der Daten erfolgte mit den Programmen Microsoft Excel<sup>83</sup> 2016 und BiAS. für Windows<sup>84</sup>. Für beide diagnostische Mittel „MRT“ und „Liquor“ und für beide Patientengruppen „Initialdiagnostik“ und „Rezidive“ wurde eine Vierfeldertafel mit folgenden Parametern erstellt: „MRT bzw. „Liquor positiv“, „MRT bzw. Liquor negativ“, „ZNS positiv“, „ZNS negativ“. Als „Goldstandard“ für die definitive Einordnung „ZNS positiv“ oder „ZNS negativ“ wurde die Zusammenschau der klinischen Befunde aus MRT, Lumbalpunktion und weitere klinische Untersuchungsergebnisse (z.B. Ergebnisse aus Biopsie) festgelegt, woraus sich auch in der Praxis die therapeutische Konsequenz ergibt. Die jeweilige Patientenanzahl wurde eingetragen und mit dem Programm BiAS. die Sensitivität, Spezifität, Falsch-Negativ-Rate und der negative prädiktive Wert und das jeweilige 95% Konfidenzintervall berechnet.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Zeitpunkt der MRT-Bildgebung

Der zeitliche Abstand zwischen Diagnosestellung und Durchführung der MRT-Untersuchung betrug bei den Patienten mit Erstdiagnose im Durchschnitt 11 Tage (Min. 0 Tage, Max. 279 Tage). Bei den Patienten mit Rezidiv betrug der durchschnittliche Abstand zwischen Rezidivdiagnose und MRT-Untersuchung 38,9 Tage (min. 0 Tage, max. 292 Tage). Die genaue zeitliche Aufteilung ist der Tabelle 2 zu entnehmen.

Tabelle 2		
	Patientenanzahl - Erstdiagnose	Patientenanzahl - Rezidiv
<b>0-1 Tage</b>	24	8
<b>2-7 Tage</b>	122	11
<b>8-14 Tage</b>	69	12
<b>15-30 Tage</b>	43	7
<b>&gt; 1 Monat</b>	14	17
<b>nicht bekannt</b>	5	1

*Tabelle 2: Zeitintervall zwischen Diagnosestellung und MRT*

#### 3.2 Patienten mit Erstdiagnose

##### 3.2.1 ZNS-Infiltration in der MRT

In der MRT-Untersuchung wurde bei 3 der 277 Patienten mit Erstdiagnose Leukämie eine Infiltration des Zentralen Nervensystems diagnostiziert. Die Diagnose erfolgte bei einem Patienten aufgrund von meningealen Anreicherungen nach Kontrastmittelapplikation (siehe Abbildung 1 im Anhang), bei einem zweiten Patienten aufgrund von flächenhaften Signalalterationen im Marklagerbereich und bei dem 3. Patienten aufgrund von multiplen kortikalen und subkortikalen KM-Anreicherungen. In diesem Fall hatte die MRT allerdings erst 9 Monate nach Diagnosestellung stattgefunden, zudem wurde die radiologische Diagnose im weiteren Verlauf durch Biopsie widerlegt: Hier zeigte sich entzündliches Gewebe. Der Patient war zuvor klinisch neurologisch durch einen Krampfanfall auffällig geworden. Von den anderen beiden Patienten, die in der

MRT richtig positiv befundet worden waren, hatte keiner neurologische Auffälligkeiten gezeigt. Einer der beiden hatte auch in der Lumbalpunktion ein positives Ergebnis erhalten. Somit handelt es sich um einen Patienten, der nur durch die MRT diagnostiziert worden war und auch keine Symptome gezeigt hatte. In der Tabelle 3 sind die Parameter der im MRT positiv-befundeten Patienten aufgeführt.

Tabelle 3							
Nr.	Alter	m/ w	Leukämie- Subtyp	Leuk	Klinik/weitere Befunde	LP	ZI MRT
1	8,9	m	B-Zell-ALL (Mixed- phenotyp)	-	Krampfanfall, Biopsie: keine leukämische Infiltration	1	9 M
2	0,4	m	B-Zell-ALL (pro-B)	++	-	3	4 T
3	4,1	m	B-Zell-ALL (common)	+	-	1	20 T

*Tabelle 3: Erstdiagnose-Patienten mit positivem MRT-Befund*  
*m - männlich, w – weiblich, Leuk – initiale Leukozytenzahlen, - Leukopenie, +*  
*Leukozytose (<100.000/μl), ++ Hyperleukozytose (> 100.000/μl), LP 1 - ZNS*  
*Status 1; LP 3= ZNS Status 3, ZI MRT - Zeitintervall zwischen Diagnosestellung*  
*und MRT, M – Monate, T - Tage*

Insgesamt wurden 12 Patienten mit ZNS-Beteiligung in der MRT nicht erkannt, davon wurden 10 mittels Lumbalpunktion als positiv diagnostiziert und zwei auf Grund einer Retina-Infiltration. Anhand der folgenden Vierfeldertafel 1 (siehe S. 30) lässt sich für das MRT eine Spezifität von 99,62 % (95% KI: 97,92%-99,99%) berechnen. Die Sensitivität beträgt 14,29% (95% KI:1,78%-42,81%), die Falsch-Positiv-Rate 0,38% (95% KI: 0,01%-2,08%) und die Falsch-Negativ-Rate 85,71%. (95% KI: 57,19%-98,22%). Der positive prädiktive Wert ergibt 66,67% (95% KI: 9,43%-99,16%), der negative-prädiktive Wert 95,62% (95% KI: 92,47%-97,72%).

Vierfeldertafel 1	MRT positiv	MRT negativ	Summe
Goldstandard - ZNS positiv	2	12	14
Goldstandard - ZNS negativ	1	262	263
Summe	3	274	277

*Vierfeldertafel 1: Anzahl positiver und negativer MRT-Befunde von Patienten mit Erstdiagnose im Vergleich zum Goldstandard*

### 3.2.2 ZNS-Infiltration in der Liquordiagnostik

Nach der Lumbalpunktion wurden 11 der 277 Patienten (3,97%) ins ZNS-Stadium 3 nach der Definition des Studienprotokolls (siehe S. 26) eingestuft, weitere 40 Patienten (14,4%) ins ZNS-Stadium 2 und alle restlichen Patienten (n=226, 81,6%) ins ZNS-Stadium 1. Einer der ZNS-positiven Patienten (ZNS 3) wies auch im MRT einen positiven Befund auf und 1 Patient zeigte neurologische Symptome. Die einzelnen Parameter der ZNS-3-Patienten sind in der Tabelle 4 (siehe S. 31) aufgelistet.

Tabelle 4							
Nr.	Alter	m / w	Leukämie-Subtyp	Leuk	Klinik	MRT +/-	ZI MRT (Tage)
1	0,4	m	B-Zell-ALL (pro-B)	++	-	+	4
2	12	m	B-Zell-ALL (prä-B)	+	Kopf- schmerzen	-	2
3	1,7	w	B-Zell-ALL (common)	-	-	-	17
4	6,3	w	B-Zell-ALL (mature)	-	-	-	8
5	4,6	w	B-Zell-ALL (common)	+	-	-	13
6	6,5	m	T-Zell-ALL	-	-	-	11
7	2,2	m	B-Zell-ALL (common)	-	-	-	10
8	0,9	m	B-Zell-ALL (common)	++	-	-	12
9	0,2	w	B-Zell-ALL (pro-B)	++	-	-	7
10	15,3	m	T-Zell-ALL	++	-	-	4
11	0,2	m	B-Zell-ALL (common)	++	-	-	14

*Tabelle 4: Erstdiagnose-Patienten mit positivem LP-Befund  
m - männlich, w – weiblich, Leuk - initiale Leukozytenzahlen: - Leukopenie, +  
Leukozytose (<100.000/μl), ++ Hyperleukozytose (> 100.000/μl), MRT + -  
positiver MRT Befund, - = negativer MRT Befund, ZI MRT - Zeitintervall  
zwischen Diagnosestellung und MRT*

Eine traumatische Liquorpunktion ( $\geq 10$  Erythrozyten/ $\mu$ l) kam bei 69 Patienten (24,9%) vor, darunter befanden sich 30 Patienten mit Blasten im Zytospin, also CNS 2 oder 3. Von den 69 Patienten mit traumatischer Punktion, lag bei 13 eine blutige Punktion ( $\geq 500$  Erythrozyten/ $\mu$ l) vor. Bei allen Patienten mit traumatischer Punktion und Blasten im Zytospin hatte das MRT einen negativen Befund gezeigt.

Insgesamt handelt es sich um 3 Patienten, die durch die Lumbalpunktion nicht erkannt wurden, einer von ihnen wurde im MRT diagnostiziert und 2 hatten eine Retina-Infiltration. Für die Liquordiagnostik wurde folgende Vierfeldertafel 2 (siehe S. 32) erstellt. Daraus ergab sich eine Sensitivität von 78,57% (95% KI: 49,20%-95,34%), Spezifität von 100% und eine Falsch-Negativ-Rate von 21,43% (95% KI: 4,66%-50,80%). Die Falsch-Positiv-Rate beträgt 0%, da bei allen Patienten, die nach der Liquordiagnostik als ZNS 3 eingestuft werden auch von

einer Infiltration ausgegangen wird und sie eine ZNS-intensivierte Therapie erhalten.

Vierfeldertafel 2	Liquor positiv	Liquor negativ	Summe
Goldstandard - ZNS positiv	11	3	14
Goldstandard - ZNS negativ	0	263	263
Summe	11	266	277

*Vierfeldertafel 2: Anzahl positiver und negativer Liquor-Befunde von Patienten mit Erstdiagnose im Vergleich zum Goldstandard*

### 3.2.3 Klinische Befunde

23 der 277 Patienten zeigten neurologische Auffälligkeiten. Folgende Symptome kamen vor: Kopfschmerzen (n=18), Schwindel (n=3), Krampfanfall (n=2), Erbrechen (n=1) und Sehstörungen (n=2), Fieber und Nackensteifigkeit (n=1).

Von den symptomatischen Patienten wies einer eine mittels Liquordiagnostik bestätigte ZNS-Infiltration auf. Ein weiterer Patient mit neurologischen Auffälligkeiten wurde zwar mittels MRT als ZNS positiv eingeordnet, allerdings stellte sich der MRT-Befund später durch Biopsie nicht als leukämische Infiltration, sondern entzündliche Veränderung heraus.

Insgesamt ergab sich bei 14 (5%) der 277 Patienten mit Erstdiagnose Leukämie eine ZNS-Infiltration. Einer der Patienten wurde ausschließlich im MRT diagnostiziert, 10 ausschließlich durch die Lumbalpunktion, 1 Patient zeigte in beiden Untersuchungen ein positives Ergebnis und 2 Patienten wurden durch eine Retina-Infiltration diagnostiziert. Unter den 14 Patienten befanden sich 8 Jungen (57%) und 6 Mädchen (43%). 2 Patienten hatten eine T-Zell-Leukämie (14,3%) und 12 eine B-Zell-Leukämie (85,7%). Eine initiale Hyperleukozytose war bei 6 Patienten (42,9%) festgestellt worden. Eine T-Zell-Leukämie mit Hyperleukozytose lag bei 1 Patienten vor.



<b>Tabelle 5</b>						
	<b>LP ZNS 1</b>	<b>LP ZNS 2</b>	<b>LP ZNS 3</b>	<b>TLP* mit Blasten</b>	<b>Neurologische Symptomatik</b>	<b>Gold- Standard positiv</b>
MRT positiv	2	0	1	0	1	2
MRT negativ	224	40	10	30	22	12
Summe	226	40	11	30	23	14

*Tabelle 5: Zusammenfassung Befunde bei Patienten mit Erstdiagnose  
\*TLP= traumatische Liquorpunktion*

### 3.3 Rezidivpatienten

#### 3.3.1 ZNS-Infiltration in der MRT

Bei den Patienten mit Rezidiv der ALL zeigten sich von den insgesamt 56 Patienten 6 (10,7%) mit einem positiven MRT-Befund, diagnostiziert anhand von Kontrastmittelanreicherungen im Bereich der Meningen (Pat. Nr. 2: siehe Abbildungen 2-4 im Anhang), bzw. bei einem Patienten Signalalteration des N. facialis (siehe Abbildung 5 im Anhang). Die LP wies in 5 der 6 Fälle ebenfalls ein ZNS-Stadium 3 auf. 4 der 6 Patienten waren symptomatisch. In untenstehender Tabelle 6 sind die einzelnen Parameter der Patienten einschließlich Leukämie-Subtyp aufgelistet.

Tabelle 6								
Nr.	MRT-Befund	ZI	Alter	m/w	ALL	Leuk	Klinik	LP
1	Meningeales Enhancement	59	15	m	B(c)	-	2. Rezidiv, Z.n. SZT	3
2	Meningeales Enhancement	0	7,3	w	B(m)	n	rezidivierendes Erbrechen	1
3	Meningeales Enhancement	11	15,1	m	B(c)	n	-	3
4	Meningeales Enhancement	0	10,1	m	B(c)	n	Kopfschmerzen, Erbrechen	3
5	Enhancement N. facialis	0	4,3	m	T	-	Periphere Fazialisparese	3
6	Meningeales Enhancement	1	11,1	m	T	-	Fieber, Erbrechen, Kopfschmerzen, Meningismus	3

*Tabelle 6: Rezidivpatienten mit positivem MRT-Befund*

*ZI - Zeitintervall zwischen Diagnosestellung und MRT in Tagen, m - männlich, w - weiblich, ALL-Subtyp - B-(c) – B-Zell-ALL (common), B-(m) – mature B-Zell-ALL, T – T- Zell-ALL, Leuk- initiale Leukozytenzahlen, n normwertig, - Leukozytopenie, LP 1 = ZNS Status 1; LP 3= ZNS Status 3*

Zusammenfassend ergibt sich bei den Patienten mit Rezidiv 1 positiver Befund, der durch die LP nicht erkannt werden konnte. Dieser Patient hatte jedoch Symptome gezeigt.

Mit den Daten der folgenden Vierfeldertafel 3 lässt sich für die MRT eine Sensitivität von 42,86% (95%KI: 17,66% , 71,14%), eine Spezifität von 100.00% (95% KI: 91,59% -100%), eine Falsch-positiv-Rate von 0% und eine Falsch-Negativ-Rate von 57,14% (95% KI: 28,86%- 82,34%) berechnen, der positive prädiktive Wert liegt bei 100%, der negative prädiktive Wert bei 84% (95% KI: 70,89% -92,83%).

Vierfeldertafel 3	MRT positiv	MRT negativ	Summe
Goldstandard ZNS positiv	6	8	14
Goldstandard ZNS negativ	0	42	42
Summe	6	50	56

*Vierfeldertafel 3: Anzahl positiver und negativer MRT-Befunde von Rezidivpatienten im Vergleich zum Goldstandard*

### 3.3.2 ZNS-Infiltration in der Liquordiagnostik

Durch die Lumbalpunktion wurde bei 13 (23%) der 56 Patienten eine Infiltration des ZNS festgestellt. 1 Patient erhielt den ZNS-Status 2 (1,7%) und alle übrigen (n=42, 75%) Patienten konnten dem ZNS-Stadium 1 zugeordnet werden. 5 der Patienten mit ZNS-Stadium 3 hatten auch in der MRT einen positiven Befund erhalten. In der untenstehenden Tabelle 7 (siehe S. 36) sind alle Parameter der Patienten mit ZNS-Stadium 3 zusammengefasst

Tabelle 7							
Nr.	Alter	m/w	ALL	Leuk	Klinik	MRT +/-	ZI
1	1,7	m	B(c)	-	-	-	5
2	15	m	B(c)	-	2. Rezidiv, Z.n. SZT	+	59
3	15,1	m	B(c)	n	-	+	11
4	10,1	m	B(c)	n	Kopfschmerzen, Erbrechen	+	0
5	4,3	m	T	-	periphere Fazialisparese	+	0
6	11,2	m	T	-	Fieber, Erbrechen, Kopfschmerzen, Meningismus	+	1
7	13,4	w	T	n	Periphere Fazialisparese	-	8
8	16,9	m	prä-B	-	2. Rezidiv	-	56
9	17,9	m	B(c)	n	Sensibilitätsstörungen + Paresen Fuß, Auffälligkeiten im spinalen MRT	-	0
10	12,1	m	B(c)	n	2. Rezidiv	-	19
11	18,8	w	B(c)	n	-	-	140
12	3,1	m	T	++	-	-	3
13	4,8	m	B(c)	-	Retina-Infiltrate	-	3

*Tabelle 7: Rezidivpatienten mit positivem Befund in der LP  
m – männlich w – weiblich, ALL-Subtyp B(c) – B-Zell-ALL (common) T – T- Zell-ALL, Leuk – initiale Leukozytenzahlen, n normal, - vermindert, ++ Hyperleukozytose (> 100.000/µl), ZI - Zeitintervall zwischen Diagnosestellung und MRT in Tagen*

Eine traumatische Lumbalpunktion ( $\geq 10$  Erythrozyten/ $\mu\text{l}$ ) lag bei 15 Patienten (26,7%) vor, darunter 7 Patienten mit Blasten im Zytospin, also CNS 2 oder 3. Bei 2 von ihnen lag eine blutige Punktion ( $\geq 500$  Erythrozyten/ $\mu\text{l}$ ) vor. Von den Patienten mit traumatischer Punktion und Blasten hatten 3 einen positiven MRT-Befund.

Von allen Patienten wurde einer durch die Lumbalpunktion nicht erkannt. Anhand der folgenden Vierfeldertafel 4 lässt sich für die Lumbalpunktion eine Sensitivität von 92,86% (95%KI: 66,13%-99,82%), eine Spezifität von 100%, eine Falsch-Negativ-Rate von 7,14% (95%KI: 0,18%-33,87%), eine Falsch-positiv-Rate von 0%, ein positiver prädiktiver Wert von 100% und ein negativer prädiktiver Wert von 97,67% (95%KI: 87,71%-99,94%) bestimmen.

Vierfeldertafel 4	Liquor positiv	Liquor negativ	Summe
Goldstandard ZNS positiv	13	1	14
Goldstandard ZNS negativ	0	42	42
Summe	13	43	56

*Vierfeldertafel 4: Anzahl positiver und negativer Liquor-Befunde von Rezidivpatienten im Vergleich zum Goldstandard*

### 3.3.3 Klinische Befunde

15 der 56 Rezidivpatienten zeigten neurologische Symptome. Am häufigsten waren Kopfschmerzen (n=5) bei einem Patienten zusätzlich einhergehend mit Fieber, Erbrechen und Meningismus. Außerdem litt eine Patientin unter rezidivierendem Erbrechen. Epileptische Ereignisse kamen bei 2 Patienten vor. Des Weiteren traten Verwirrtheit und Vigilanzminderung (n=2), Wesensveränderung (n=1), intermittierende Doppelbilder (n=1) und periphere Fazialisparesen (n=2) auf. Beide Patienten mit Fazialisparese hatten ein positives Ergebnis in der Lumbalpunktion, bei einem zeigte auch die MRT eine Kontrastmittelanreicherung am N. fazialis. Ein weiterer Patient hatte eine Fußheber- und -senkerschwäche sowie Sensibilitätsstörungen des rechten Fußes gezeigt. Hier fand sich ein radiologisches Korrelat im spinalen MRT, die Lumbalpunktion war ebenfalls positiv. Außerdem waren bei einem Patienten, der auch in der Liquordiagnostik positiv befundet worden war, Retina-Infiltrate diagnostiziert worden.

Insgesamt zeigten in der Gruppe der Rezidivpatienten 14 Patienten einen positiven Befund für eine Beteiligung des ZNS. Davon wurde 1 Patient ausschließlich in der MRT und 8 Patienten ausschließlich durch die Lumbalpunktion diagnostiziert. 5 weitere Patienten hatten in beiden Untersuchungen ein positives Ergebnis. Bei 3 Patienten konnte durch die Klinik

(2 Patienten mit Fazialisparese, 1 Patient mit Retina-Infiltration) die Diagnose der ZNS-Beteiligung gestellt werden, alle 3 hatten jedoch auch in der LP ein positives Ergebnis gezeigt. Unter den 14 ZNS-positiven Patienten befanden sich 11 Jungen (79%) und 3 Mädchen (21%), während im Gesamtkollektiv die Jungen 64% der Rezidivpatienten ausmachten. 4 Patienten (28,6%) hatten eine T-Zell-ALL, 10 Patienten eine B-Zell-ALL. Eine T-Zell-Leukämie mit Hyperleukozytose lag bei 1 Patienten (7,1%) vor.

<b>Tabell 8</b>						
	<b>LP ZNS 1</b>	<b>LP ZNS 2</b>	<b>LP ZNS 3</b>	<b>TLP* mit Blasten</b>	<b>Neurologische Symptomatik</b>	<b>Gold- standard positiv</b>
<b>MRT positiv</b>	1	0	5	3	4	6
<b>MRT negativ</b>	41	1	8	4	11	8
<b>Summe</b>	42	1	13	7	15	13

*Table 8: Zusammenfassung der Befunde der Rezidivpatienten*

*\*TLP= traumatische Liquorpunktion*

### **3.4 Nebenbefunde in der MRT**

#### **3.4.1 Patienten mit Erstdiagnose**

In der MRT-Untersuchung der Erstdiagnose-Patienten wurden bei 150 Patienten verschiedene Nebenbefunde gefunden.

Bei einer klinisch unauffälligen Patientin fand sich eine Sinusvenenthrombose mit Stauungsblutung (siehe Abbildungen 6 und 7 im Anhang). Es handelte sich um eine 3-jährige Patientin mit B-Zell-Leukämie (common), eine Infiltration des ZNS lag bei ihr nicht vor. Die MRT-Untersuchung hatte in ihrem Fall 1 Monat nach Diagnosestellung stattgefunden. Es wurde daraufhin eine antikoagulative Therapie mit Heparin eingeleitet.

Weiterhin traten als häufigste Nebenbefunde Schleimhautschwellungen der Nasennebenhöhlen (n=88, 31,8%) und Verlegung der Mastoidzellen (n=39, 14,1%) auf. Diese hatten bei unseren Patienten keine Auswirkungen auf die weitere Therapie.

Außerdem wurde bei 15 Patienten (5%) eine Hirnvolumenminderung festgestellt. Der Zeitraum zwischen Diagnosestellung und MRT lag bei diesen Patienten zwischen 4 und 100 Tagen (im Mittel 27 Tage). Die Hirnvolumenminderung ist demzufolge in einigen Fällen auf die bereits begonnene Steroid- bzw. Chemotherapie zurückzuführen, in anderen Fällen vermutlich schon vorbestehend gewesen.

4 Patienten (2%) zeigten Blutungen im MRT. Dabei handelte es sich in 2 Fällen um Mikroblutungen. Bei einer dieser beiden Patienten, lag die Diagnosestellung bereits 3 Monate zurück. Sie war im Ausland wegen einer Subarachnoidalblutung behandelt worden. In der Folge kam es zur hypoxischen Enzephalopathie und Hemiparese (siehe Tabelle 9 der Nebenbefunde unter „Sonstige“). Des Weiteren gab es 2 Patienten mit Subduralblutungen, die auf die vorher stattgefundene Lumbalpunktion zurückzuführen waren. Der Zeitraum zwischen Bildgebung und MRT lag in diesen Fällen bei 7 und 12 Tagen. Bei nur geringer Ausprägung der Blutung war bei diesen Patienten keine Therapie notwendig. 3 der 4 Patienten mit Blutungen hatten eine T-ALL.

Weitere Nebenbefunde können der untenstehenden Tabelle 9 (siehe S. 40) entnommen werden. Sie bedurften keiner spezifischen Therapie.

<b>Tabelle 9</b>	
<b>Befunde</b>	<b>Patientenanzahl</b>
Sinusvenenthrombose	1
Schleimhautschwellung der Nasennebenhöhlen	88
Verlegung der Mastoidzellen	39
Hirnvolumenminderung	15
Blutungen <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mikroblutung</li> <li>• Subduralblutung</li> </ul>	4
Zysten <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pinealiszyste</li> <li>• Neuroepitheliale Zyste (velum interpositum)</li> </ul>	9
Gefäßläsionen <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypoplastisch angelegte ACI links</li> <li>• Developmental venous anomaly (DVA)</li> </ul>	3
Angeborene Fehlbildungen <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arnold-Chiari-Malformation</li> <li>• Megacisterna magna</li> <li>• frontale Falxhypoplasie</li> <li>• Lipom (Cysterna interpeduncularis)</li> </ul>	4
Sonstige <ul style="list-style-type: none"> <li>• unspezifische Marklagerläsionen</li> <li>• erweiterte perivaskuläre Räume</li> <li>• schmales subdurales Hygrom</li> <li>• Pachygyrie</li> <li>• Metallionenablagerung stoffwechselbedingt (Pyramidenbahn)</li> <li>• verzögerte Myelinisierung</li> <li>• Periventrikuläre Leukomalazie (Grad I)</li> <li>• Hypoxische Enzephalopathie</li> </ul>	13

*Tabelle 9: Nebenbefunde bei Patienten mit Erstdiagnose*



### 3.4.2 Rezidivpatienten

Bei den Rezidivpatienten zeigten 54 der 56 Patienten Nebenbefunde im MRT. Den größten Anteil machten auch hier Schleimhautschwellungen der Nasennebenhöhlen (n=26) und Verlegung der Mastoidzellen (n=6) aus. Eine Hirnvolumenminderung trat bei 12 Patienten auf. Eine Mikroblutung im Bereich der Weichteile kam bei einem Patienten vor. Eine Chronische therapiebedingte Leukenzephalopathie fand sich bei 6 Patienten. Bei einem Patienten fand sich ein Osteom der Schädelkalotte. Weitere Nebenbefunde traten bei 4 Patienten auf (siehe Tabelle 10). Eine Auswirkung auf die Therapie hatten die Nebenbefunde bei den Rezidivpatienten nicht.

Tabelle 10	
Befunde	Patientenanzahl
Schleimhautschwellung der paranasalen Sinus	26
Verlegung Mastoidzellen	6
Hirnvolumenminderung	12
Mikroblutung Weichteile	1
Chronische therapieassoziierte Leukenzephalopathie	6
Knochenläsionen Osteom der Schädelkalotte	1
Sonstige	4
• unspezifische Marklagerläsionen (1)	
• Pinealiszyste (2)	
• Inhomogenes pineales KM-Enhancement (1)	

*Tabelle 10: Nebenbefunde der Rezidivpatienten*

## **4. Diskussion**

In dieser Studie erfolgte die Auswertung von 333 MRT-Bildgebungen des Schädels im Rahmen der Diagnostik von Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie. Zum einen 277 MRT-Bildgebungen bei Patienten mit Erstdiagnose einer akuten lymphoblastischen Leukämie, zum anderen bei 56 Patienten mit Rezidiv der Erkrankung. Zum Vergleich wurden die Ergebnisse der Lumbalpunktion herangezogen. Unseres Wissens nach stellt sie die bisher größte Studie bezüglich der Anzahl an ausgewerteten Bildgebungen mit dieser Fragestellung dar.

### **4.1 Diagnostik der ZNS-Infiltration**

In der MRT wurde bei 3 der 277 Patienten mit Erstdiagnose der Verdacht auf eine Infiltration des ZNS gestellt, welche bei 2 Patienten bestätigt werden konnte. Es ergibt sich eine Sensitivität von 14,3%. Diese ist im Vergleich mit bisherigen Studienergebnissen sehr gering und liegt unter dem erwarteten Wert. In bereits erwähnter Studie von Zeiser et al.<sup>80</sup> mit erwachsenen hämatoonkologischen Patienten lag die Sensitivität des MRT mit 44% wesentlich höher. Auch in einer anderen Studie von Pauls et al.<sup>85</sup> fand sich mit 20% eine etwas höhere Sensitivität als in unserer Studie. Die Einordnung der endgültigen ZNS-Diagnose als Referenz erfolgte hier ebenfalls mittels Lumbalpunktion oder anhand des Verlaufes. Die Sensitivität des MRT ist abhängig von der Tumorentität, bei soliden Tumoren liegt sie mit 85% deutlich höher<sup>85</sup>. Die Spezifität der MRT mit 99,6% ist hoch und liegt im erwarteten Bereich, in der oben genannten nicht-pädiatrischen Studie von Zeiser et al.<sup>80</sup> wird die Spezifität mit 100 % angegeben.

Mit einer Sensitivität von 78,6% und Spezifität von 100% erreicht die Liquorpunktion in unseren Ergebnissen höhere Werte als die MRT. Im Vergleich mit den Ergebnissen bisheriger Studien, findet sich eine geringere Falsch-Negativ-Rate. Da in unserer Studie nicht in allen Fällen histopathologische Untersuchungen durchgeführt wurden und die Liquorergebnisse nicht durch weitere Verfahren wie Durchflusszytometrie oder PCR abgeglichen wurden, haben unsere Ergebnisse bezogen auf die Liquordiagnostik nur eine begrenzte Aussagekraft. Das Augenmerk lag jedoch auf dem Vergleich mit der MRT. Es ist davon auszugehen, dass sowohl die Falsch-Negativ-Rate mit 21,4% als auch die

Falsch-Positiv-Rate von 0% in Wahrheit höher sind. In einer Studie mit erwachsenen Leukämie- und Lymphompatienten lag die Falsch-Negativ-Rate der zytomorphologischen Liquordiagnostik verglichen mit der Durchflusszytometrie bei 37,5%.<sup>34</sup> In einer Autopsie-Studie, die bei Patienten mit ZNS-Tumoren durchgeführt wurde, lag die Falsch-Negativ-Rate der Liquorzytologie sogar bei 41%.<sup>35</sup>

Insgesamt hatten in unseren Ergebnissen 14 der 277 Patienten mit Erstdiagnose Leukämie eine Infiltration des ZNS, dies entspricht 5% und liegt etwas höher als in den Ergebnissen bisheriger Studien, bei denen die Beteiligung des ZNS bei Erstdiagnose zwischen 2,4 und 3,3% lag.<sup>20</sup> Auffällig ist außerdem, dass 57% der Patienten mit ZNS-Infiltration männlich waren. Obwohl im Gesamtkollektiv die Jungen mit 51% nur geringfügig überwiegen. In der größeren Studienpopulation von Ranta et al.<sup>82</sup> zeigte sich hingegen ein leicht höherer Mädchenanteil in der Patientengruppe mit ZNS-Infiltration. Wie zu erwarten, war die T-Zell-Leukämie mit 14,3% bei den Patienten mit ZNS-Infiltration etwas häufiger vertreten als im Gesamtkollektiv mit 13%. Sie stellt einen nachgewiesenen Risikofaktor für eine Beteiligung des ZNS dar.<sup>20</sup> Ein weiterer Risikofaktor ist das Vorliegen einer initialen Hyperleukozytose. Diese kam bei unseren Patienten mit ZNS-Infiltration in 43% der Fälle vor und ist damit deutlich häufiger als im Gesamtkollektiv, wo sie bei 13% der Patienten auftrat.

In der Rezidivgruppe gab es 6 Patienten (10,7%), bei denen eine ZNS-Infiltration in der MRT festgestellt wurde, darunter 1 Patienten mit negativem Ergebnis in der Lumbalpunktion. Dieser zeigte jedoch Symptome und hätte daher die Bildgebung in jedem Fall erhalten. Die Sensitivität der MRT fällt mit 43% deutlich höher aus als bei den Patienten mit Erstdiagnose. Die Spezifität liegt bei 100%. Im Vergleich zur Lumbalpunktion ist die Sensitivität jedoch auch bei den Rezidivpatienten geringer. Insgesamt waren 14 der 56 Patienten als ZNS positiv einzuordnen, dies entspricht 25%. In der Literatur wird die Häufigkeit einer ZNS-Infiltration bei Patienten mit Rezidiv mit ca. 30% angegeben, ist also mit unseren Ergebnissen vereinbar. Der Anteil der T-Zell-Leukämien lag mit 29% deutlich höher als im Gesamtkollektiv (14,3%), der Patientenanteil mit Hyperleukozytose hingegen lag mit 7% nur leicht über dem Wert des Gesamtkollektivs (5%).

Da kein diagnostischer Goldstandard im eigentlichen Sinne existiert, der eine 100% Sensitivität und 100% Spezifität aufweist, lassen sich die wahren Werte der jeweiligen diagnostischen Mittel nicht berechnen. Es bleibt lediglich der Vergleich der zur Verfügung stehenden Diagnostika untereinander, um Aussagen über deren Wertigkeit zu treffen. So sind auch in unserer Studie die Ergebnisse für Sensitivität und Spezifität als orientierende Werte zu sehen.

Zusammenfassend lässt sich anhand der vorliegenden Ergebnisse die Aussage treffen, dass die MRT zusätzlich zur Lumbalpunktion für die Diagnostik einer ZNS-Infiltration keinen wesentlichen Vorteil bringt. Nur in einzelnen Fällen hat die MRT eine Beteiligung des ZNS aufgedeckt, die in der Lumbalpunktion unerkannt blieb. Dies betraf einen Patienten mit Erstdiagnose und 2 Patienten mit Rezidiv, die aber beide symptomatisch waren. Eine zusätzlich zur Liquordiagnostik durchgeführte Schädel-MRT ist also bei neurologisch unauffälligen Patienten im Rahmen der Initialdiagnostik bei Patienten mit Erstdiagnose und ebenso bei Patienten mit Rezidiv nicht notwendig.

## **4.2 Nebenbefunde in der Schädel-MRT**

Der zweite Zielpunkt unserer Studie lag in der Beantwortung der Frage, ob die MRT hinsichtlich relevanter und wegweisender Nebenbefunde, abgesehen von einer leukämischen Infiltration, einen zusätzlichen Nutzen bringen kann. Wir kamen zu den folgenden Ergebnissen:

Der bedeutendste Nebenbefund in der Gruppe der Patienten mit Erstdiagnose Leukämie war eine Sinusvenenthrombose bei einer klinisch unauffälligen Patientin, welche die Einleitung einer Therapie mit Heparin notwendig machte. Sinusvenenthrombosen bei Kindern mit akuter Leukämie sind seltene Komplikationen. In einer Studie mit 209 Kindern mit ALL kamen 13 Fälle (6,2%) von Sinusvenenthrombosen vor. Darunter waren nur 2 Patienten asymptomatisch, die übrigen fielen durch Anfälle oder Kopfschmerzen auf.<sup>86</sup> In einer anderen Studie<sup>87</sup> wird die kumulative Inzidenz von Sinusvenenthrombosen innerhalb der ersten 5 Jahre nach Diagnosestellung mit 2% angegeben. Bei den meisten Patienten treten diese Komplikationen während der Konsolidierungsphase der Therapie auf.<sup>87</sup> Bei unserer Patientin erfolgte die MRT 4 Wochen nach Diagnosestellung, somit spielt die bereits begonnene Therapie

ätiologisch vermutlich eine Rolle. Da bei unseren Patienten die MRT im Durchschnitt 11 Tage nach Diagnosestellung durchgeführt wurde, erklärt dies die geringere Rate an Sinusvenenthrombosen im Vergleich zu den oben genannten Studien.

Die häufigsten Nebenbefunde in der MRT bei Patienten mit Erstdiagnose Leukämie waren mit 31,8% Schleimhautschwellungen der Nasennebenhöhlen und Verlegung der Mastoidzellen bei 14,1%. Dies sind allerdings auch bei nicht-onkologischen Patienten häufige Zufallsbefunde in der MRT. In einer Studie<sup>88</sup> mit 147 Kindern, die eine MRT aufgrund verschiedenerer Indikationen erhielten, ist die Schleimhautschwellung der paranasalen Sinus mit einer Häufigkeit von 48% aufgetreten, die Verlegung der Mastoidzellen lag bei 25%. Nach Aussage der Studie ist dies also ein häufiger Befund im Kindesalter, der nicht zwangsläufig eine therapiebedürftige Infektion bedeutet. Eine Behandlung ist nur bei klinischen Symptomen notwendig. In unserer Studie hatten diese Befunde keine Auswirkung auf die weitere Therapie.

Eine Hirnvolumenminderung trat bei 5% der Patienten auf. Dies ist im Rahmen der Therapie von ALL Patienten ein relativ häufiger Nebenbefund. In einer CT-Studie<sup>89</sup> an 196 ALL-Patienten während der Therapie fand sich bei 74% eine Hirnatrophie, wobei diese besonders im Zeitraum der intrathekalen Chemotherapie die höchste Inzidenz zeigte. Daher ist bei unseren Patienten am wahrscheinlichsten die bereits begonnene Therapie die Ursache dieser Befunde. Der Untersuchungszeitraum lag bei unseren Patienten mit Atrophie in den meisten Fällen in den ersten 4 Wochen nach Diagnosestellung, bzw. bei 2 Patienten in den ersten 3 Monaten.

Blutungskomplikationen können bereits im Rahmen der Initialdiagnostik durch die Störung der Blutgerinnung in Folge der Grunderkrankung vorkommen. In unserer Studie betraf dies 4 Patienten (1,4%) mit Erstdiagnose, darunter waren 3 der 4 Patienten asymptomatisch. 2 von ihnen hatten ein nicht raumforderndes Subduralhämatom mutmaßlich infolge der Lumbalpunktion. Die Häufigkeit dieser Komplikation der Punktion ist nicht genau bekannt, in der Literatur wurde von einigen Fällen berichtet. Ein erhöhtes Risiko weisen insbesondere Patienten mit Koagulopathie auf.<sup>90, 91</sup> Ein Liquorunterdrucksyndrom infolge der Punktion

scheint bei der Genese dieser Blutungsereignisse eine Rolle zu spielen.<sup>92</sup> In unserem Fall waren beide Patienten asymptomatisch, aufgrund der geringen Ausprägung war keine Therapie notwendig und es gab keine Auswirkungen auf den weiteren Verlauf. Bei den anderen beiden Patienten kam es zu Mikroblutungen. Darunter ein Fall, bei dem die Erstdiagnose 3 Monate zurücklag und bereits eine Behandlung aufgrund einer Subarachnoidalblutung stattgefunden hatte. Dieser Fall ist also nicht als Zufallsbefund einzuordnen. Auch bei den beiden Patienten mit Mikroblutung gab es keine Auswirkung auf die weitere Therapie und den Verlauf.

Nebenbefunde im MRT bei Patienten mit Erstdiagnose sind nicht selten. In unserer Studie kam es zu einer ganzen Reihe verschiedener Befunde, zum Teil vorbestehend, zum Teil durch Auswirkung der Grunderkrankung, Therapie oder der Lumbalpunktion. Insgesamt konnte bei den Patienten mit Erstdiagnose nur eine Sinusvenenthrombose als relevanter Zufallsbefund bei einer asymptomatischen Patientin entdeckt werden. Dies entspricht 0,3% der Patienten, die am Ende bezüglich der Nebenbefunde von der Untersuchung profitierten.

Bei den Nebenbefunden der Rezidivpatienten sind nicht nur die Auswirkung der Grunderkrankung, sondern auch die Nebenwirkungen der Therapie zu beachten. Auch hier wurde eine Reihe von Nebenbefunden festgestellt, doch welche von ihnen waren auch für die weitere Therapie oder den Verlauf relevant?

Die meisten Nebenbefunde waren in dieser Gruppe ebenfalls Schleimhautschwellungen (46,4%) und die Verlegung der Mastoidzellen (10,7%).

Eine Hirnvolumenminderung trat bei 12 Patienten (21,4%) auf, welches im Vergleich zu den Patienten mit Erstdiagnose einen wesentlich höheren Anteil darstellt. Dies ist dadurch bedingt, dass die Rezidivpatienten bereits die gesamte Chemotherapie und in manchen Fällen auch eine Strahlentherapie hinter sich hatten. In oben erwähnter CT-Studie<sup>89</sup> mit 196 ALL-Patienten war bei 2/3 der Kinder nach abgeschlossener Therapie eine Hirnvolumenminderung festgestellt worden. In einer anderen Studie waren es nur 11%.<sup>93</sup> In der Literatur existieren sehr unterschiedliche Angaben bezüglich der Inzidenz einer Hirnatrophie nach durchlaufener antileukämischer Therapie. Dies liegt zum einen an den

unterschiedlichen Untersuchungs- und Evaluierungsmethoden, unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten sowie patientenbezogenen Parametern, z.B. Rezidivpatienten oder Patienten mit ZNS-Beteiligung. Ob und in welchem Maße sich die Hirnvolumenminderung auf die neuropsychologische Entwicklung auswirkt, ist nicht ganz klar. Unterschiedliche Studien zeigen kontroverse Resultate: in einer Studie von Brouwers et al.<sup>94</sup> zeigte sich eine Korrelation zwischen Hirnvolumenminderung in der Bildgebung (in diesem Fall CT) und neuropsychologischen Defiziten. In anderen Studien<sup>95</sup> konnte dies jedoch nicht nachgewiesen werden. Es bleibt also fraglich, welche prognostische Relevanz diese MRT-Befunde in Bezug auf den weiteren Verlauf der betroffenen Patienten haben.

Ein weiterer Nebenbefund, der in der MRT diagnostiziert wurde, war die therapieassoziierte Leukenzephalopathie. Nach einer Längsschnittstudie von Cheung et al. mit 190 an ALL-erkrankten Kindern ohne kraniale Bestrahlung trat sie in 27% der Fälle auf.<sup>73</sup> In anderen Untersuchungen bei sowohl chemo- als auch radiotherapeutisch behandelten Patienten, waren hingegen 57% bis 69% betroffen.<sup>96, 95, 97</sup> In unseren Ergebnissen liegt die Rate mit 10,7% deutlich niedriger. Die stark schwankenden Zahlen in den verschiedenen Studien, ist wahrscheinlich damit zu erklären, dass sich hier ebenfalls die Untersuchungsmodalitäten, angewendete Therapieformen und die Zeitpunkte der Bildgebung unterschieden. Die auftretenden Veränderungen sind auch vom zeitlichen Abstand zur Therapie abhängig, da akute Leukenzephalopathien, welche direkt nach oder noch während der Therapie auftreten, im weiteren Verlauf reversibel sein können.<sup>73</sup> Durch diese Unterschiede gestaltet sich ein Vergleich zwischen den einzelnen Studien und damit die Einordnung unserer Ergebnisse schwierig. Cheung et al.<sup>73</sup> untersuchten außerdem den Einfluss leukenzephalopathischer Veränderungen in der Bildgebung auf die neurokognitiven Fähigkeiten in einer Langzeitanalyse. Sie fanden in der Gruppe der Patienten mit Leukenzephalopathie keinen Unterschied in den neurokognitiven Fähigkeiten (Gedächtnistest, Denkgeschwindigkeit und exekutiven Funktionen) im Vergleich zu den restlichen Leukämiepatienten, jedoch zeigte diese Patientengruppe eine erhöhte Rate an Verhaltensproblematiken.

Sekundäre Neoplasien, wie Meningeome, die in einer Studie von Banerjee et al.<sup>76</sup> bei 22% der Patienten im Mittel 26 Jahre nach der Therapie auftraten, kamen bei unseren Patienten nicht vor. Dies liegt wahrscheinlich darin begründet, dass im Gegensatz zu dieser Studie nicht alle unserer Rezidivpatienten eine kraniale Bestrahlung erhalten hatten, welche die Inzidenz der Neoplasien erhöht und die Zeit zwischen Therapie und MRT-Untersuchung meist unter der durchschnittlichen Latenzzeit lag. Auch das posteriore reversible Enzephalopathie Syndrom (PRES), das nach einer Studie mit 643 Kinder mit ALL bei 4,5%<sup>68</sup> auftrat, wurde bei unseren Patienten nicht diagnostiziert. Zum einen lag unsere Patientenzahl deutlich geringer, zum anderen differierte der Untersuchungszeitpunkt mit der oben genannten Studie, in der die meisten Fälle während der Induktionsphase der Therapie auftraten.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass es in der Gruppe der Rezidivpatienten keine Nebenfunde gab, die einer Behandlung bedurften oder einen Einfluss auf die weitere Behandlung der Patienten hatten. Somit ist bei klinisch unauffälligen Rezidivpatienten keine standardmäßige MRT-Bildgebung indiziert.

### **4.3 Limitationen der Studie**

Die Schwächen dieser Studie sind vorwiegend durch ihre Retrospektivität bedingt: Der Zeitpunkt der MRT-Untersuchung war nicht einheitlich und erfolgte bei manchen Patienten mit relativ großem Abstand zur Diagnosestellung, wodurch die Ergebnisse auch durch mögliche Nebenwirkungen der Therapie beeinflusst wurde. Eine einheitliche neurologische Statuserhebung sowie einheitliche Dokumentation von Befunden und Symptomen ist bedingt durch den retrospektiven Charakter mit langem Studienzeitraum nicht gegeben. Außerdem wurden über die Jahre unterschiedliche MRT-Protokolle angewandt. Die Lumbalpunktion erfolgte häufig vor der MRT, was zu einem Einfluss auf die Bildgebung führen kann. Obwohl dieser nach der Aussage einer Studie von Zeiser et al.<sup>80</sup> nicht relevant zu sein scheint. Die Autoren verglichen die Ergebnisse der Patienten, die die Lumbalpunktion vor der Bildgebung erhalten hatten mit denen, die sie danach erhalten hatten. Die MRT zeigte in beiden Gruppen die gleiche Häufigkeit an positiven Resultaten.



In Bezug auf die Auswertung der Nebenbefunde liegt ein Nachteil unserer Studie darin, dass in der Gruppe der Rezidivpatienten nur eine Bildgebung nach Diagnosestellung des Rezidivs stattfand. Um allerdings die Nebenwirkungen der Therapie, insbesondere Langzeitauswirkungen auch im weiteren Verlauf ausführlich zu beurteilen, wäre eine prospektiv angelegte Langzeitstudie mit weiteren Bildgebungen zu späteren Zeitpunkten von Vorteil gewesen. Dies war jedoch nicht das primäre Ziel der Studie, sondern die Beurteilung der ZNS-Infiltration.

#### **4.4 Abschließende Bewertung**

Zusammenfassend stellen wir fest, dass die MRT im Rahmen der Initialdiagnostik sowohl bei Kindern mit Erstdiagnose einer ALL als auch bei Kindern mit Rezidiv keinen zusätzlichen Nutzen erbrachte. Dies gilt sowohl für die Diagnosestellung der Infiltration des ZNS als auch in Hinblick auf Zufallsbefunde. Die intravenöse Kontrastmittelgabe verläuft zwar in den meisten Fällen komplikationslos, ist jedoch, wie eingangs erwähnt, mit gewissen Risiken verbunden. Zudem ist insbesondere bei jüngeren Kindern häufig eine Sedierung notwendig, um die Untersuchung störungsfrei durchzuführen. Unter Berücksichtigung dieser zusätzlichen Belastungen bei gleichzeitig begrenztem Mehrwert der Untersuchung scheint es nicht gerechtfertigt grundsätzlich eine MRT des Schädels im Rahmen der Initialdiagnostik durchzuführen. Lediglich bei Patienten mit neurologischen Symptomen erscheint eine MRT des Schädels sinnvoll, denn sie ermöglicht eine ätiologische Einordnung und ist in der Lage die Ausprägung der Pathologie feststellen. Neurologische Symptome können sowohl als direkte Auswirkung der Leukämie durch eine Infiltration des Hirnparenchyms, Meningen oder einzelner Hirnnerven bedingt sein, aber auch sekundär durch Blutungskomplikationen, Thrombosen, Infektionen und die therapiebedingte neurotoxische Wirkung hervorgerufen werden. Diese Ursachen sind anhand der MRT abzuklären.

Doch auch die Liquor-Zytologie ergibt selbst bei wiederholten Punktionen keine hundertprozentige diagnostische Sicherheit. Falsch-negative Ergebnisse und auch falsch-positive Ergebnisse, zum Beispiel im Falle von entzündlich aktivierten Zellen, die Blasten sehr stark ähneln<sup>36</sup>, kommen vor. Daher

beschäftigte man sich mit weiteren Methoden wie der Durchflusszytometrie oder molekularbiologischen Techniken, die eine sinnvolle Erweiterung der Diagnostik sein könnten. Die Autoren einer Studie<sup>98</sup> an erwachsenen Leukämie- und Lymphompatienten kommen zu dem Ergebnis, dass eine zusätzlich zur zytomorphologischen Diagnostik durchgeführte Durchflusszytometrie durchaus in der Lage ist, die Sensitivität zu erhöhen und insbesondere in unklaren Fällen eine sinnvolle diagnostische Unterstützung sein kann. Sehr geringe Anzahlen von Zellen, entsprechend der MRD des Blutes, lassen sich im Liquor ebenfalls mittels PCR identifizieren und könnten eine zusätzliche Methode zur genaueren Einordnung des ZNS-Status darstellen.<sup>99</sup> Ein weiterer Bestandteil der Forschung sind Biomarker im Liquor, wie zum Beispiel das Beta-2-Mikroglobulin<sup>36</sup> oder Osteopontin<sup>100</sup>. Diese könnten als potenzielle Prädiktoren für eine ZNS-Infiltration dienen, da man Assoziationen zwischen erhöhten Konzentrationen im Liquor und einer Beteiligung des ZNS feststellte. Einzug in die Routinediagnostik hielten diese Techniken jedoch bisher nicht.<sup>36</sup> Weitere Forschung an Untersuchungstechniken des Liquors könnten in Zukunft dazu beitragen, die Genauigkeit dieser Diagnostikmethode zu verbessern.

Die Untersuchung diagnostischer Mittel der ZNS-Beteiligung ist für die Patienten von entscheidender Bedeutung. So können betroffene Patienten von einer ausreichend intensiven Therapie profitieren und den übrigen bleiben unnötige Behandlungen erspart, die zu Nebenwirkungen und damit Einschränkungen der Lebensqualität führen.

## 5. Zusammenfassung

Bei Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie ist eine möglichst frühe und genaue Diagnostik der Infiltration des Zentralen Nervensystems für die Festlegung der weiteren Therapie von essenzieller Bedeutung. Ziel dieser Studie war es, die diagnostische Wertigkeit der Schädel-MRT im Vergleich zum Standarddiagnostikum Lumbalpunktion bezüglich einer leukämischen Beteiligung des ZNS zu untersuchen. Außerdem sollte die Häufigkeit relevanter Zufallsbefunde festgestellt werden, um den Nutzen einer zusätzlich zur Lumbalpunktion durchgeführten MRT zu beurteilen. Es erfolgte eine retrospektive Analyse der Daten von 277 Patienten mit Erstdiagnose und 56 Patienten mit Rezidiv einer ALL, die zwischen 1998 und 2016 an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Frankfurt am Main behandelt worden waren. Sie hatten im Rahmen der initialen Diagnostik zusätzlich zur Lumbalpunktion eine Schädel-MRT mit Kontrastmittel erhalten. Der durchschnittliche zeitliche Abstand zwischen Diagnosestellung und MRT betrug 11 Tage (39,5 Tage bei Rezidivpatienten). Die Sensitivitäten und Spezifitäten der beiden diagnostischen Mittel MRT und Liquor wurden berechnet. Dazu diente als Goldstandard die endgültige Diagnose des ZNS-Status, die entweder durch die Liquordiagnostik, die Bildgebung oder die Klinik (Retina-Infiltration, Fazialisparese) gestellt wurde.

Insgesamt fanden sich bei 14 der 277 Patienten mit Erstdiagnose Leukämie eine Infiltration des ZNS. Davon waren 2 Patienten in der MRT, 11 Patienten in der Lumbalpunktion und 2 Patienten durch eine Retina-Infiltration als positiv diagnostiziert worden. Nur ein Patient, der in der MRT positiv befundet worden war, hatte in der Liquordiagnostik ein negatives Ergebnis. Bei den 56 Patienten mit Rezidiv ergab die MRT 6 positive Befunde und die Liquordiagnostik zeigte 13 positive Befunde. 3 Patienten waren zudem klinisch mit Fazialisparese (n=2) und retinaler Infiltration (n=1) positiv zu werten. Diese 3 hatten jedoch auch in der Lumbalpunktion ein positives Ergebnis. Von den Patienten, die in der MRT positiv befundet wurden, hatte 1 Patient ein negatives Ergebnis in der Lumbalpunktion. Dieser zeigte allerdings Symptome und hätte somit die Bildgebung ohnehin erhalten. Für die MRT ergibt sich bei den Patienten mit Erstdiagnose eine Sensitivität von 14,3%, bei den Rezidivpatienten eine Sensitivität von 43%. Die

Spezifität liegt bei den Patienten mit Erstdiagnose ALL bei 99,6% und bei den Rezidivpatienten bei 100%. Für die Lumbalpunktion errechnet sich bei den Patienten mit Erstdiagnose eine Sensitivität von 78,6% und bei den Rezidivpatienten eine Sensitivität von 92,9%, mit einer Falsch-negativ-Rate von 21,4% und 7,1%. Die Spezifität der Lumbalpunktion liegt in beiden Gruppen bei 100%.

Bezüglich relevanter Zufallsbefunde ist bei den Patienten mit Erstdiagnose eine Sinusvenenthrombose bei einer klinisch unauffälligen Patientin zu nennen. Weitere Nebenergebnisse, die keine Auswirkungen auf die Therapie hatten, waren Schleimhautschwellungen der Nasennebenhöhlen (n=188), Verlegung der Mastoidzellen (n=45), Hirnvolumenminderung (n=27), Blutungen ohne Therapiebedürftigkeit (n=5), Zysten (n=11) und angeborene Fehlbildungen (n=7). Außerdem wurde bei 6 Rezidivpatienten eine chronische therapieassoziierte Leukenzephalopathie diagnostiziert.

Die vorliegende Studie stellt unseres Wissens nach die bisher umfangreichste Schädel-MRT-Studie bei Kindern mit ALL unter dieser Fragestellung dar. Ihre Nachteile ergeben sich durch die retrospektive Betrachtung und dadurch bedingte eingeschränkte Einheitlichkeit.

Aus unseren Ergebnissen lässt sich schlussfolgern, dass die Schädel-MRT keinen zusätzlichen Nutzen zur alleinigen Lumbalpunktion bringt. Nur ein einziger Patient hatte in der MRT ein positives Ergebnis, welches weder durch die Lumbalpunktion noch durch die Klinik erkannt worden war. Auch in Hinblick auf die geringe Rate an relevanten Nebenergebnissen bei asymptomatischen Patienten ergibt sich keine grundsätzliche Notwendigkeit zur Durchführung dieser Bildgebung. Die zusätzliche Belastung einer kontrastmittelgestützten MRT, für die bei kleinen Kindern zudem häufig eine Sedierung erforderlich ist, kann klinisch neurologisch unauffälligen Patienten mit ALL also erspart werden.

## 6. Abstract

For children with acute lymphoblastic leukemia, a timely and accurate diagnosis of central nervous system involvement is essential for the further therapeutic course. The aim of this study was to investigate the diagnostic value of brain MRI in comparison to the standard diagnostic tool of CSF cytology. Furthermore, we aimed to determine the frequency of relevant incidental findings in order to assess the benefit of brain MRI additionally conducted to CSF analysis. In our retrospective study, data of 277 patients with de novo ALL and 56 patients with relapse of ALL was analyzed. The patients have been treated between 1998 and 2016 in children's hospital at University hospital of Frankfurt/Main. All patients received contrast-enhanced brain MRI additionally to CSF analysis. The average time interval between diagnosis and imaging was 11 days (39,5 days for patients with relapse). Sensitivity and specificity of both diagnostic tools MRI and CSF were calculated. The final clinical diagnosis, which was made based on imaging, CSF and clinical findings (retinal infiltration, cranial nerve palsy) served as gold standard for calculation.

In total, 14 of 277 patients with de novo leukemia were identified to have CNS leukemia. Among these patients, 2 showed CNS involvement in MRI, 11 patients in CSF analysis and 2 patients were positive because of a retinal infiltration. Only one patient with positive result in imaging had negative CSF cytology. 6 of the 56 patients with relapsed leukemia showed positive results in MRI and 13 in CSF cytology. 3 patients were CNS positive through clinical findings: 2 with facial nerve palsy and 1 with retinal infiltration, but all the 3 were positive in CSF results also. Among the children with CNS involvement diagnosed by imaging, 1 had negative CSF cytology. But he would have received MRI examination anyway, because he showed neurologic symptoms. In the patient group of de novo leukemia, MRI displays a sensitivity of 14,3% and in the patient group with ALL relapse a sensitivity of 43%. The specificity of MRI was 99,6% in patients with de novo leukemia and 100% for patients with relapse. For CSF cytology a sensitivity of 78,6% (de novo ALL) and 92,9% (relapse) was calculated, resulting in false-negative rates of 21,4% and 7,1%. The specificity of CSF cytology was 100% in both groups.

Concerning incidental findings, we found a sinus venous thrombosis in one patient without neurological symptoms. Further findings, which didn't have consequences on the therapeutic course, were mucosal swelling in paranasal sinuses (n=188), opacification of the mastoid (n=45), cerebral volume loss (n=27), hemorrhages without need of any therapeutic intervention (n=5), cysts (n=11) and congenital malformations (n=7). In the patient group with relapsed ALL, 6 patients with chronic therapy associated leucoencephalopathy were diagnosed.

To our knowledge, this study represents the largest brain MRI study regarding the CNS involvement of children with ALL. Limitations of this study are its retrospective nature and therefore varied time points of MRI examination.

Based on these results, we conclude that there is no additional benefit of brain MRI compared to CSF cytology alone. There was only one patient with positive MRI and negative CSF cytology without any other clinical finding. Regarding the incidental findings our results also showed that there is no need to generally install MRI examination in the diagnostic process of children with ALL without neurological symptoms. The additional burden of this examination, which often requires sedation for children, therefore can be spared asymptomatic children with ALL.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Kaatsch P, Grabow D, Spix C. German childhood cancer registry – annual report 2017 (1980–2016). Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz, Mainz.
2. Kraywinkel K, Spix C. Epidemiologie akuter Leukämien in Deutschland. *Onkologe*. 2017;23(7):499–503. doi:10.1007/s00761-017-0249-z.
3. Escherich G, Schrappe M, Creutzig U. S1-Leitlinie-Akute lymphoblastische Leukaemie im Kindesalter. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/025-014I\\_S1\\_Akute\\_lymphoblastische\\_Leukaemie\\_ALL\\_2016-04.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-014I_S1_Akute_lymphoblastische_Leukaemie_ALL_2016-04.pdf). Accessed February 16, 2019.
4. Redaelli A, Laskin BL, Stephens JM, Botteman MF, Pashos CL. A systematic literature review of the clinical and epidemiological burden of acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2005;14(1):53–62. doi:10.1111/j.1365-2354.2005.00513.x.
5. Chan KW. Acute lymphoblastic leukemia. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*. 2002;32(2):40–49. doi:10.1067/mps.2002.121790.
6. Gamis AS, Marcus KJ, Pulsipher MA, Ritschey AK, Silvermann LB, Smith MA. PDQ Cancer Information Summaries. <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-all-treatment-pdq>. Accessed February 16, 2019.
7. Xu H, Yang W, Perez-Andreu V, et al. Novel susceptibility variants at 10p12.31-12.2 for childhood acute lymphoblastic leukemia in ethnically diverse populations. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(10):733–742. doi:10.1093/jnci/djt042.
8. Gutierrez-Camino A, Martin-Guerrero I, García-Orad A. Genetic susceptibility in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Med Oncol*. 2017;34(10):179. doi:10.1007/s12032-017-1038-7.
9. Wiemels JL, Cazzaniga G, Daniotti M, et al. Prenatal origin of acute lymphoblastic leukaemia in children. *Lancet*. 1999;354(9189):1499–1503.
10. Hjalgrim LL, Madsen HO, Melbye M, et al. Presence of clone-specific markers at birth in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer*. 2002;87(9):994–999. doi:10.1038/sj.bjc.6600601.

11. Broadfield ZJ, Hain RDW, Harrison CJ, et al. Complex chromosomal abnormalities in utero, 5 years before leukaemia. *Br J Haematol*. 2004;126(3):307–312. doi:10.1111/j.1365-2141.2004.05036.x.
12. Dworzak MN, Buldini B, Gaipa G, et al. AIEOP-BFM consensus guidelines 2016 for flow cytometric immunophenotyping of Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cytometry B Clin Cytom*. 2018;94(1):82–93. doi:10.1002/cyto.b.21518.
13. Clarke RT, van den Bruel A, Bankhead C, Mitchell CD, Phillips B, Thompson MJ. Clinical presentation of childhood leukaemia. A systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2016;101(10):894–901. doi:10.1136/archdischild-2016-311251.
14. Huret JL BA. t(12;21)(p13;q22) ETV6/RUNX1. <http://atlasgeneticsoncology.org/Anomalies/t1221ID1073.html#LINKS>. Updated February 14, 2019. Accessed February 18, 2019.
15. Shurtleff SA, Buijs A, Behm FG, et al. TEL/AML1 fusion resulting from a cryptic t(12;21) is the most common genetic lesion in pediatric ALL and defines a subgroup of patients with an excellent prognosis. *Leukemia*. 1995;9(12):1985–1989.
16. Stanulla M, Bourquin J-P. Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie im Kindesalter. *Pharmazie in unserer Zeit*. 2012;41(3):203–213. doi:10.1002/pauz.201200469.
17. ALL-BFM Studienzentrale Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel. Schwerpunkte der Forschung. [http://www.uni-kiel.de/all-studie/?page\\_id=388](http://www.uni-kiel.de/all-studie/?page_id=388). Accessed February 20, 2019.
18. ALL-BFM Studienzentrale Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Schrappe M. Therapieübersicht mit Infusionsplänen – ALL-BFM Studienzentrale. [http://www.uni-kiel.de/all-studie/?page\\_id=450](http://www.uni-kiel.de/all-studie/?page_id=450). Accessed January 22, 2019.
19. Locatelli F, Schrappe M, Bernardo ME, Rutella S. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2012;120(14):2807–2816. doi:10.1182/blood-2012-02-265884.
20. Pui C-H, Howard SC. Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia. *The Lancet Oncology*. 2008;9(3):257–268. doi:10.1016/S1470-2045(08)70070-6.



21. Schaink A. HC. Minimal Residual Disease Evaluation in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. A Clinical Evidence Review. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2016;16(7):1–52.
22. van Dongen JJM, van der Velden VHJ, Brüggemann M, Orfao A. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia. Need for sensitive, fast, and standardized technologies. *Blood.* 2015;125(26):3996–4009. doi:10.1182/blood-2015-03-580027.
23. Stackelberg A v., Schrappe M, Reinhardt D, Suttorp M. Leukämien im Kindesalter. *Onkologe.* 2016;22(12):923–932. doi:10.1007/s00761-016-0135-0.
24. Huynh V, Sender L, A. D. Acute Lymphoblastic Leukemia. What Have We Learned About the Effects of This Disease and Its Treatment on the Nervous System? In: Riz I, Hawley RG, Peng W, Yang W, eds. *P53 as a Therapeutic Target in T-ALL*: INTECH Open Access Publisher; 2011.
25. Krishnan S, Wade R, Moorman AV, et al. Temporal changes in the incidence and pattern of central nervous system relapses in children with acute lymphoblastic leukaemia treated on four consecutive Medical Research Council trials, 1985-2001. *Leukemia.* 2010;24(2):450–459. doi:10.1038/leu.2009.264.
26. Roy A, Cargill A, Love S, et al. Outcome after first relapse in childhood acute lymphoblastic leukaemia - lessons from the United Kingdom R2 trial. *Br J Haematol.* 2005;130(1):67–75. doi:10.1111/j.1365-2141.2005.05572.x.
27. Price RA, Johnson WW. The central nervous system in childhood leukemia. I. The arachnoid. *Cancer.* 1973;31(3):520–533. doi:10.1002/1097-0142(197303)31:3<520::AID-CNCR2820310306>3.0.CO;2-2.
28. W. Archie Bleyer. Biology and Pathogenesis of CNS leukemia. *American Journal of Pediatric Hematology Oncology.* 1989(11):57–63.
29. Frishman-Levy L, Izraeli S. Advances in understanding the pathogenesis of CNS acute lymphoblastic leukaemia and potential for therapy. *Br J Haematol.* 2017;176(2):157–167. doi:10.1111/bjh.14411.
30. Pui C-H, Thiel E. Central nervous system disease in hematologic malignancies. Historical perspective and practical applications. *Semin Oncol.* 2009;36(4 Suppl 2):S2-S16. doi:10.1053/j.seminoncol.2009.05.002.

31. Cannon JL, Oruganti SR, Vidrine DW. Molecular regulation of T-ALL cell infiltration into the CNS. *Oncotarget*. 2017;8(49):84626–84627. doi:10.18632/oncotarget.21394.
32. Buonamici S, Trimarchi T, Ruocco MG, et al. CCR7 signalling as an essential regulator of CNS infiltration in T-cell leukaemia. *Nature*. 2009;459(7249):1000–1004. doi:10.1038/nature08020.
33. Chamberlain MC, Nolan C, Abrey LE. Leukemic and lymphomatous meningitis. Incidence, prognosis and treatment. *J Neurooncol*. 2005;75(1):71–83. doi:10.1007/s11060-004-8100-y.
34. Wu JM, Georgy MF, Burroughs FH, Weir EG, Rosenthal DL, Ali SZ. Lymphoma, leukemia, and pleiocytosis in cerebrospinal fluid. Is accurate cytopathologic diagnosis possible based on morphology alone? *Diagn Cytopathol*. 2009;37(11):820–824. doi:10.1002/dc.21110.
35. Glass JP, Melamed M, Chernik NL, Posner JB. Malignant cells in cerebrospinal fluid (CSF). The meaning of a positive CSF cytology. *Neurology*. 1979;29(10):1369–1375. doi:10.1212/WNL.29.10.1369.
36. Crespo-Solis E, López-Karpovitch X, Higuera J, Vega-Ramos B. Diagnosis of acute leukemia in cerebrospinal fluid (CSF-acute leukemia). *Curr Oncol Rep*. 2012;14(5):369–378. doi:10.1007/s11912-012-0248-6.
37. Howard SC. Risk Factors for Traumatic and Bloody Lumbar Puncture in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *JAMA*. 2002;288(16):2001. doi:10.1001/jama.288.16.2001.
38. ALL-BFM Studienzentrale Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel. Forschungsschwerpunkte. [http://www.uni-kiel.de/all-studie/?page\\_id=388](http://www.uni-kiel.de/all-studie/?page_id=388). Updated January 29, 2019. Accessed January 29, 2019.
39. Pui C-H, Cheng C, Leung W, et al. Extended follow-up of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2003;349(7):640–649. doi:10.1056/NEJMoa035091.

40. Schrappe M., ALL-BFM Studienzentrale Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel. Studienprotokoll AIEOP-BFM ALL 2009. Internationales kooperatives Behandlungsprotokoll für Kinder und Jugendliche mit akuter lymphoblastischer Leukämie, Fassung für BFM-Teilnehmerkliniken in Deutschland Protokollversion: 1.4, EudraCT Nummer 2007-004270-43. 11.03.2015.
41. Simone JV. History of the treatment of childhood ALL. A paradigm for cancer cure. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2006;19(2):353–359. doi:10.1016/j.beha.2005.11.003.
42. Matloub Y, Lindemulder S, Gaynon PS, et al. Intrathecal triple therapy decreases central nervous system relapse but fails to improve event-free survival when compared with intrathecal methotrexate. Results of the Children's Cancer Group (CCG) 1952 study for standard-risk acute lymphoblastic leukemia, reported by the Children's Oncology Group. *Blood.* 2006;108(4):1165–1173. doi:10.1182/blood-2005-12-011809.
43. Richards S, Pui C-H, Gayon P. Systematic review and meta-analysis of randomized trials of central nervous system directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(2):185–195. doi:10.1002/pbc.24228.
44. Roach ES, Smith T, Terry CV, Riela AR, Laster DW. Magnetic resonance imaging in pediatric neurologic disorders. *J Child Neurol.* 1987;2(2):111–116. doi:10.1177/088307388700200206.
45. Schrappe, Martin, ALL-BFM Studienzentrale Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel. Therapieprotokoll der Therapiestudie ALL-BFM 2000. multizentrische kooperative Therapiestudie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit akuter lymphoblastischer Leukämie. 01.07.2005:99.
46. Möricke A, Zimmermann M, Valsecchi MG, et al. Dexamethasone vs prednisone in induction treatment of pediatric ALL. Results of the randomized trial AIEOP-BFM ALL 2000. *Blood.* 2016;127(17):2101–2112. doi:10.1182/blood-2015-09-670729.

47. Schrappe, Martin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Germany. AIEOP-BFM ALL 2017 - International collaborative treatment protocol for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. Version 1.5, EudraCT number 2016-001935-12. 01.07.2018:70/1.
48. Smith MA. The technology of magnetic resonance imaging. *Clinical Radiology*. 1985;36(6):553–559. doi:10.1016/S0009-9260(85)80232-4.
49. Fullerton GD. Basic concepts for nuclear magnetic resonance imaging. *Magnetic Resonance Imaging*. 1982;1(1):39–53. doi:10.1016/0730-725X(82)90272-7.
50. Biederer J. Magnetresonanztomographie-technische Grundlagen und aktuelle Entwicklungen. *Med Klin (Munich)*. 2005;100(1):62–72. doi:10.1007/s00063-005-1124-z.
51. Neeley C, Moritz M, Brown JJ, Zhou Y. Acute side effects of three commonly used gadolinium contrast agents in the paediatric population. *Br J Radiol*. 2016;89(1063):20160027. doi:10.1259/bjr.20160027.
52. Dillman JR, Ellis JH, Cohan RH, Strouse PJ, Jan SC. Frequency and severity of acute allergic-like reactions to gadolinium-containing i.v. contrast media in children and adults. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;189(6):1533–1538. doi:10.2214/AJR.07.2554.
53. Kanda T, Nakai Y, Oba H, Toyoda K, Kitajima K, Furui S. Gadolinium deposition in the brain. *Magnetic Resonance Imaging*. 2016;34(10):1346–1350. doi:10.1016/j.mri.2016.08.024.
54. Schulte-Uentrop L, Goepfert MS. Anaesthesia or sedation for MRI in children. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010;23(4):513–517. doi:10.1097/ACO.0b013e32833bb524.
55. Ginsberg LE, Leeds NE. Neuroradiology of leukemia. *AJR Am J Roentgenol*. 1995;165(3):525–534. doi:10.2214/ajr.165.3.7645463.
56. Tortori-Donati PT, Rossi A, eds. *Pediatric Neuroradiology: Brain, Head, Neck and Spine*. Dordrecht: Springer; 2010.
57. Guermazi A, Feger C, Rousselot P, et al. Granulocytic sarcoma (chloroma). Imaging findings in adults and children. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;178(2):319–325. doi:10.2214/ajr.178.2.1780319.

58. Tsetis D, Bhattacharya J, Cavenagh J, Thakkar CH. Case report. CT and MRI demonstration of hypothalamic and infundibular relapse in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Radiol*. 1996;69(819):269–271. doi:10.1259/0007-1285-69-819-269.
59. Vázquez E, Lucaya J, Castellote A, et al. Neuroimaging in pediatric leukemia and lymphoma. Differential diagnosis. *Radiographics*. 2002;22(6):1411–1428. doi:10.1148/rg.226025029.
60. Sparano JA, Gucalp R, Llena JF, Moser FG, Wiernik PH. Cerebral infection complicating systemic aspergillosis in acute leukemia. Clinical and radiographic presentation. *J Neurooncol*. 1992;13(1):91–100.
61. Mora J, White M, Dunkel IJ. Listeriosis in pediatric oncology patients. *Cancer*. 1998;83(4):817–820. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19980815)83:4<817::AID-CNCR28>3.0.CO;2-U.
62. Ball WS, Prenger EC, Ballard ET. Neurotoxicity of radio/chemotherapy in children. Pathologic and MR correlation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1992;13(2):761–776.
63. Bhojwani D, Sabin ND, Pei D, et al. Methotrexate-induced neurotoxicity and leukoencephalopathy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2014;32(9):949–959. doi:10.1200/JCO.2013.53.0808.
64. Reddick WE, Laningham FH, Glass JO, Pui C-H. Quantitative morphologic evaluation of magnetic resonance imaging during and after treatment of childhood leukemia. *Neuroradiology*. 2007;49(11):889–904. doi:10.1007/s00234-007-0262-9.
65. Asato R, Akiyama Y, Ito M, et al. Nuclear magnetic resonance abnormalities of the cerebral white matter in children with acute lymphoblastic leukemia and malignant lymphoma during and after central nervous system prophylactic treatment with intrathecal methotrexate. *Cancer*. 1992;70(7):1997–2004.
66. Morris B, Partap S, Yeom K, Gibbs IC, Fisher PG, King AA. Cerebrovascular disease in childhood cancer survivors. A Children's Oncology Group Report. *Neurology*. 2009;73(22):1906–1913. doi:10.1212/WNL.0b013e3181c17ea8.

67. Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 2. Controversies surrounding pathophysiology of vasogenic edema. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29(6):1043–1049. doi:10.3174/ajnr.A0929.
68. Banerjee JS, Heyman M, Palomäki M, et al. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. Risk Factors and Impact on the Outcome in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Nordic Protocols. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018;40(1):e13-e18. doi:10.1097/MPH.0000000000001009.
69. Rota E, Vallisa D, Morelli N, Scagnelli P. Iatrogenic Coagulopathy and the Development of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome after L-asparaginase Chemotherapy. *J Clin Imaging Sci*. 2016;6:7. doi:10.4103/2156-7514.177553.
70. Hourani R, Abboud M, Hourani M, Khalifeh H, Muwakkit S. L-asparaginase-induced posterior reversible encephalopathy syndrome during acute lymphoblastic leukemia treatment in children. *Neuropediatrics*. 2008;39(1):46–50. doi:10.1055/s-2008-1076740.
71. Song T, Rao Z, Tan Q, et al. Calcineurin Inhibitors Associated Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Solid Organ Transplantation. Report of 2 Cases and Literature Review. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(14):e3173. doi:10.1097/MD.00000000000003173.
72. Krappmann P, Paulides M, Stöhr W, et al. Almost normal cognitive function in patients during therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation according to ALL-BFM 95 and COALL 06-97 protocols. Results of an Austrian-German multicenter longitudinal study and implications for follow-up. *Pediatr Hematol Oncol*. 2007;24(2):101–109. doi:10.1080/08880010601123281.
73. Cheung YT, Sabin ND, Reddick WE, et al. Leukoencephalopathy and long-term neurobehavioural, neurocognitive, and brain imaging outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia treated with chemotherapy. A longitudinal analysis. *The Lancet Haematology*. 2016;3(10):e456-e466. doi:10.1016/S2352-3026(16)30110-7.

74. Pääkkö E, Harila-Saari A, Vanionpää L, Himanen S, Pyhtinen J, Lanning M. White matter changes on MRI during treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. Correlation with neuropsychological findings. *Med Pediatr Oncol.* 2000;35(5):456–461.
75. Iuvone L, Mariotti P, Colosimo C, Guzzetta F, Ruggiero A, Riccardi R. Long-term cognitive outcome, brain computed tomography scan, and magnetic resonance imaging in children cured for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2002;95(12):2562–2570. doi:10.1002/cncr.10999.
76. Banerjee J, Pääkkö E, Harila M, et al. Radiation-induced meningiomas. A shadow in the success story of childhood leukemia. *Neuro-oncology.* 2009;11(5):543–549. doi:10.1215/15228517-2008-122.
77. Yamanaka R, Hayano A. Secondary glioma following acute lymphocytic leukemia. Therapeutic implications. *Neurosurg Rev.* 2017;40(4):549–557. doi:10.1007/s10143-016-0733-8.
78. Lee YY, Tien RD, Bruner JM, Pena CA de, van Tassel P. Loculated intracranial leptomeningeal metastases. CT and MR characteristics. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1989;10(6):1171–1179.
79. Chamberlain MC, Sandy AD, Press GA. Leptomeningeal metastasis. A comparison of gadolinium-enhanced MR and contrast-enhanced CT of the brain. *Neurology.* 1990;40(3 Pt 1):435–438.
80. Zeiser R, Burger JA, Bley TA, Windfuhr-Blum M, Schulte-Mönting J, Behringer DM. Clinical follow-up indicates differential accuracy of magnetic resonance imaging and immunocytology of the cerebral spinal fluid for the diagnosis of neoplastic meningitis - a single centre experience. *Br J Haematol.* 2004;124(6):762–768.
81. Porto L, Kieslich M, Schwabe D, Zanella FE, Lanfermann H. Central nervous system imaging in childhood leukaemia. *Eur J Cancer.* 2004;40(14):2082–2090. doi:10.1016/j.ejca.2004.04.024.
82. Ranta S, Palomäki M, Levinsen M, et al. Role of neuroimaging in children with acute lymphoblastic leukemia and central nervous system involvement at diagnosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64(1):64–70. doi:10.1002/pbc.26182.
83. *Excel*: Microsoft Corporation; 2016.

84. Dr. rer.med. Hanns Ackermann. *BiAS. für Windows*: Epsilon-Verlag; 1989-2016.
85. Pauls S, Fischer A-C, Brambs H-J, Fetscher S, Höche W, Bommer M. Use of magnetic resonance imaging to detect neoplastic meningitis. Limited use in leukemia and lymphoma but convincing results in solid tumors. *Eur J Radiol.* 2012;81(5):974–978. doi:10.1016/j.ejrad.2011.02.020.
86. Ghanem KM, Dhayni RM, Al-Aridi C, et al. Cerebral sinus venous thrombosis during childhood acute lymphoblastic leukemia therapy. Risk factors and management. *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64(12). doi:10.1002/pbc.26694.
87. Ranta S, Tuckuviene R, Mäkipernaa A, et al. Cerebral sinus venous thromboses in children with acute lymphoblastic leukaemia - a multicentre study from the Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology. *Br J Haematol.* 2015;168(4):547–552. doi:10.1111/bjh.13162.
88. Kalle T von, Fabig-Moritz C, Heumann H, Winkler P. Incidental findings in paranasal sinuses and mastoid cells. A cross-sectional magnetic resonance imaging (MRI) study in a pediatric radiology department. *Rofo.* 2012;184(7):629–634. doi:10.1055/s-0032-1312861.
89. Prassopoulos P, Cavouras D, Golfinopoulos S, Evlogias N, Theodoropoulos V, Panagiotou J. Quantitative assessment of cerebral atrophy during and after treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. *Invest Radiol.* 1996;31(12):749–754.
90. Sawaya C, Sawaya R. Central Nervous System Bleeding After a Lumbar Puncture. Still an Ongoing Complication. *Am J Case Rep.* 2018;19:1103–1107. doi:10.12659/AJCR.910912.
91. Adler MD, Comi AE, Walker AR. Acute hemorrhagic complication of diagnostic lumbar puncture. *Pediatr Emerg Care.* 2001;17(3):184–188.
92. Vos PE, Boer WA de, Wurzer JA, van Gijn J. Subdural hematoma after lumbar puncture. Two case reports and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg.* 1991;93(2):127–132.
93. Zou D-F, Zeng H-W, Yu J, et al. Brain injury after induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2016;18(3):254–258.



94. Brouwers P, Riccardi R, Fedio P, Poplack DG. Long-term neuropsychologic sequelae of childhood leukemia. Correlation with CT brain scan abnormalities. *J Pediatr*. 1985;106(5):723–728.
95. Kingma A, Mooyaart EL, Kamps WA, Nieuwenhuizen P, Wilmink JT. Magnetic resonance imaging of the brain and neuropsychological evaluation in children treated for acute lymphoblastic leukemia at a young age. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1993;15(2):231–238.
96. Hertzberg H, Huk WJ, Ueberall MA, et al. CNS late effects after ALL therapy in childhood. Part I. Neuroradiological findings in long-term survivors of childhood ALL--an evaluation of the interferences between morphology and neuropsychological performance. The German Late Effects Working Group. *Med Pediatr Oncol*. 1997;28(6):387–400.
97. Reddick WE, Glass JO, Helton KJ, et al. Prevalence of leukoencephalopathy in children treated for acute lymphoblastic leukemia with high-dose methotrexate. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26(5):1263–1269.
98. Bommer M, Nagy A, Schöpflin C, Pauls S, Ringhoffer M, Schmid M. Cerebrospinal fluid pleocytosis. Pitfalls and benefits of combined analysis using cytomorphology and flow cytometry. *Cancer Cytopathol*. 2011;119(1):20–26. doi:10.1002/cncy.20127.
99. Pine SR, Yin C, Matloub YH, et al. Detection of central nervous system leukemia in children with acute lymphoblastic leukemia by real-time polymerase chain reaction. *J Mol Diagn*. 2005;7(1):127–132. doi:10.1016/S1525-1578(10)60018-9.
100. Incesoy-Özdemir S, Sahin G, Bozkurt C, Oren AC, Balkaya E, Ertem U. The relationship between cerebrospinal fluid osteopontin level and central nervous system involvement in childhood acute leukemia. *Turk J Pediatr*. 2013;55(1):42–49.

## 8. **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: meningeale leukämische Infiltration - T1 gewichtete Sequenz mit KM – sagittal paramedian.....	70
Abbildung 2: meningeale leukämische Infiltration -T1 gewichtete Sequenz mit KM – transversal .....	71
Abbildung 3: meningeale leukämische Infiltration - T1 gewichtete Sequenz mit KM – coronal .....	72
Abbildung 4: meningeale leukämische Infiltration - T1 gewichtete Sequenz mit KM - sagittal .....	73
Abbildung 5: leukämische Infiltration des N. fazialis - T1 gewichtete Sequenz mit KM, transversal.....	74
Abbildung 6: Sinusvenenthombose - T2 gewichtete Sequenz, transversal .....	75
Abbildung 7: Sinusvenenthrombose venöse Time-of-flight-Angiographie.....	76
Abbildung 8: Diagramm Zeitpunkt der MRT nach Diagnosestellung – Patienten mit Erstdiagnose.....	77
Abbildung 9: Diagramm ZNS-Status Patienten mit Erstdiagnose.....	77
Abbildung 10: Diagramm Diagnosestellung des ZNS-Befalls Patienten mit Erstdiagnose .....	78
Abbildung 11: Diagramm ZNS-Status Rezidivpatienten .....	78
Abbildung 12: Diagramm Diagnosestellung ZNS-Status Rezidivpatienten.....	79
Abbildung 13: Diagramm Nebenbefunde Patienten mit Erstdiagnose.....	79
Abbildung 14: Diagramm: Nebenbefunde Rezidivpatienten .....	80

## 9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientenkollektiv.....	24
Tabelle 2: Zeitintervall zwischen Diagnosestellung und MRT.....	28
Tabelle 3: Erstdiagnose-Patienten mit positivem MRT-Befund .....	29
Tabelle 4: Erstdiagnose-Patienten mit positivem LP-Befund.....	31
Tabelle 5: Zusammenfassung Befunde bei Patienten mit Erstdiagnose .....	33
Tabelle 6: Rezidivpatienten mit positivem MRT-Befund .....	34
Tabelle 7: Rezidivpatienten mit positivem Befund in der LP.....	36
Tabelle 8: Zusammenfassung der Befunde der Rezidivpatienten .....	38
Tabelle 9: Nebenbefunde bei Patienten mit Erstdiagnose.....	40
Tabelle 10: Nebenbefunde der Rezidivpatienten.....	41

## 10. Abkürzungsverzeichnis

ACI	A. carotis interna
AIEOP	Associazione Italiana Ematologia ed Oncologia Pediatrica
ALL	Akute lymphoblastische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
ARA-C	Cytarabin
ASP	Asparaginase
BFM	Berlin Frankfurt Münster
CPM	Cyclophosphamid
CT	Computertomographie
DEXA	Dexamethason
DNR	Daunorubicin
DOX	Doxorubicin
FISH	Fluoreszenz- in – situ – Hybridisierung
FLAIR	fluid attenuated inversion recovery
HF	Hochfrequenz
i.th.	intrathekal
IFO	Ifosfamid
KI	Konfidenzintervall
KM	Kontrastmittel
LP	Lumbalpunktion
MP	6-Mercaptopurin
MRD	minimal residual disease
MRT	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat
N.	Nervus
p.i.	per Infusion
PCR	polymerase chain reaction
PRED	Prednison
PRES	posteriore reversible Enzephalopathie Syndrom
SZT	Stammzelltransplantation
TE	Echozeit
TG	Thioguanin

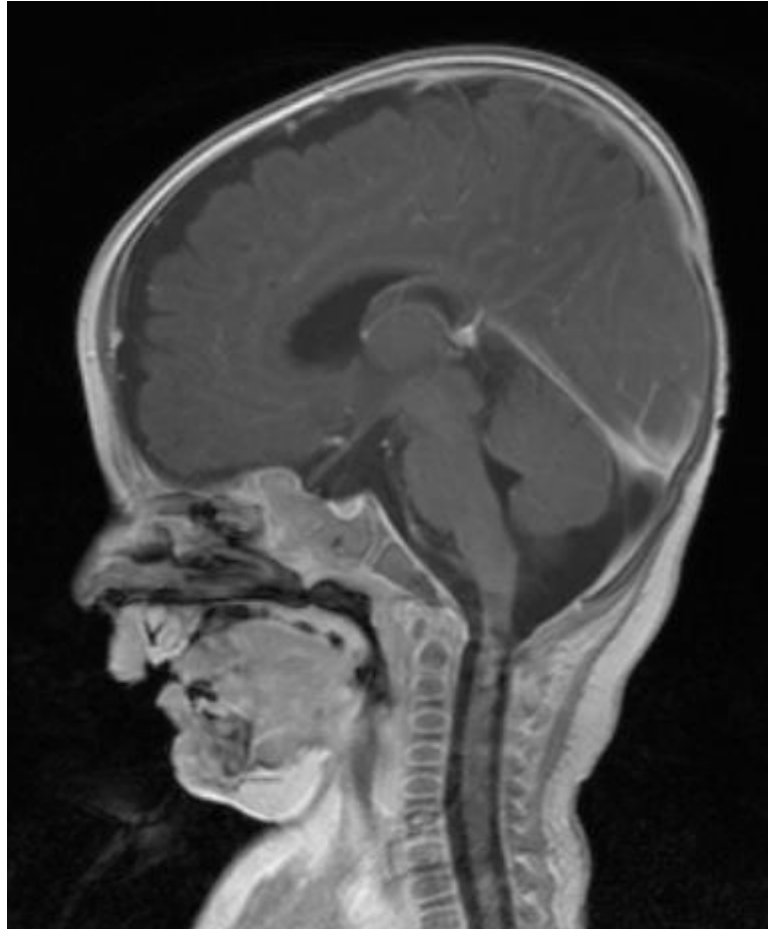
TR	Repetitionszeit
VCR	Vincristin
VDS	Vindesin
Z.n.	Zustand nach
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 11. Anhang

### 11.1 Bildbefunde

MRT-Befunde – Erstdiagnose - Patient Nr. 2: meningeale leukämische Infiltration

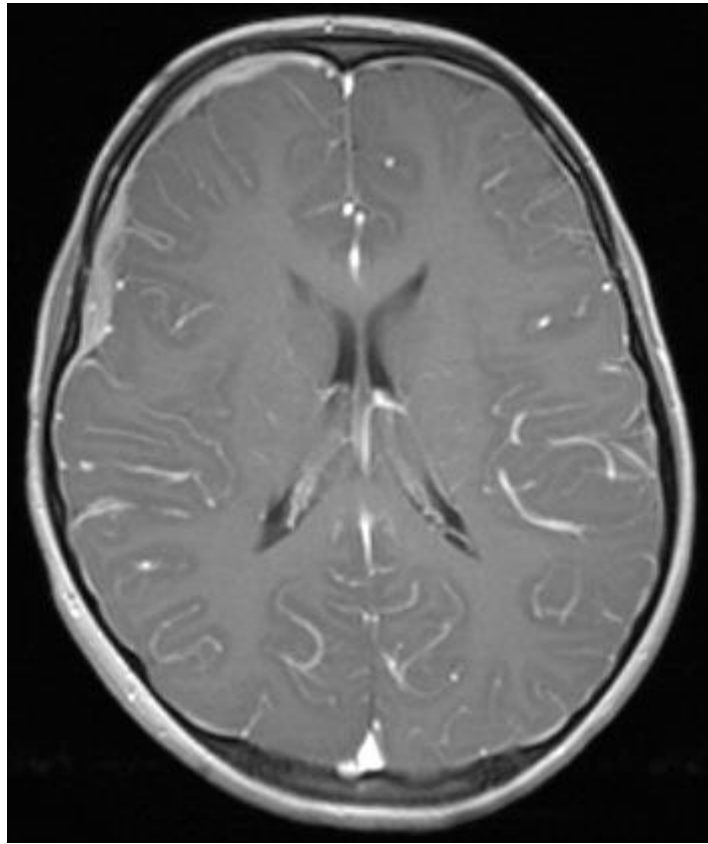
(Abb. 1)



*Abbildung 1: meningeale leukämische Infiltration - T1 gewichtete Sequenz mit KM- sagittal paramedian*

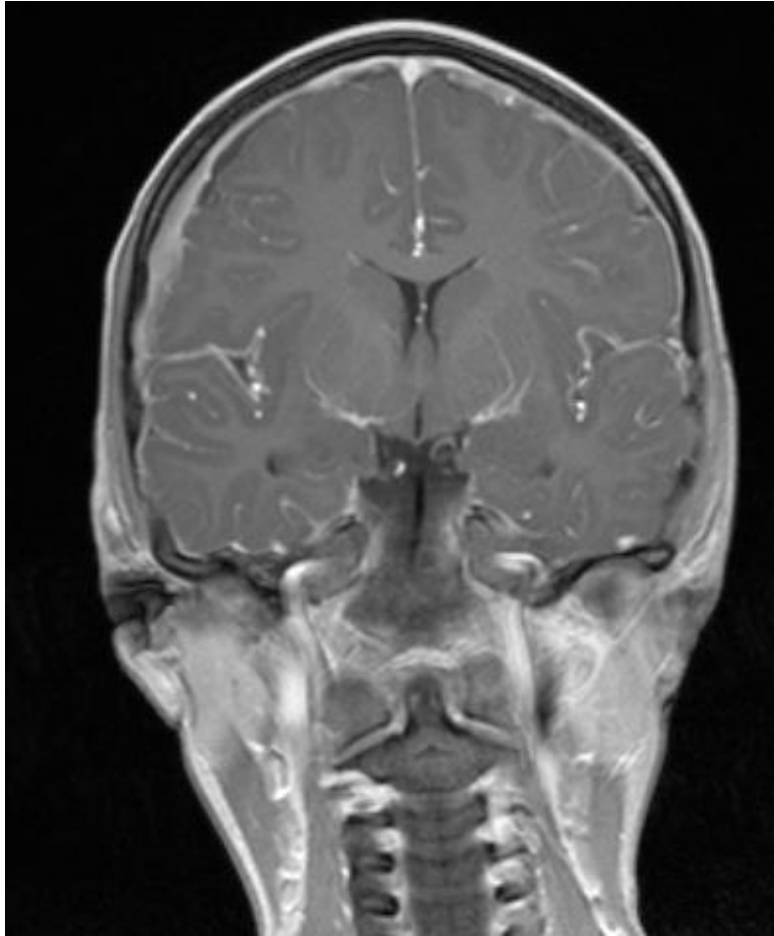
*vermehrtes leptomeningeeales KM-Enhancement betont im Sulcus cingli und um den Sulcus parietooccipitalis.*

MRT-Befunde – Rezidivpatienten – Patientin Nr. 2: meningeale leukämische Infiltration (Abb. 2-4)



*Abbildung 2 meningeale leukämische Infiltration -T1 gewichtete Sequenz mit KM – transversal*

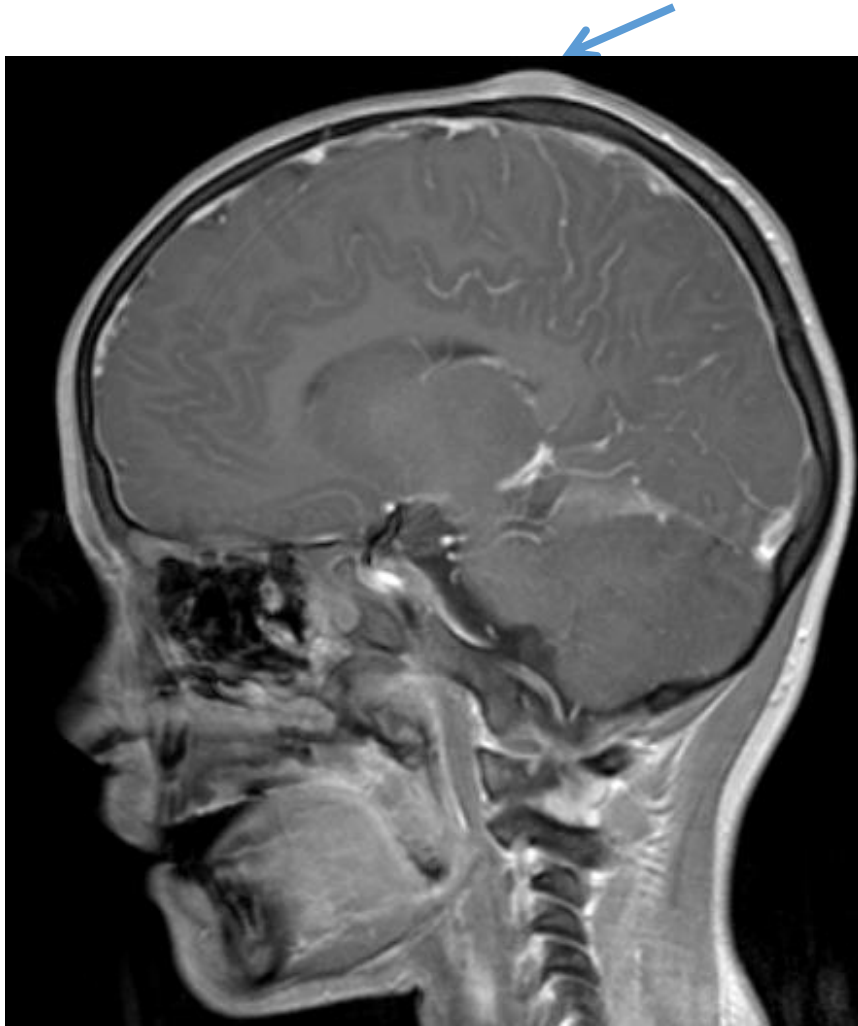
*insgesamt vermehrte pachymeningeale Kontrastmittelanreicherung mit duraler Verdickung rechts frontal. Zudem nahezu ubiquitär vermehrtes leptomeningeales KM-Enhancement*



*Abbildung 3: meningeale leukämische Infiltration - T1 gewichtete Sequenz mit KM – coronal*

*vermehrte durale Kontrastmittelanreicherung über der Haube und durale Verdickung betont rechts frontal. Zudem nahezu ubiquitär vermehrtes leptomeningeeales KM-Enhancement mit rechts temporaler Betonung.*

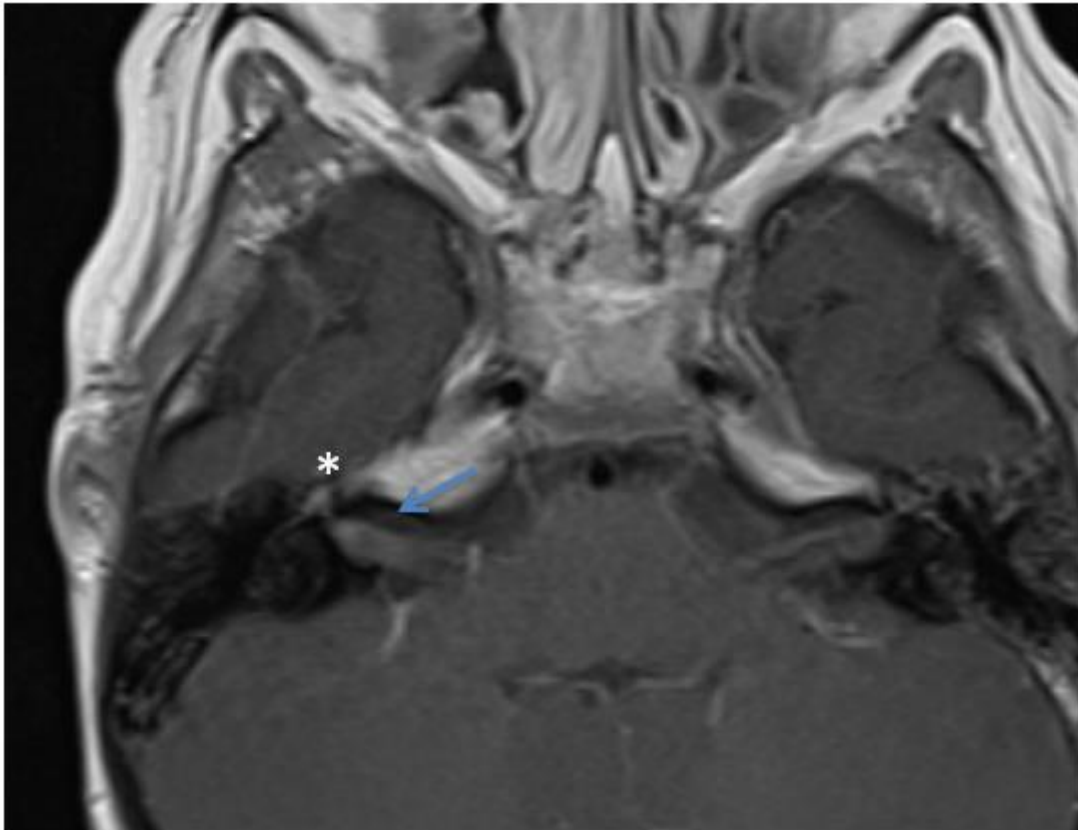




*Abbildung 4: meningeale leukämische Infiltration - T1 gewichtete Sequenz mit KM - sagittal*

*vermehrtes durales und lepto-meningeales KM-Enhancement. Zudem zeigt sich eine umschriebene Kontrastmittelanreicherung im subkutanen Fettgewebe frontoparietal, die am ehesten einer leukämischen Absiedelung entspricht (Pfeil)*

MRT-Befunde - Rezidivpatienten - Patient Nr. 5: leukämische Infiltration des N. fazialis (Abb. 5)

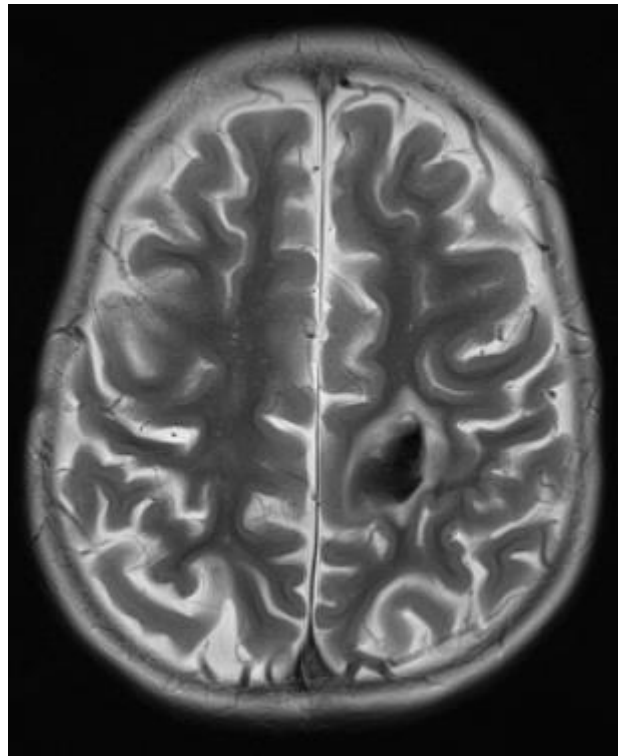


*Abbildung 5: leukämische Infiltration des N. facialis - T1 gewichtete Sequenz mit KM, transversal*

*KM-Enhancement des rechten N. facialis im Bereich des Meatus acusticus internus (Pfeil) und des Geniculum nervi facialis (Stern)*

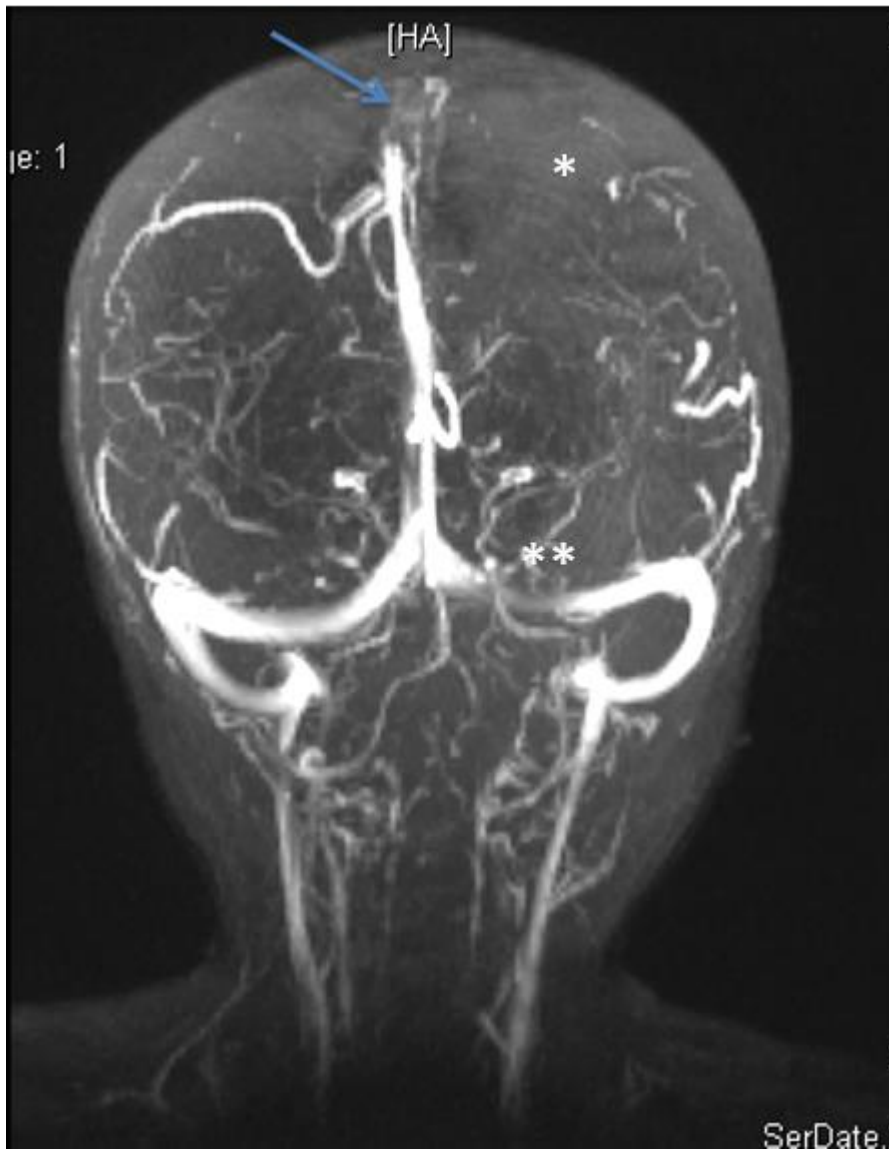
Nebenbefunde – Erstdiagnose - 3-jährige Patientin mit Sinusvenenthrombose

(Abb. 6, 7)



*Abbildung 6: Sinusvenenthrombose - T2 gewichtete Sequenz, transversal*

*fehlendes flow void im frontalen und parietalen Abschnitt des Sinus sagittalis superior als Ausdruck einer langstreckigen Sinusthrombose. Die T2w hypointense Flüssigkeitsansammlung mit schmalem Perifokalödem links frontal entspricht einer assoziierten Stauungsblutung*



*Abbildung 7: Sinusvenenthrombose venöse Time-of-flight-Angiographie*

*Fehlendes Flussignal im Sinus sagittalis superior (Pfeil), in der linken Vena anastomotica superior (Trolard-Vene, Stern) und im linken Sinus transversus (zwei Sterne) als Hinweis auf eine Sinusthrombose.*

## 11.2 Diagramme

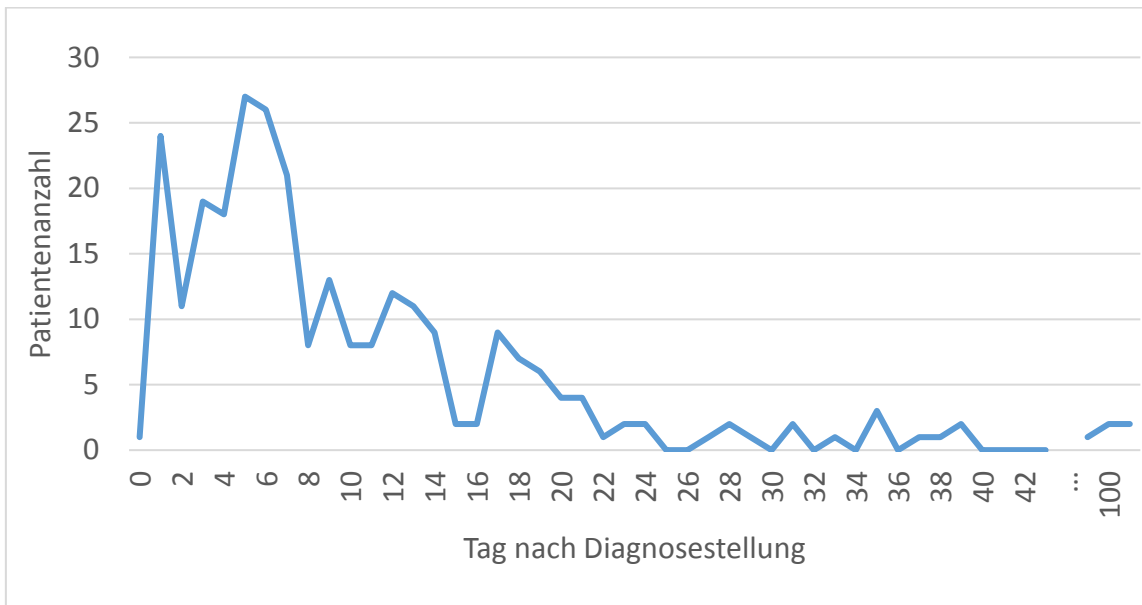


Abbildung 8: Diagramm Zeitpunkt der MRT nach Diagnosestellung – Patienten mit Erstdiagnose

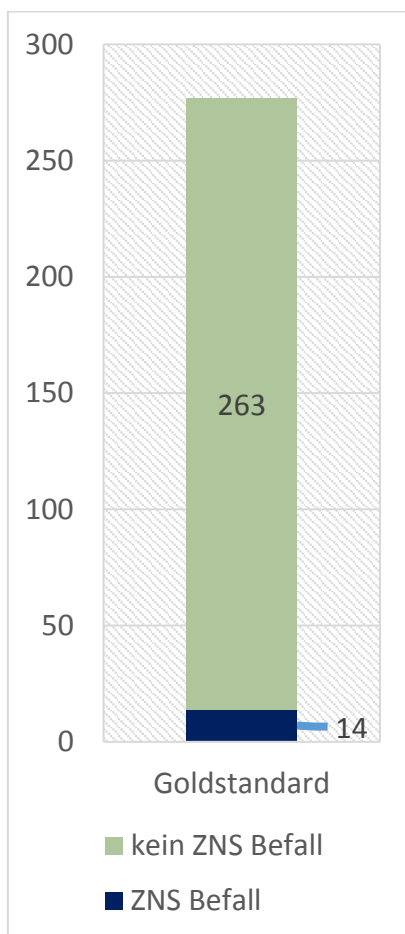


Abbildung 9: Diagramm ZNS-Status Patienten mit Erstdiagnose

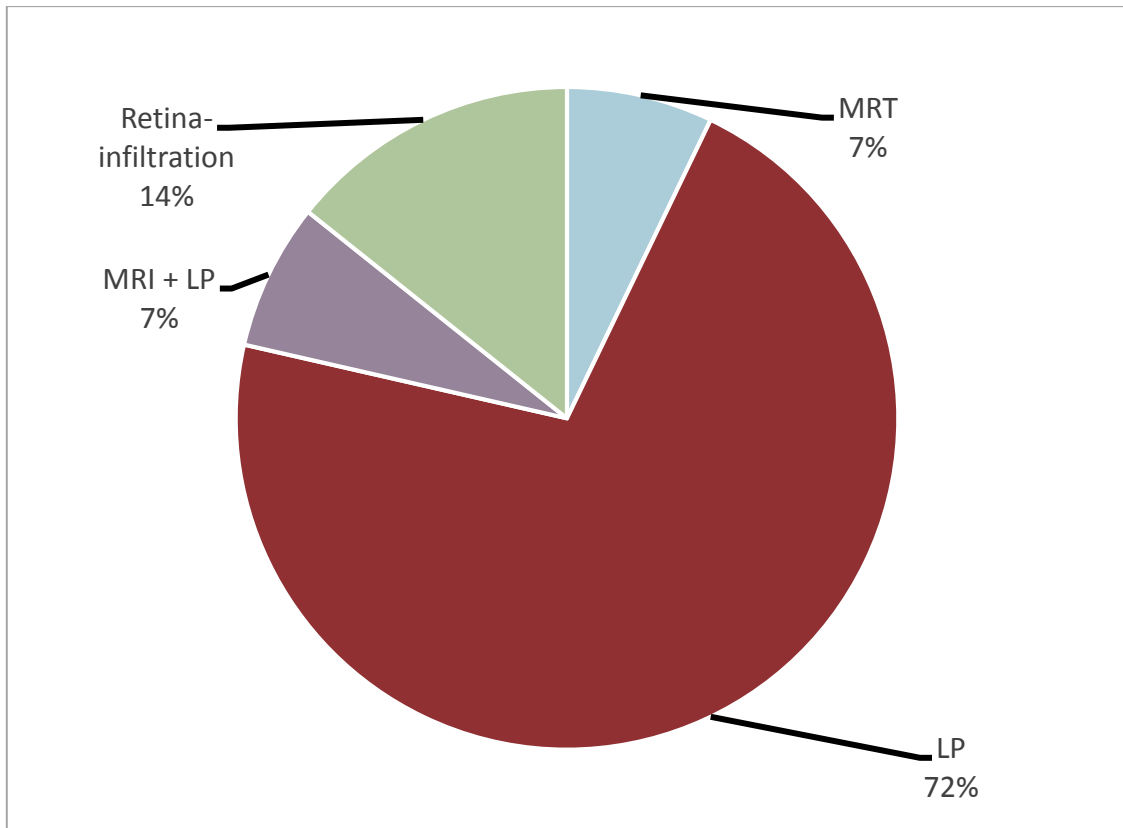


Abbildung 10: Diagramm Diagnosestellung des ZNS-Befalls Patienten mit Erstdiagnose

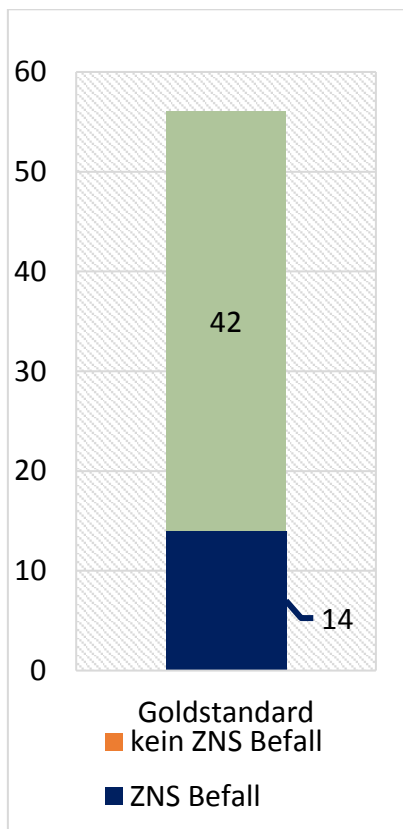


Abbildung 11: Diagramm ZNS-Status Rezidivpatienten

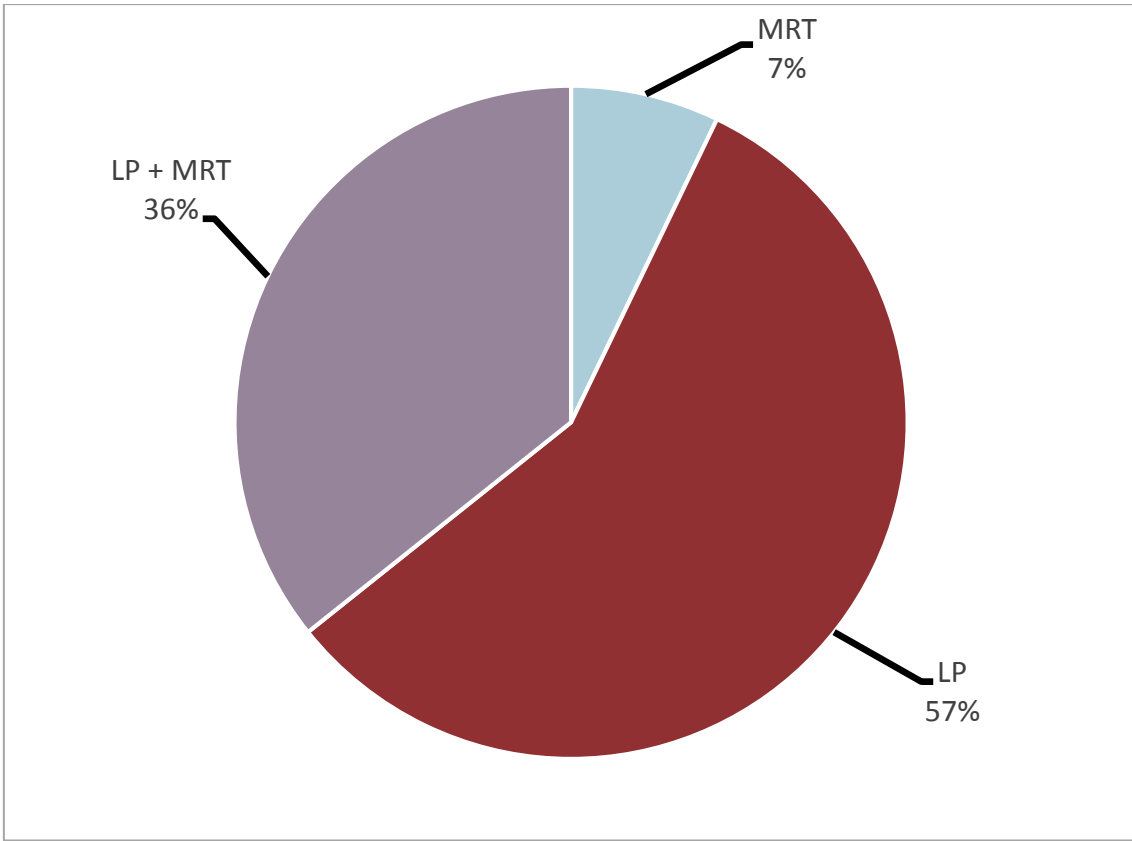


Abbildung 12: Diagramm Diagnosestellung ZNS-Status Rezidivpatienten

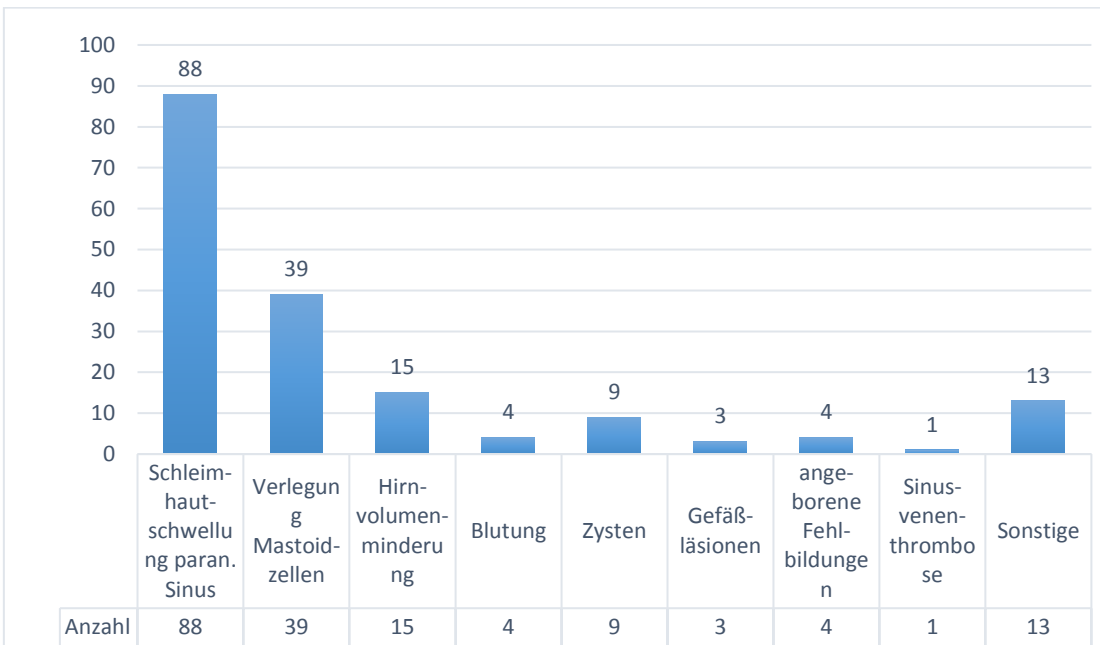


Abbildung 13: Diagramm Nebenbefunde Patienten mit Erstdiagnose

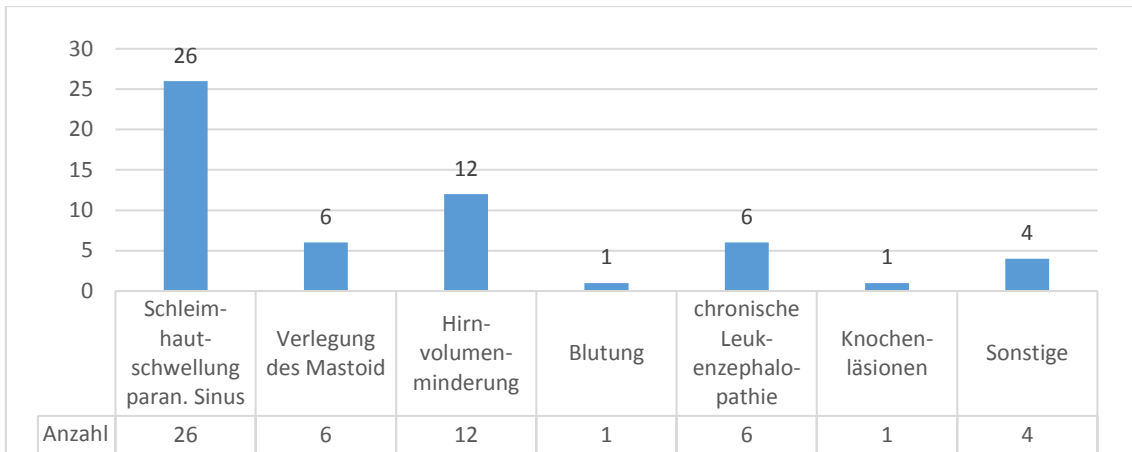


Abbildung 14: Diagramm: Nebenbefunde Rezidivpatienten



## 12. Lebenslauf



### **13. Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich recht herzlich bei Prof. Dr. med. Luciana Porto vom Institut für Neuroradiologie des Universitätsklinikums Frankfurt/Main für die Bereitstellung des Themas und die gute Betreuung bedanken.

Ein besonderer Dank gilt Dr. med. Monika Lauer für die stete Hilfe und Unterstützung während der Fertigstellung der Arbeit sowie das Korrekturlesen.

Des Weiteren möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Thomas Lehrnbecher, Sybille Wehner und Gudrun Sach für verschiedenartige Hilfestellung und Beratung bedanken.

Abschließend danke ich ganz besonders meiner Familie für alle Unterstützung während des Studiums und der Promotion.

## 14. Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Stellenwert der Schädel-MRT zur Diagnostik der Beteiligung des Zentralen Nervensystems bei Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie

in dem Institut für Neuroradiologie unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. Luciana Porto mit Unterstützung durch Dr. Monika Lauer ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

---

(Ort, Datum)

---

(Unterschrift)