

Wertigkeit der dynamisch kontrastverstärkten MRT der Prostata beim histopathologisch gesicherten Karzinom

Eine retrospektive Analyse morphologischer und pharmakokinetischer Parameter

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Katharina Malter

aus Bonn

2019

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Günter Layer
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Daniel Thomas

Tag der Mündlichen Prüfung: 30. April 2019

Aus der Radiologischen Klinik
Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. med. Daniel Thomas

In Kooperation mit dem

Klinikum Ludwigshafen gGmbH, Zentralinstitut für Diagnostische und Interventionelle
Radiologie (Direktor: Prof. Dr. med. Günter Layer)

In Liebe und Dankbarkeit

meinen Eltern und meinem Bruder Felix

sowie meinem Freund Julian

gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis	7
2. Einleitung	9
2.1 Die epidemiologische Bedeutung und Früherkennung des Prostatakarzinoms.....	9
2.2 Funktion und Anatomie der Prostata.....	10
2.3 Histologie der Prostata und diagnostische Biopsie.....	12
2.4 Bedeutung der bildgebenden Verfahren in der Primärdiagnostik.....	13
2.5 Charakteristik und Funktion der DCE in der MRT-Bildgebung.....	14
2.6 Ziel der Arbeit.....	15
3. Material und Methoden	16
3.1 Studiendesign.....	16
3.2 Zusammensetzung des Patientenkollektivs.....	17
3.3 Zuordnung der Befunde zu anatomischen Regionen.....	20
3.4 MRT-Protokoll und Technik.....	21
3.5 Datenmanagement und statistische Auswertung.....	26
4. Ergebnisse	27
4.1 DCE-Analyse in der peripheren Zone der Prostata.....	27
4.2 Auswertung PI-RADS V1 vs. PI-RADS V2 in der peripheren Zone.....	40
4.3 Auswertung nach dem Tofts-Modell in der peripheren Zone.....	41
4.4 DCE-Analyse in der zentralen Zone der Prostata.....	48
4.5 Auswertung nach dem Tofts-Modell in der zentralen Zone.....	62
5. Diskussion	69
5.1 Diskussion der Problemstellung.....	69
5.2 Diskussion der verwendeten Methoden.....	73

5.3 Diskussion der Ergebnisse.....	79
6. Zusammenfassung.....	87
7. Abbildungsverzeichnis.....	88
8. Tabellenverzeichnis.....	90
9. Literaturverzeichnis.....	91
10. Danksagung	103

1. Abkürzungsverzeichnis

au	arbitrary unit
ACR	American College of Radiology
iAUC	initial Area Under the Curve
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System
BPH	benigne Prostatahyperplasie
cor	coronar
DCE-MRT	dynamisch Kontrastmittel gestützte MRT
DRU	digital-rektale Untersuchung
DWI	diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie
EES	extravaskuläre extrazelluläre Volumenfraktion
EPI	Echo Planar Imaging
ESUR	European Society of Urogenital Radiology
FoV	Field-of-view
GE	Gradienten Echo
GS	Gleason-Score
H-MRS	Magnetresonanzspektroskopie
HR 1	High Risk 1
HR 2	High Risk 2
IUSP	International Society of Urological Pathologists
K^{trans} [min^{-1}]	Ausflussgeschwindigkeit / transfer Konstante
k_{ep} [min^{-1}]	Refluxkonstante
LR1	Low Risk 1
LR2	Low Risk 2
MRT	Magnetresonanztomographie

MRM	Magnetresonanztomographie der weiblichen Brust
n. s.	nicht signifikant
NSF	Nephrogen Systemischen Fibrose
PE	absoluter Peak Wert
PI-RADS	Prostate Imaging Reporting and Data System
PI-RADS V1	Prostate Imaging Reporting and Data System Version 1
PI-RADS V2	Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2
PPV	positiver prädiktiver Wert
PSA [ng / ml]	Prostata-spezifisches Antigen
RG	Referenzgewebe
ROI	Region of Interest
sag	sagittal
SEM	standard error of mean
SI	Signalintensitätsverlauf
starVIBE	statisch radiale VIBE Sequenz
SOP	Standard Operation Procedure
tra	transversal
T2w-MRT	T2-gewichtete Magnetresonanztomographie
TSE	Turbo Spin-Echo
TTP	Time to Peak
v_e [au]	fraktionales Volumen aus dem extravaskulären extrazellulären Raum
v_p [au]	Teilvolumina des Plasmas
VIBE	Volume Interpolated Breathhold Examination

2. Einleitung

2.1 Die epidemiologische Bedeutung und Früherkennung des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom ist bei Männern die häufigste Krebserkrankung und die dritthäufigste tumorbedingte Todesursache in Deutschland. Das Risiko, am Prostatakarzinom zu erkranken, liegt bei insgesamt ca. 13 %, das Sterberisiko aber nur bei ca. 3 % (Kaatsch *et al.*, 2013). Diese Diskrepanz weist darauf hin, dass es nicht nur wichtig ist, die Krebserkrankung möglichst früh zu entdecken, sondern auch zwischen Behandlungsbedürftigen und Erkrankten ohne limitierende Prognose zu unterscheiden. Hierfür sind das biologische Alter des Patienten, die Komorbiditäten, aber auch die Tumoraggressivität ausschlaggebend.

Durch die verbesserte Diagnostik unter Nutzung von Labor und Bildgebung ist die Anzahl der entdeckten Karzinome stark gestiegen. Die Bestimmung des Glykoproteins PSA (Prostata-spezifisches Antigen) wird in der Früherkennung des Prostatakarzinoms eingesetzt, ihr Nutzen ist aber umstritten (Loeb *et al.*, 2008). Der PSA-Wert ist mit 80,8 % weder besonders sensitiv, noch mit einer Spezifität von nur 38,4 % spezifisch (Paul *et al.*, 1995). Es handelt sich beim PSA-Wert nicht um einen präzisen Detektor maligner Entartung der Prostata, sondern vielmehr um einen organspezifischen Marker, der auch etwa bei benigner Hyperplasie oder Entzündungen erhöht sein kann. Aufgrund der beschriebenen Limitationen ist der PSA-Wert allein betrachtet nicht aussagekräftig und seine Anwendung wird kontrovers diskutiert (Spek *et al.*, 2015). Unbestrittener Bestandteil der standardmäßig durchgeführten Diagnostik sowie Früherkennung sind dem gegenüber der digital-rektaler Tastbefund und die transrektale Ultraschalluntersuchung. Ihre Limitationen ergeben sich jedoch aus den anatomischen Begebenheiten der Prostata. So erfassen beide Verfahren in erster Linie die zentrale Zone der Prostata, in der nur etwa 10 % aller Karzinome ausschließlich lokalisiert sind. Über 90 % der Karzinome finden sich hingegen in der peripheren Zone (Hempap und Rübgen, 1998). Die Zahlen zu Inzidenz und Mortalität zeigen, dass insbesondere die Gefahr einer Überdiagnostik beim Prostatakarzinom ein Problem darstellt. Eine sensitivere Frühdiagnostik birgt also die Gefahr, dass viele Patienten einer durchaus riskanten oder Lebensqualität einschränkenden Therapie unterzogen werden, die sonst

wohl jedoch nicht an ihrem Prostatakarzinom gestorben wären. Dieses Phänomen wird auch als Overdiagnosis Bias bezeichnet (Loeb *et al.*, 2014).

Das beschriebene Dilemma verlangt daher nach neuen diagnostischen Methoden und Herangehensweisen, die einerseits zwar sensitiv sind, prioritär aber auch eine Risikostratifizierung ermöglichen. Nach der aktuellen interdisziplinären S3-Leitlinie wird zur Früherkennung eines Prostatakarzinoms nur die digital-rektale Untersuchung (DRU) empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Die PSA-Bestimmung kann angeboten werden, nur bei auffälligen Befunden soll eine Biopsie entnommen werden.

2.2 Funktion und Anatomie der Prostata

Die Prostata ist eine physiologisch etwa kastanienförmige Drüse, deren primäre Funktion die Produktion des sauren Prostatasekrets ist. Dieses Sekret macht etwa ein Drittel des Spermas aus. Die Drüse liegt subperitoneal dem Diaphragma urogenitale auf (siehe Abb. 1). Kranial von ihr befindet sich der Harnblasenfundus und kaudal die Beckenbodenmuskulatur. Dorsal grenzt das Rektum an. Kraniodorsal der Prostata befinden sich beidseits jeweils die Samenblasen. Die proximale Urethra wird unmittelbar nach ihrem Austritt aus der Harnblase von der Prostata umgeben. Ebenfalls werden die paarig angelegten Samenblasengänge von der Prostata umschlossen.

Die Prostata setzt sich aus vier Drüsenabschnitten zusammen (siehe Abb. 2). Diese legen sich zwiebelschalenartig um die zentral verlaufende Harnröhre, die als Leitstruktur dient. Die Abschnitte der Prostata lauten:

- Periurethrales Drüsengewebe
- Übergangs- oder Transitionalzone
- Zentrale Zone
- Periphere Zone

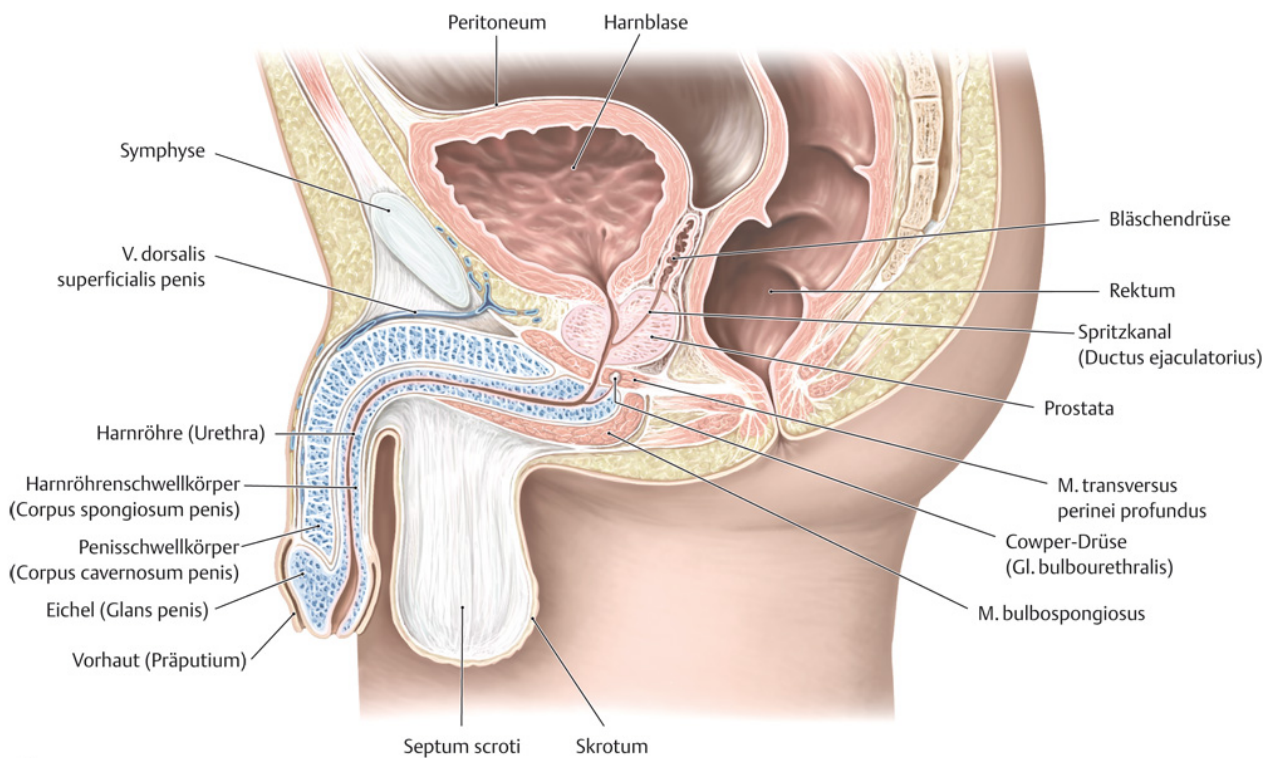


Abb. 1: Anatomische Darstellung der Prostata und benachbarter Strukturen nach Bley *et al.*

Zusätzlich enthält die Prostata zu 5 % das anteriore fibromuskuläre Stroma, das ventral der periurethralen Mantelzone liegt und keine Prostatadrüsen enthält. Die vier Drüsenabschnitte lassen sich MRT-morphologisch aufgrund unterschiedlicher Signalcharakteristik in die beiden Bereiche der peripheren und der zentralen Drüse zusammenfassen (Hallscheidt *et al.*, 2011). Zur zentralen Drüse werden die Transitional- und die anatomische zentrale Zone sowie das peripher urethrale Drüsengewebe gezählt (Novelline, 2001).

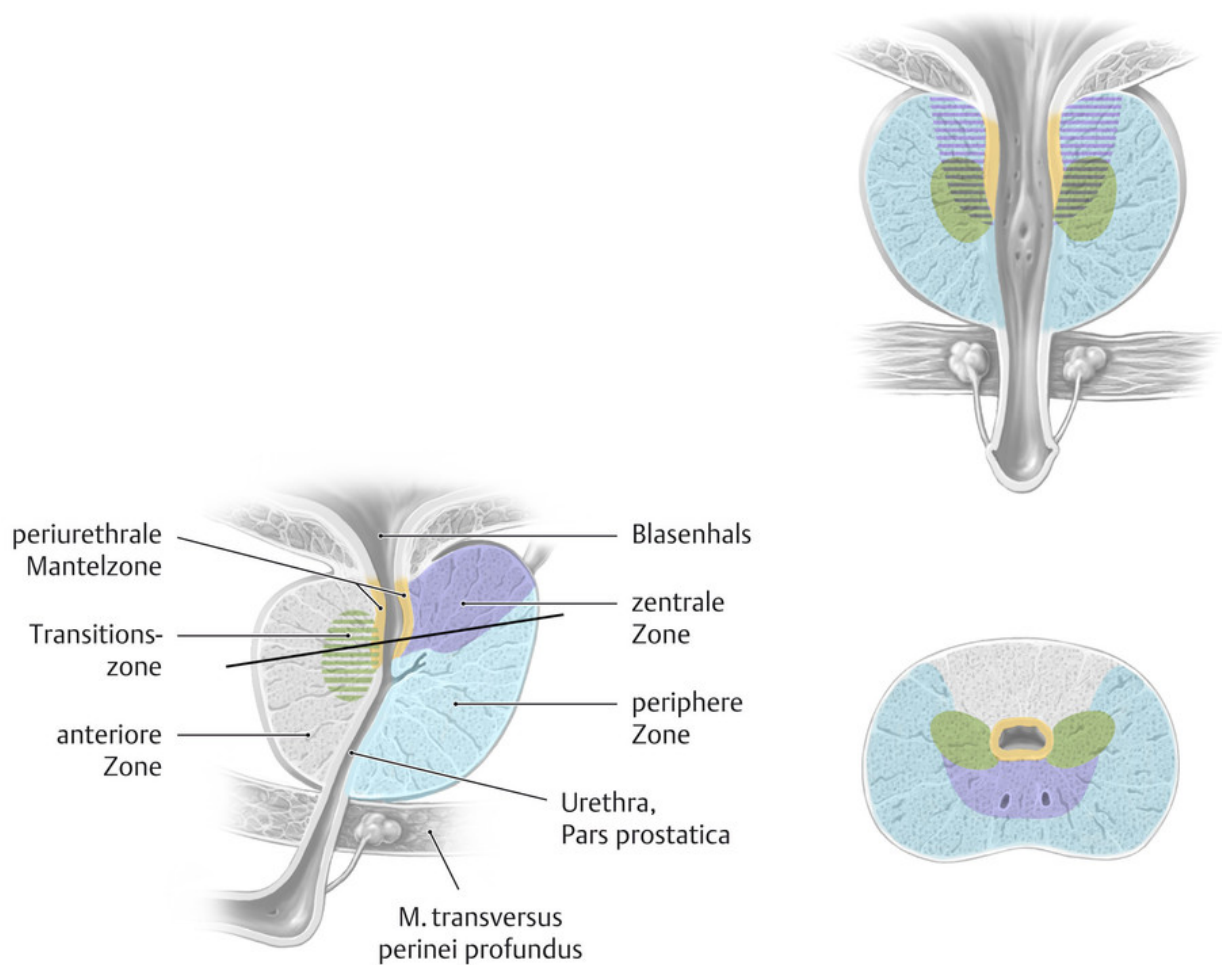


Abb. 2: Graphische Darstellung der Zonen der Prostata nach Schünke *et al.* Koronare (oben rechts), sagittale (unten links) sowie axiale Schnittführung (unten rechts).

2.3 Histologie der Prostata und diagnostische Biopsie

Bei begründetem Verdacht auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms ist zur definitiven Abklärung die Durchführung einer Stanzbiopsie unentbehrlich. Die histopathologische Aufarbeitung des Biopsats ermöglicht eine risikostratifizierende Einteilung des Befunds nach dem Gleason-Score. Dieses weltweit etablierte Gradierungsschema des Prostatakarzinoms basiert auf architektonischen Parametern und nicht auf den zytologischen Atypien der Tumorzellen (Schlomm und Sauter, 2016). Es werden primär die beiden prozentual vorherrschenden Wachstumsmuster getrennt voneinander erfasst

und auf einer Likert-Skala von 1 bis 5 nach ihrer Malignität bewertet. Dabei kommen nur die Mustertypen 3, 4 und 5 im Sinne steigender maligner Aggressivität zum Tragen. Mustertypen 1 und 2 besitzen hingegen noch keine Malignitätskriterien (Chen und Zhou, 2016; Schlomm und Sauter, 2016). Die beiden vergebenen Punktzahlen werden dann zusätzlich zu einem finalen Score addiert, sodass der am wenigsten aggressive maligne Tumor die Gleason-Score 6 (3+3) erhält. Da das im Tumorgewebe am häufigsten angetroffene Wachstumsmuster zuerst genannt wird, ist auch auf die Reihenfolge der Angabe der Einzelscores zu achten. So stellt der Summenscore bei 7b (4+3) ein höheres Risiko dar, als 7a (3+4). In Abhängigkeit von Alter und Konstitution des Patienten einerseits und vom Ergebnis der histopathologischen Untersuchung sowie dem Staging andererseits kann dann eine individuell abgestimmte Therapieentscheidung getroffen werden.

2.4 Bedeutung der bildgebenden Verfahren in der Primärdiagnostik

In der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms spielen im Gegensatz zum Screening bildgebende Verfahren eine große Rolle. Neben dem transrektalen Ultraschall wird auch die multiparametrische MRT empfohlen und mittlerweile häufig noch vor einer bioptischen Punktion der Prostata zur Diagnosesicherung durchgeführt. Multiparametrisch wird diese Form der bildgebenden Diagnostik deshalb genannt, weil sie T2-gewichtete (T2w-MRT), diffusionsgewichtete (DWI), dynamisch kontrastmittelgestützte Sequenzen (DCE-MRT) und eventuell auch die MR-Spektroskopie (H-MRS) berücksichtigt. Letztere ist allerdings schwierig in die klinische Routine zu integrieren und nach dem derzeitigen wissenschaftlichen Stand auch nicht zwingend notwendig. Die Befundung durch multiparametrische MRT wurde nach den so genannten „Prostate Imaging Reporting and Data System“ - Kriterien (PI-RADS) durch das American College of Radiology (ACR) standardisiert und klassifiziert (Weinreb *et al.*, 2016). PI-RADS lehnt sich an das klinisch wie wissenschaftlich bereits fest etablierte strukturierte Befundungsschema der Mamma namens „Breast Imaging Reporting and Data System“ (BI-RADS) an. Auch dabei wird auf einer Likert-Skala von 1 bis 5 (höchst wahrscheinlich benigne, wahrscheinlich benigne, unklarer Befund, wahrscheinlich maligne und höchstwahrscheinlich maligne) eine Klassifizierung auffälliger Befunde

vorgenommen. In Version 1 der PI-RADS Klassifikation wird jede Bildgebungsmodalität (T2w-MRT, DWI, DCE-MRT und optional H-MRS) für sich betrachtet und in ihrer Bedeutsamkeit für die Befundung gleich gewichtet. Pro Methode werden 1 bis 5 Punkte vergeben, sodass sich ein Gesamtsummenscore von maximal 15 (20) Punkten ergibt (Barentsz *et al.*, 2012; Röhke *et al.*, 2013).

2014 wurde PI-RADS in der aktualisierten zweiten Fassung (PI-RADS V2) veröffentlicht, nach der die einzelnen Sequenzen als nicht mehr gleichwertig angesehen werden (Weinreb *et al.*, 2016). Viel mehr wird für die zentrale Zone die T2w-MRT und für die periphere Zone die DWI als Leitsequenz eingesetzt. Die DCE wird nur noch bei unklaren Befunden in der peripheren Zone zur Beurteilung herangezogen. Die Spektroskopie entfällt komplett. Zum Zeitpunkt der Einführung der PI-RADS V2 war die Überlegenheit des neuen Befundungsschemas wissenschaftlich noch nicht dergestalt belegt, dass sie als evidenzbasiert betrachtet werden konnte.

2.5 Charakteristik und Funktion der DCE in der MRT-Bildgebung

Die Verwendung der DCE erfordert wie ihr Name bereits impliziert, die intravenöse Gabe von MRT-Kontrastmittel. Die daraufhin erhobenen morphologischen und auch messtechnisch-quantitativen Parameter der DCE reflektieren die pharmakokinetischen Eigenschaften des eingesetzten Kontrastmittels. So werden etwa Einzelfaktoren wie die Kontrastmittelan- und -abflutung (Wash-out), die maximale Kontrastmittelaufnahme (Peak) und deren zeitlicher Verlauf (Time to Peak) ebenso beurteilt wie auch die kinetische und quantitative Charakteristik der Kontrastmittelaufnahme des zu beurteilenden Gewebes (DCE-Punkte, Zusatzpunkte). Bei diesen pharmakokinetischen Modellen spielen die mikrovaskuläre Umgebung des Tumors, die Perfusion und die Größe des extrazellulären Raums eine wichtige Rolle. Sie bestimmen insbesondere die Anfangsgeschwindigkeit der Kontrastmittelaufnahme. Aufgrund der Tumorangio-genese kommt es durch angiogenetische Faktoren zu einer zunehmenden Gefäßpermeabilität und steigenden Gefäßanzahl mit entsprechenden unterschiedlichen Kontrastmittelanreicherungsverhalten (Reissigl *et al.*, 2010). Dies spiegelt die tumorangiogenen Eigenschaften des Gewebes wider. Die Angiogenese ist nicht immer eine physiologische Reaktion, sondern kann auch einen pathologischen Prozess

darstellen. Mittels zielgerichteter Bildgebung können diese Veränderungen erfasst werden (Turkbey *et al.*, 2009).

2.6 Ziel der Arbeit

Im Rahmen dieser Arbeit wurde im Speziellen die Methode der DCE in der MRT der Prostata systematisch an einem klinischen Patientenkollektiv anhand von Routinedatensätzen ausgewertet. Die DCE hat durch die PI-RADS-Überarbeitung in der multiparametrischen MRT deutlich an Bedeutung verloren, ohne dass es dazu bislang systematische Evaluationen im klinischen Kontext gegeben hatte.

In der vorliegenden Arbeit sollen Charakteristika der DCE-Bildgebung in der zentralen Zone und der peripheren Zone der Prostata systematisch, wenn auch retrospektiv, an kontinuierlich gewonnenen klinischen MRT Datensätzen untersucht werden.

Folgende Fragen sollen im Nachfolgenden im Besonderen untersucht und beantwortet werden:

- Wie gut und zuverlässig gelingt durch die DCE-MRT die Differenzierung zwischen Normalgewebe und Tumorgewebe in der zentralen Zone bzw. der peripheren Zone der Prostata?
- Kann die DCE dazu beitragen, zwischen Prostatakarzinomen mit hohem Risiko (HR) und solchen niederen Risikos (LR) zu unterscheiden und damit einen Beitrag zur Risikostratifizierung von Patienten leisten?
- Ist es gerechtfertigt, dass nach PI-RADS V2 die DCE eine nur noch untergeordnete Rolle in der multiparametrischen MRT der Prostata spielt und nur noch in der peripheren Zone eingesetzt wird?

Anhand der Ergebnisse soll die Rolle der Neoangiogenese für die Tumordiagnostik und das Grading beim Prostatakarzinom diskutiert werden.

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Es handelt sich bei dieser Arbeit methodisch um eine prospektive Datensammlung, aber eine retrospektive Datenauswertung. Die Datenakquisition erfolgte aufgrund klinischer Indikation nach fest vorgegebener Standard Operating Procedure am immer gleichen MRT-Gerät. Studienspezifische Parameter wurden nicht erhoben.

In die Untersuchung eingeschlossen wurden alle Fälle, bei denen die multiparametrischen Untersuchungen in der MRT vollständig nach Protokoll erbracht worden waren und bei denen eine histopathologische Befundsicherung durch Stanzbiopsie und / oder Operation binnen 90 Tagen Abstand nach der MRT-Untersuchung stattgefunden hatte. Läsionen mit histologisch gesicherter benigner Dignität, wie beispielsweise Prostatitis oder benigne Hyperplasien der Prostata (BPH), wurden ausgeschlossen. Patienten, bei denen aufgrund von Unverträglichkeit, schlechter Nierenfunktion oder anderweitigen Kontraindikationen keine Kontrastmittelgabe möglich war, flossen ebenfalls nicht in die Studie ein. Auch abgebrochene Untersuchungen bei technischen Problemen oder klaustrophobischen Panikattacken der Patienten wurden nicht ausgewertet. Weitere Ausschlusskriterien waren deutliche MRT-Artefakte im Bereich der Prostata, beispielsweise nach einer Hüftendoprothesen-Implantation oder bei Beeinträchtigung der Bildkomposition durch andere metallhaltige Fremdkörper.

Im Vorfeld der Datenauswertung hatte die zuständige Ethikkommission der Ärztekammer Rheinland-Pfalz ihre Zustimmung gegeben, dass aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie, der Pseudonymisierung der Datensätze und der Auswertung ausschließlich im klinischen Kontext erhobener Daten auf ein formelles positives Ethikvotum verzichtet werden konnte.

Die entsprechende Auswertesoftware stand nicht zu jeder Zeit vollständig zur Verfügung. Daher konnten nicht bei allen Patienten die quantitativen pharmakokinetischen Parameter ausgewertet werden.

3.2 Zusammensetzung des Patientenkollektivs

Alle für die Studie verwendeten Patientendaten wurden im Klinikum Ludwigshafen im Zeitraum von Oktober 2014 bis September 2016 kontinuierlich im klinischen Umfeld erhoben, pseudonymisiert und retrospektiv ausgewertet. Alle Patienten hatten aufgrund einer klinisch-urologischen Indikation eine präbiopische multiparametrische MRT erhalten.

Die Indikationen ergaben sich in erster Linie durch erhöhte PSA-Werte, auffällige Befunde bei der DRU, der sonographischen Untersuchung oder durch eine Kombination aus den genannten Befunden.

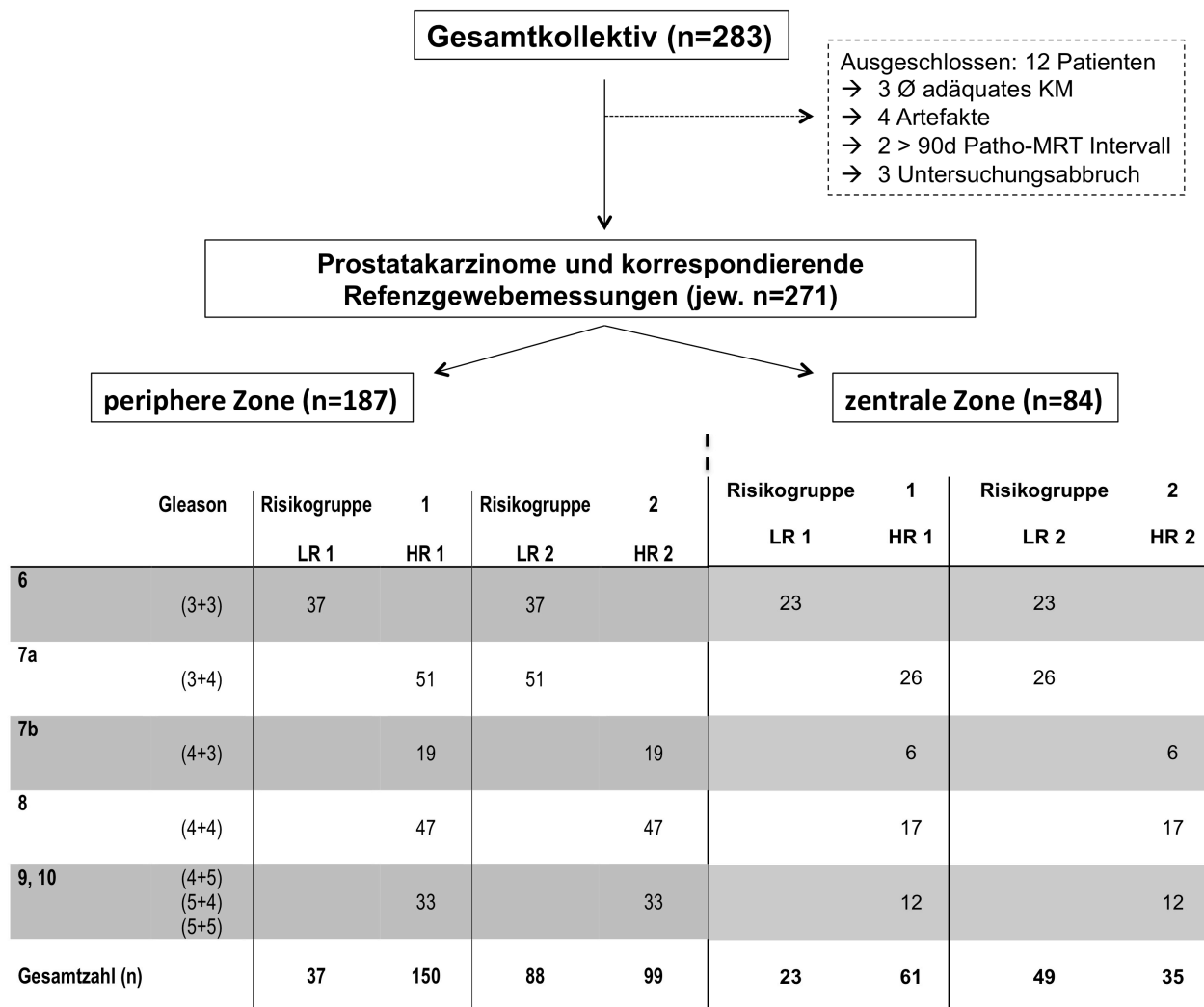


Abb. 3: Zusammensetzung des dieser Arbeit zugrunde liegenden Patientenkollektivs

Nach Abzug der aus den genannten Gründen nachträglich ausgeschlossenen Patienten resultierte ein Gesamtkollektiv von 271 Patienten mit gesichertem Prostatakarzinom. Anhand der Lokalisation und des Pathologiebefundes wurde das Kollektiv in einem nächsten Schritt weiter unterteilt (siehe Abb. 3). Neben der Zuordnung zu tumorfreiem Gewebe innerhalb der biopsierten bzw. operierten Prostata, dem sog. Referenzgewebe (RG), oder dem Tumorgewebe, erfolgte zusätzlich eine Einteilung nach der Lokalisation in periphere und zentrale Kollektive. Der Pathologiebefund stellt bei der vorliegenden Arbeit als Referenzmethode den Goldstandard dar. Die Tumoren wurden daher gemäß dem ermittelten Gleason-Score weiter unterteilt und einer Risikogruppe zugeordnet. Die Inkonsistenz der Nomenklatur und zur Verwirrung führende Graduierung des Gleason-Score ist ein Grund dafür, dass jüngst eine neue europäische Klassifikation eingeführt wurde (Epstein *et al.*, 2016), die in der vorliegenden Arbeit jedoch noch keine Anwendung gefunden hat.

Für diese Arbeit erfolgte die Zuordnung der Befunde zur Low Risk-Gruppe bei einem Gleason-Score von maximal 6 (3+3) (LR1) bzw. 7a (3+4) (LR2) und zur High Risk-Gruppe ab jedem jeweils höheren Score (HR1 / HR2). Diese Einteilung nach Low Risk- und High Risk-Karzinomen richtet sich nach den aktuell gültigen Kriterien der deutschen interdisziplinären Leitlinie bezüglich der Frage der Therapie des Prostatakarzinoms. Ein Low Risk-Tumor rechtfertigt eine zuwartende Haltung (Active Surveillance), während High Risk-Tumoren mit Strahlentherapie oder radikaler Operation behandelt werden sollten (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018).

In der Literatur findet sich jedoch des Öfteren auch eine abweichende Einteilung, in der unter Low Risk sowohl Gleason 6 (3+3) als auch 7a (3+4) Tumoren angesprochen werden, welche vermeintlich günstiger als 7b (4+3) anzusehen sind (Helpap *et al.*, 2007). Gleason-Score 7a (3+4) gilt dabei als ein Prädiktor eines intermediären Risikos, bei dem die Active Surveillance in Studien überprüft werden soll. Weitere Kriterien für die Strategie der Active Surveillance sind dabei folgende: PSA-Wert ≤ 10 ng / ml, Tumorstadium cT1 und cT2a, Tumor in ≤ 2 Stenzen bei leitliniengerechter Entnahme von 10-12 Stenzen und ≤ 50 % Tumorgewebe pro Stanze.

Aufgrund dieser neuen Entwicklungen sind in der vorliegenden Studie den Ergebnissen der klassischen Risikogruppen Low Risk 1 / High Risk 1 (Gleason 3+3 vs. höhere Gleasongrade) die Ergebnisse bei Einteilung nach den derzeit noch nicht etablierten Gruppen Low Risk 2 / High Risk 2 (Gleason 3+3 und 3+4 vs. Gleason 4+3 und höher) gegenübergestellt.

Insgesamt wurden zwölf Patienten ausgeschlossen. Davon war bei drei Patienten die Kontrastmittelaufnahme nicht adäquat. Vier Untersuchungen waren im MRT-Datensatz bei starken Artefakten nicht auswertbar. Bei zwei Patienten betrug der Abstand zwischen MRT-Untersuchung und der Biopsie deutlich über 90 Tage. Bei drei Patienten war der Datensatz unvollständig, da es zu Untersuchungsabbrüchen aus unterschiedlichen Gründen, unter anderem Klaustrophobie, gekommen war.

Das Durchschnittsalter aller untersuchten Patienten betrug 67,85 Jahre (Median: 68 Jahre) bei einem Mindestalter von 49 Lebensjahren und einem maximalen Alter von 87 Jahren. Die Patienten mit Tumoren in der peripheren Prostata waren durchschnittlich 69,7 Jahre alt (Minimum 52 Jahre, Maximum 86 Jahre, Median 71 Jahre). In der Gruppe mit Karzinom der zentralen Zone betrug das durchschnittliche Alter 68,9 Jahre (Minimum 51 Jahre, Maximum 87 Jahre, Median 70 Jahre). Die erhobenen PSA-Werte lagen bei den Tumoren in der peripheren Zone im Durchschnitt bei 51,4 ng / ml (Minimum 0,04 ng / ml, Maximum 3000 ng / ml, Median 7,79 ng / ml) und in der zentralen Zone bei 38,5 ng / ml (Minimum 1,4 ng / ml, Maximum 773,2 ng/ml, Median 8,82 ng / ml).

Im Mittel vergingen zwischen der MRT-Untersuchung und der histopathologischen Abklärung mittels Stanzbiopsie 22 Tage (Minimum zwei Tage, Maximum 90 Tage, Median 11 Tage). Bei acht Läsionen war die Zeitspanne aus den klinischen Unterlagen nicht exakt ersichtlich.

3.3 Zuordnung der Befunde zu anatomischen Regionen

Anhand eines standardisierten, grafischen Befundungsschemas (siehe Abb. 4) soll in der multiparametrischen MRT-Bildgebung die Befundung zwischen Radiologen und Urologen möglichst präzise und vereinfacht dargestellt werden (Röthke *et al.*, 2013). Die Einteilung anatomischer Regionen ist allerdings zwischen PI-RADS V1 und V2 unterschiedlich. Die Datensätze in der vorliegenden Studie wurden primär nach PI-RADS V1 ausgewertet.

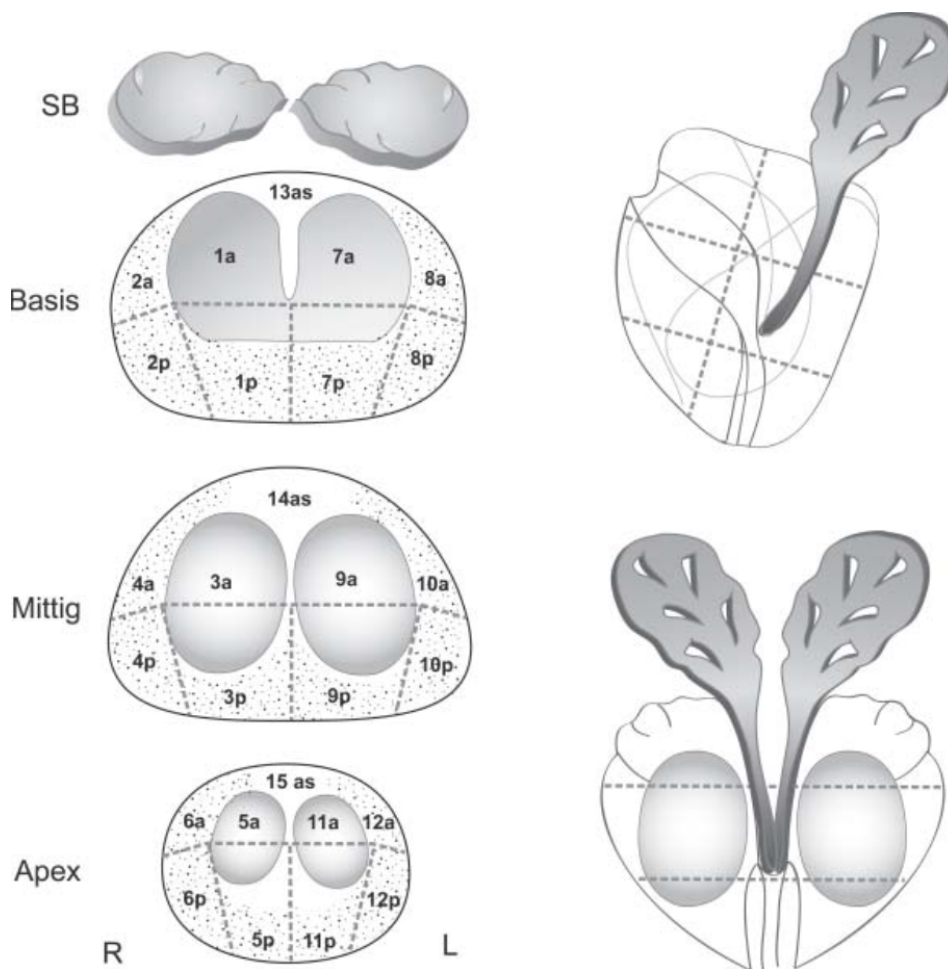


Abb. 4: Strukturiertes Befundungsschema zur Einteilung der Läsionsorte der Prostata nach Röthke *et al.*

Zur zentralen Zone werden folgende Läsionsorte gezählt: An der Basis liegen die Regionen 13as, 1a und 7a. Mittig gelegen gehören 14as, 3a und 9a zur zentralen Zone und am Apex liegen 15as, 5a und 11a.

Zur peripheren Zone sind folgende Regionen gehörig: 2a, 2p, 1p, 7p, 8a, 8p (Basis); 4a, 4p, 3p, 9p, 10p, 10a (mittig) und 6a, 6p, 5p, 11p, 12p und 12a (Apex).

3.4. MRT-Protokoll und Technik

Alle für die Studie verwendeten Patientendaten wurden im Zeitraum von Oktober 2014 bis September 2016 erhoben und an einem 3 Tesla Ganzkörper Magnetresonanztomographen Siemens Skyra 24 gemessen. Es wurde eine Body phased-array Spule verwendet. Das standardisiert durchgeführte Untersuchungsprotokoll für alle Patienten dieser Studie beinhaltete T2w, DWI - inklusive ADC-MAP- und native T1w Sequenzen (siehe Tab. 1). Nach maschineller Injektion von 0,2 mmol / kg KG Gadotersäure (Gd-DOTA: Dotarem®, Fa. Guerbet) wurden dynamisch Kontrastmittel-unterstützte T1w 3D Sequenzen mit selektiver Fettsignalsättigung (VIBE, Volume Interpolated Breathhold Examination) mit einer Zeitauflösung von 6 Sekunden pro Untersuchungsblock akquiriert. Schlussendlich erfolgten statische radiale VIBE Sequenzen (starVIBE).

Das angewandte Kontrastmittel gehört zur Gruppe der Low-Molecular-Weight Contrast Media, welche sich durch eine Größe unter 1.000 Dalton und rasche Diffusion in den Extrazellularraum auszeichnen (Barrett *et al.*, 2006). Die Kontrastmittelapplikation erfolgte im Bolus mit einer Injektionsrate von 2 ml / s, gefolgt von 30 ml isotoner Kochsalzlösung mit gleicher Flussgeschwindigkeit.

Auf eine Endorektalspule wurde zur Erhöhung der Patientenakzeptanz und aufgrund des besonders guten Signal / Rausch-Verhältnisses im Hochfeld-MRT verzichtet, wie dies im Allgemeinen auch in der einschlägigen Literatur empfohlen und ausgeübt wird (Attenberger *et al.*, 2017). Die Lagerung des Patienten erfolgte mit dem Kopf voran in Rückenlage. Das Untersuchungsfeld wurde für die Detailuntersuchung der Prostata eingeschränkt und nur für die Übersichtssequenzen zur Beurteilung des

Lymphknotenstatus und des Skeletts und der Weichteile bei den statischen T1w Sequenzen maximal gewählt.

Das Untersuchungsprotokoll entspricht den Empfehlungen der AG Urodiagnostik der Deutschen Röntgengesellschaft sowie auch diversen etablierten wissenschaftlichen Literaturquellen (Durmus *et al.*, 2014; Franiel, 2011).

Tab. 1: MRT-Messprotokoll

Sequenz	Orientierung	Technik	Schicht [mm]	FoV	Matrix	Besonderheit
T2w	Cor	TSE	3	200	384 x 307	
T2w	Sag	TSE	3	200	384 x 307	
DWI	Tra	EPI	4	220	100 x 100	B50/1000/1500/2000
T2w	Tra	TSE	3	200	384 x 330	
T1w	Tra	TSE	5	380	512 x 291	
T1w dyn	Tra	GE	3,5	260	224 x 155	Zeitauflösung 6s
T1w starVIBE	Tra	GE	3	400	416 x 512	Fat Saturation

Die Auswertung der erhobenen Messdaten wurde durch eine Fachärztin für Radiologie mit langjähriger Erfahrung in der Beurteilung von MRT-Bildern der Prostata vorgenommen. Zum Zeitpunkt der Befundung verfügte sie über mehr als elf Jahre Berufserfahrung in der Radiologie und befundete seit drei Jahren nach dem PI-RADS Befundungsschema regelmäßig Prostata MRT-Untersuchungen.

Anhand des PI-RADS-Scores wurden die Patientendaten entsprechend den Vorschlägen der European Society of Urogenital Radiology (ESUR) nach PI-RADS V1 und entsprechend ACR und ESUR nach V2 analysiert und klinisch weiterbearbeitet.

Die Analyse der DCE-MRT erfolgte zunächst entsprechend der PI-RADS V1 Kriterien nach Kurvenverlauf und Lokalisation bzw. Asymmetrie von Kontrastmittelanreicherungen. Hierfür wurde der T1w-Signalintensitätsverlauf ((SI)-Zeit / (t)-Verlauf) nach gewichtsadaptierter Gabe des Kontrastmittels erhoben. Dazu wurde eine SI-t-Kurve generiert. Im Kurvenverlauf werden für eine stetig steigende Kurve ein

Punkt, für eine Kurve mit Plateau zwei Punkte und für einen initialen starken Anstieg gefolgt von einem „Wash-out“ drei Punkte vergeben. Gemäß der Punktevergabe werden die Verläufe dem Kurventyp 1 bis 3 zugeteilt. Zusätzlich können maximal zwei Zusatzpunkte vergeben werden, ein Zusatzpunkt für ein fokales Kontrastmittelenhancement, zwei Zusatzpunkte für fokales Kontrastmittelenhancement in atypischer Lokalisation (anteriore Zone) oder für ein lokales und asymmetrisches Kontrastmittelenhancement.

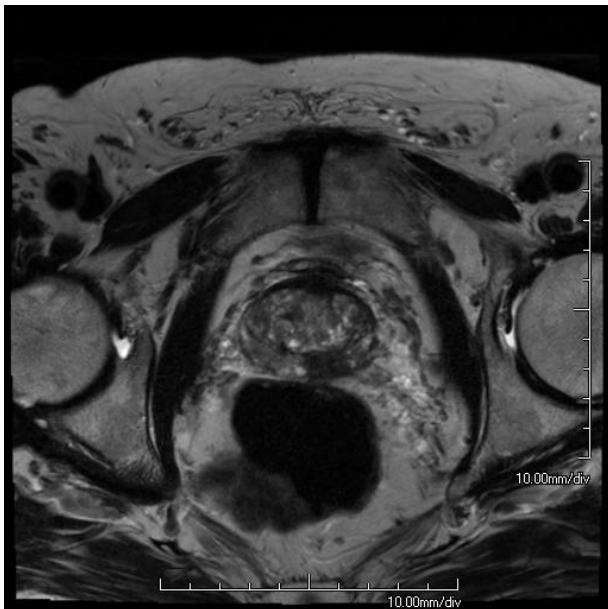
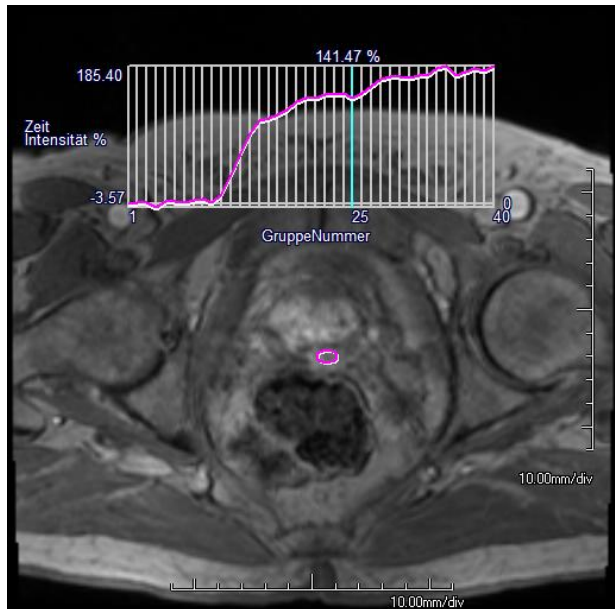
A**B**

Abb. 5: Beispielhafte DCE-Bildanalyse bei einem Prostatakarzinom GS 7b (4+3) in Regio 8p mit Kurventyp 1. **A** Klar umgrenzte Signalabsenkung in T2w (5 DCE-Punkte). **B** Uncharakteristisches Kontrastenhancement. Stetig steigende Kontrastmittelkurve mit einem relativen max. Signalanstieg auf 185 % (Kurventyp 1).

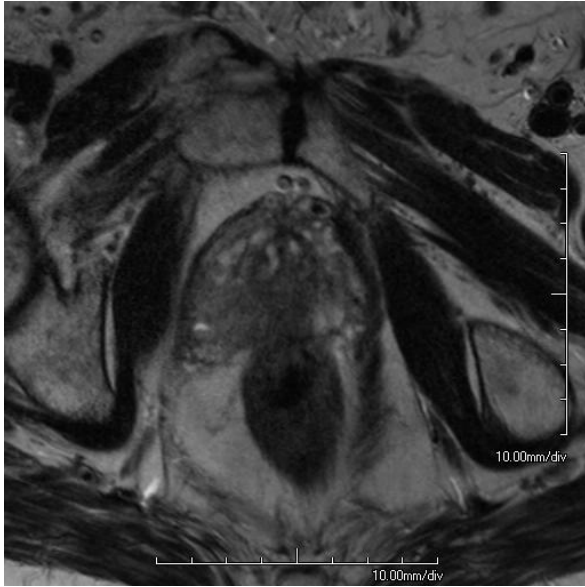
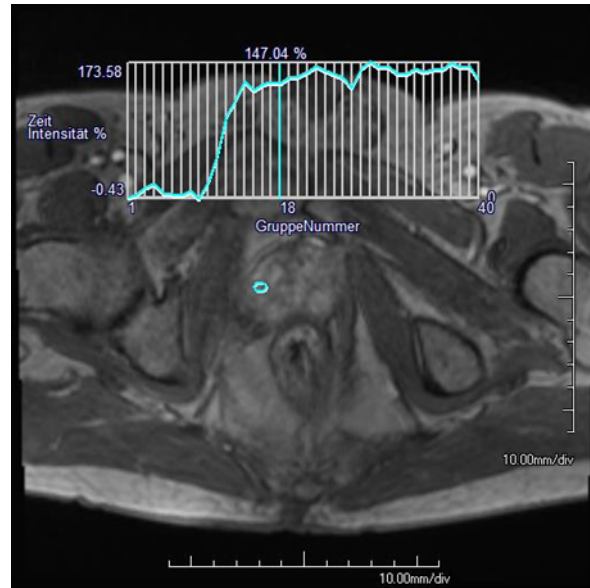
A**B**

Abb. 6: Beispielhafte DCE-Bildanalyse bei einem Prostatakarzinom GS 8 (4+4) in Regio 2p mit Kurventyp 2. **A** Unschärf umgrenzte Signalabsenkung, nicht sicher Kapsel respektierende Signalabsenkung in T2w (5 DCE-Punkte). **B** Kontrastenhancement mit Signalanstieg auf 173 % und einer Stabilisierung der SI-Kurve im weiteren zeitlichen Verlauf mit einer Plateaubildung (Kurventyp 2).

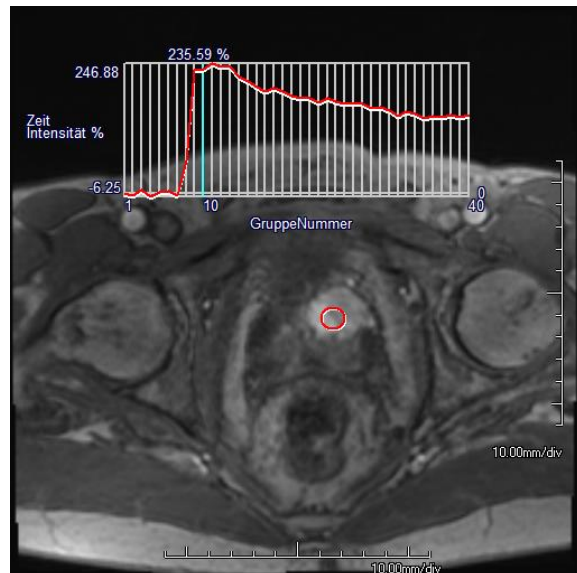
A**B**

Abb. 7: Beispielhafte DCE-Bildanalyse bei einem Prostatakarzinom GS 9 (4+5) in Regio 10a mit Kurventyp 3. **A** Klar umgrenzte Signalabsenkung in T2w (5 DCE-Punkte). **B** Charakteristisches Kontrastenhancement mit einem Signalanstieg auf 246,88 % gefolgt von einem Abfall der SI-t-Kurve unmittelbar nach dem SI-Maximum (Wash-out, Kurventyp 3).

Semiquantitativ wurden weitere Kurvencharakteristika ermittelt:

- Time to Peak (TTP): entspricht der Zeit in Sekunden bis zur maximalen Kontrastmittelanreicherung.
- Peak Wert (PE): zeigt den absoluten Höchstwert der Kontrastmittelanreicherung („peak enhancement“) angegeben in Prozent zur Ausgangssignalintensität.
- Wash-out %: prozentuale Kontrastmittelauswaschung innerhalb eines Zeitintervalls von 180 Sekunden.

Für die zusätzliche quantitative Auswertung wurde das pharmakokinetische Zwei-Kompartimenten-Modell nach Tofts verwendet. Die Messparameter dieses Neoangiogenesemodells wurden mit der Auswertesoftware Tissue 4D, Syngo Via von Siemens Healthcare, Erlangen, erhoben.

Es umfasste folgende Messparameter:

- Transfer Konstante K^{trans} [min^{-1}]: Volumentransferrate vom Blutgefäß (genauer: vom Blutplasma) in den Extrazellarraum des Gewebes
- Extravaskuläre extrazelluläre Volumenfraktion (EES) v_e [au]: Volumen des extravaskulären Extrazellarraums bezogen auf das Volumen des veränderten Gewebes. v_e [min^{-1}]
- Refluxkonstante k_{ep} [min^{-1}]: Flussrate vom extravaskulären extrazellulären Raum zurück ins Plasma des Blutgefäßes
- initial Area Under Curve iAUC: Fläche unter der Gadolinium-Konzentrations-Kurve innerhalb der ersten 60 Sekunden

3.5. Datenmanagement und statistische Auswertung

Für die Dokumentation der Daten der Studie sowie die Texterstellung wurden Excel 2010 sowie Word 2010 (Microsoft Inc., Redmond, USA) verwendet. Es wurde eine Pseudonymisierung vorgenommen, indem die Patientendaten mit Identifikationsnummern versehen wurden, nachdem sie zuvor aus Patientenakten gesammelt worden waren.

Die statistische Auswertung der Messungen erfolgte mit der freizugänglichen Software R (freie Software unter GNU-Lizenz) anhand von Standardmethoden. Spezifische Erläuterungen der statistischen Herangehensweise finden sich als Annotationen in den entsprechenden Abbildungen. Angewandt wurden sowohl Verfahren der deskriptiven, als auch der analytischen Statistik.

Für die deskriptive Statistik wurden Minimum, Maximum und sowohl Mittelwert als auch Median erhoben, um durch eventuelle Ausreißer innerhalb der Auswertegruppe, etwa beim PSA-Wert, den Mittelwert besser einordnen zu können. Im Ergebnisteil werden die Mittelwerte mit ihren jeweiligen Standardabweichungen (\pm) aufgelistet. Des Weiteren ist teils auch der Standardfehler des arithmetischen Mittels (SEM, standard error of mean) angegeben.

Boxplot-Graphen enthalten wie allgemein üblich die Angabe des Medians, der Quantilen, sowie des Minimums und Maximums. Zudem ist der Mittelwert in Form einer Raute angegeben. Gegebenenfalls vorhandene Ausreißer-Werte jenseits der 1,5-fachen Boxlänge sind außerhalb der Whisker in Form von Punkten grafisch hinterlegt.

Im Allgemeinen erfolgte die Testung der Signifikanz mittels des Whitney-Mann-U-Tests (Wilcoxon rank test), da von einer Normalverteilung der ermittelten Messwerte nicht ausgegangen werden kann. Die Signifikanzniveaus sind wie folgt zu verstehen: n. s.: nicht signifikant ($p > 0,05$); * ($p < 0,05$); ** ($p < 0,01$); *** ($p < 0,001$).

Die grafische Aufarbeitung der Resultate erfolgte ebenfalls mit der R-Software unter Ergänzung vornehmlich des ggplot2-Pakets. Des Weiteren kam für die Abbildungen Microsoft Powerpoint 2010 (Microsoft Inc., Redmond, USA) zur Anwendung.

4. Ergebnisse

4.1. DCE-Analyse in der peripheren Zone der Prostata

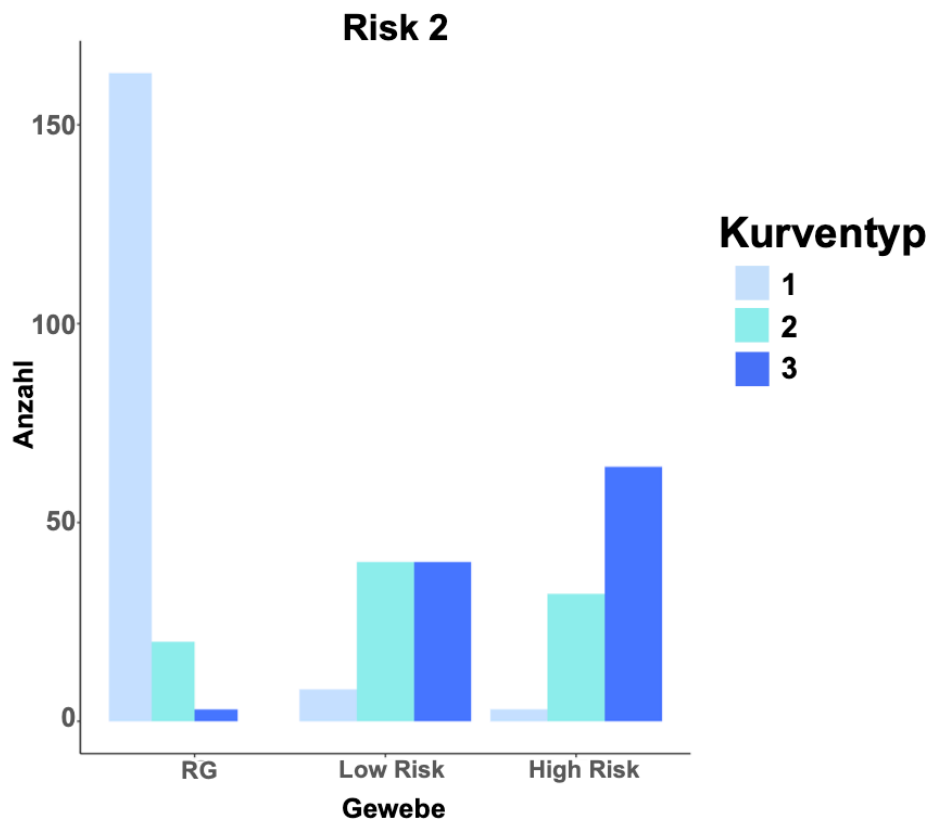
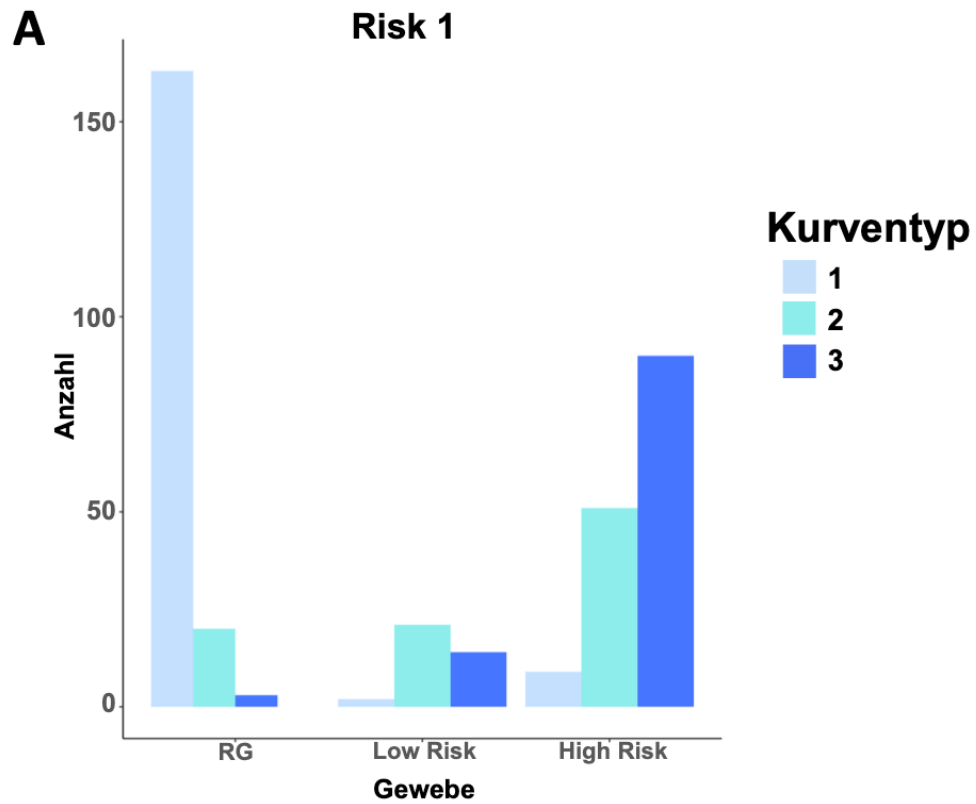
Insgesamt wurden für die Erhebung der DCE-Parameter bei 187 Patienten an jeweils zwei Lokalisationen Regions of Interest (ROI) festgelegt. Bei diesen Lokalisationen handelt es sich, wie im Materialteil ausführlicher dargelegt, um den malignitätsverdächtigen Befund einerseits und einen tumorfreien Bereich in der peripheren Zone zur Erfassung eines Referenzgewebes andererseits.

Im Kollektiv der ausgewerteten Tumoren waren Karzinome mit einem Gleason-Score von 3+4 am häufigsten, gefolgt von jenen mit einem Grading von 4+4. Low Risk 1-Karzinome (3+3) lagen in knapp 20 % der Fälle vor. Tab. 2 zeigt die Verteilung der Histologie der peripheren Prostatakarzinome im Detail.

Tab. 2: Anzahl n der mit DCE-Protokoll untersuchten Tumoren aufgeschlüsselt nach Gleason-Score in der peripheren Zone

	GS 6	GS 7a	GS 7b	GS 8	GS 9&10	
Summenscore	(3+3)	(3+4)	(4+3)	(4+4)	(4+5/5+5)	
Anzahl n	37	51	19	47	33	187

In der großen Mehrzahl der RG-Messungen erfolgte die Kontrastmittelaufnahme kontinuierlich über die Zeit. In 20 Fällen kam es zu einem dem Kurventyp 2 entsprechenden steilen Kontrastmittelanstieg mit Plateau. In drei Fällen fand sich ein steiler und hoher Signalanstieg mit Wash-out, entsprechend dem Kurventyp 3 (siehe Abb. 8a). Der Kurventyp des RG lag im Mittel bei 1,14. Im Gegensatz dazu fand sich bei den Low Risk 1-Tumoren ein Mittelwert von 2,32 (\pm 0,58). Der durchschnittliche Kurventyp der High Risk 1-Tumoren lag bei 2,54 (\pm 0,61) und unterschied sich somit signifikant von dem der Low Risk 1-Gruppe ($p=$ 0,027). Für Low Risk 2 lagen die Mittelwerte der Kurventypen bei 2,36 (\pm 0,65) und für High Risk 2 bei 2,61 (\pm 0,55). Durch die Risk 2-Unterteilung der Tumoren gelang eine noch schärfere Abgrenzung der Low Risk- und High Risk-Tumoren ($p=$ 0,0053, siehe Abb. 8b).



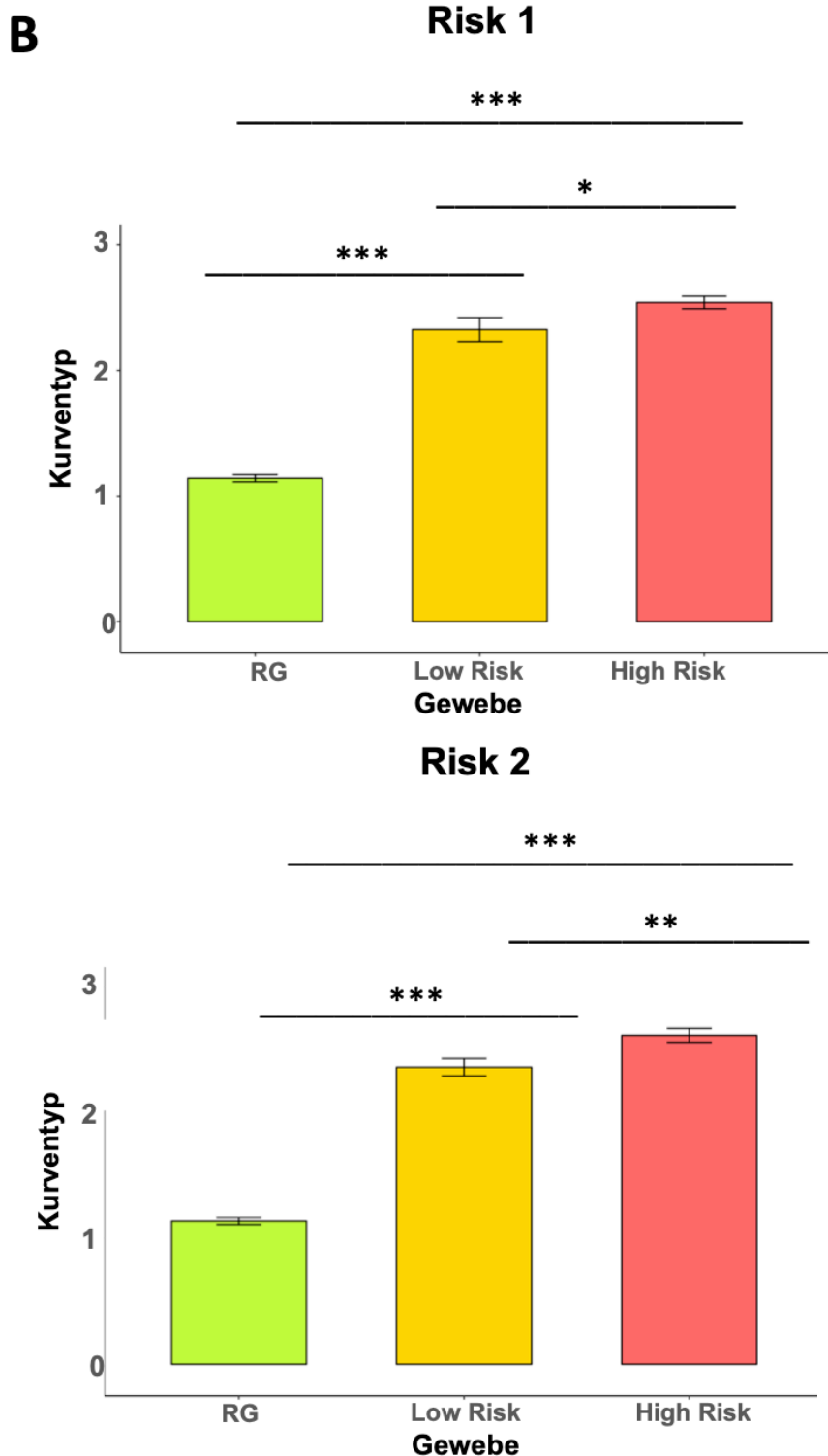
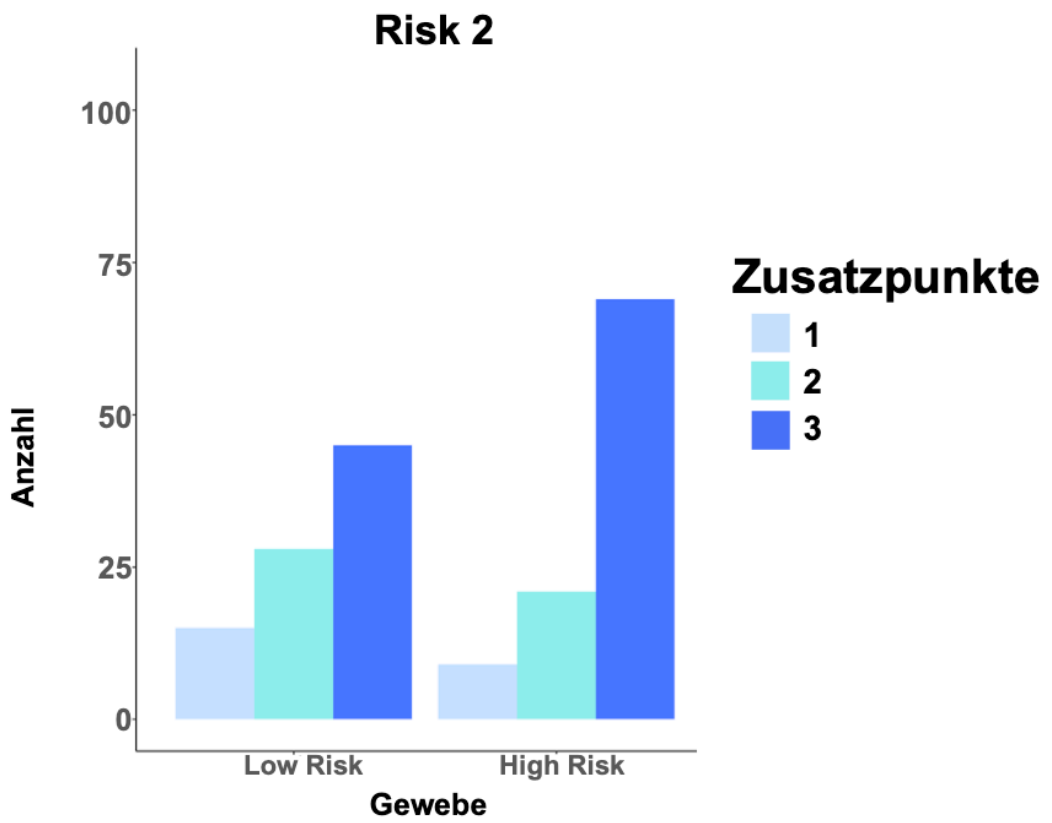
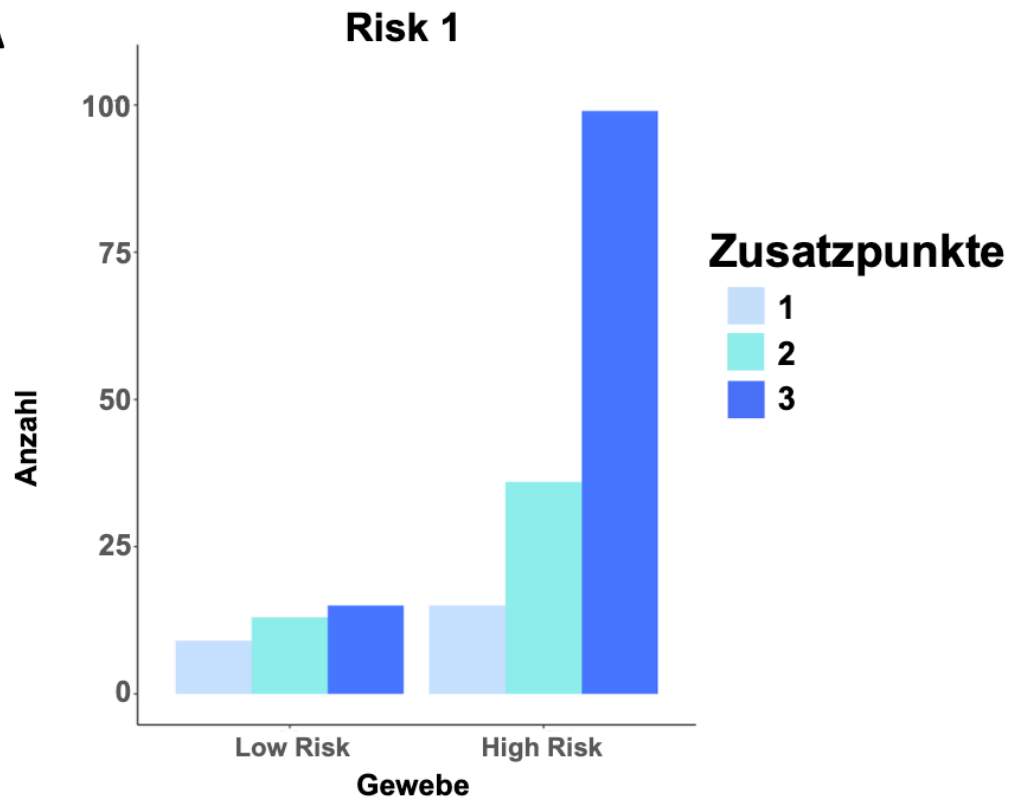


Abb. 8: Verteilung der ermittelten Kurventypen für die unterschiedlichen Gewebe- und Risikogruppen in der peripheren Zone nach Risk 1 und Risk 2.

A Summenbalkendiagramm mit farbkodierter Zuordnung der jeweiligen Kurventypen.

B Darstellung der durchschnittlichen Kurventypen nach Gewebe und Risikogruppe als Balkendiagramm. Der Fehlerbalken stellt den SEM dar. $n=374$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$; Whitney-Mann-U-Test.

Je nach Vorliegen bestimmter fokaler Kontrastmittelenhancements erlaubt das Protokoll der DCE-Bildgebung die Vergabe von bis zu zwei Zusatzpunkten. Im RG erfolgte in keinem Fall eine Vergabe von Zusatzpunkten. Nur 10 % der High Risk 1-Tumore erhielten keine Zusatzpunkte, knapp zwei Drittel wurden mit 2 Zusatzpunkten bewertet (siehe Abb. 9a). Low Risk 1-Tumoren erhielten durchschnittlich 1,16 (\pm 0,79) Zusatzpunkte und High Risk 1-Tumoren 1,56 (\pm 0,67) Zusatzpunkte (siehe Abb. 9b). Hierbei unterschied sich sowohl zwischen RG und Tumoren ($p < 2,2 \cdot 10^{-16}$) als auch zwischen Low Risk- und High Risk-Tumorgewebe ($p = 0,0026$) die Punktevergabe signifikant. Gleiches galt ebenso ($p = 0,0088$) für die Low Risk 2-Tumoren mit im Schnitt 1,34 (\pm 0,75) Zusatzpunkten und den High Risk 2-Tumoren mit 1,61 (\pm 0,65) Zusatzpunkten.

A

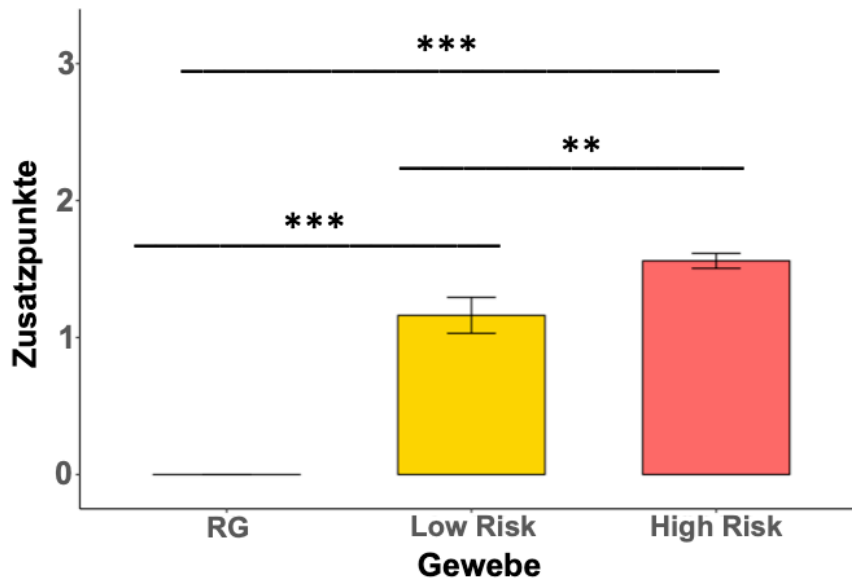
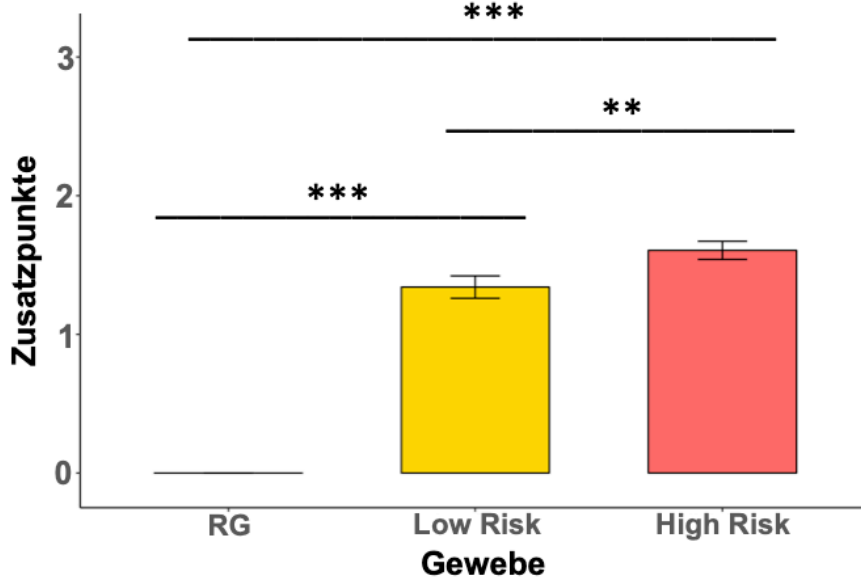
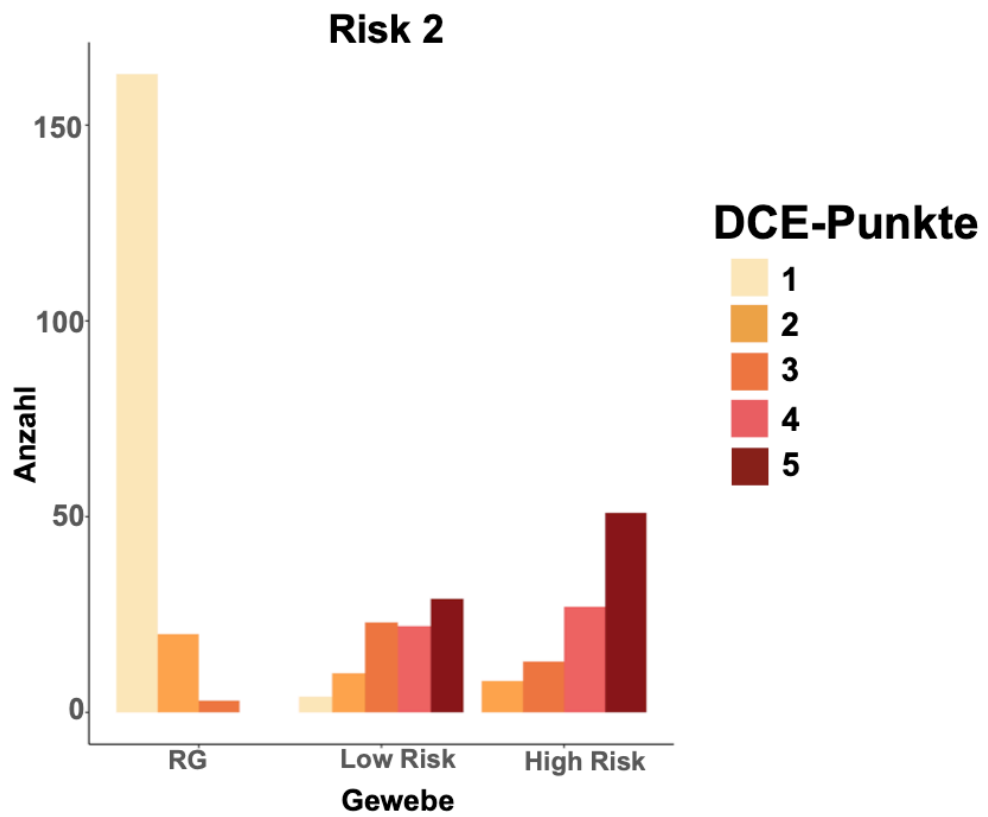
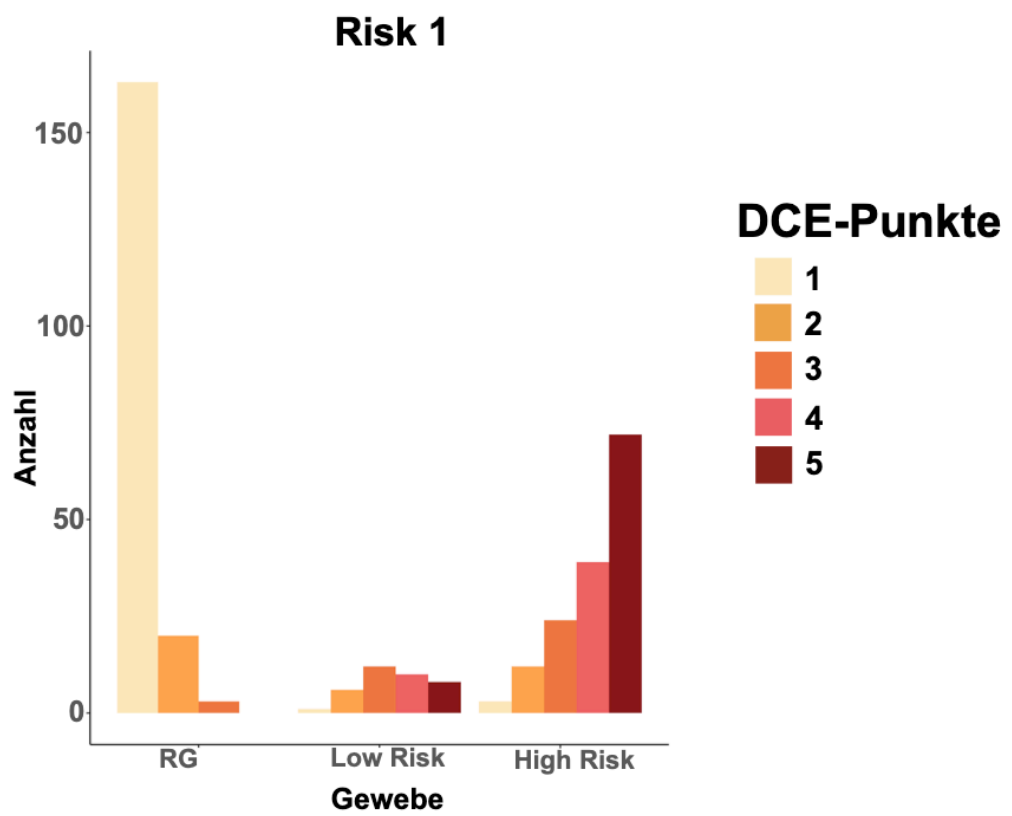
B**Risk 1****Risk 2**

Abb. 9: Verteilung der Zusatzpunkte für die unterschiedlichen Gewebe- und Risikogruppen in der peripheren Zone nach Risk 1 und Risk 2. **A** Summenbalkendiagramm mit farbkodierter Zuordnung der jeweiligen Zusatzpunkte. **B** Darstellung der durchschnittlichen Zusatzpunkte nach Gewebe und Risikogruppe als Balkendiagramm. Der Fehlerbalken stellt den SEM dar. $n=374$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$; Whitney-Mann-U-Test.

Die Verteilung der DCE-Gesamtpunkte (siehe Abb. 10a), die gewissermaßen einen Summenscore aus Kurventyp und Zusatzpunkten darstellen, bestätigte die beschriebenen Ergebnisse. In 98,4 % der insgesamt ausgewerteten RG-Messungen gelang durch die DCE-Bildgebung eine korrekte Zuordnung der Proben zu den nicht malignomverdächtigen Läsionen mit maximal 2 DCE-Punkten. Zugleich gab die DCE-Bildgebung für diese Studienpopulation bei einer Sensitivität von 93,6 % mit einem PPV von 98,2 % in den Tumoren korrekterweise eine malignomsuspekte Läsion mit zumindest 3 DCE-Punkten an. Die für die Tumoren vergebene DCE-Gesamtpunktzahl lag im Mittel bei 3,49 ($\pm 1,1$) Punkten für die Low Risk 1-Tumoren und mit einem signifikanten Unterschied ($p=0,0013$) bei 4,1 ($\pm 1,07$) Punkten für die High Risk 1-Tumoren (siehe Abb. 10b).

Für das RG wurden keine Zusatzpunkte vergeben, sodass die DCE-Gesamtpunktzahl der Bepunktung des Kurventyps entspricht. Für Low Risk 2-Tumoren lag die durchschnittliche Gesamtpunktzahl bei 3,7 ($\pm 1,18$) Punkten und für die High Risk 2-Tumoren mit einem signifikanten Unterschied ($p=0,0018$) bei 4,22 ($\pm 0,96$).

Für den Peak-Wert ergaben sich für die Messungen im RG Werte von durchschnittlich 114,72 ($\pm 35,37$), bei den Low Risk 1-Tumoren 161,2 ($\pm 52,2$) und bei den High Risk 1-Tumoren 187,41 ($\pm 55,38$). Abb. 11 veranschaulicht, dass hierbei ein signifikanter Unterschied zwischen RG und Tumorgewebe ($p=3,26 \cdot 10^{-7}$) ebenso bestand wie zwischen Low Risk 1 und High Risk 1-Tumoren ($p=0,0166$). Ein ähnliches Bild ergab sich auch bei Low Risk 2-Tumoren mit einem Mittelwert von 171,51 ($\pm 49,42$) und High Risk 2-Tumoren mit einem durchschnittlichen Peak von 191,71 ($\pm 59,26$). Auch in der alternativen Risikogruppeneinteilung war der Peak in der Gruppe der Tumoren im Mittel signifikant höher ($p < 2,2 \cdot 10^{-16}$) und es bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der Low Risk 2-Tumoren und der High Risk 2-Tumoren.

A

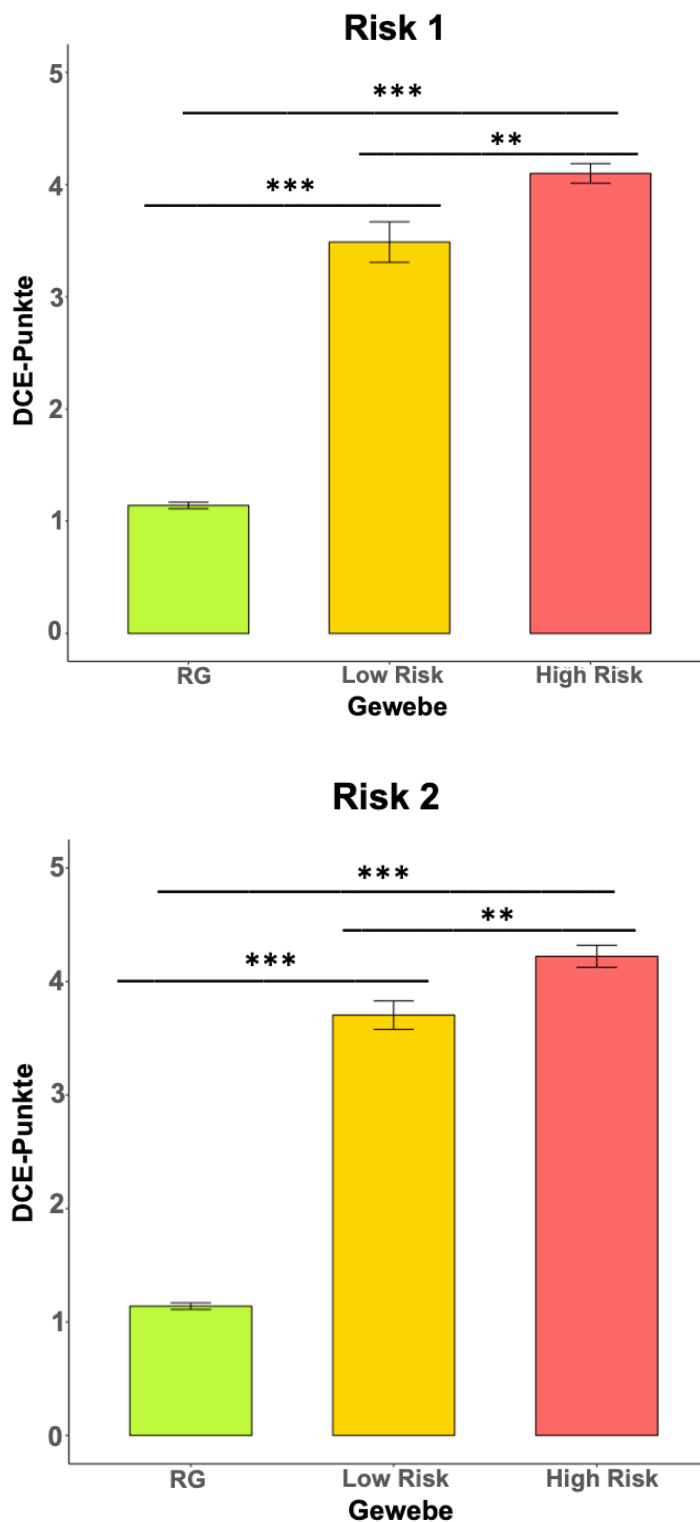
B

Abb. 10: Verteilung der DCE-Punkte für die unterschiedlichen Gewebe- und Risikogruppen in der peripheren Zone nach Risk 1 und Risk 2. **A** Summenbalkendiagramm mit farbkodierter Zuordnung der jeweiligen DCE-Punkte. **B** Darstellung der durchschnittlichen DCE-Punkte nach Gewebe und Risikogruppe als Balkendiagramm. Der Fehlerbalken stellt den SEM dar. n=374; ** p<0,01; *** p<0,001; Whitney-Mann-U-Test.

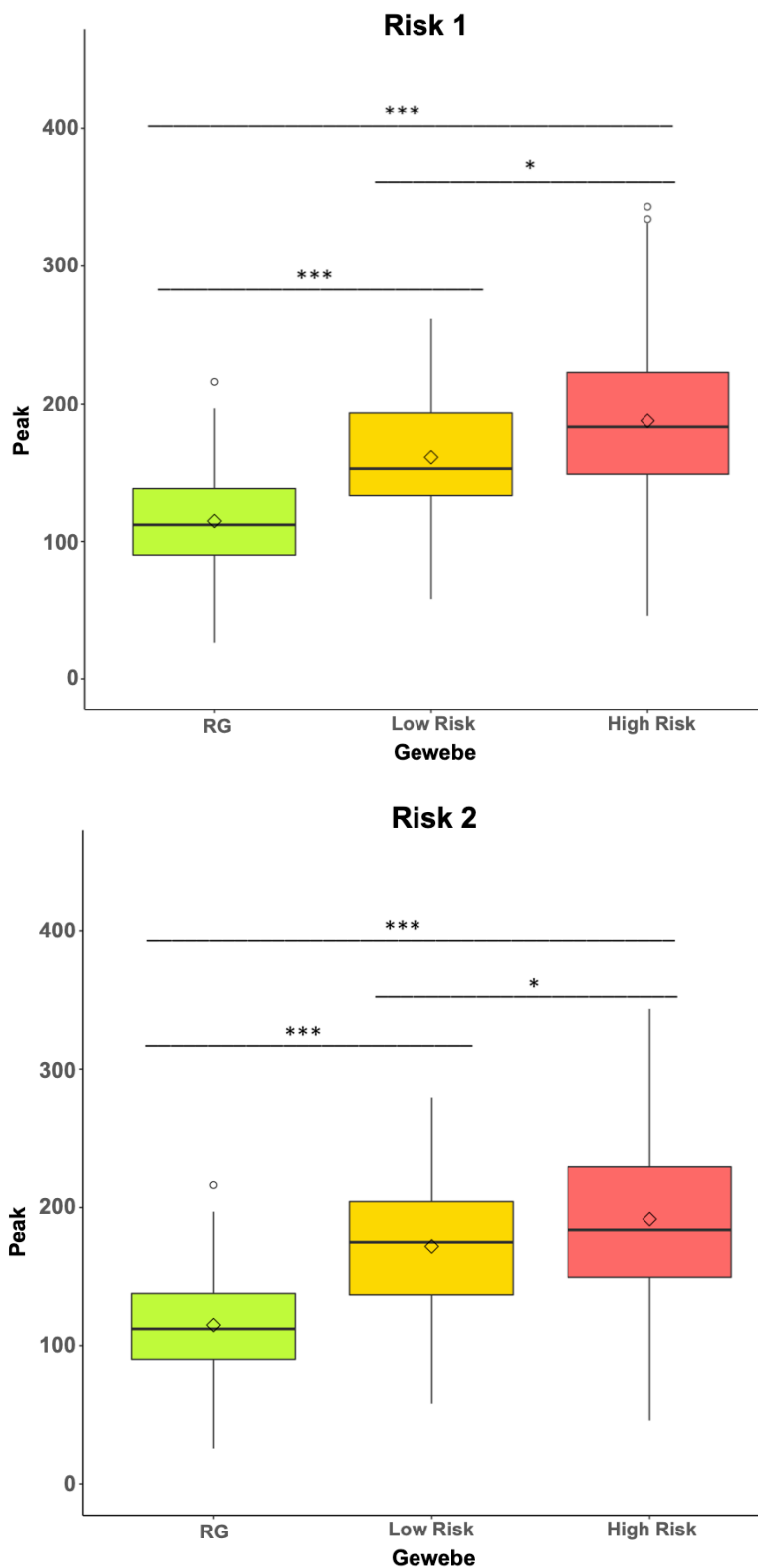


Abb. 11: Peak-Werte in den unterschiedlichen Gewebe- und Risikogruppen in der peripheren Zone aufgeschlüsselt nach Risk 1 (links) und Risk 2 (rechts). Boxplot-Darstellung mit Angabe des Mittelwerts, des Medians, der Quantilen sowie von Ausreißern. n=374; * p<0,05; *** p<0,001; Whitney-Mann-U-Test.

Die TTP bemisst die Zeit der Kontrastmittelanflutung bis zum Erreichen eines Maximums. Diese Zeit betrug im RG im Mittel 157,2 s ($\pm 52,72$), bei den Low Risk 1-Tumoren 43,1 s ($\pm 37,1$) und bei den High Risk 1-Tumoren 37,44 s ($\pm 38,12$), wobei zwar ein signifikanter Unterschied zwischen Tumorgewebe und RG ($p=3,9 \cdot 10^{-15}$), nicht jedoch zwischen den Low Risk- und High Risk-Karzinomen ($p=0,13$) bestand. Bei Einteilung der Tumoren nach Low Risk 2 und High Risk 2 ergab sich eine durchschnittliche TTP von 44,93 s ($\pm 46,37$) bzw. 32,91 s ($\pm 27,33$). Auch hier unterschieden sich RG und Tumorgewebe signifikant ($p < 2,2 \cdot 10^{-16}$), Low Risk- und High Risk-Tumoren ($p=0,18$) jedoch nicht (siehe Abb. 12).

Ein anderer Parameter zur Charakterisierung des Kontrastmittelan- bzw. -abflutungsverhaltens des Tumors ist der prozentuale Wash-out (Wash-out (%)). Im Mittel lagen die Messwerte für diesen im RG bei -98,9 ($\pm 49,5$), bei den Low Risk 1-Tumoren bei 3,11 (± 34) und beim High Risk 1-Kollektiv bei 7,93 ($\pm 43,5$). Der Parameter erlaubte signifikant sowohl die Unterscheidung zwischen RG und Tumorgewebe ($p < 2,2 \cdot 10^{-16}$), als auch zwischen Low Risk 1 und High Risk 1 ($p=0,035$) sowie zwischen Low Risk 2 und High Risk 2 ($p=0,009$). Dort lagen die Werte für den Wash-out im Mittel bei -0,49 ($\pm 49,75$) für Low Risk 2-Tumoren und bei 13,61 ($\pm 31,88$) für High Risk 2-Tumoren (siehe Abb. 13). Tab. 3 gibt eine Übersicht über die ermittelten Ergebnisse.

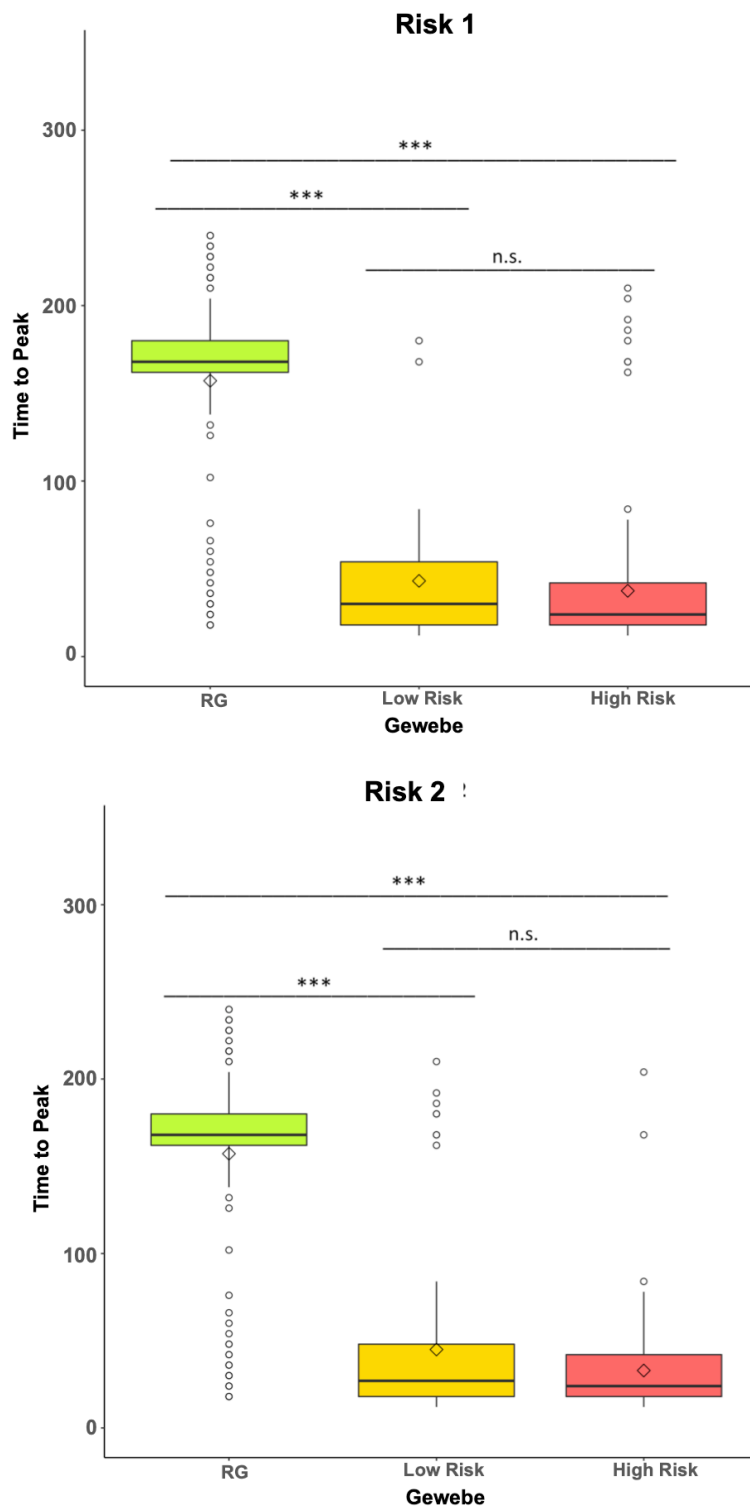


Abb. 12: Time to Peak-Messwerte in den unterschiedlichen Gewebe- und Risikogruppen in der peripheren Zone aufgeschlüsselt nach Risk 1 (links) und Risk 2 (rechts). Boxplot-Darstellung mit Angabe des Mittelwerts, des Medians, der Quantilen sowie von Ausreißern. $n=374$; n. s.: nicht signifikant ($p>0,05$); *** $p<0,001$; Whitney-Mann-U-Test.

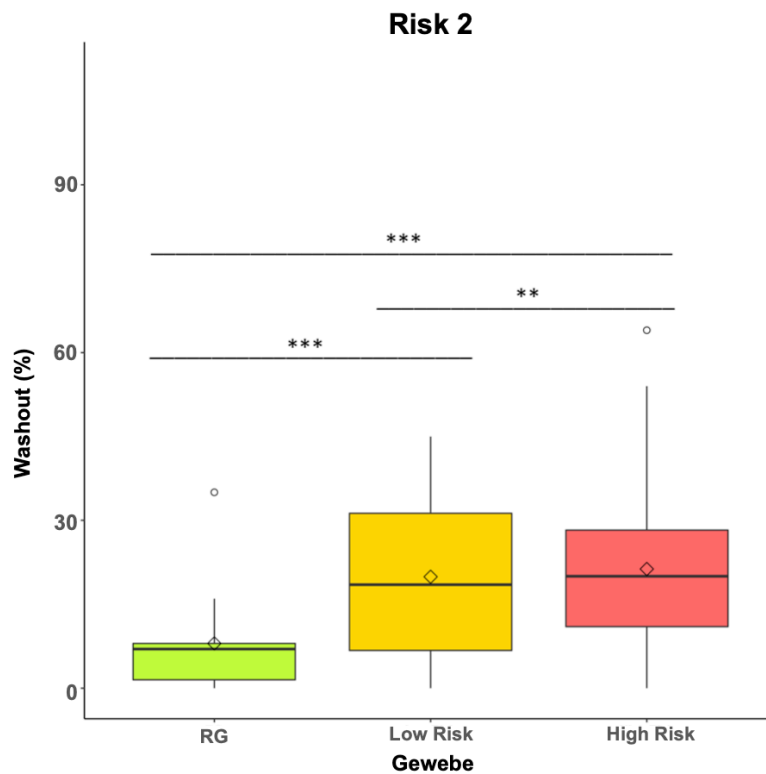
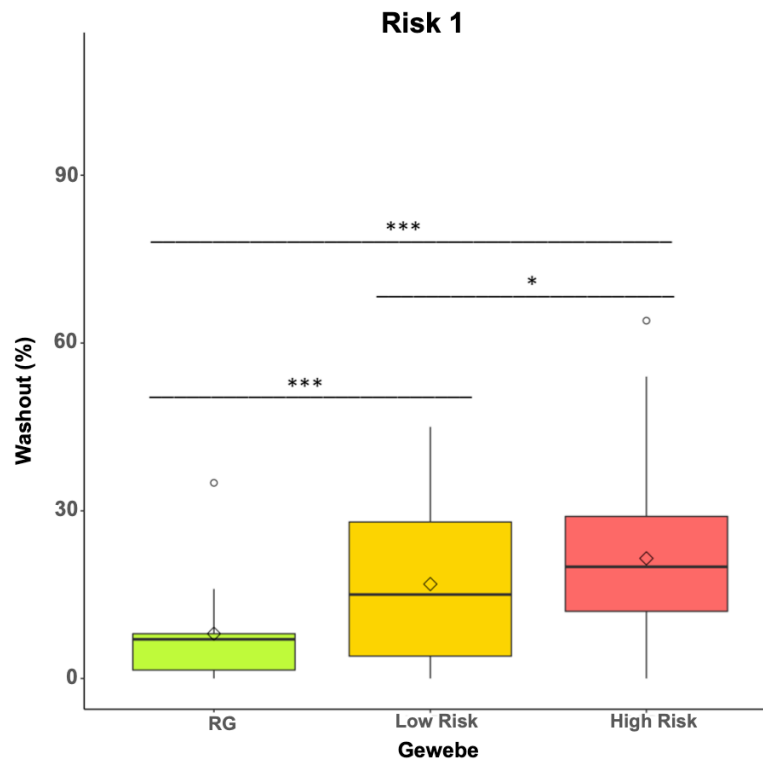


Abb. 13: Prozentualer Wash-out in den unterschiedlichen Gewebe- und Risikogruppen in der peripheren Zone aufgeschlüsselt nach Risk 1 (links) und Risk 2 (rechts). Boxplot-Darstellung mit Angabe des Mittelwerts, des Medians, der Quantilen sowie von Ausreißern. n=374; * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001; Whitney-Mann-U-Test.

Tab. 3: Übersicht über die gemessenen DCE-Parameter in der peripheren Zone

	RG	LR 1	HR 1	LR 2	HR 2
		Gleason≤6	Gleason≥7a	Gleason≤7a	Gleason≥7b
Kurventyp	1,14 ± 0,39	2,32 ± 0,58	2,54 ± 0,61	2,36 ± 0,65	2,61 ± 0,55
DCE Punkte	1,14 ± 0,39	3,49 ± 1,1	4,1 ± 1,07	3,7 ± 1,18	4,22 ± 0,96
Peak	114,72 ± 35,37	161,19 ± 52,24	187,41 ± 55,38	171,53 ± 49,42	191,71 ± 59,26
Time to Peak	157,2 ± 52,72	43,14 ± 37,1	37,44 ± 38,12	44,93 ± 46,37	32,91 ± 27,33
Wash-out %	-98,9 ± 49,5	3,11 ± 34	7,93 ± 43,5	-0,49 ± 49,75	13,61 ± 31,88

4.2 Auswertung PI-RADS V1 vs. PI-RADS V2 in der peripheren Zone

In der ursprünglichen PI-RADS V1 war die DCE-Bildgebung ein integraler Bestandteil des Befundungsschemas. Wie in der Einleitung bereits erwähnt, wurde die DCE als Sequenz in der aktuellen Version von PI-RADS V2 jedoch zurückgestuft und kommt nur noch in der peripheren Zone zum Einsatz, wenn nach der Leitsequenz der DWI ein unklarer Befund mit einem Score von 3 vorliegt. In der hier untersuchten Patientenkohorte betraf diese Konstellation in der peripheren Zone jeweils nur einen Fall bei Low Risk-Karzinomen und High Risk-Karzinomen.

In beiden Fällen kam es durch das Vorliegen eines fokalen Anstiegs der Signalintensitäten nach Kontrastmittelgabe zu einem Upgrading in die PI-RADS-Kategorie 4. In den genannten beiden Fällen trug die DCE also zu einer verbesserten klinischen Einschätzung bei.

4.3 Auswertung nach dem Tofts-Modell in der peripheren Zone

Mit der Auswertesoftware Tissue 4D wurden vier quantitative Parameter ($iAUC$, k_{ep} , v_e und K^{trans}) nach dem Tofts-Modell berechnet. Die Auswertung umfasste hierbei ein Patientenkollektiv von insgesamt 117 Patienten. Die Karzinome verteilten sich auf 28 Low Risk 1- und 89 High Risk 1-Tumoren bzw. 55 Low Risk 2- und 62 High Risk 2-Tumoren (siehe auch Tab. 4).

Tab. 4: Stichprobengröße n für Messungen des Tofts-Modells in der peripheren Zone aufgeschlüsselt nach Gleason-Score

	GS 6	GS 7a	GS 7b	GS 8	GS 9&10	
Summenscore	(3+3)	(3+4)	(4+3)	(4+4)	(4+5/5+5)	
Anzahl n	28	27	10	32	20	117

Ausgewertet wurden die Parameter K^{trans} , die extravaskuläre extrazelluläre Volumenfraktion EES oder v_e , die Refluxkonstante k_{ep} und $iAUC$. Tab. 5 gibt eine Übersicht über die ermittelten Ergebnisse.

Tab. 5: Übersicht über die gemessenen Tofts-Modell-Parameter in der peripheren Zone

	RG	LR1	HR1	LR2	HR2
		Gleason ≤ 6	Gleason $\geq 7a$	Gleason $\leq 7a$	Gleason $\geq 7b$
K^{trans} [min^{-1}]	0,12 $\pm 0,06$	0,27 $\pm 0,12$	0,31 $\pm 0,14$	0,26 $\pm 0,13$	0,32 $\pm 0,15$
v_e [min^{-1}]	0,57 $\pm 0,19$	0,63 $\pm 0,2$	0,63 $\pm 0,18$	0,65 $\pm 0,17$	0,61 $\pm 0,18$
k_{ep} [min^{-1}]	0,23 $\pm 0,11$	0,44 $\pm 0,21$	0,52 $\pm 0,26$	0,43 $\pm 0,21$	0,56 $\pm 0,07$
$iAUC$	15,6 $\pm 7,71$	37,01 $\pm 13,35$	39,99 $\pm 16,55$	37,52 $\pm 14,6$	40,81 $\pm 16,81$

Unter der Ausflussgeschwindigkeit oder Transfer-Konstante (K^{trans}), versteht man die Volumenübertragungskonstante für das Kontrastmittel Gadolinium zwischen Blutplasma und dem extravaskulären Extrazellulärraum des Gewebes. Die ermittelten Mittelwerte für K^{trans} lagen für das RG bei $0,12 (\pm 0,06)$, für die Low Risk 1-Gruppe bei $0,27 (\pm 0,12)$ und für die High Risk 1-Gruppe bei $0,31 (\pm 0,14)$. Für die alternative Risikogruppeneinteilung ergaben sich vergleichbare Mittelwerte von $0,26 (\pm 0,13)$ für Low Risk 2 und $0,32 (\pm 0,15)$ für High Risk 2 (siehe Tab. 5).

Während ein signifikanter Unterschied zwischen den K^{trans} -Werten von RG und Tumorgewebe feststellbar war ($p=2,53 \cdot 10^{-10}$), ergab sich kein signifikanter Unterschied für die Low Risk- und High Risk-Tumoren in der Risk 1 ($p=0,46$) und Risk 2 ($p=0,13$) Klassifikation (siehe Abb. 14).

Die extravaskuläre extrazelluläre Volumenfraktion (EES oder v_e) ist ein unabhängiger kinetischer Parameter. Es ergaben sich im RG durchschnittliche v_e -Werte von $0,57 (\pm 0,19)$, für die Low Risk 1-Tumoren von $0,63 (\pm 0,2)$ und für die High Risk 1-Tumoren $0,63 (\pm 0,18)$. Bei den Low Risk 2-Tumoren lag der mittlere v_e -Wert bei $0,65 (\pm 0,17)$, bei den High Risk 2-Tumoren bei $0,61 (\pm 0,18)$. Während in beiden Risikoeinteilungen ein signifikanter Unterschied zwischen dem v_e -Wert der RG und der Karzinome gegeben war (Risk 1: $p=0,073$; Risk 2: $p=0,0049$), unterschieden sich Low Risk- und High Risk-Karzinome in beiden Risikoeinteilungen (Risk 1: $p=0,8$; Risk 2: $p=0,22$) nicht signifikant (siehe Abb. 15). Die Trennung zwischen normalem Referenzgewebe und Tumorgewebe gelang in der Risikogruppe 2 wesentlich besser als mit der etablierten Risikokonstellation 1 ($p < 0,1$ vs. $p < 0,005$).

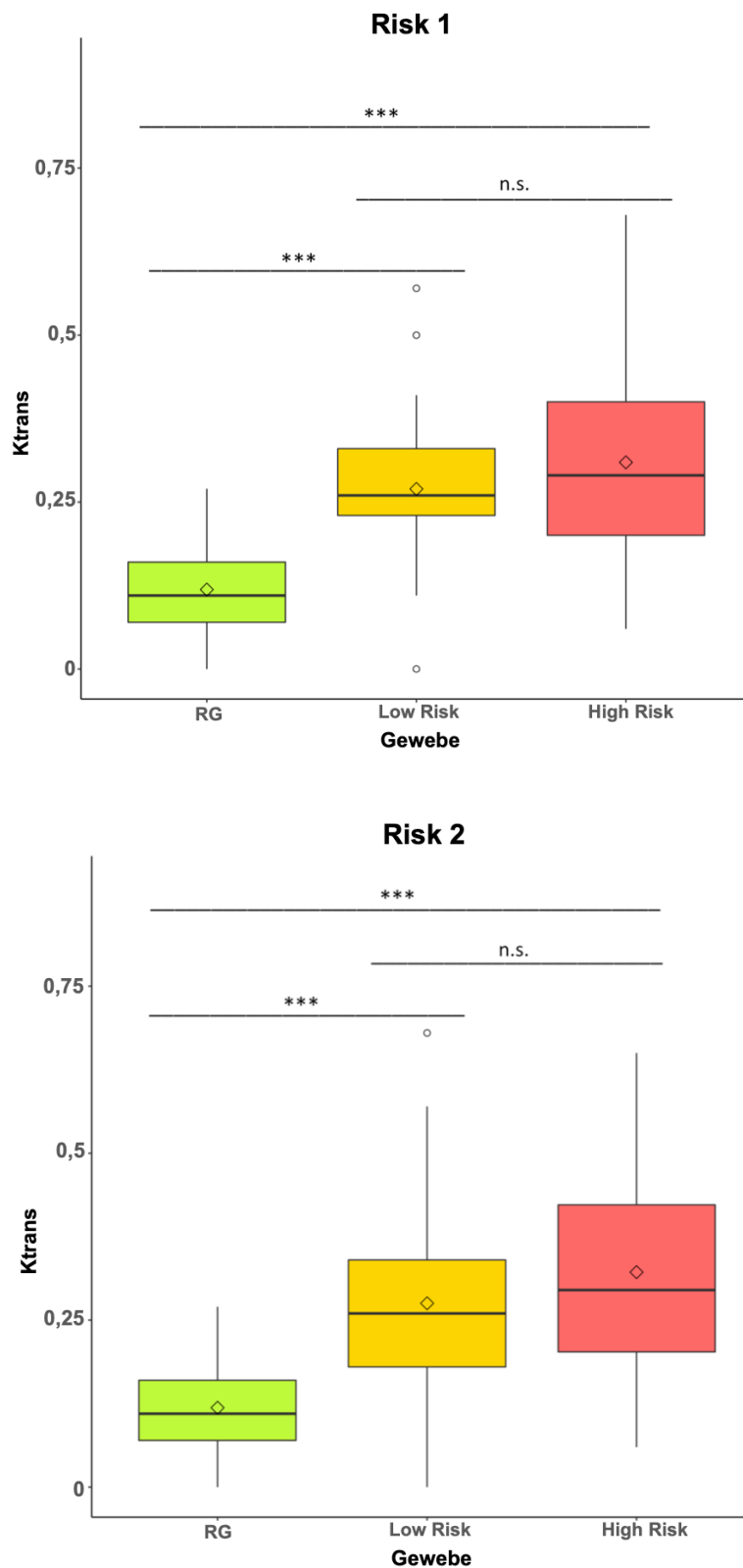


Abb. 14: K^{trans} -Werte in den unterschiedlichen Gewebe- und Risikogruppen in der peripheren Zone aufgeschlüsselt nach Risk 1 (links) und Risk 2 (rechts). Boxplot-Darstellung mit Angabe des Mittelwerts, des Medians, der Quantilen sowie von Ausreißern. $n=117$; n. s.: nicht signifikant ($p>0,05$); *** $p<0,001$; Whitney-Mann-U-Test.

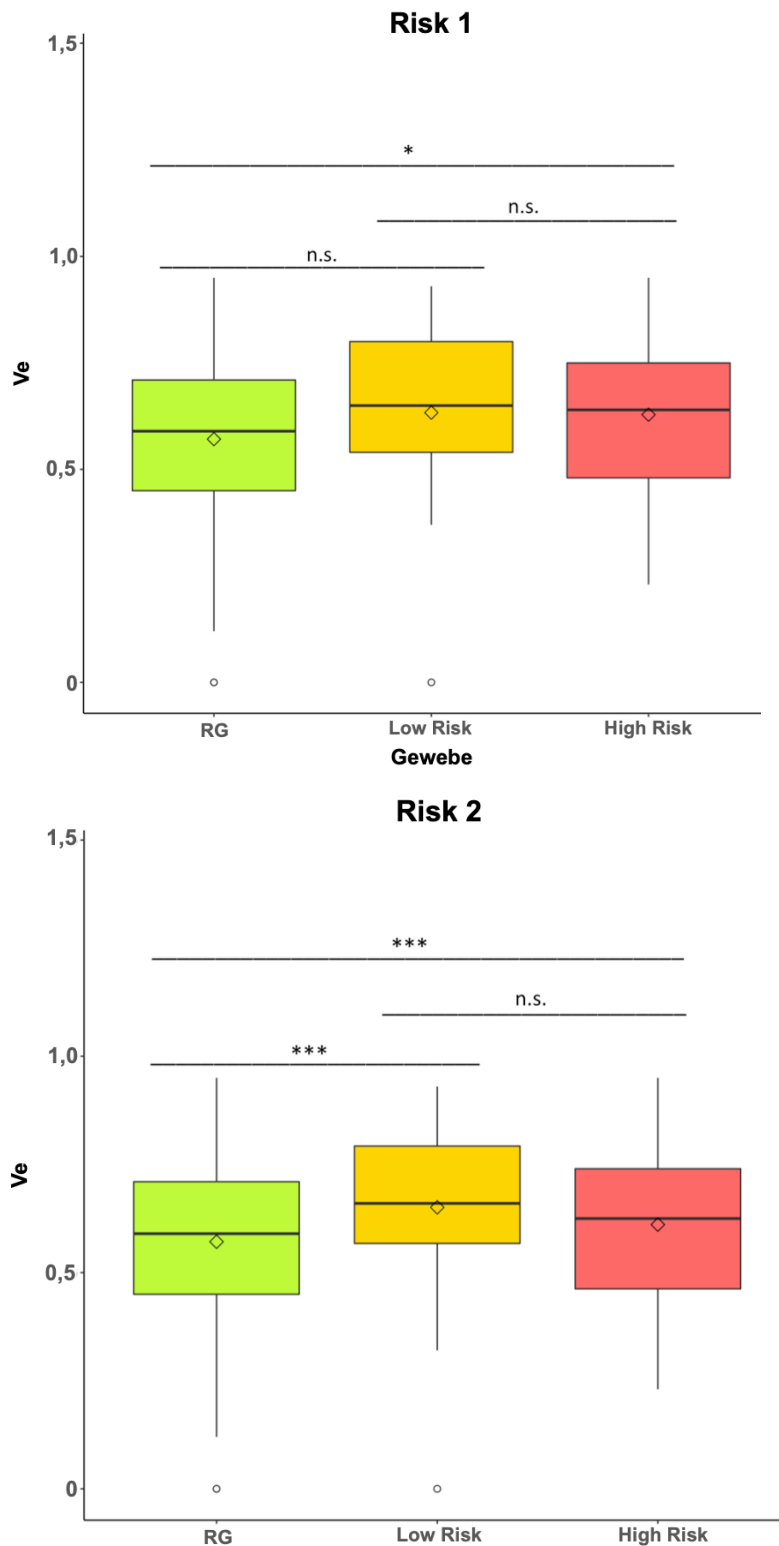


Abb. 15: v_e -Werte in den unterschiedlichen Gewebe- und Risikogruppen in der peripheren Zone aufgeschlüsselt nach Risk 1 (links) und Risk 2 (rechts). Boxplot-Darstellung mit Angabe des Mittelwerts, des Medians, der Quantilen sowie von Ausreißern. $n=117$; n. s.: nicht signifikant ($p>0,05$); * $p<0,05$; *** $p<0,001$; Whitney-Mann-U-Test.

Der dritte Parameter, der im Tofts-Modell berechnet wurde, ist die Refluxkonstante k_{ep} . Diese Zeitkonstante für den Kontrastmittelrückfluss aus dem EES zurück in das vaskuläre System wird aus den ersten zwei genannten Parametern berechnet und ist definiert für $k_{ep} = K^{trans}/V_e$. Es ergab sich in der peripheren Zone ein Mittelwert von 0,23 ($\pm 0,11$), bei den Low Risk 1-Tumoren von 0,44 ($\pm 0,21$) und bei den High Risk 1-Tumoren von 0,52 ($\pm 0,26$). Bei den Low Risk 2-Karzinomen lag der mittlere k_{ep} -Wert bei 0,43 ($\pm 0,21$) und bei den High Risk 2-Karzinomen bei 0,56 ($\pm 0,07$). RG und Tumorgewebe unterschieden sich in den k_{ep} -Werten jeweils signifikant (Risk 1: $p=6,94 \cdot 10^{-8}$; Risk 2: $p=2,15 \cdot 10^{-11}$). Während Tumoren der Risikoeinteilung 1 nicht durch k_{ep} in Low Risk- und High Risk-Tumoren unterschieden werden konnten ($p=0,168$), war dies in der alternativen Risikoeinteilung 2 ($p=0,008$) möglich (siehe Abb. 16).

Als letzter Parameter wurde die „initiale Area Under the Curve“ (iAUC) erhoben. Aus den oben beschriebenen Signal-Zeit-Kurven kann der semiquantitative Parameter der Fläche unter der Kurve in den ersten 60 Sekunden erfasst werden. Für das RG ergab sich ein mittlerer iAUC-Wert von 15,6 ($\pm 7,71$), bei den Low Risk 1-Tumoren von 137,01 ($\pm 13,35$) und bei den High Risk 1-Tumoren von 39,99 ($\pm 16,55$). Für die Low Risk 2-Gruppe lagen die iAUC-Messwerte durchschnittlich bei 37,52 ($\pm 14,6$) und für die High Risk 2-Gruppe bei 40,81 ($\pm 16,81$). Während jeweils ein signifikanter Unterschied zwischen RG und Tumorgewebe gegeben war (Risk 1 und Risk 2 jew. $p < 2,2 \cdot 10^{-16}$), unterschieden sich die Low Risk- und High Risk-Karzinome (Risk 1: $p=0,55$; Risk 2: $p=0,32$) nicht signifikant (siehe Abb. 17).

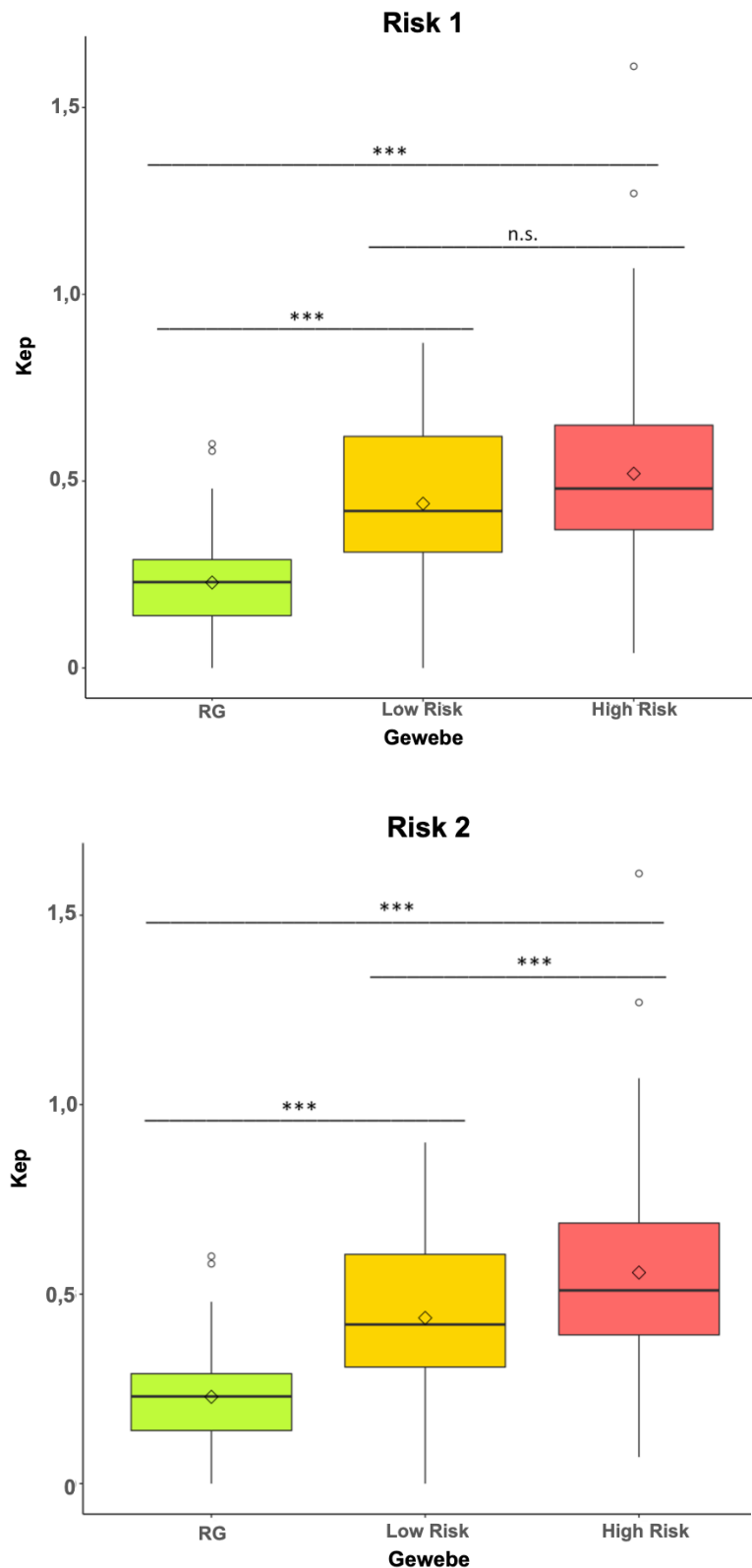


Abb. 16: k_{ep} -Werte in den unterschiedlichen Gewebe- und Risikogruppen in der peripheren Zone aufgeschlüsselt nach Risk 1 (links) und Risk 2 (rechts). Boxplot-Darstellung mit Angabe des Mittelwerts, des Medians, der Quantilen sowie von Ausreißern. $n=117$; n. s.: nicht signifikant ($p>0,05$); *** $p<0,001$; Whitney-Mann-U-Test.

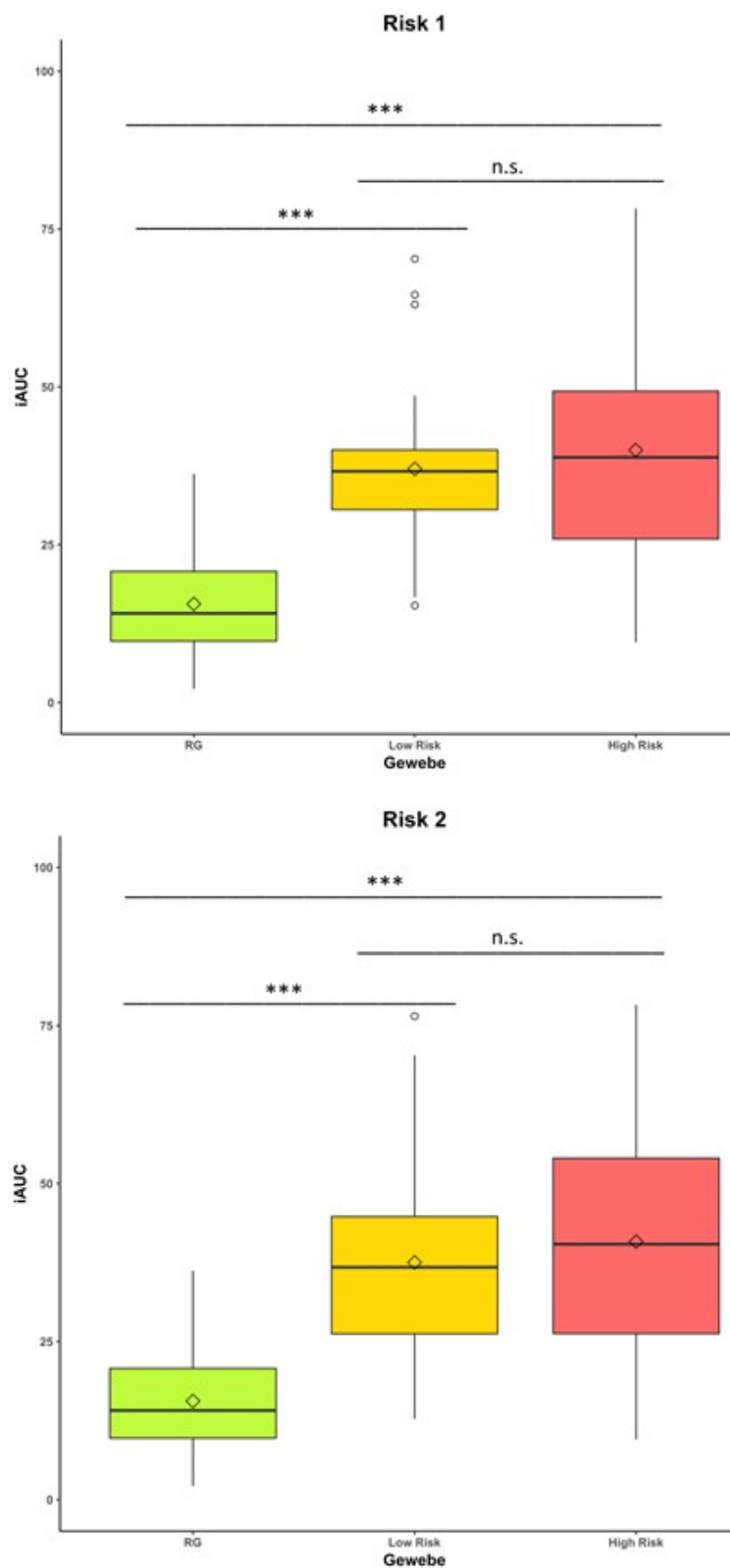


Abb. 17: iAUC-Werte in den unterschiedlichen Gewebe- und Risikogruppen in der peripheren Zone aufgeschlüsselt nach Risk 1 (links) und Risk 2 (rechts). Boxplot-Darstellung mit Angabe des Mittelwerts, des Medians, der Quantilen sowie von Ausreißern. n=117; n. s.: nicht signifikant ($p < 0,05$); *** $p < 0,001$; Whitney-Mann-U-Test.

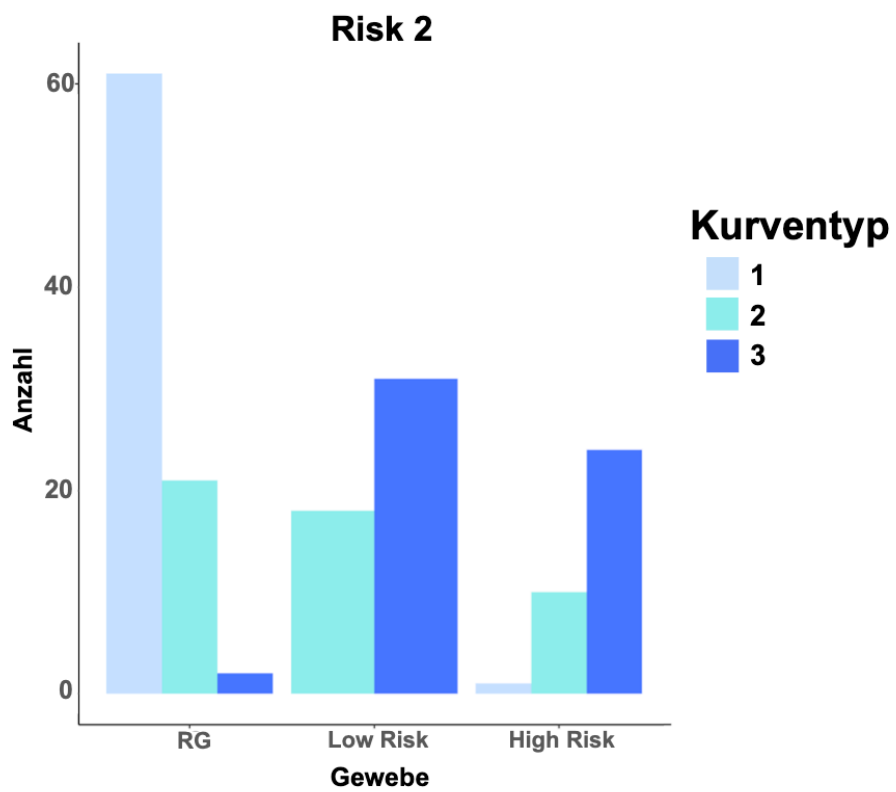
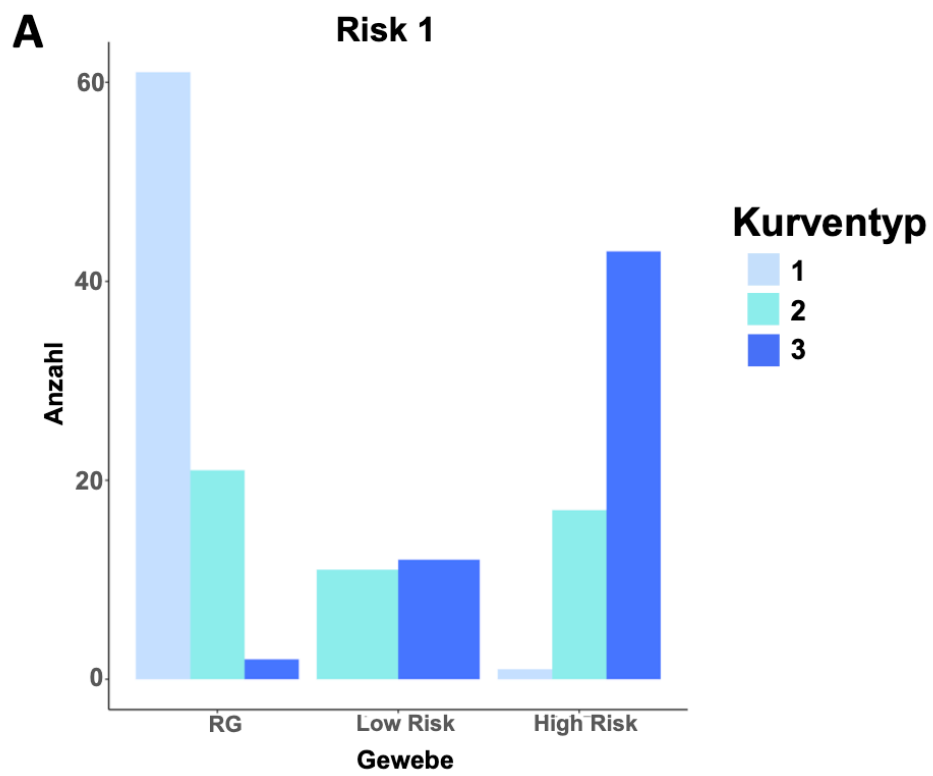
4.4. DCE-Analyse in der zentralen Zone der Prostata

In der zentralen Zone der Prostata erfolgte die Erhebung der DCE-Parameter bei insgesamt 84 Patienten analog zur peripheren Zone durch Messung an jeweils zwei ROI: im malignitätsverdächtigen Bereich sowie einem tumorfreien Bereich zur Erfassung eines Referenzgewebes. Im Kollektiv der in der zentralen Zone ausgewerteten Tumoren waren Karzinome mit einem Gleason-Score Grading von 7 (3+4) am häufigsten, knapp gefolgt von jenen mit einem Grading von 6 (3+3), womit die Low Risk 1-Karzinome (3+3) einen Anteil von ca. 25 % hatten. Tab. 6 stellt die Verteilung der Histologie der peripheren Prostatakarzinome detailliert dar.

Tab. 6: Anzahl n der mit DCE-Protokoll untersuchten Tumoren aufgeschlüsselt nach Gleason Score in der zentralen Zone

	GS 6	GS 7a	GS 7b	GS 8	GS 9&10	
Summenscore	(3+3)	(3+4)	(4+3)	(4+4)	(4+5/5+5)	
Anzahl n	23	26	6	17	12	84

Auch in der zentralen Zone ergab sich für die RG-Messungen mehrheitlich eine kontinuierliche Kontrastmittelaufnahme über die Zeit. In 21 Fällen zeigte sich ein dem Kurventyp 2 entsprechender steiler Kontrastmittelanstieg mit Plateau. In zwei Fällen fand sich ein dem Kurventyp 3 entsprechender Anstieg mit Wash-out (siehe Abb. 18a). Der Kurventyp des RG lag im Mittel bei 1,3 (\pm 0,51). Bei den zentralen Low Risk 1-Tumoren lag der mittlere Kurventyp bei 2,52 (\pm 0,51). Der durchschnittliche Kurventyp der High Risk 1-Tumoren lag bei 2,68 (\pm 0,5) und unterschied sich somit nicht signifikant von der Low Risk 1-Gruppe ($p=$ 0,137). Für Low Risk 2 lag der mittlere Kurventyp bei 2,63 (\pm 0,48) und für High Risk 2 bei 2,66 (\pm 0,54). Durch die Risk 2-Unterteilung der Tumoren war ebenfalls keine signifikante Abgrenzung der Low Risk- und High Risk-Tumoren möglich ($p=$ 0,693, siehe Abb. 18b).



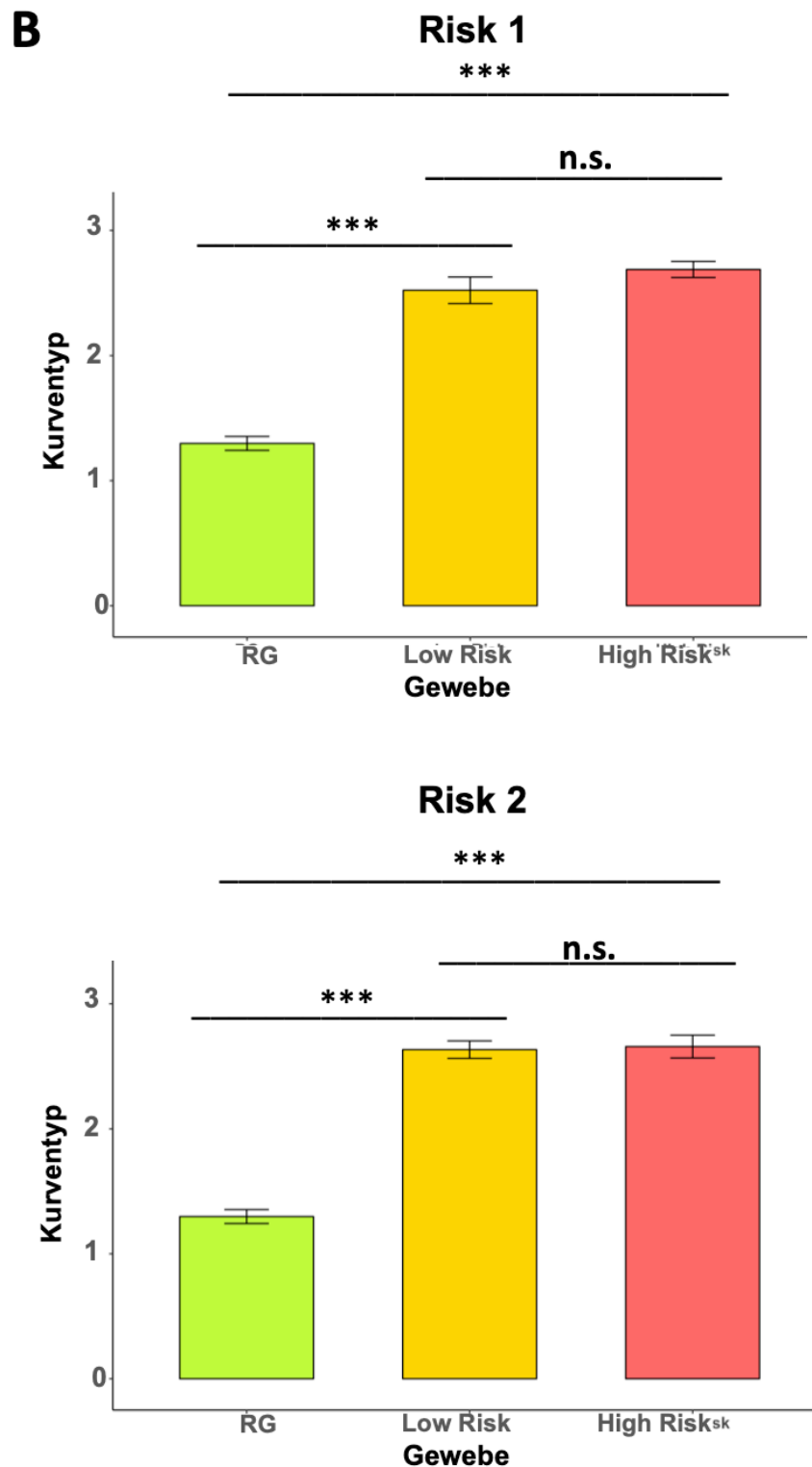
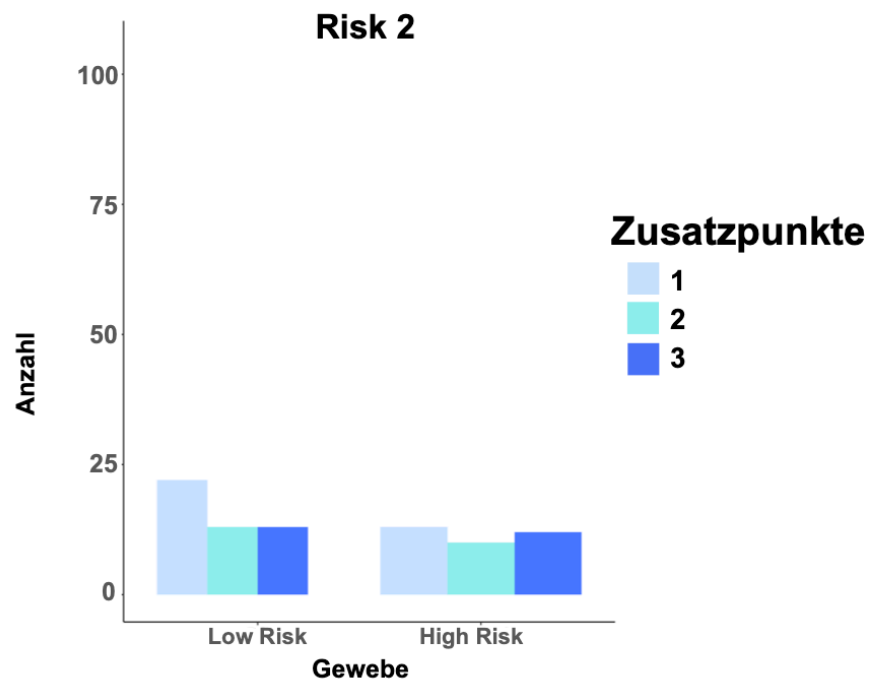
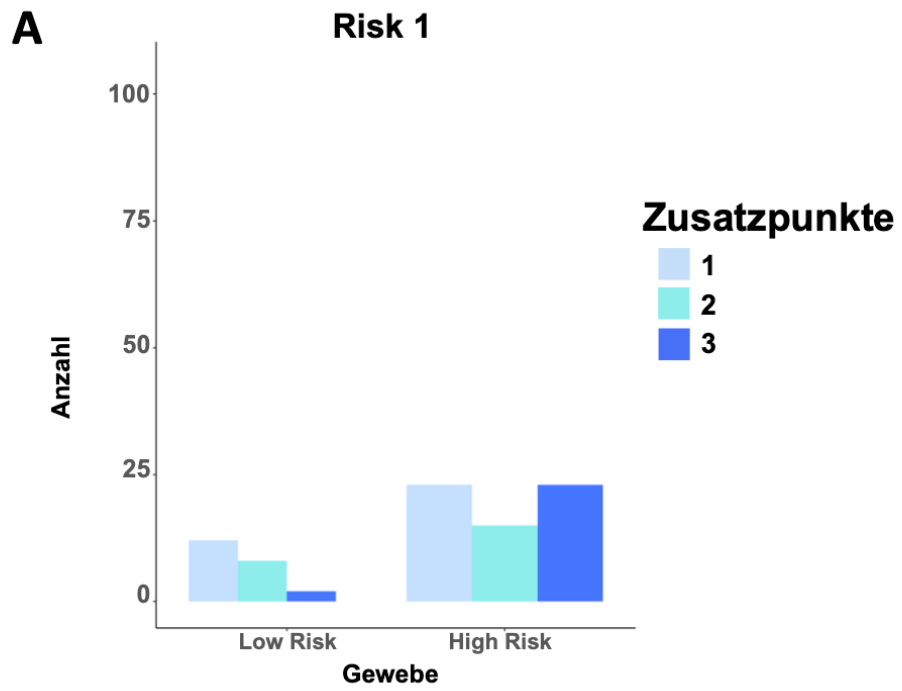


Abb. 18: Verteilung der ermittelten Kurventypen für die unterschiedlichen Gewebe- und Risikogruppen in der zentralen Zone nach Risk 1 und Risk 2. **A** Summenbalkendiagramm mit farbkodierter Zuordnung der jeweiligen Kurventypen. **B** Darstellung der durchschnittlichen Kurventypen nach Gewebe und Risikogruppe als Balkendiagramm. Der Fehlerbalken stellt den SEM dar. n=168; *** p<0,001; n. s.: nicht signifikant (p>0,05); Whitney-Mann-U-Test.

Auch in der zentralen Zone der Prostata kann je nach Vorliegen bestimmter fokaler Kontrastmittelenhancements in der DCE-Bildgebung die Vergabe von bis zu zwei Zusatzpunkten erfolgen. Wie zuvor in der peripheren Zone, wurde in der zentralen Zone im RG in keinem Fall ein Zusatzpunkt vergeben. Für etwas über ein Drittel der High Risk 1-Tumore wurden ebenfalls keine Zusatzpunkte vergeben, etwa ein weiteres Drittel wurde mit zwei Zusatzpunkten bewertet (siehe Abb. 19a). Low Risk 1-Tumoren erhielten durchschnittlich $0,55 (\pm 0,67)$ Zusatzpunkte und High Risk 1-Tumoren einen $(\pm 0,88)$ Zusatzpunkt (siehe Abb. 19b). Hierbei unterschied sich sowohl zwischen RG und Tumoren ($p=1,12 \cdot 10^{-10}$) als auch zwischen Low Risk- und High Risk-Tumorgeweben ($p=0,0368$) die Punktevergabe signifikant. Dies galt jedoch nicht für die Low Risk 2-Tumoren mit im Schnitt $0,81 (\pm 0,84)$ Zusatzpunkten und die High Risk 2-Tumoren mit $0,97 (\pm 0,86)$ Zusatzpunkten ($p=0,3997$).



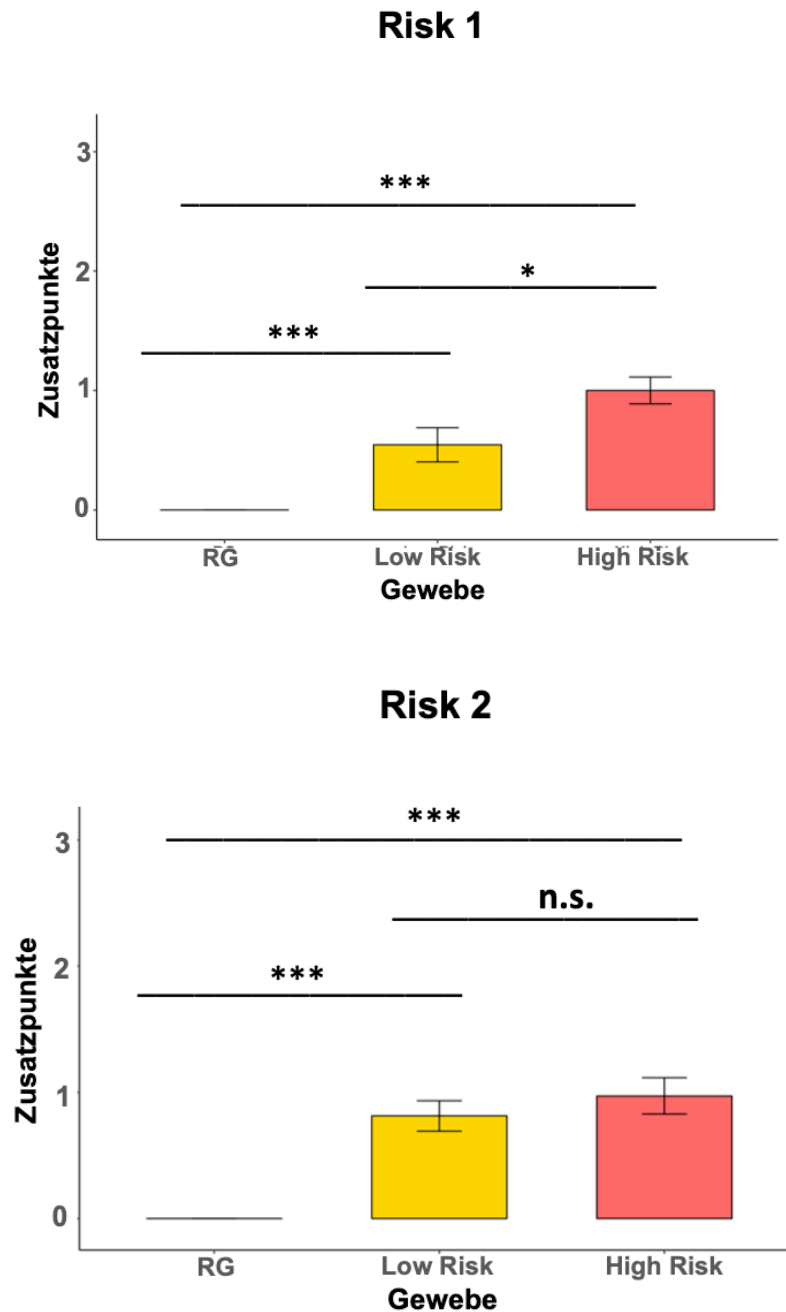
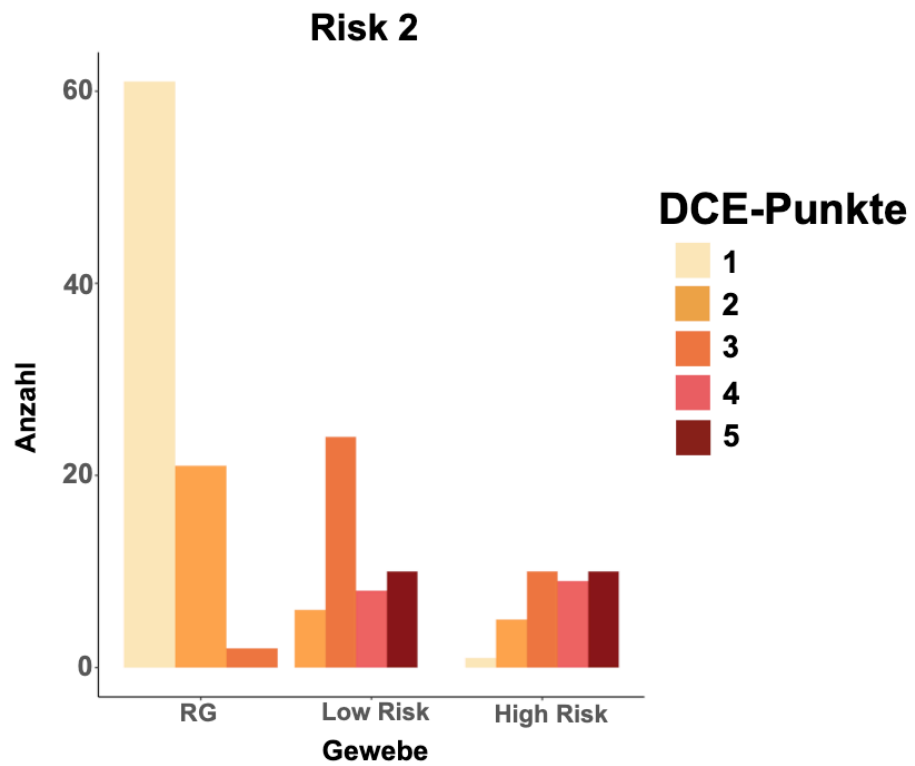
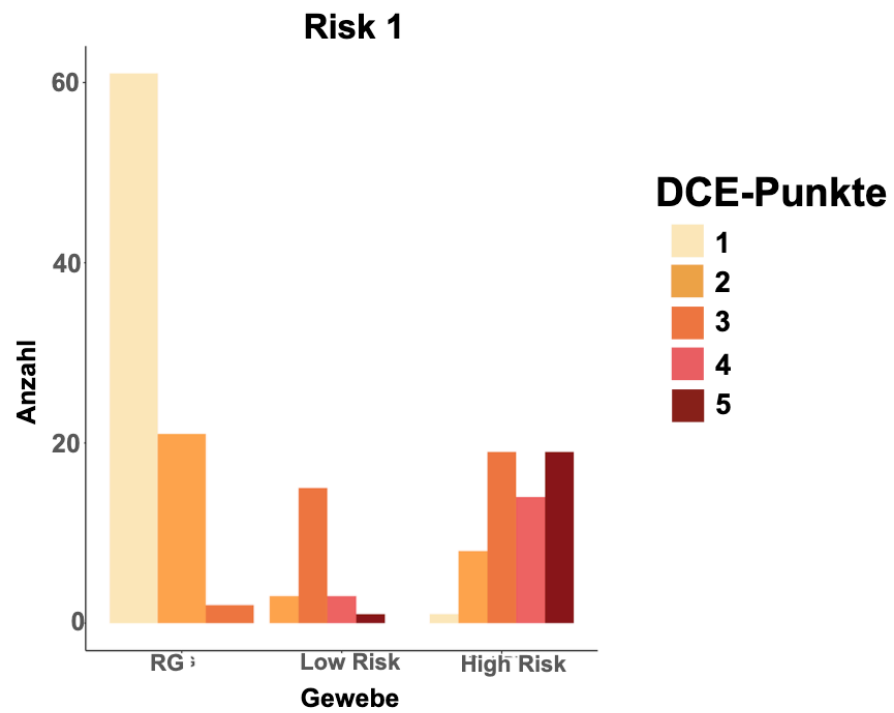
B

Abb. 19: Verteilung der Zusatzpunkte für die unterschiedlichen Gewebe- und Risikogruppen in der zentralen Zone nach Risk 1 und Risk 2. **A** Summenbalkendiagramm mit farbkodierter Zuordnung der jeweiligen Zusatzpunkte. **B** Darstellung der durchschnittlichen Zusatzpunkte nach Gewebe und Risikogruppe als Balkendiagramm. Der Fehlerbalken stellt den SEM dar. n=168; n. s.: nicht signifikant ($p>0,05$); * $p<0,05$; *** $p<0,001$; Whitney-Mann-U-Test.

Die Verteilung der DCE-Gesamtpunkte (siehe Abb. 20a) bestätigte auch in der zentralen Zone die beschriebenen Ergebnisse. In 97,6 % der insgesamt ausgewerteten RG-Messungen gelang durch die DCE-Bildgebung eine korrekte Zuordnung der Proben zu den nicht malignomverdächtigen Läsionen mit maximal 2 DCE-Punkten. Die DCE-Punkte-Vergabe erzielte in der zentralen Zone einen PPV von 97,3 % bei einer gleichzeitigen Sensitivität von 85,5 % in der Studienpopulation. Grundlage der Berechnung ist die Annahme einer korrekterweise malignomsuspekt kategorisierten Läsion ab 3 DCE-Punkten. Die für die Tumoren vergebene DCE-Gesamtpunktzahl lag im Durchschnitt bei 3,09 ($\pm 0,68$) Punkten für die Low Risk 1-Tumoren und mit einem signifikanten Unterschied ($p=0,0164$) bei 3,68 ($\pm 1,1$) Punkten für die High Risk 1-Tumoren (siehe Abb. 20b).

Für das RG wurden keine Zusatzpunkte vergeben, sodass die DCE-Gesamtpunktzahl der Bepunktung des Kurventyps entspricht. Für die Low Risk 2-Tumoren lag die durchschnittliche DCE-Punktzahl bei 3,45 ($\pm 0,97$) Punkten und für die High Risk 2-Tumoren mit einem nicht signifikanten Unterschied ($p=0,3807$) bei 3,63 ($\pm 1,11$).

A

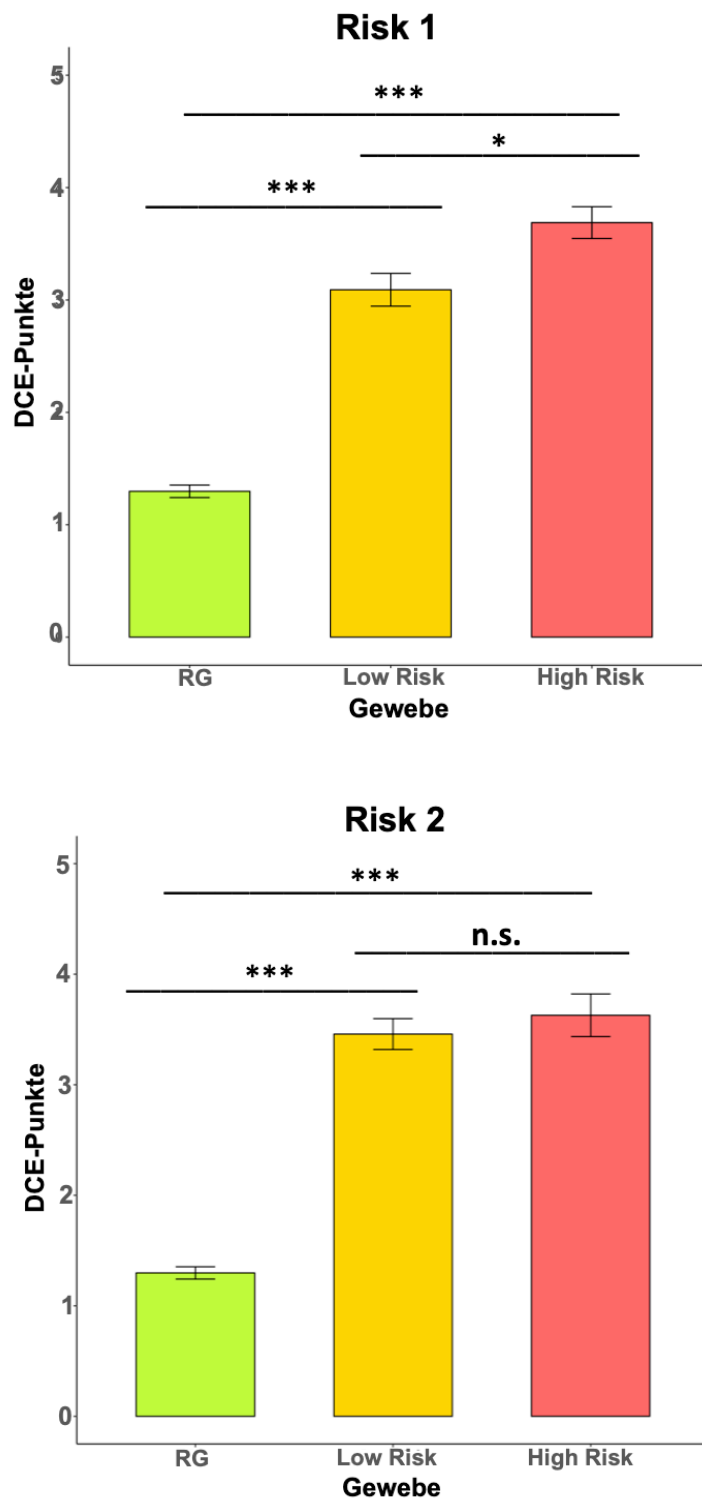
B

Abb. 20: Verteilung der DCE-Punkte für die unterschiedlichen Gewebe- und Risikogruppen in der zentralen Zone nach Risk 1 und Risk 2. **A** Summenbalkendiagramm mit farbkodierter Zuordnung der jeweiligen DCE-Punkte. **B** Darstellung der durchschnittlichen DCE-Punkte nach Gewebe und Risikogruppe als Balkendiagramm. Der Fehlerbalken stellt den SEM dar. n=168; n. s.: nicht signifikant ($p > 0,05$); * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$; Whitney-Mann-U-Test.

Bei der Bestimmung des Peak-Werts ergaben sich für die Messungen im RG Werte von durchschnittlich 141,87 ($\pm 47,53$), bei den Low Risk 1-Tumoren 171,18 ($\pm 48,74$) und bei den High Risk 1-Tumoren 208,41 ($\pm 58,53$). Abb. 21 veranschaulicht, dass hierbei ein signifikanter Unterschied zwischen RG und Tumorgewebe ($p=0,0193$) ebenso bestand wie zwischen Low Risk 1 und High Risk 1-Tumoren ($p=0,0097$). Bei den Low Risk 2-Tumoren lag der mittlere Peak-Wert bei 187,9 ($\pm 50,57$) und bei den High Risk 2-Tumoren bei 213,14 ($\pm 65,25$). Auch in dieser alternativen Risikogruppeneinteilung war der Peak in der Gruppe der Tumoren im Mittel signifikant höher ($p=1,27 \cdot 10^{-10}$). Es bestand hier jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der Low Risk 2-Tumoren und der High Risk 2-Tumoren ($p=0,1096$).

Die TTP betrug im RG im Durchschnitt 135,33 s ($\pm 67,09$), bei den Low Risk 1-Tumoren 40,91 s ($\pm 29,55$) und bei den High Risk 1-Tumoren 26,95 s ($\pm 24,04$), wobei ein signifikanter Unterschied zwischen Tumorgewebe und RG ($p=2,9 \cdot 10^{-4}$) wie auch zwischen den Low Risk- und High Risk-Karzinomen ($p=0,0029$) bestand. Bei Einteilung der Tumoren nach Low Risk 2 und High Risk 2 ergab sich eine durchschnittliche TTP von 31,13 s ($\pm 24,27$) bzw. 30 s ($\pm 28,92$). Hier unterschieden sich RG und Tumorgewebe signifikant ($p=1,6 \cdot 10^{-11}$), Low Risk- und High Risk-Tumoren ($p=0,8073$) jedoch nicht (siehe Abb. 22).

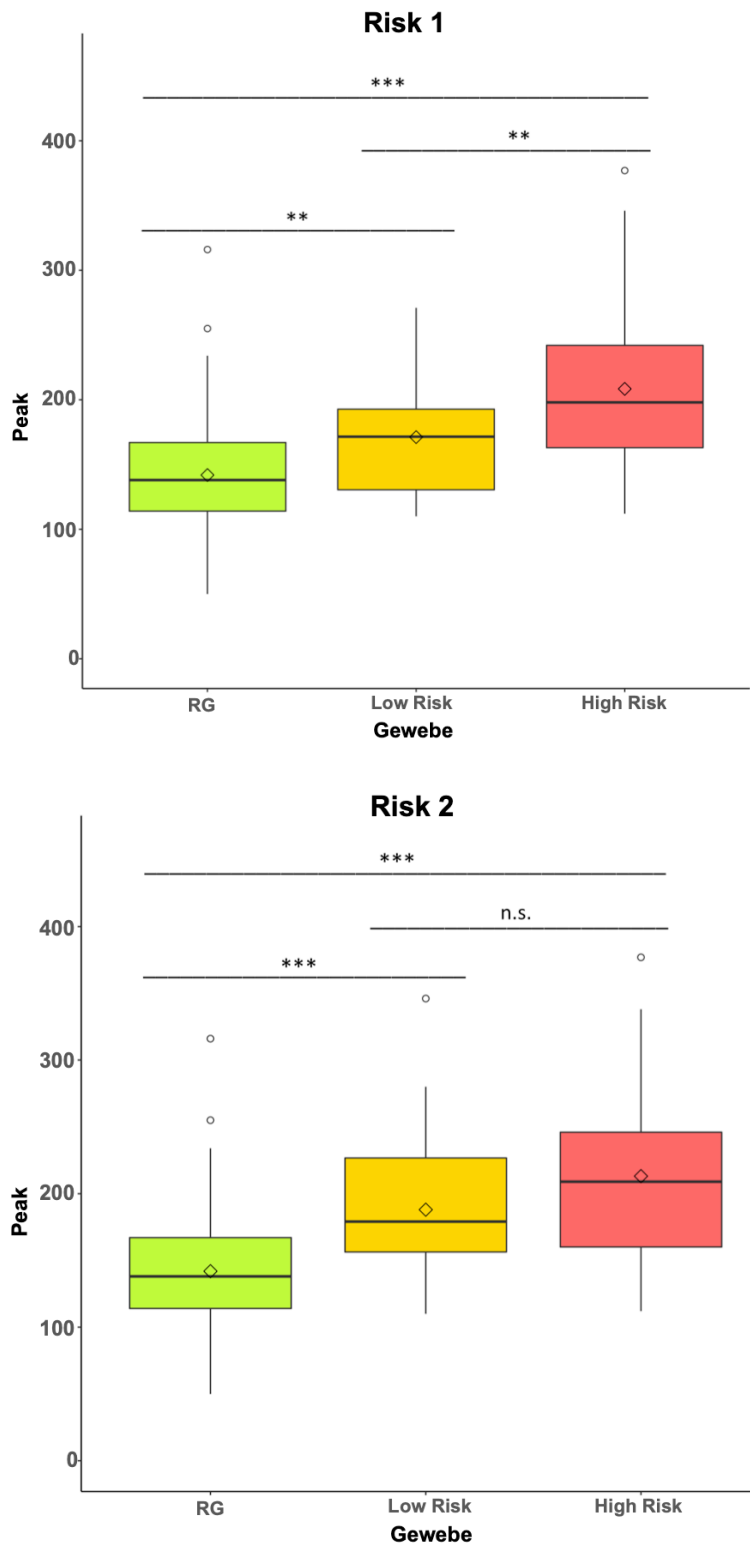


Abb. 21: Peak-Werte in den unterschiedlichen Gewebe- und Risikogruppen in der zentralen Zone aufgeschlüsselt nach Risk 1 (links) und Risk 2 (rechts). Boxplot-Darstellung mit Angabe des Mittelwerts, des Medians, der Quantilen sowie von Ausreißern. n=168; n. s.: nicht signifikant ($p > 0,05$); ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; Whitney-Mann-U-Test.

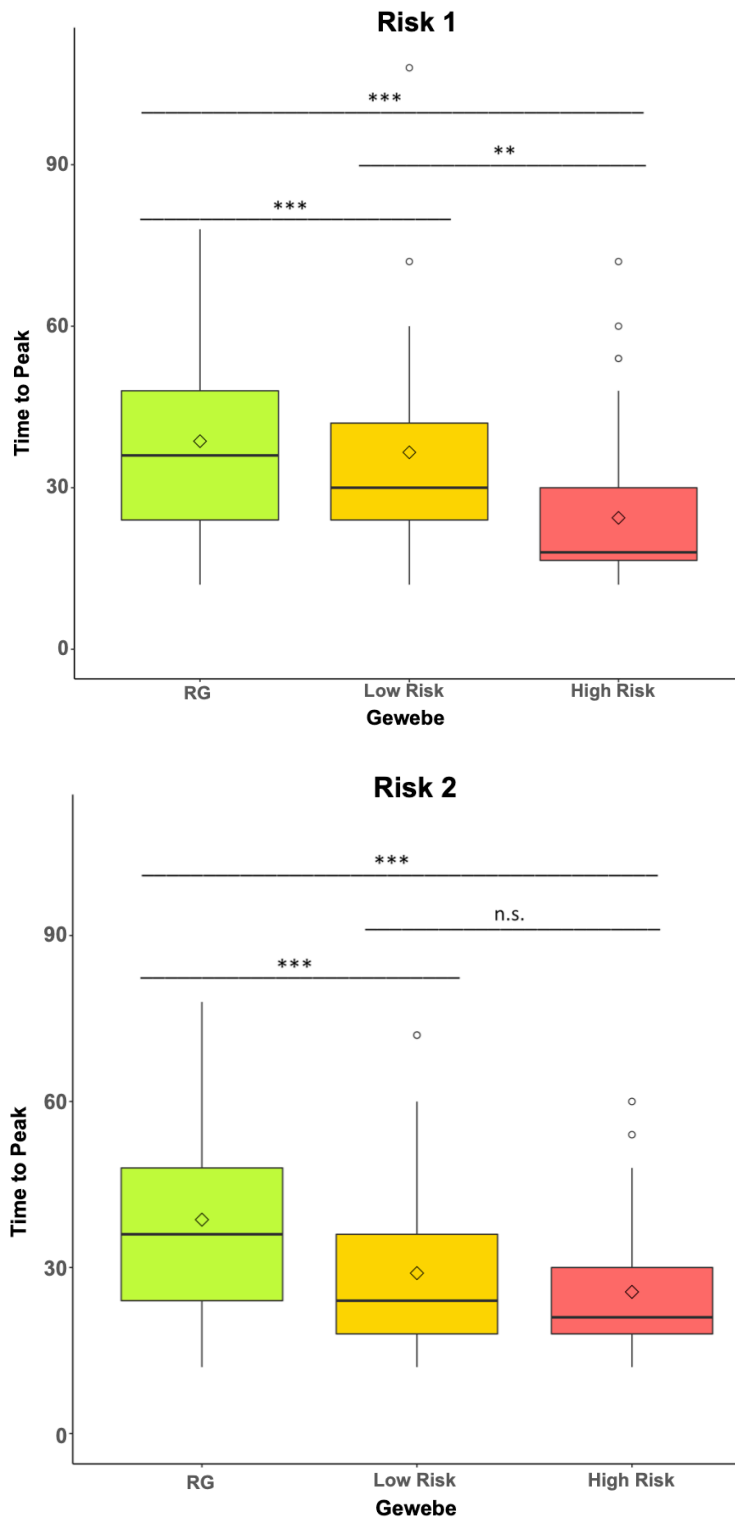


Abb. 22: Time to Peak-Messwerte in den unterschiedlichen Gewebe- und Risikogruppen in der zentralen Zone aufgeschlüsselt nach Risk 1 (links) und Risk 2 (rechts). Boxplot-Darstellung mit Angabe des Mittelwerts, des Medians, der Quantilen sowie von Ausreißern. $n=168$; n. s.: nicht signifikant ($p>0,05$); ** $p<0,01$; *** $p<0,001$; Whitney-Mann-U-Test.

Die Messwerte des prozentualen Wash-outs (Wash-out (%)) lagen im RG bei durchschnittlich -99,12 ($\pm 74,36$), bei den Low Risk 1-Tumoren bei 13,86 ($\pm 13,52$) und beim High Risk 1-Kollektiv bei 17,5 ($\pm 37,74$). Der Parameter erlaubte signifikant die Unterscheidung zwischen RG und Tumorgewebe ($p=9,6 \cdot 10^{-11}$), jedoch nicht zwischen Low Risk 1 und High Risk 1 ($p=0,0925$) sowie zwischen Low Risk 2 und High Risk 2 ($p=0,558$). Dort lagen die Werte für den Wash-out im Mittel bei 18,27 ($\pm 15,67$) für Low Risk 2-Tumoren und bei 14,17 ($\pm 47,79$) für High Risk 2-Tumoren (siehe Abb. 23).

Tab. 7: Übersicht über die gemessenen DCE-Parameter in der zentralen Zone

	RG	LR 1	HR 1	LR 2	HR 2
		Gleason ≤ 6	Gleason $\geq 7a$	Gleason $\leq 7a$	Gleason $\geq 7b$
Kurventyp	1,3 $\pm 0,51$	2,52 $\pm 0,51$	2,68 $\pm 0,5$	2,63 $\pm 0,48$	2,66 $\pm 0,54$
DCE Punkte	1,3 $\pm 0,51$	3,09 $\pm 0,68$	3,68 $\pm 1,1$	3,45 $\pm 0,97$	3,63 $\pm 1,11$
Peak	141,87 $\pm 47,53$	171,18 $\pm 48,74$	208,41 $\pm 58,53$	187,9 $\pm 50,57$	213,14 $\pm 65,25$
Time to Peak	135,33 $\pm 67,09$	40,91 $\pm 29,55$	26,95 $\pm 24,04$	31,1 $\pm 24,27$	30,0 $\pm 28,92$
Wash-out (%)	-99,12 $\pm 74,36$	13,86 $\pm 13,52$	17,5 $\pm 37,74$	8,27 $\pm 15,67$	14,17 $\pm 47,79$

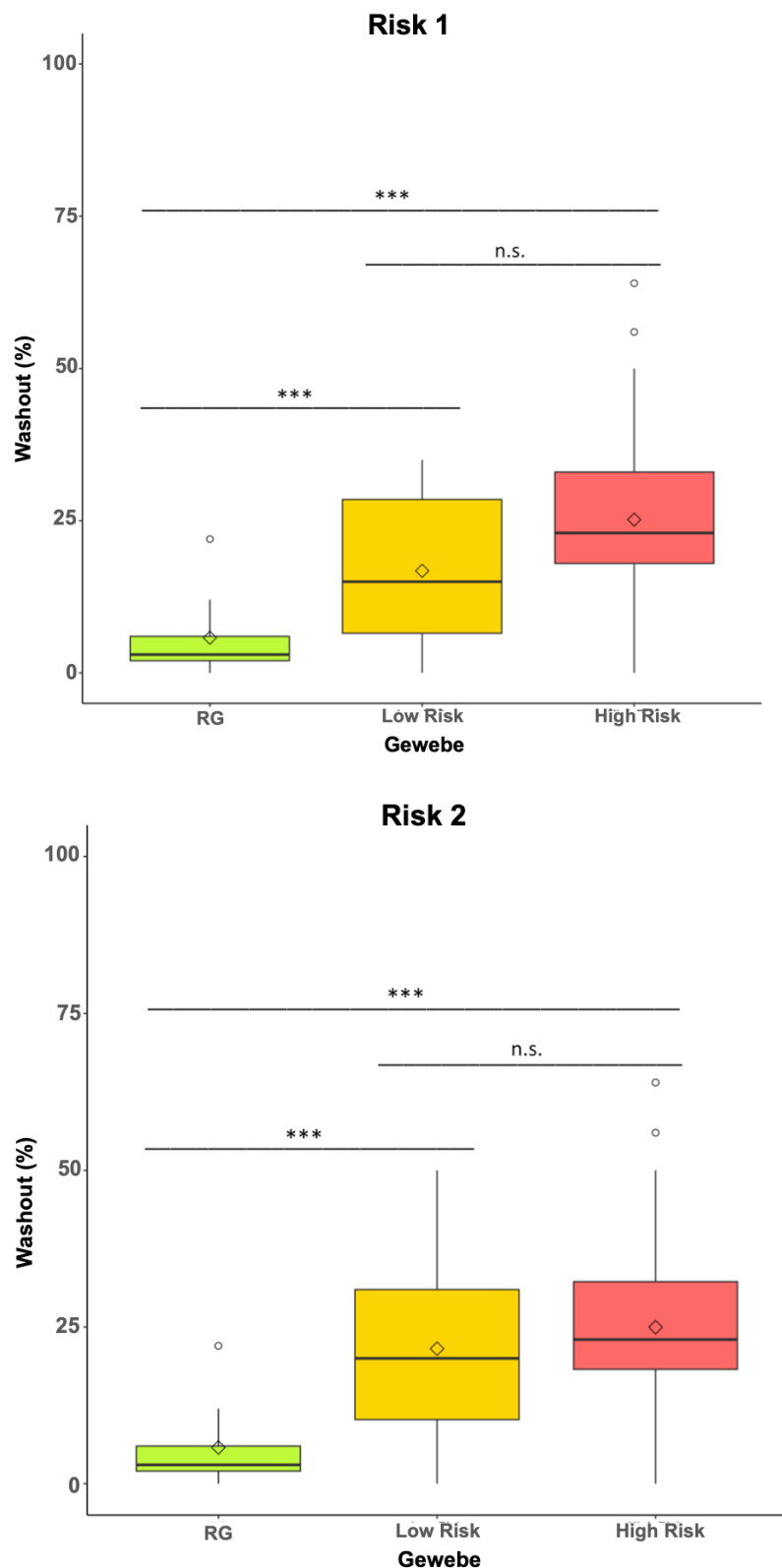


Abb. 23: Prozentualer Wash-out in den unterschiedlichen Gewebe- und Risikogruppen in der zentralen Zone aufgeschlüsselt nach Risk 1 (links) und Risk 2 (rechts). Boxplot-Darstellung mit Angabe des Mittelwerts, des Medians, der Quantilen sowie von Ausreißern. n=168; n. s.: nicht signifikant ($p > 0,05$); *** $p < 0,001$; Whitney-Mann-U-Test.

4.5 Auswertung nach dem Tofts-Modell in der zentralen Zone

Mit der Auswertesoftware Tissue 4D wurden die vier quantitativen Parameter $iAUC$, k_{ep} , v_e und k^{trans} nach dem Tofts-Modell auch in der zentralen Zone berechnet. Die Auswertung umfasste hierbei ein Patientenkollektiv von insgesamt 57 Patienten. Die Karzinome verteilten sich auf 22 Low Risk 1- und 35 High Risk 1-Tumoren bzw. 38 Low Risk 2- und 19 High Risk 2-Tumoren (siehe auch Tab. 8).

Tab. 8: Stichprobengrößen für Messungen des Tofts-Modells in der zentralen Zone aufgeschlüsselt nach Gleason-Score

	GS 6	GS 7a	GS 7b	GS 8	GS 9&10	
Summenscore	(3+3)	(3+4)	(4+3)	(4+4)	(4+5/5+5)	
Anzahl n	22	16	4	9	6	57

Ausgewertet wurden die Parameter k^{trans} , die extravaskuläre extrazelluläre Volumenfraktion EES oder v_e , die Refluxkonstante k_{ep} und $iAUC$. Tab. 9 gibt eine Übersicht über die ermittelten Ergebnisse.

Tab. 9: Übersicht über die gemessenen Tofts-Modell-Parameter in der zentralen Zone

	RG	LR1	HR1	LR2	HR2
		Gleason \leq 6	Gleason \geq 7a	Gleason \leq 7a	Gleason \geq 7b
k_{trans} [min^{-1}]	0,16 \pm 0,1	0,24 \pm 0,11	0,33 \pm 0,15	0,3 \pm 0,16	0,28 \pm 0,12
v_e [min^{-1}]	0,6 \pm 0,27	0,58 \pm 0,23	0,6 \pm 0,18	0,57 \pm 0,21	0,64 \pm 0,19
k_{ep} [min^{-1}]	0,23 \pm 0,17	0,58 \pm 0,23	0,52 \pm 0,27	0,5 \pm 0,26	0,46 \pm 0,05
$iAUC$	21,11 \pm 11,76	33,98 \pm 15,23	41,56 \pm 17,22	38,82 \pm 17,3	38,18 \pm 16,07

Der Mittelwert für k^{trans} lag für das RG bei 0,16 ($\pm 0,1$), für die Low Risk 1-Gruppe bei 0,24 ($\pm 0,11$) und für die High Risk 1-Gruppe bei 0,33 ($\pm 0,15$). Für die alternative Risikogruppeneinteilung ergaben sich vergleichbare Mittelwerte von 0,3 ($\pm 0,16$) für Low Risk 2 und 0,28 ($\pm 0,12$) für High Risk 2 (siehe Tab. 9).

Während ein signifikanter Unterschied zwischen den K^{trans} -Werten von RG und Tumorgewebe ($p=0,0021$), wie auch zwischen den Low Risk 1- und High Risk 1-Tumoren ($p=0,0287$) feststellbar war, ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen Low Risk- und High Risk-Tumoren in der Risk 2 ($p=0,9142$) -Klassifikation (siehe Abb. 24).

Es ergaben sich ferner im RG durchschnittliche v_e -Werte von 0,6 ($\pm 0,27$), für die Low Risk 1-Tumoren von 0,58 ($\pm 0,23$) und für die High Risk 1-Tumoren 0,6 ($\pm 0,18$). Bei den Low Risk 2-Tumoren lag der mittlere v_e -Wert bei 0,57 ($\pm 0,21$), bei den High Risk 2-Tumoren bei 0,64 ($\pm 0,19$). Weder bestand ein signifikanter Unterschied zwischen dem v_e -Wert der RG und der Karzinome (Risk 1: $p=0,495$; Risk 2: $p=0,843$), noch unterschieden sich Low Risk- und High Risk-Karzinome in den Risikoeinteilungen (Risk 1: $p=0,849$; Risk 2: $p=0,22$) signifikant (siehe Abb. 25).

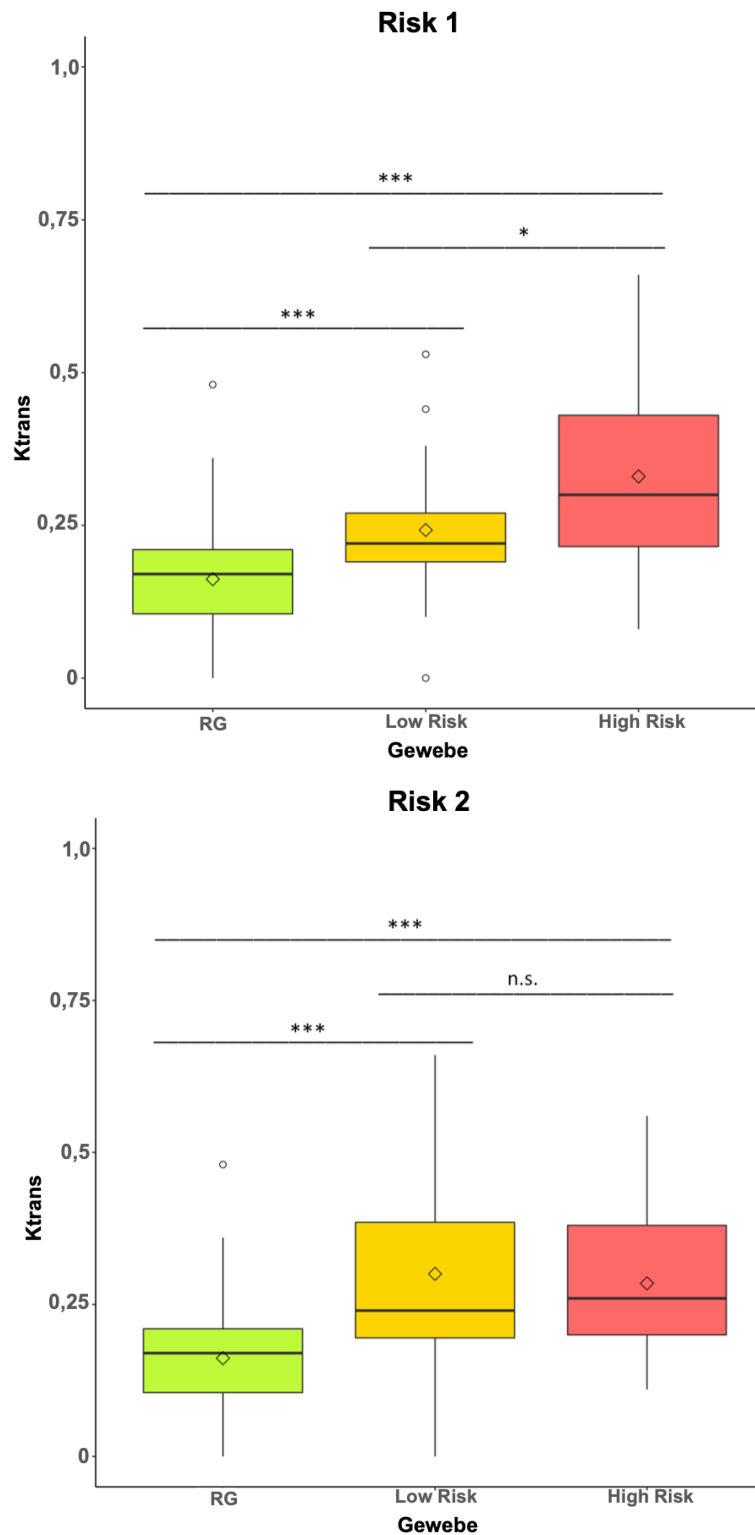


Abb. 24: K^{trans} -Werte in den unterschiedlichen Gewebe- und Risikogruppen in der zentralen Zone aufgeschlüsselt nach Risk 1 (links) und Risk 2 (rechts). Boxplot-Darstellung mit Angabe des Mittelwerts, des Medians, der Quantilen sowie von Ausreißern. $n=114$; n. s.: nicht signifikant ($p>0,05$); * $p<0,05$; *** $p<0,001$; Whitney-Mann-U-Test.

Für die Refluxkonstante k_{ep} ergab sich in der peripheren Zone ein Mittelwert von 0,23 (\pm 0,17), bei den Low Risk 1-Tumoren von 0,42 (\pm 0,17) und bei den High Risk 1-Tumoren von 0,52 (\pm 0,27). Bei den Low Risk 2-Karzinomen lag der mittlere k_{ep} -Wert bei 0,5 (\pm 0,26) und bei den High Risk 2-Karzinomen bei 0,46 (\pm 0,05). RG und Tumorgewebe unterschieden sich in den k_{ep} -Werten jeweils signifikant (Risk 1: $p=5,1 \cdot 10^{-4}$; Risk 2: $p=5,7 \cdot 10^{-5}$). Ebenso wie Tumoren der Risk 1-Gruppe nicht durch k_{ep} in Low Risk- und High Risk-Tumoren unterschieden werden konnten ($p=0,215$), war dies auch in der alternativen Risikoeinteilung 2 ($p=0,66$) nicht möglich (siehe Abb. 26).

Als letzter Parameter des Tofts-Modells wurde die „initiale Area Under the Curve“ (iAUC) erhoben. Für das RG ergab sich ein mittlerer iAUC-Wert von 21,11 (\pm 11,76), bei den Low Risk 1-Tumoren von 33,98 (\pm 15,23) und bei den High Risk 1-Tumoren von 41,56 (\pm 17,22). Für die Low Risk 2-Gruppe lagen die iAUC-Messwerte durchschnittlich bei 38,82 (\pm 17,3) und für die High Risk 2-Gruppe bei 38,18 (\pm 16,07). Während jeweils ein signifikanter Unterschied zwischen RG und Tumorgewebe gegeben war (Risk 1: $p=1,04 \cdot 10^{-4}$; Risk 2: $p=4,59 \cdot 10^{-5}$), unterschieden sich die Low Risk- und High Risk-Karzinome (Risk 1: $p=0,135$; Risk 2: $p=0,745$) nicht signifikant (siehe Abb. 27).

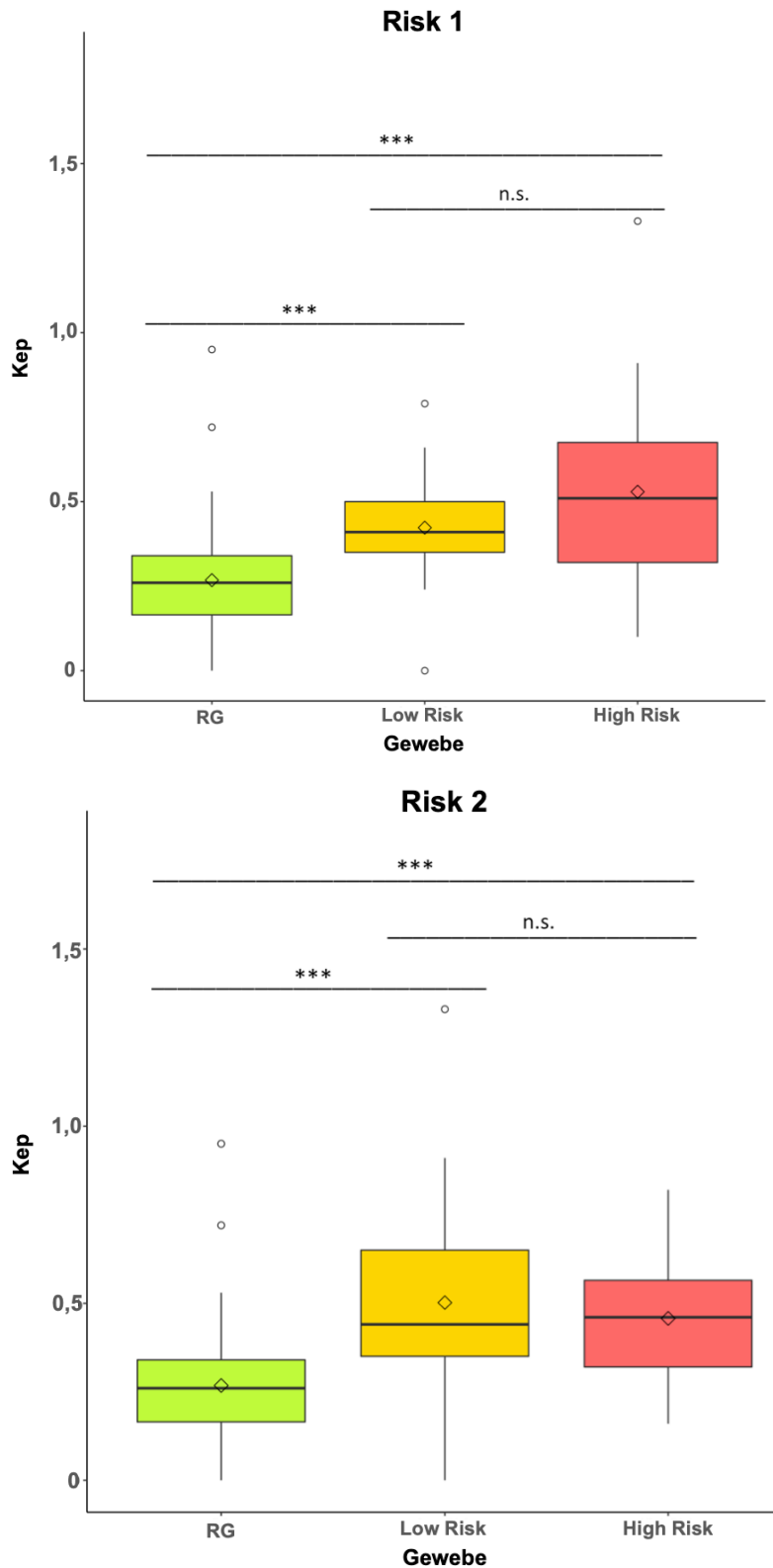


Abb. 26: k_{ep} -Werte in den unterschiedlichen Gewebe- und Risikogruppen in der zentralen Zone aufgeschlüsselt nach Risk 1 (links) und Risk 2 (rechts). Boxplot-Darstellung mit Angabe des Mittelwerts, des Medians, der Quantilen sowie von Ausreißern. $n=114$; n. s.: nicht signifikant ($p>0,05$); *** $p<0,001$; Whitney-Mann-U-Test.

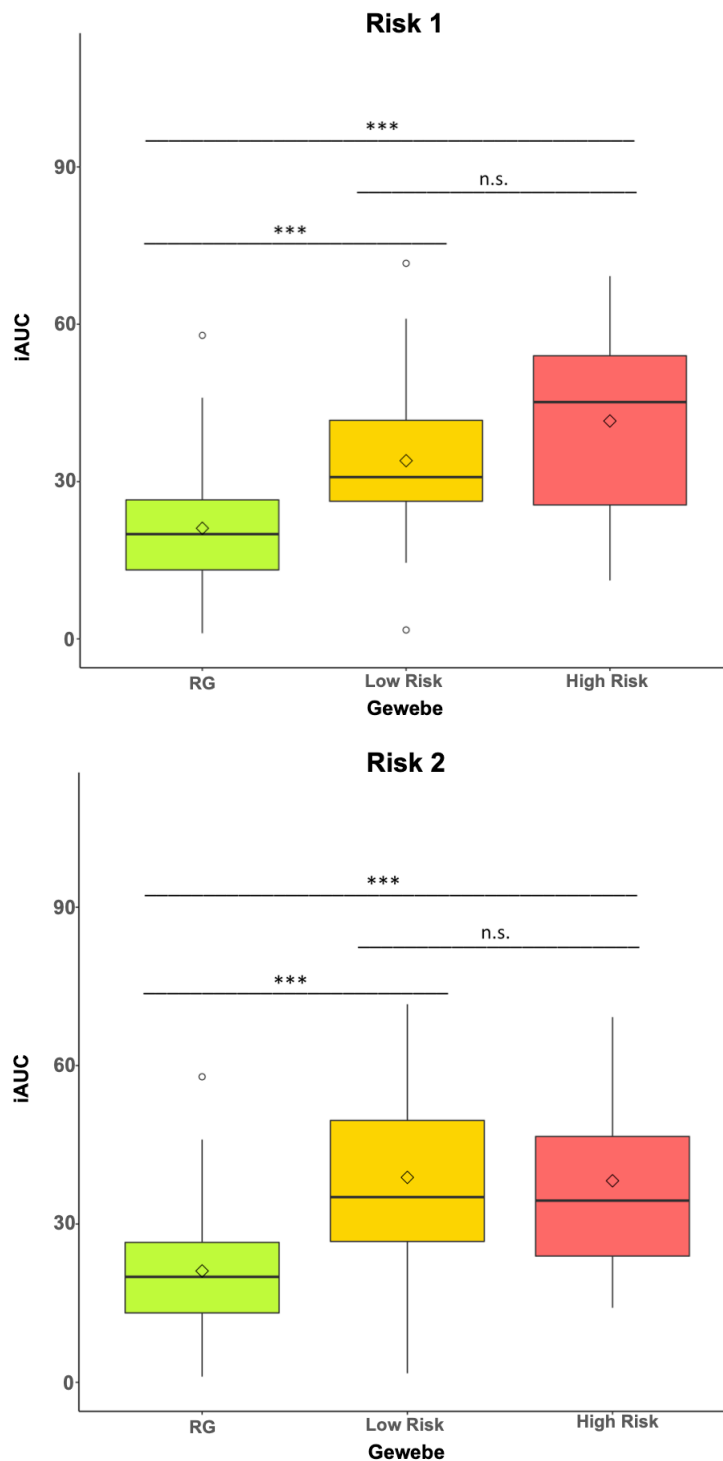


Abb. 27: iAUC-Werte in den unterschiedlichen Gewebe- und Risikogruppen in der zentralen Zone aufgeschlüsselt nach Risk 1 (links) und Risk 2 (rechts). Boxplot-Darstellung mit Angabe des Mittelwerts, des Medians, der Quantilen sowie von Ausreißern. n=114; n. s.: nicht signifikant ($p < 0,05$); *** $p < 0,001$; Whitney-Mann-U-Test.

5. Diskussion

5.1. Diskussion der Problemstellung

Die DCE-Bildgebung wird im Besonderen in der Onkologie als nicht invasive Bildgebungsmethode zur Beurteilung der Tumervaskularisierung und Tumorperfusion herangezogen. Maligne veränderte Gewebe weisen häufig eine erhöhte Kapillarpermeabilität und eine erhöhte Gefäßdichte im Rahmen der Tumorneoangiogenese auf. Somit kommt es zu einer schnelleren Extravasion des Kontrastmittels vom intra- zum extravaskulären Raum, als dies im physiologischen Gewebe der Fall ist (Mazaheri *et al.*, 2017).

In der Diagnostik der weiblichen Brust in der Magnetresonanztomographie (MRM) wird der Einsatz der DCE-MRT seit Langem empfohlen und ist klinisch vollständig etabliert. Natürlich wurden und werden technische Details, wie z.B. die Frage einer 2D versus 3D Technik, die erforderliche Zeitauflösung der Bildakquisition oder die örtliche Detailauflösung weiter diskutiert. Dies ändert aber nichts an der Tatsache, dass weltweit heute niemand mehr an der Notwendigkeit der DCE im Rahmen der MRM zweifeln würde (Kuhl, 2007a; Kuhl, 2007b; Pineda *et al.*, 2018; Zylka-Menhorn, 2007). Die dynamisch kontrastverstärkte MRM ist das sensitivste und spezifischste Verfahren der nicht-invasiven Mammakarzinom Diagnostik. Die DCE gilt aber auch als das empfindlichste diagnostische Werkzeug zur Therapieverlaufskontrolle neoadjuvanter Chemotherapien (Drew *et al.*, 2001). Auch im Tumorthherapieverlauf von neuen Immuntherapien, z.B. mit Bevacizumab beim inflammatorischen Mammakarzinom, hat sich die DCE-Diagnostik bewährt (Thukral *et al.*, 2007).

Ähnlich ist die Situation bei den Responsekriterien anderer Malignome. Die DCE-MRT wird beim Therapieverlauf des Rektumkarzinoms gegenwärtig als „Imaging“-Biomarker bezeichnet. Sie wird hier zur Beurteilung des Nodalstatus, des Tumorregressionsgrades nach Therapie und bei der Tumorrezidivdiagnostik als zuverlässig angesehen (Petrillo *et al.*, 2015; DeVries *et al.*, 2001).

Auch in der frühen Überprüfung von Therapieeffekten einer Chemo- und Strahlentherapie im Bereich von Kopf und Halstumoren sowie der Validierung des Therapieansprechens bei Blumentumoren findet die DCE-Bildgebung Anwendung (Barentsz *et al.*, 1998; Hoskin *et al.*, 1999).

In der jüngeren Vergangenheit war vermutet worden, dass die DCE-Bildgebung auch beim Prostatakarzinom eine wichtige diagnostische Rolle spielen könnte (Choyke *et al.*, 2003; Turkbey *et al.*, 2009). Auch das Prostatakarzinom weist demnach eine spezifische Gefäßcharakteristik auf, die sich aus Volumendichte und Gefäßzahl ergibt. Diese Mikrogefäßdichte lasse eine Prognoseabschätzung bei Prostatakarzinomen zu (Lissbrandt *et al.*, 1997). Bei Prostatakrebs in der peripheren Zone zeigte sich die Mikrovaskularität erhöht und wenig heterogen, normales Prostatagewebe zeichnete sich dagegen durch eine starke Heterogenität in der Mikrovaskularität aus (van Niekerk *et al.*, 2014).

In der klinischen Diagnostik wird das Prostatakarzinom allerdings histopathologisch in erster Linie nach dem Gleason-Score beurteilt. Neben dem Gleason-Score gehen der PSA-Wert und die TNM-Klassifikation als eigenständige Parameter in die Beurteilung des Erkrankungsstadiums und des Risikos ein (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Der Gleason-Score beurteilt die Drüsenmorphologie der Prostata. Dabei werden die beiden in einer Biopsie häufigsten verschiedenen Drüsenformationen bewertet und auf einer Likert-Skala einem Grad zwischen 1 und 5 zugeordnet. Je höher der Wert, desto höher ist der Grad der Entdifferenzierung zum normalen Drüsengewebe. Es wird somit standardisiert und zeitnah zur Gewebeentnahme eine verlässliche Risikostratifizierung aufgrund des Rückschlusses auf die Aggressivität des Prostatakarzinoms vorgenommen (Gleason und Mellinger, 1974).

Je niedriger der Score, desto unwahrscheinlicher metastasiert der Tumor und desto langsamer wächst der Tumor. Auf dem Gleason-Score beruhende Therapieentscheidungen zeigten gute Korrelationen zu den Langzeitprognosen der Prostatakarzinome (Egevad *et al.*, 2002). Allerdings weisen Daten darauf hin, dass bei 25 % der Patienten der Gleason-Score bei Biopsien von den Ergebnissen nach Prostatektomie abweicht (Egevad *et al.*, 2016). Dies liegt darin begründet, dass auch die zwei häufigsten in einer Biopsie nachweisbaren Drüsenmuster nicht zwingend repräsentativ sein müssen im Vergleich zu einer Probe, die den gesamten Tumor erfasst.

Auch ist die Datenlage nicht eindeutig, ob Gleason-Score 7a (3+4)-Tumoren wie die mit einem Score von 6 als eher risikoarm oder aber wie die 7b (4+3) eher höher maligne

einzuordnen sind. Seit 2014 existiert das ISUP-Grading der International Society of Urological Pathologists (ISUP), welches versucht, den verschiedenen Risikoüberlegungen Rechnung zu tragen (Egevad *et al.*, 2016).

Tab. 10: ISUP und Gleason-Score

Risikogruppe	ISUP	Gleason-Score
Low Risk	1	≤ 6
Intermediate Favorable Risk	2	7 (3 + 4)
Intermediate Unfavorable Risk	3	7 (4 + 3)
High Risk	4	8
High Risk	5	9-10

In der vorliegenden Arbeit fand das ISUP-Grading keine direkte Anwendung. Um die aktuelle Diskussion über die prognostische Wertigkeit der ISUP Gruppen 2 vs. 3 jedoch aufzugreifen, wurden die Ergebnisse der MRT Parameter der DCE-Bildgebung sowohl nach der Gruppierung Gleason 6 (ISUP 1, Low Risk 1) versus dem Rest der Gleason Status (High Risk 1), als auch nach Risikogruppeneinteilung Gleason 6 plus 7a (ISUP 2 respektive Low Risk 2) versus der höheren Tumorgade (High Risk 2) gerechnet.

Es stellt sich die Frage, ob es direkte Korrelationen zwischen Faktoren der Neoangiogenese und dem histopathologischen Gleason-Score gibt. Wie bereits angedeutet, wird beschrieben, dass das Prostatakarzinom ein angiogenetisch aktiver Tumor sei, der anhand der Mikrogefäßzahl prognostisch bewertet werden könne. Dieses Angiogeneseverhalten weise enge Bezüge zu klinischen Tumorparametern wie dem Gleason-Score auf (Weidner *et al.*, 1993). Zudem wird nicht nur von einer erhöhten

Gefäßdichte im Prostatakarzinom berichtet, sondern auch von einer erhöhten Expression angiogener Faktoren wie VEGF, bFGF und der Rezeptoren FLK / KDR und Flt-1. Entscheidend dabei sei, dass die Mikrogefäßdichte auch mit dem höheren Gleason-Score, dem pathologischen Stadium und der Expression der Rezeptoren FLK / KDR und Flt-1 korreliere (Pallares *et al.*, 2006). Dies lässt die Vermutung zu, dass man über das Angiogeneseverhalten indirekt Rückschlüsse auf den Gleason-Score ziehen könne (Salomao *et al.*, 1995).

Aus den vorbeschriebenen Zusammenhängen wundert es nicht, dass die DCE als eine Bildgebungsmethode beschrieben wird, die in der Beurteilung der individuellen Prognose des Prostatakarzinoms hilfreich sein könnte, weil sie wichtige Informationen über die individuelle Mikrogefäßdichte liefert (Schlemmer *et al.*, 2004). Die DCE-Bildgebung ermögliche eine nichtinvasive Beurteilung der Durchlässigkeit des Kapillarnetzes und des Blutflusses und beurteile damit Tumoren und identifiziere lokoregionäre Rezidive (Gaddikeri *et al.*, 2016). Daneben wird die DCE-Bildgebung zur Lokalisierung und zum Staging, zur Risikobewertung, zur Behandlungsplanung sowie zu der Bewertung der Behandlungserfolge und dem Nachweis von Rest- oder Lokalrezidivkarzinomen nach der Behandlung empfohlen (Mazaheri *et al.*, 2017).

Es gibt jedoch auch Studien, die sich zurückhaltend zur DCE in der Prostatadiagnostik äußern. Jüngst veröffentlichte Daten zeigen, dass der klinische Mehrwert der DCE gegenüber der Kombination von T2W und DWI bescheiden sei (Barentsz *et al.*, 2016). Dennoch wird zumindest empfohlen, die DCE in alle mpMRI-Untersuchungen mit einzubeziehen, um die Erkennung zu unterstützen. Entsprechend hat die DCE in PI-RADS V2 deutlich an Bedeutung verloren (Barentsz *et al.*, 2016). Obwohl aktuell empfohlen wird, dass eine Läsion in der peripheren Zone mit einem DWI-Score von drei durch die sekundäre Beurteilung der DCE übergeprüft werden sollte, sind auffällige Ergebnisse in der DCE im Hinblick auf die Verwechslungsgefahr von Prostatiden vorsichtig zu bewerten. Es könnten insbesondere falsch positive Ergebnisse erzeugt werden (Barentsz *et al.*, 2016; Padhani *et al.*, 2005). Padhani verweist zudem darauf, dass nur eine schwache Korrelation zwischen dem MRT-Tumorstadium und der Tumorgefäßpermeabilität bestehe (Padhani *et al.*, 2000).

Kritisch zu beachten ist auch, dass es bei der Datenerfassung für die DCE kein physiologisches, empirisches Modell gibt. Die Auswertung hängt von der Software, der Kontrastmitteldosis, der Boluszeit, den Sequenzparametern, Akquisitions- und Analysemethoden sowie anderen Faktoren ab. Die Untersuchungsbedingungen sind nicht standardisiert, was zu einer Variabilität der Ergebnisse führt und die Vergleichbarkeit einschränkt (Mazaheri *et al.*, 2017). Daher sollte die Aufmerksamkeit noch mehr auf die Verbesserung der klinischen Vergleichbarkeit der Methode gelenkt werden, um das vielversprechende Potenzial dieser Bildgebung auszuschöpfen. Um diese Probleme zu umgehen, wurden verschiedene Modelle angewendet, um die DCE-Parameter zu quantifizieren und standardisieren. Es werden in der Literatur unterschiedliche Modelle vorgeschlagen (Ingrisch und Sourbron, 2013). Eines der am weitesten verbreiteten Modelle ist das auch hier verwendete pharmakokinetische Zwei-Kompartimente Tofts-Modell (Tofts, 1997).

5.2. Diskussion der verwendeten Methoden

Das nicht-invasive Monitoring durch dynamische kontrastverstärkte MRT-Bildgebung (DCE) des Gewebes verursacht bei sehr guter Weichteilauflösung keine Belastung durch ionisierende Strahlen. Durch die Aufnahme von sequenziellen Bildern während der Kontrastmittel-Applikation lässt sich das Kontrastmittel-Verhalten über eine Zeit beurteilen. Das unterscheidet sich von der herkömmlichen kontrastverstärkten Bildgebung, wo die Bilderfassung statisch vor und nach Kontrastmittelgabe erfolgt. Das Verfahren gilt als nicht bzw. wenig invasiv. Dabei ist allerdings kritisch anzumerken, dass die intravenöse Applikation von Gadolinium Kontrastmitteln (Gd-DTPA) generell kritischer gesehen wird, als dies in der Vergangenheit der Fall war. Die Retention von Gd-DTPA in bestimmten Hirnarealen zumindest bei den sog. linearen Gd-DTPA Verbindungen (Kanda *et al.*, 2014; Radbruch *et al.*, 2015) hat zu erheblicher Verunsicherung in der Laien-, aber auch Fachpresse geführt. Das vereinzelte Auftreten der auf Gd-DTPA Retention im Gewebe beruhenden, seltenen, aber schwerwiegenden Bindegewebserkrankung der Nephrogen Systemischen Fibrose (NSF) ist mittlerweile bereits ein weitgehend anerkanntes, wenn auch noch relativ unerforschtes und unzureichend verstandenes Krankheitsbild, das in kausalem Zusammenhang zu

repetitiver Kontrastmittelgabe bei Niereninsuffizienz steht (Thomsen *et al.*, 2007). Nach der Kenntnis über die Erkrankung erfolgten zügig entsprechende Anpassungen der Leitlinien hin zu einer restriktiveren Kontrastmittelgabe (Bongartz *et al.*, 2008). Dies wurde in Abhängigkeit vom Risikoprofil der eingesetzten Kontrastmittel auch von deutschen und europäischen Zulassungsbehörden bestätigt (EMA, 2017; BfArM, 2017).

Neben der Patientensicherheit, die durch den Verzicht auf Kontrastmittel verbessert würde, könnten auch Kosteneinsparungen erzielt werden. Diese entstünden nicht nur durch den Verzicht auf das relativ teure Kontrastmittel selbst, sondern auch durch eine zeitliche Optimierung der MRT-Protokolle. Zu guter Letzt würde die Zeitersparnis auch eine höhere Untersuchungsfrequenz in der durchführenden Abteilung ermöglichen, die bei der eingeschränkten zeitnahen Verfügbarkeit der MRT nicht unterschätzt werden sollte.

Das Konzept der multiparametrischen MRT der Prostata beinhaltet DCE derzeit noch zwingend. Im folgenden Abschnitt soll diskutiert werden, ob die erzielten Ergebnisse dies rechtfertigen.

Mittels der DCE lassen sich Kontrastmittel-Zeitkurven generieren (Jahng *et al.*, 2014). Die Daten der Signalintensitätsänderungen lassen sich auf semiquantitative und quantitative Weise auswerten. Letztere ist an Rechenmodelle geknüpft. Die Quantifizierung bedeutet dabei einen Paradigmenwechsel, eine neue Art des Verständnisses der Radiologie. In qualitativen Untersuchungen ist der Scanner wie eine hochsensible Kamera zu verstehen, die Bilder sammelt, um sie durch erfahrene Diagnostiker analysieren zu lassen. In der quantitativen DCE wandelt sich das Verständnis hin zu einem Messinstrument, das präzise Daten liefert, die es durch Modellrechnungen zu analysieren und auszuwerten gilt. Radiologie tritt in ein mathematisches Zeitalter ein. Im Folgekapitel wird Stellung bezogen werden müssen, ob diese Neuausrichtung der radiologischen Methodik tatsächlich Vorteile bietet.

In der semiquantitativen Beschreibung werden die Kontrastmittelaufnahme, -verteilung sowie -auswaschung charakterisiert. Bei den Parametern der DCE-Bildgebung spielen die mikrovaskuläre Läsion, die Perfusion und die Größe des extrazellulären Raums eine wichtige Rolle. Sie bestimmen die Anfangsgeschwindigkeit der Kontrastmittelaufnahme. Die Zeitsignalintensitätskurve oder der Prozentsatz des maximalen Signalanstieges

korreliert mutmaßlich mit der Mikrogefäßzahl (Low *et al.*, 2011). Die Zeitsignalintensitätskurve oder der Prozentsatz des maximalen Signalanstieges korrelieren mutmaßlich mit der Mikrogefäßzahl (Low *et al.*, 2011).

Semiquantitativ analysiert man die Anstiegssteilheit der Kontrastmittelkurve, ermittelt den Peak und die Zeit, nach der er erreicht wird, und beschreibt vor allem das Kontrastmittelverhalten nach dem Maximum des Signalanstiegs. Charakteristisch für maligne Gewebe ist, dass die Signalintensität nach dem Peak wieder fällt, es also zu einem sog. „Wash-out“ kommt (Kuhl *et al.*, 2007). Benigne Gewebe zeichnen sich regelmäßig durch einen kontinuierlichen Kontrastanstieg mit einem Signalmaximum erst am Ende der Messung aus. Ein Kontinuum nach Peak ist meist nicht charakteristisch.

Die Beschreibung von Bildcharakteristika mit semiquantitativen Parametern aus dem pharmakokinetischen Zwei-Kompartimente-Modell nach Tofts geht über die klassische morphologische Beschreibung pathologischer Gewebeszustände hinaus. Prinzipiell beurteilt man die Kontrastmittelkinetik im Gewebe (Choyke *et al.*, 2003).

Es gibt verschiedene Studien, die gezeigt haben, dass es möglich ist, die Perfusion, d.h. den Blutfluss in Tumoren oder grundsätzlich in Geweben, entweder als ein einziges Kompartiment oder als zwei Kompartimente zu modellieren. Tofts liefert in seinem Zwei-Kompartimente-Modell einen Erklärungsansatz, um physiologisch bedeutsame Parameter aus der Messung in einer ROI abzuleiten. Veranschaulichen lässt sich das Modell an Abb. 28. Drei Komponenten spielen eine Rolle: Das Gewebeparenchym (dunkelblau), das die Blutgefäße, die Erythrozyten und das Plasma enthält und der extravasale, extrazelluläre Raum im Gewebe (EES). Die extravaskuläre extrazelluläre Volumenfraktion also EES oder v_e ist ein unabhängiger kinetischer Parameter, der ein Teilvolumen darstellt. v_e umfasst die Menge an "Raum", die innerhalb des Gewebe-Interstitiums zum Akkumulieren von Gadolinium verfügbar ist.

Nach der intravenösen Applikation des Kontrastmittels flutet es intravasal an und diffundiert aufgrund des Konzentrationsgradienten aus dem Gefäß über das vaskuläre Endothel in den EES. Diese Zustrom-Massentransferrate von Gadolinium (K^{trans}) hängt von verschiedenen Faktoren ab: der Durchblutung, der Flussrate, der vaskulären Oberfläche (surface area) und der vaskulären Permeabilität. Der Parameter K^{trans} spiegelt die Summe aller Prozesse wider, die die Rate des Gadolinium-Einstroms aus

dem Plasma in das EES bestimmen. Eine entsprechende Rückflussrate von Gadolinium aus der EES zurück in Plasma bezeichnet man k_{ep} . Der Gadoliniumkontrast erfolgt nicht intrazellulär, sodass seine Konzentration von den dimensionslosen Teilvolumina des Plasmas (v_p) und dem EES (v_e) abhängt, die im Diagramm dargestellt sind. v_e definiert das Volumen des EES pro Einheitsvolumen des Gewebes und ist somit eine dimensionslose Zahl zwischen 0 und 1. Der Parameter v_e reflektiert die Menge an "Raum", die innerhalb des Gewebe-Interstitiums zum Akkumulieren von Gadolinium verfügbar ist.

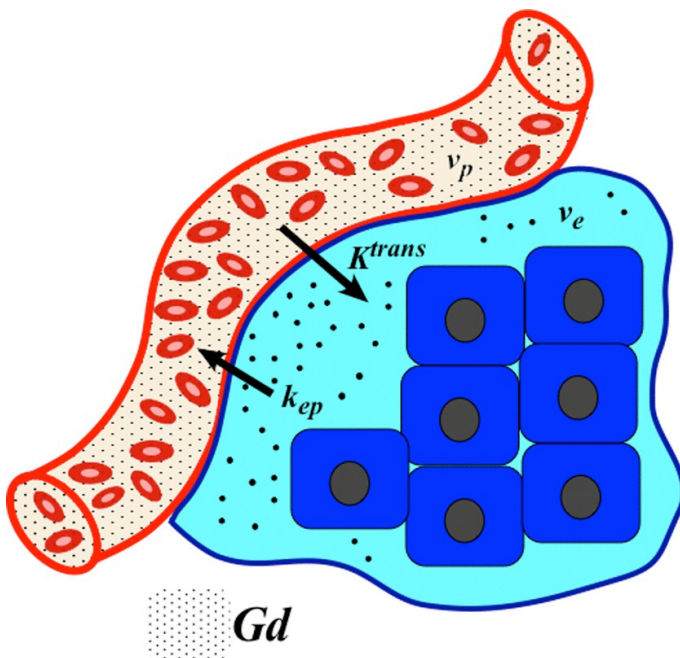


Abb. 28: Visuelle Verdeutlichung des Tofts-Modells nach Elster

Das ursprüngliche Tofts-Modell (Tofts *et al.* 1991) geht davon aus, dass die Gleichgewichtskonzentration von Gadolinium im gesamten Gewebe (C_t) durch einfache passive Diffusion auf der Grundlage seiner Konzentrationsdifferenz zwischen Plasma (C_p) und extrazellulärem extravaskulärem Raum (C_e) bestimmt wird. Da der Gadoliniumkontrast nicht in Zellen eindringt, ist C_e um den Faktor $(1 / v_e)$ höher als C_t ,

wobei v_e die dimensionslose Volumenfraktion ($0 < v_e < 1$) des extravaskulären extrazellulären Raumgewebes (EES) ist.

Die definierende Tofts-Kernmode-Gleichung lautet daher:

$$K^{trans} (C_p - C_t/v_e) = K^{trans} C_p - (K^{trans}/v_e) \cdot C_t = K^{trans} C_p - k_{ep} C_t$$

K^{trans} ist der Massentransferzustrom konstant gemessen in Einheiten von min^{-1} . K_{ep} wird definiert als K^{trans} / v_e , was die (umgekehrte) Übertragungsrate für den Kontrast von der EES zurück in Plasma darstellt. Alle drei Parameter sind voneinander abhängig. Wenn zwei Parameter bekannt sind, kann die dritte berechnet werden. Konkret kennt man jedoch weder K^{trans} noch v_e . Diese sind physiologische Parameter, die durch Anpassen der gemessenen Daten an das Tofts-Modell geschätzt werden können. Eine direkte Verbindung besteht zwischen K^{trans} , v_e , k_{ep} und v_p und dem Auftreten der Signalkonzentration gegen die Zeitkurven verschiedener Gewebe.

Versucht man das mathematische Tofts-Modell in Zusammenhang zu setzen mit den semiquantitativen Beschreibungen der Intensitäts- / Zeit-Kurven der visuellen DCE Analyse, so korreliert K^{trans} mit der anfänglichen Steigung ("Wash-in"-Rate) der Zeit-Intensitäts-Kurve und v_e mit der Peakhöhe sowie der TTP der Zeit-Intensitätskurve. K_{ep} steuert die Form der Kurve, die sich in den relativen Beiträgen der unabhängigen Komponenten K^{trans} und v_e widerspiegelt. v_p hat, wenn es klein ist, wenig Auswirkung auf die Kurven, führt jedoch, wenn es groß ist, zu einem schnelleren Anstieg, zu einer höheren und früheren Peakhöhe und zu einer schnelleren Auswaschung des Kontrastes und hat mehr Ähnlichkeit mit der arteriellen Eingangsfunktion.

Das ursprüngliche Tofts-Kernmode-Modell ging davon aus, dass der intravaskuläre Beitrag zur totalen Gewebegadoliumkonzentration vernachlässigbar war. Mit anderen Worten, ist der Teilvolumenparameter v_p ist sehr klein und wird daher in der Analyse nicht berücksichtigt. Das einfache Tofts-Kernmode-Modell hat somit nur ein einziges Kompartiment mit zwei freien Parametern, deren Differentialgleichung durch Integration gelöst werden kann. Unter Verwendung einer nichtlinearen Berechnung der kleinsten Quadrate auf einer Voxel-für-Voxel-Basis können K^{trans} und v_e dann berechnet werden. Die pathophysiologische Grundlage der DCE-Bildgebung liegt im (unvollkommenen) Konzept, dass höher maligne, aggressive Neoplasien einen höheren Grad an

Neovaskularität aufweisen. Um ihren schnell proliferierenden Zellen Nährstoffe zuzuführen, nehmen Blutfluss und Blutvolumen typischerweise zu. Gleichzeitig nimmt auch die Gefäßdichte zu. Die Blutgefäße innerhalb des Tumors haben vergrößerte Oberflächen und sind auch von Natur aus undicht. Daher sind ihre Permeabilitäts-Oberflächenbereich-Produkte erhöht. Diese Faktoren tragen dazu bei, dass K^{trans} von Tumoren im Vergleich zu dem gesunden Gewebe höher ist (Turkbey *et al.*, 2009).

Auch bei der Verwendung des vereinfachten pharmakokinetischen Modelles bestehen erhebliche technische Probleme bei der Messung von K^{trans} im Zusammenhang mit Datensammlungs- und Analysetechniken, obwohl die in dieser Übersicht skizzierte K^{trans} Schätzungstechnik zu einem standardisierten Ansatz wird und ein gewisses Maß an Übereinstimmung bei der Protokollstandardisierung besteht (O'Connor *et al.*, 2007). Die Reproduzierbarkeit der Messungen beträgt etwa 5 bis 10 % des Variationskoeffizienten. (O'Connor *et al.*, 2009).

Dem Tofts-Modell gegenüber steht das von Brix entwickelte quantitative Konzept. Die ursprüngliche Brix-Formulierung, nun erweitert, war ein Open-Exchange-Modell mit zentralen (vaskulär / Plasma) und peripheren (Gewebe / extrazellulärer Raum) Kompartimenten. Vorwärts- und Rückwärts-Gadolinium-Austauschraten zwischen den Kompartimenten wurden mit K_{12} bzw. K_{21} bezeichnet, was ungefähr K^{trans} und k_{ep} des Tofts-Modells entspricht. Das Brix-Modell trennte jedoch den Fluss explizit von Permeabilitätseffekten. Dieses Modell findet in unserer Arbeit keine Anwendung (Brix *et al.*, 1991).

Alle beschreibenden und mathematischen Modelle der DCE-Bildgebung haben auch Limitationen und Schwächen. Dazu zählen die anfangs in der Diskussion der Problemstellung beschriebenen variierenden Untersuchungsbedingungen und z. B. auch Bewegungsartefakte, die die Beurteilung der Ergebnisse einschränken. Dabei handelt es sich im Bereich der Prostata um die Darmperistaltik, die Blasenfüllung sowie Patientenbewegung (Breitenseher *et al.*, 2008; Verma *et al.*, 2012).

Weiterhin ist das Signal in der T1w MRT Bildgebung nach dynamisch kontrastverstärkter Messung nach verschiedenen Perfusionsmodellen von der Extravasation des Kontrastmittels und von der Geschwindigkeit des Blutflusses abhängig (Verma *et al.*, 2012).

5.3. Diskussion der Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurden alle bekannten und in der Literatur diskutierten Parameter der DCE beim Prostatakarzinom sowohl für periphere Tumoren als auch für zentral gelegene Malignome im Vergleich zum Referenzgewebe ausgewertet.

Wie aus der Literatur zu erwarten (Helpap und Rübber, 1998), war das Verhältnis zwischen den Malignomen in der peripheren und zentralen Zone dabei ungefähr 75 % zu 25 %. Auch das Gleason Stadium entsprach in seiner Verteilung jeweils den Erwartungen. Auch die übrigen klinischen Parameter der verschiedenen untersuchten Gruppen waren adäquat verteilt und die Gruppengrößen groß genug für die vorgenommenen statistischen Analysen. Somit kann davon ausgegangen werden, dass die Untersuchungen in der Zusammensetzung der Kollektive valide sind.

In einer wichtigen Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2013 wird darauf hingewiesen, dass die Gefäßdichte ein prognostischer Faktor und abhängig vom Stadium und möglicherweise abhängig von der Tumoraggressivität sei. Somit sei die DCE MRT fähig, die Mikrogefäßdichte zu quantifizieren und prognostische Faktoren zu liefern. Theoretisch müsste das Prostatakarzinom sich daher durch eine schnelle Wash-in und Wash-out Phase nach Kontrastmittel auszeichnen, aber es zeigten sich in der Praxis viele falsch positive Befunde (Entzündungen, BPH, stromale Knoten) (Puech *et al.*, 2013). Die Ergebnisse aus den hier vorliegenden prospektiv erhobenen und retrospektiv analysierten Daten zeigen durchweg, dass zwischen dem Referenzgewebe, also dem histologisch als gesund klassifiziertem Gewebe, und dem Tumorgewebe zwar signifikant unterschieden werden kann, eine Differenzierung zwischen Low Risk- und High Risk-Tumoren jedoch nicht durchgängig und zuverlässig möglich ist. Dies gilt sowohl für die Tumoren der peripheren als auch die der zentralen Abschnitte der Prostata.

Bei den Ergebnissen der qualitativen sowie semiquantitativen Parametern, die die Kurventypen, DCE-Punkte, die Peakhöhe, die Zeit bis zum Peak sowie den Wash-out % umfassten, konnte durchweg signifikant zwischen Tumor und tumorfreiem Prostatagewebe sowohl peripher als auch zentral differenziert werden (***) $p < 0,001$). Dies würde die wichtige Rolle der DCE im Tumornachweis beim Prostatakarzinom stärken. Prinzipiell rechtfertigen die hervorragenden Werte bei Sensitivität und PPV sowie die jeweils hochsignifikanten Unterschiede zwischen Tumor- und

Prostatanormalgewebe den Einsatz der DCE Methode in der Diagnostik des Prostatakarzinoms. Es lässt jedoch weder eine Aussage zur Wertigkeit der Methode im Vergleich zu den beiden anderen in der multiparametrischen MRT etablierten Sequenzen DWI und T2w MRT zu, noch leitet sich daraus eine Rolle für die Risikostratifizierung ab.

In der frühen Literatur zur DCE beim Prostatakarzinom wird das relative Peak Enhancement als optimaler Parameter für die Unterscheidung von Normalgewebe und Prostatakarzinomen in der peripheren Zone und der Transitionalzone beschrieben (Engelbrecht *et al.*, 2003). Das können die hier präsentierten Untersuchungen bestätigen, insbesondere, weil dieser Parameter im Vergleich zu den anderen Untersuchten weniger Ausreißer aufweist. In einer noch recht aktuellen Übersichtsarbeit werden pharmakokinetische Parameterkarten zwar als wünschenswert bezeichnet, zurzeit hätten sie aber noch keinen festen klinischen Stellenwert. Die Technik der DCE-Bildgebung sei generell nicht in jedem Fall zwingend erforderlich, Vorsicht sei geboten bei der Differenzialdiagnostik zwischen BPH und Karzinomen, bei denen die Analyse der Kurvencharakteristik nach intravenöser Kontrastmittel-Applikation nicht hilfreich sei (Asbach *et al.*, 2015). Im Gegensatz aber zu den anderen Sequenzen könne mit der DCE die Neoangiogenese beurteilt und die Treffsicherheit beim Auffinden von Läsionen erhöht werden, die mit der DWI oder T2w nicht erfasst werden (Scialpi *et al.*, 2017).

In neueren Arbeiten findet sich dann aber auch vermehrt Kritik an der Methode mit dem Vorwurf, dass die DCE eine nur geringe Sensitivität bei suspekten Läsionen vorweise (Scialpi *et al.*, 2017) bzw. dass die Sensitivität lediglich in der peripheren Zone erhöht sei (Rosenkrantz *et al.*, 2013). In anderen Quellen findet man auch die Meinung, dass die qualitative DCE-MR-Bildgebung schlechte Resultate für die Differenzierung eines Prostatakarzinoms von gesundem Prostatagewebe zeige (Hansford *et al.*, 2015).

Diese Aussagen können in den vorliegenden Ergebnissen nicht bestätigt werden. Alle beschreibenden und semiquantitativen DCE-Parameter unterscheiden sich sowohl zentral als auch peripher hochsignifikant in Tumor- und Normalgewebe der Prostata.

Bei der Kurvencharakteristik nach intravenöser Kontrastmittelapplikation für gesundes Prostatagewebe in der peripheren Zone des Organs können wir bestätigen, was in der Literatur beschrieben wird (Barentsz *et al.*, 2012). In der großen Mehrzahl der Fälle wird

das Gewebe durch einen kontinuierlichen Signalanstieg über die Zeit charakterisiert mit spätem, tendenziell geringem Peak. (Hansford *et al.*, 2014). Je höher maligne das Gewebe war, desto mehr verschob sich der Kurventyp zum Typ 2 (Plateaucharakteristik) mit der Tendenz zur 3-er Kurve (Wash-out Typ). Dies wird auch von anderen Autoren so bestätigt (Asbach *et al.*, 2015; Barentsz *et al.*, 2012).

Für die Behandlung und Prognose des Prostatakarzinoms wäre eine Differenzierung nach Tumorgrading von großer Bedeutung, da die Therapie zwischen einer abwartenden Haltung mit sog. Active Surveillance bei Low Risk-Tumoren und sofortiger radikaler operativer Therapie bei High Risk-Tumoren variieren kann (Lellig *et al.*, 2014; McGinley *et al.*, 2017; van der Poel *et al.*, 2016).

Diese Risikostratifizierung war allein mittels der DCE-Parameter weder für die traditionelle Niedrig-Risikogruppe IUSP 2 noch unter Einbeziehung von Gleason-Score 7a (3+4)-Tumoren zuverlässig möglich.

Mittels des Parameters Peak (* $p < 0,5$) war in der vorliegenden Studie lediglich eine leichte signifikante Unterscheidung zwischen den Tumorgraden Low Risk und High Risk möglich. Auch mittels Wash-out % konnte lediglich mit einer Signifikanz von (* $p < 0,5$) für die Risikogruppe 1 und für die Risikogruppe 2 von (** $p < 0,01$) differenziert werden. Die Time to Peak Werte erzielten gar keine signifikante Differenzierung, unabhängig auch von der Risikogruppeneinteilung.

Zu den vorbeschriebenen Ergebnissen gibt es in der Literatur bisher keine dezidierten Analysen. Es wird dagegen darüber berichtet, dass die DCE-Auswertung sehr vom Auswerter variere und nicht spezifisch sei (Scialpi *et al.*, 2017). Zum erstgenannten Zweifel können wir nicht Stellung nehmen, da in der vorliegenden Studie nur von einem Radiologen befundet wurde. Die zweite Aussage wird dadurch gestützt, dass auch Prostatiden und BPH mit einer erhöhte Vaskularität einhergehen und zu falsch positiven Ergebnissen führen. In unserer Studie wurden alle BPH und Prostatiden vorab von der Studie ausgeschlossen, aber auch hier ist eine geringe Fallzahl von falsch negativen Befunden möglich, die zu einer Beeinflussung der Ergebnisse geführt haben könnten. Der Empfehlung, die DCE nicht losgelöst von den anderen Sequenzen zu betrachten, (Wollenweber *et al.*, 2014), kann somit sicherlich zugestimmt werden.

Bei der Auswertung der Zusatzpunkte und DCE-Punkte entsprechend der PI-RADS Klassifikation zeichneten sich in der vorliegenden Auswertung bessere Ergebnisse ab, als ursprünglich zu erwarten war. Je nach Vorliegen bestimmter fokaler Kontrastmittelenhancements erlaubt das Protokoll der DCE-Bildgebung die Vergabe von bis zu zwei Zusatzpunkten. In der Literatur ist der Einsatz und die Rechtfertigung der Zusatzpunkte nicht genau untersucht und beurteilt worden, sodass Zusatzpunkte den Schein eines willkürlichen Einsatzes erwecken könnten. Es lassen sich tatsächlich keine publizierten Daten finden, auf welcher Grundlage die Verteilung der Zusatzpunkte beruht. Doch entgegen unserer ursprünglichen Vorbehalte zeigte sich der Einsatz der Zusatzpunkte sinnvoll. Für das gesunde Prostataparenchym wurden weder für die zentrale noch periphere Zone Zusatzpunkte vergeben. In der peripheren Zone lagen nicht nur signifikante Unterschiede bei der Vergabe der Zusatzpunkte zwischen RG und Tumor vor, sondern es bestanden auch bei beiden Risikogruppen Low Risk und High Risk signifikante Unterschiede. Ähnliche Ergebnisse zeichneten sich auch für die zentrale Zone ab. Allerdings ergab sich hier in der Risikogruppe 2 kein signifikanter Unterschied zwischen den Low Risk- und High Risk-Tumoren.

Betrachtet man die Anwendung der DCE mit ihren Zusatzpunkten im klinischen Alltag nach dem Befundungsschema PI-RADS, so wurden die Zusatzpunkte nach V1 noch vergeben, was sich nach unserer Studie gerechtfertigt und sinnvoll erscheint. Nach der aktuellen PI-RADS V2 entfällt die Vergabe der Zusatzpunkte gänzlich, was vielleicht zu einer ungerechtfertigten Herabstufung der DCE geführt hat. In der aktuellen Literatur lassen sich keine Untersuchungen bezüglich der Vergabe der Zusatzpunkte oder des Wegfallens der Zusatzpunkte in PI-RADS V2 finden.

Es gibt trotz V2 der PI-RADS Klassifikation Stimmen, die sich für das Hinzufügen der DCE-Bildgebung zu DWI-Bildgebungs-Scores in der peripheren Zone aussprechen, da die DCE weithin zu bedeutsamen Verbesserungen der Wahrscheinlichkeit der Krebsdetektion beitrage (Greer *et al.*, 2017). In der zentralen Zone hat die DCE ihren Stellenwert zumindest bei unklaren Fällen behalten. Wie im Ergebnisteil beschrieben, kam es nur in zwei Fällen bei Vorliegen eines unklaren Befundes zur Auswertung der DCE gemäß dem Protokoll der PI-RADS V2. Hierbei erfolgte in einem Fall ein Upgrading des unklaren Befunds in der peripheren Zone zu einem Score 4-Befund, also

wahrscheinlich malignen Befundes. Die geringe Fallzahl von PI-RADS 3-Fällen spricht aber auch für die Qualität der Befundung, denn unklare Befunde mit einem Summenscore von 3 sollten aufgrund der fehlenden Aussagekraft grundsätzlich möglichst vermieden werden.

Eine wichtige Teilanalyse ging in der vorliegenden Arbeit der Frage nach, ob die qualitative und semiquantitative Charakterisierung der Signalcharakteristik des T1w Bildes nach standardisierter intravenöser Kontrastapplikation mit dem quantitativen mathematischen Zwei-Kompartimenten-Modell nach Tofts korreliert.

Bei der qualitativen Auswertung zeichnete sich dabei ein vergleichbares Ergebnis wie bei den quantitativen bzw. semiquantitativen Parametern ab. Zwar konnte zwischen tumorfreiem und Tumor befallenen Prostatagewebe differenziert werden, aber nicht nach dem Aggressivitätsgrad innerhalb der Tumorgruppen. Dies galt für beide Risikogruppen und sowohl für die periphere als auch die zentrale Drüse.

Bereits vor knapp zehn Jahren wurde berichtet, dass die quantitative dynamische MRT unter Nutzung der Parameter K^{trans} und k_{ep} genauer als die T2W-Bildgebung für die Tumorlokalisation von nicht tastbaren Tumoren größer als 0,2 cm, der Unterschied jedoch nur für die periphere Zone der Prostata signifikant nachweisbar sei (Cornud *et al.*, 2009). Franiel beschreibt, dass Low Risk-Prostatakarzinome durch ein statistisch signifikant größeres Blutvolumen und eine geringe Permeabilität als High Risk-Prostatakarzinome charakterisiert seien (Franiel *et al.*, 2009).

Dass quantitative DCE-MRI Parameter die diagnostische Genauigkeit des konventionellen MRT zur Unterscheidung zwischen gesundem Gewebe und Prostatakarzinom einschließlich des Grades des Prostatakarzinom verbessern (Wei *et al.*, 2018), können wir nicht bestätigen. Die hier berichteten Cut off Werte von K^{trans} und k_{ep} des Tofts-Modells als potenzielle Marker des Karzinoms sind zwar nicht direkt vergleichbar, weil Wei keine Differenzierung zwischen peripher und zentral gelegenen Tumoren vorgenommen hat und weil keine Subklassifikation des Risikoprofils der Karzinome vorgenommen wurde. Die Werte für K^{trans} passen zu den bei uns ermittelten Daten, die für k_{ep} liegen bei Wei tendenziell höher. Wir müssen davon ausgehen, dass aufgrund von unterschiedlicher Scanner und Untersuchungstechnologie Absolutwerte

vermutlich nicht erstellt werden können. Dies bestätigt Wei auch selbst, der eine ausführliche Literaturübersicht anfügt, aus der Streuungen von K^{trans} zwischen 0,09 und 0,64 für Normalgewebe und 0,25 bis 1,26 für Tumorgewebe hervorgehen. So lagen nach Vos (Vos *et al.*, 2013) die K^{trans} Mittelwerte in der peripheren Zone für Karzinome mit niedrigem Risiko bei 0,81, für das mittlere Risiko bei 0,86 und in der Hochrisikogruppe bei 1,25. Bei allen Arbeiten war K^{trans} bei Tumorgewebe signifikant höher als Normalgewebe. K^{trans} unterschied sich auch in unserer Studie signifikant zwischen gesundem Drüsengewebe und Tumorgewebe, aber eine Unterscheidung zwischen Low und High Risk Läsionen war nur in der zentralen Zone nach der Risikogruppeneinteilung 2 möglich. Tendenziell beobachteten wir höhere Werte für risikoreichere im Vergleich zu risikoärmeren Karzinomen. Zumindest in der hier vorliegenden Auswertung war diese Tendenz jedoch nicht trennscharf genug, um Risikogruppen sauber zu trennen. Auch andere vergleichbare Studien stimmen überein, dass sich höhere Werte für K^{trans} in maligneren Geweben, als im Normalgewebe zeigen (Sanz-Requena *et al.*, 2016; Turkbey *et al.*, 2009). Nicht teilen können wir aber die Zuversicht, dass man dadurch zuverlässig die Tumoraggressivität beurteilen und eine Risikostratifizierung vornehmen könne.

Bei k_{ep} zeichnete sich fast das gleiche Ergebnis ab, wie bei K^{trans} . Zwar konnte mit dem Parameter zwischen Normal- und Tumorgewebe signifikant unterschieden werden. Es reicht aber nicht aus, um zwischen Low Risk- und High Risk-Tumoren zu differenzieren. Eine Ausnahme stellte die Risikogruppeneinteilung 2 in der peripheren Zone dar, in der signifikante Unterschiede gegeben waren.

Für iAUC zeigte sich unabhängig von der Lokalisation eine signifikante Differenzierung zwischen Tumor und Normalgewebe, wie es auch in der Literatur beschrieben wurde (Sanz-Requena *et al.*, 2016). Auch hier wurde keine ausreichende Datenbasis für eine Risikostratifizierung zwischen verschiedenen Karzinomen im Vergleich zum Gleason-Score erzielt.

Von allen untersuchten Parametern des Tofts-Modells erwies sich v_e als der ungeeignetste. Anhand seiner Bestimmung war in keiner Zone eine Unterscheidung zwischen Normal- und Tumorgewebe möglich. Dies ist insofern nicht allzu sehr verwunderlich, da v_e den extravasalen, extrazellulären Raum darstellt, und somit ein unabhängiger, kinetischer Parameter ist.

Mit Hilfe der DCE-Bildgebung war also in der vorliegenden Studie eine Risikostratifizierung zwischen den Tumorgraden weder mit qualitativen beschreibenden als auch mathematisch berechneten Parametern nicht möglich. Keiner der DCE-Parameter ließ eine histologische Differenzierung zu. Somit ließen sich keine bildgebenden Gewebeeigenschaften ermitteln, die man für den Klinikalltag in dieser Frage nutzen könnte und man ist weiterhin auf die histopathologische Beurteilung angewiesen, auch wenn Ocak von einer Verbesserung der Spezifität der MRI bei 3 T für Prostatakarzinom berichtet, wenn pharmakokinetische Parameter wie K^{trans} und k_{ep} in die Untersuchung mit einfließen. v_e wird wie bei unserer Arbeit auch als nicht nützlich erwähnt (Ocak *et al.*, 2007).

Neben dem hier untersuchten Fragenkomplex im Rahmen der Primärdiagnostik ergeben sich für die DCE zahlreiche weitere interessante diagnostische Fragestellungen, die systematisch aufgearbeitet werden müssten:

Nach der Radiotherapie verändert sich das Prostatagewebe, sodass eine Beurteilung in der DWI und T2w Sequenz insbesondere von Rezidiven erschwert ist. In diesen Fällen stellt die DCE möglicherweise eine nutzvolle Sequenz dar. Läsionen des anterioren fibromuscularen Stromas, zeigen sich oft hypointense Signale in T2w und DWI und sind möglicherweise mit der DCE besser zu detektieren. Das Monitoring von neueren therapeutischen Ansätzen in der Prostata (u. a. Kryotherapie, vaskuläre Phototherapie) benötigt frühere Verlaufskontrollen, die mit den Änderungen in T2w und DWI nicht spezifisch genug darzustellen sind. Eines der wichtigsten Konzepte, die Onkologen dazu zu bewegen, auf quantitative DCE-Bildgebung zu setzen, ist ihr Potenzial, Tumorreaktionen vorherzusagen und zu überwachen. Eine Reihe von neuen Chemotherapeutika, wie etwa Bevacizumab und Cediranib, sind gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichtet. Diese Mittel sind nicht direkt gegen Krebszellen cytotoxisch und führen daher nicht zu einer sofortigen Schrumpfung von

Tumoren. Durch Verringerung der Gefäßpermeabilität beeinflussen sie jedoch K^{trans} und v_p und präsentieren damit eine potentiell quantifizierbare Methode zur Beurteilung der Wirksamkeit der Therapie. Aus ähnlichen Gründen versprechen DCE-Parameter eine Unterscheidung zwischen Progression und Pseudoprogression einerseits sowie Rezidivtumor und Radionekrose andererseits.

6. Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom ist die häufigste maligne Erkrankung des Mannes. Sie tritt jedoch oft erst in sehr hohem Lebensalter auf, sodass verhältnismäßig wenige Patienten tatsächlich an ihrem Tumorleiden versterben. Dieser Umstand erfordert einerseits eine optimale Diagnostik, andererseits eine kritische Hinterfragung jeder Therapieindikation. Die gegenwärtig einzige zuverlässige Methode zur Risikostratifizierung stellt die histopathologische Untersuchung einer durch Stanzbiopsie gewonnenen Gewebeprobe dar, die anhand des Gleason-Scores klassifiziert wird. In den letzten Jahren wird zunehmend auch die MRT zur Abklärung von malignitätsverdächtigen Prostatabefunden eingesetzt. Die PI-RADS-Klassifikation liegt bereits in der zweiten Version vor und stellt den Goldstandard der multiparametrischen Prostata-MRT dar. Durch Auswertung von T2w, DWI und in Einzelfällen auch DCE-Bildgebung wird die Wahrscheinlichkeit eines pathologischen Befundes durch eine Likert-Skala abgebildet. Problematisch ist hierbei, dass die PI-RADS-Klassifikation bei geringer Evidenz vorrangig auf Expertenmeinungen beruht. Eine Optimierung der Sequenzen und inkludierten Messparameter ist ebenso wie die Sinnhaftigkeit von Veränderungen gegenüber der Vorversion momentaner Gegenstand wissenschaftlicher Diskussion.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde im Speziellen die zuletzt abgewertete Methode der DCE systematisch an einem klinischen Patientenkollektiv anhand von Routinedatensätzen ausgewertet.

Hierbei zeigte sich, dass praktisch alle Parameter der DCE in der peripheren und auch der zentralen Zone der Prostata zur Unterscheidung von Normal- und Tumorgewebe geeignet sind. Es kann abgeleitet werden, dass das Prostatakarzinom ein angiogenetisch aktiver Tumor ist.

Überdies erlaubten einzelne erhobene Werte auch die eingeschränkte Differenzierung zwischen Prostatakarzinomen mit hohem Risiko und solchen niederen Risikos, womit sie einen Beitrag zur Risikostratifizierung von Patienten leisten können. Eine ausreichende Sicherheit zur Begründung einer zuwartenden Überwachung ist jedoch nach den vorliegenden Daten durch die DCE nicht gegeben. Dies gilt auch für die mathematisch-quantitativen Parameter des Tofts-Modells, durch das sich keine Vorteile gegenüber der Beschreibung des Kurvenverlaufs und den semiquantitativen Parametern ergeben.

7. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Anatomische Darstellung der Prostata und benachbarter Strukturen nach Bley *et al.*

Abb. 2: Graphische Darstellung der Zonen der Prostata nach Schünke *et al.*

Abb. 3: Zusammensetzung des dieser Arbeit zugrunde liegenden Patientenkollektivs

Abb. 4: Strukturiertes Befundungsschema zur Einteilung der Läsionsorte der Prostata

Abb. 5: Beispielhafte DCE-Bildanalyse bei einem Prostatakarzinom GS 7b (4+3) in Regio 8p mit Kurventyp 1

Abb. 6: Beispielhafte DCE-Bildanalyse bei einem Prostatakarzinom GS 8 (4+4) in Regio 2p mit Kurventyp 2

Abb. 7: Beispielhafte DCE-Bildanalyse bei einem Prostatakarzinom GS 9 (4+5) in Regio 10a mit Kurventyp 3

Abb. 8: Verteilung der ermittelten Kurventypen für die unterschiedlichen Gewebe- und Risikogruppen in der peripheren Zone nach Risk 1 und Risk 2

Abb. 9: Verteilung der Zusatzpunkte für die unterschiedlichen Gewebe- und Risikogruppen in der peripheren Zone nach Risk 1 und Risk 2

Abb. 10: Verteilung der DCE-Punkte für die unterschiedlichen Gewebe- und Risikogruppen in der peripheren Zone nach Risk 1 und Risk 2

Abb. 11: Peak-Werte in den unterschiedlichen Gewebe- und Risikogruppen in der peripheren Zone aufgeschlüsselt nach Risk 1 und Risk 2

Abb. 12: Time to Peak-Messwerte in den unterschiedlichen Gewebe- und Risikogruppen in der peripheren Zone aufgeschlüsselt nach Risk 1 und Risk 2

Abb. 13: Prozentualer Wash-out in den unterschiedlichen Gewebe- und Risikogruppen in der peripheren Zone aufgeschlüsselt nach Risk 1 und Risk 2

Abb. 14: K^{trans} -Werte in den unterschiedlichen Gewebe- und Risikogruppen in der peripheren Zone aufgeschlüsselt nach Risk 1 und Risk 2

Abb. 15: v_e -Werte in den unterschiedlichen Gewebe- und Risikogruppen in der peripheren Zone aufgeschlüsselt nach Risk 1 und Risk 2

Abb. 16: k_{ep} -Werte in den unterschiedlichen Gewebe- und Risikogruppen in der peripheren Zone aufgeschlüsselt nach Risk 1 und Risk 2

Abb. 17: iAUC-Werte in den unterschiedlichen Gewebe- und Risikogruppen in der peripheren Zone aufgeschlüsselt nach Risk 1 und Risk 2

Abb. 18: Verteilung der ermittelten Kurventypen für die unterschiedlichen Gewebe- und Risikogruppen in der zentralen Zone nach Risk 1 und Risk 2

Abb. 19: Verteilung der Zusatzpunkte für die unterschiedlichen Gewebe- und Risikogruppen in der zentralen Zone nach Risk 1 und Risk 2

Abb. 20: Verteilung der DCE-Punkte für die unterschiedlichen Gewebe- und Risikogruppen in der zentralen Zone nach Risk 1 und Risk 2

Abb. 21: Peak-Werte in den unterschiedlichen Gewebe- und Risikogruppen in der zentralen Zone aufgeschlüsselt nach Risk 1 und Risk 2

Abb. 22: Time to Peak-Messwerte in den unterschiedlichen Gewebe- und Risikogruppen in der zentralen Zone aufgeschlüsselt nach Risk 1 und Risk 2

Abb. 23: Prozentualer Wash-out in den unterschiedlichen Gewebe- und Risikogruppen in der zentralen Zone aufgeschlüsselt nach Risk 1 und Risk 2

Abb. 24: K^{trans} -Werte in den unterschiedlichen Gewebe- und Risikogruppen in der zentralen Zone aufgeschlüsselt nach Risk 1 und Risk 2

Abb. 25: v_e -Werte in den unterschiedlichen Gewebe- und Risikogruppen in der zentralen Zone aufgeschlüsselt nach Risk 1 und Risk 2

Abb. 26: k_{ep} -Werte in den unterschiedlichen Gewebe- und Risikogruppen in der zentralen Zone aufgeschlüsselt nach Risk 1 und Risk 2

Abb. 27: iAUC-Werte in den unterschiedlichen Gewebe- und Risikogruppen in der zentralen Zone aufgeschlüsselt nach Risk 1 und Risk 2

Abb. 28: Visuelle Verdeutlichung des Tofts-Modells nach Elster

8. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: MRT-Messprotokoll

Tab. 2: Anzahl n der mit DCE-Protokoll untersuchten Tumoren aufgeschlüsselt nach Gleason Score in der peripheren Zone

Tab. 3: Übersicht über die gemessenen DCE-Parameter in der peripheren Zone

Tab. 4: Stichprobengröße n für Messungen des Tofts-Modells in der peripheren Zone aufgeschlüsselt nach Gleason-Score

Tab. 5: Übersicht über die gemessenen Tofts-Modell-Parameter in der peripheren Zone

Tab. 6: Anzahl n der mit DCE-Protokoll untersuchten Tumoren aufgeschlüsselt nach Gleason Score in der zentralen Zone

Tab. 7: Übersicht über die gemessenen DCE-Parameter in der zentralen Zone

Tab. 8: Stichprobengrößen für Messungen des Tofts-Modells in der zentralen Zone aufgeschlüsselt nach Gleason-Score

Tab. 9: Übersicht über die gemessenen Tofts-Modell-Parameter in der zentralen Zone

Tab. 10: ISUP und Gleason-Score

9. Literaturverzeichnis

Asbach P, Haas M, Hamm B. MR imaging of the prostate. *Radiologe*. 2015; 55: 1088-1096

Attenberger U, Ritter M, Wenz F. MR- und PET-Bildgebung der Prostata: Diagnostik und Therapieplanung. Berlin-Heidelberg: Springer, 2017

Barentsz JO, Berger-Hartog O, Witjes JA, Hulsbergen-van der Kaa C, Oosterhof GO, VanderLaak JA, Kondacki H, Ruijs SH. Evaluation of chemotherapy in advanced urinary bladder cancer with fast dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 1998; 207: 791-797

Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, Rouviere O, Logager V, Fütterer JJ. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012; 22: 746-757

Barentsz JO, Weinreb JC, Verma S, Thoeny HC, Tempany CM, Shtern F, Padhani AR, Margolis D, Macura KJ, Haider M A, Cornud F, Choyke PL. Synopsis of the PI-RADS v2 Guidelines for Multiparametric Prostate Magnetic Resonance Imaging and Recommendations for Use. *Eur Urol* 2016; 69: 41-49

Barrett T, Kobayashi H, Brechbiel M, Choyke PL. Macromolecular MRI contrast agents for imaging tumor angiogenesis. *Eur J Radiol* 2006; 60: 353-366

Bley CH, Centgraf M, Cieslik A, Hack J, Hohloch L. I care Anatomie, Physiologie. Stuttgart - New York: Thieme, 2015

Bongartz G, Weishaupt D, Mayr M. Neue Kontrastmittelproblematik bei Niereninsuffizienz: Gadolinium-induzierte Nephrogene Systemische Fibrose (NSF). Schweiz Med Forum 2008; 8: 116–123

Breitenseher M, Dominkus M, Amann G. Bildgebende Diagnostik und Therapie der Weichteiltumoren. Stuttgart-New York: Thieme, 2008

Brix G, Semmler W, Port R, et al. Pharmacokinetic parameters in CNS Gd-DTPA enhanced MR imaging. J Comput Assist Tomogr 1991; 15: 621-628

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Gadoliniumhaltige Kontrastmittel: Gadoliniumablagerungen im Gehirn und anderen Geweben. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, 2017

Chen N, Zhou Q. The evolving Gleason grading system. Chin J Cancer Res 2016; 28: 58-64

Choyke PL, Dwyer AJ, Knopp MV. Functional tumor imaging with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. J Magn Reson Imaging 2003; 17: 509-520

Cornud F, Beuvon F, Thévenin F, Chauveinc L, Vieillefond A, Descazeaux A, Flam T. Quantitative dynamic MRI and localisation of non-palpable prostate cancer. Prog Urol 2009; 19: 401-413

DeVries AF, Griebel J, Kremser C, Judmaier W, Gneiting T, Kreczy A, Öfner D, Pfeiffer KP, Brix G, Lukas P. Tumor microcirculation evaluated by dynamic magnetic resonance imaging predicts therapy outcome for primary rectal carcinoma. Cancer Res 2001; 61: 2513-2516

Durmus T, Baur A, Hamm B. Multiparametric magnetic resonance imaging in the detection of prostate cancer. *Aktuelle Urol* 2014; 45: 119-126

Drew PJ, Kerin MJ, Mahapatra T, Malone C, Monson JR, Turnbull LW, Fox JN. Evaluation of response to neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced breast cancer with dynamic contrast-enhanced MRI of the breast. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27: 617-620

Egevad L, Granfors T, Karlberg L, Bergh A, Stattin P. Prognostic value of the Gleason score in prostate cancer. *BJU International* 2002; 89: 538-542

Egevad L, Delahunt B, Srigley JR, Samaratunga H. International Society of Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer - An ISUP consensus on contemporary grading. *APMIS* 2016; 124: 433-435

Engelbrecht MR, Huisman H J, Laheij RJ, Jager GJ, van Leenders GJ, Hulsbergen-Van De Kaa C A, de la Rosette JJ, Blickman J G, Barentsz JO. Discrimination of Prostate Cancer from Normal Peripheral Zone and Central Gland Tissue by Using Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging. *Radiology* 2003; 229: 248-54

Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. Grading Committee. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol* 2016; 40: 244-252

Elster AD. Questions and answers in Magnetic Resonance Imaging. St. Louis, 2018

Europäische Arzneimittel-Agentur. EMA's final opinion confirms restrictions on use of linear gadolinium agents in body scans. London, 2017

Franiel T. Multiparametrische Magnetresonanztomografie der Prostata – Technik und klinische Anwendungen. Fortschr Röntgenstr 2011; 183: 607–617

Franiel T, Lüdemann L, Taupitz M, Rost J, Asbach P, Beyersdorff D. Pharmacokinetic MRI of the prostate: parameters for Differentiating Low-Grade and High-Grade Prostate Cancer. Fortschr Röntgenstr 2009; 181: 536–542

Gaddikeri S, Gaddikeri R S, Tailor T, Anzai Y. Dynamic Contrast-Enhanced MR Imaging in Head and Neck Cancer: Techniques and Clinical Applications. Am J Neuroradiol 2016; 37: 588-595

Greer MD, Shih J H, Lay N, Barrett T, Kayat Bittencourt L, Borofsky S, Kabakus IM, Law Y M, Marko J, Shebel H, Mertan F V, Merino M J, Wood BJ, Pinto PA1, Summers RM, Choyke PL, Turkbey B. Validation of the Dominant Sequence Paradigm and Role of Dynamic Contrast-enhanced Imaging in PI-RADS Version 2. Radiology 2017; 285: 859-869 in PI-RADS V2

Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. J Urol 1974; 111: 58-64

Hallscheidt P, Haferkamp A. Urogenitale Bildgebung. Berlin-Heidelberg: Springer, 2011, 190-191

Hansford BG, Karademir I, Peng Y, Jiang Y, Karczmar G, Thomas S, Yousuf A, Antic T, Eggener S, Oto A. Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging Features of the Normal Central Zone of the Prostate. *Acad Radiol* 2014; 21: 569-577

Hansford BG, Peng Y, Jiang Y, Vannier MW, Antic T, Thomas S, McCann S, Oto A. Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging Curve-type Analysis: Is It Helpful in the Differentiation of Prostate Cancer from Healthy Peripheral Zone? *Radiology* 2015; 275: 448-457

Helpap B, Egevad L. Die Wertigkeit des 2005 modifizierten Gleason-Gradings in der urologischen Diagnostik von Prostatakarzinomen. *Urologe* 2007; 46: 59-62

Helpap B, Rübber H. Prostatakarzinom — Pathologie, Praxis und Klinik: Pathologie, Praxis, Berlin-Heidelberg: Springer, 1998

Hoskin PJ, Saunders MI, Goodchild K, Powell ME, Taylor NJ, Baddeley H. Dynamic contrast enhanced magnetic resonance scanning as a predictor of response to accelerated radiotherapy for advanced head and neck cancer. *Br J Radiol* 1999; 72: 1093-1098

Ingrisch M, Sourbron S. Tracer-kinetic modeling of dynamic contrast-enhanced MRI and CT: a primer. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2013; 40: 281-300

Jahng G-H, Li K-L, Østergaard I, Calamante F. Perfusion magnetic resonance imaging: a comprehensive update on principles and techniques. *Korean J Radiol* 2014; 15: 554-577

Kaatsch P, Spix C, Hentschel S, Katalinic A, Luttmann S, Stegmaier C, Caspritz S, Cernaj J, Ernst A, Folkerts J, Hansmann J, Kranzhofer K, Krieghoff-Henning E, Kunz B, Penzkofer A, Tremel K, Wittenberg K, Baras N, Barnes B, Bertz J, Buttman-Schweiger N, Dahm S, Franke M, Haberland J, Kraywinkel K, Wienecke A, Wolf U. Krebs in Deutschland 2009 / 2010. 9. Ausgabe. Berlin: Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2013

Kanda T, Ishii K, Kawaguchi H, Kitajima K, Takenaka D. High Signal Intensity in the Dentate Nucleus and Globus Pallidus on Unenhanced T1-weighted MR Images: Relationship with Increasing Cumulative Dose of a Gadolinium based Contrast Material. Radiology 2014; 270: 834-841

Kuhl C. The Current Status of BreastMR Imaging Part I. Choice of Technique, Image Interpretation, Diagnostic Accuracy, and Transfer to Clinical Practice. Radiology 2007; 244: 356-378

Kuhl C. Current Status of Breast MR Imaging Part 2. Clinical Applications. Radiology 2007; Radiology 2007; 244: 672-691

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.0. 2018; AWMF Registernummer: 043 / 022OL

Lellig K, Beyer B, M Graefen M, Zaak D, Stief C. Aktive Überwachung beim Niedrigrisikoprostatakarzinom. Urologe 2014 53:1031-1039

Lissbrandt IF, Stattin P, Damber JE, Bergh A. Vascular density is a predictor of cancer-specific survival in prostatic carcinoma. *Prostate* 1997; 33: 38-45

Loeb S , Bjurlin M , Nicholson J, Tammela T, Penson D, Carter B, Carroll P, Etzioni R. Overdiagnosis and Overtreatment of Prostate Cancer. *Eur Urol* 2014; 65: 1046-1055

Loeb S, Kettermann A, Ferrucci L, Landis P, Metter EJ, Carter HB. PSA doubling time versus PSA velocity to predict high-risk prostate cancer: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Eur Urol* 2008; 54: 1073-1080

Low RN, Fuller DB, Muradyan N. Dynamic gadolinium-enhanced perfusion MRI of prostate cancer: assessment of response to hypofractionated robotic stereotactic body radiation therapy. *AJR* 2011; 197: 907-915

Mazaheri Y, Akin O, Hricak H. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of prostate cancer: A review of current methods and applications. *World J Radiol* 2017; 9: 416-425

McGinley KF, Sun X, Howard LE, Aronson WJ, Terris MK, Kane CJ, Amling CL, Cooperberg MR, Freedland SJ. Characterization of a "low-risk" cohort of grade group 2 prostate cancer patients: Results from the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital database. *Int J Urol*. 2017; 24:611-617

Novelline R. *Squire's Radiologie: Grundlagen der klinischen Diagnostik für Studium und Praxis*. Stuttgart - New York: Schattauer, 2001; 415-417

Ocak I, Bernardo M, Metzger G, Barrett T, Pinto P, Albert PS, Choyke PL. Dynamic contrast-enhanced MRI of prostate cancer at 3 T: a study of pharmacokinetic parameters. *AJR* 2007; 189: 849

O'Connor JPB, Carano RA, Clamp AR, Ross J, Ho CC, Jackson A, Parker GJ, Rose CJ, Peale FV, Friesenhahn M, Mitchell CL, Watson Y, Roberts C, Hope L, Cheung S, Reslan HB, Go MA, Pacheco GJ, Wu X, Cao TC, Ross S, Buonaccorsi G A, Davies K, Hasan J, Thornton P, del Puerto O, Ferrara N, van Bruggen N, Jayson GC. Quantifying antivascular effects of monoclonal antibodies to vascular endothelial growth factor: insights from imaging. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 6674–6682

O'Connor JPB, Jackson A, Parker GJM , Jayson GC. DCE-MRI biomarkers in the clinical evaluation of antiangiogenic and vascular disrupting agents. *Br J Cancer* 2007; 96: 189–95

Padhani AR, Gapinski CJ, Macvicar D A, Parker GJ, Suckling J, Revell PB, Leach MO, Dearnaley DP, Husband JE. Dynamic contrast enhanced MRI of prostate cancer: correlation with morphology and tumour stage, histological grade and PSA. *Clin Radiol*. 2000; 55: 99-109

Padhani AR, Harvey C J, Cosgrove DO. Angiogenesis imaging in the management of prostate cancer. *Nat Clin Praxis Urol* 2005; 2: 596-607

Pallares J, Rojo F, Iriarte J, Morote J, Armadans LI, de Torres I. Study of microvessel density and the expression of the angiogenic factors VEGF, bFGF and the receptors Flt-1 and FLK-1 in benign, premalignant and malignant prostate tissues. *Histol Histopathol* 2006; 21: 857-865

Paul R, Breul J, Hartung R. Sensitivität, Spezifität und positiver Vorhersagewert von PSA, PSA-Density, digital-rektaler Untersuchung und transrektalem Ultraschall zur Früherkennung des Prostatakarzinoms. *Aktuel Urol* 1995; 26: 164-169

Petrillo M, Fusco R, Catalano O, Sansone M, Avallone A, Delrio P, Pecori B, Tatangelo F, Petrillo A. MRI for Assessing Response to Neoadjuvant Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer Using DCE-MR and DW-MR Data Sets: A Preliminary Report. *Biomed Res Int* 2015; 514740: 1-8

Pineda FD, Easley TO, Karczmar GS. Dynamic field-of-view imaging to increase temporal resolution in the early phase of contrast media uptake in breast DCE-MRI: A feasibility study. *Med Phys* 2018; 45: 1050-1058

Puech P, Sufana-Iancu A, Renard B, Lemaitre L. Prostate MRI: Can we do without DCE sequences in 2013? *Diagn Interv Imaging*. 2013; 94: 1299-1311.

Radbruch A, Weberling L D, Kieslich PJ, Eidel O, Burth S, Kickingereeder P, Heiland S, Wick W, Schlemmer HP Bendszus M. Gadolinium retention in the dentate nucleus and globus pallidus is dependent on the class of contrast agent. *Radiology* 2015; 275: 783-791

Reissigl A, Hruby W, Pfarl G, Urban M, Susani M. Arbeitsgruppe 3: Diagnostische Maßnahmen *J Urol Urogynäkol* 2010; 17: 21-37

Rosenkrantz AB, Sabach A, Babb JS, Matza BW, Taneja SS, Deng FM. Prostate cancer: comparison of dynamic contrast-enhanced MRI techniques for localization of peripheral zone tumor. *AJR* 2013; 201: 471-478

Röthke M, Blondin D, Schlemmer HP, Franiel T. PI-RADS-Klassifikation: Strukturiertes Befundungsschema für die MRT der Prostata. *RöFo* 2013; 185: 253-261

Salomao DR, Graham SD, Bostwick DG. Microvascular invasion in prostate cancer correlates with pathologic stage. *Arch Pathol Lab Med* 1995;119: 1050-1054

Sanz-Requena R, Martí-Bonmatí L, Pérez-Martínez R, García-Martí G. Dynamic contrast-enhanced case-control analysis in 3T MRI of prostate cancer can help to characterize tumor aggressiveness. *Eur J Radiol* 2016; 85: 2119-2126

Scialpi M, Rondoni V, Aisa MC, Martorana E, D'Andrea A, Malaspina C M, Agostino Orlandi, Galassi G, Orlandi E, Scialpi P, Dragone M, Palladino D, Simeone A, Amenta M, Bianchi G. Is contrast enhancement needed for diagnostic prostate MRI? *Transl Androl Urol* 2017; 6: 499–509

Schlemmer HP, Merkle J, Grobholz R, Jaeger T, Michel MS, Werner A, Rabe J, van Kaick G. Can pre-operative contrast-enhanced dynamic MR imaging for prostate cancer predict microvessel density in prostatectomy specimens? *Eur Radiol* 2004; 14: 309-317

Schlomm T, Sauter G. Beurteilung des Prostatakarzinoms: Gleason-Score - Status 2016. *Dtsch Arztebl Pers Uro* 2016; 1: 14-17

Schünke M, Schumacher U, Voll M, Wesker K, Schulte E. Prometheus Lernatlas – Innere Organe. 2., überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart – New York: Thieme, 2009

Spek A, Szabados B, Roosen A , Stief C. PSA zur Früherkennung des Prostatakarzinoms. *Dtsch Med Wochenschr* 2015; 140: 1435-1437

Thomsen HS, Marckmann P, Logager VB. Nephrogenic systemic fibrosis (NSF): a late adverse reaction to some of the gadolinium based contrast agents. *Cancer Imaging*. 2007; 24: 130-137

Thukral A, Thomasson DM, Chow CK, et al. Inflammatory breast cancer: dynamic contrast-enhanced MR in patients receiving bevacizumab— initial experience. *Radiology* 2007; 244: 727-735

Tofts PS. Tracer-kinetic modeling of dynamic contrast-enhanced MRI and CT: a primer. *J Magn Reson Imaging* 1997; 7: 91-101

Tofts PS, Kermode AG. Measurement of the blood-brain barrier permeability and leakage space using dynamic MR imaging. 1. Fundamental concepts. *Magn Reson Med* 1991; 17:357-367

Turkbey B, Kobayashi H, Ogawa M, Bernardo M, Choyke P L. Imaging of Tumor Angiogenesis: Functional or Targeted?. *AJR* 2009; 193: 304-313

van der Poel HG, van den Bergh RC. Difference of opinion - Active surveillance in intermediate risk prostate cancer: is it safe? Opinion: Yes. *Int Braz J Urol*. 2016; 42: 413-417

van Niekerk CG, van der Laak JA, Hambrock T, Huisman HJ, Witjes JA, Barentsz JO, Hulsbergen-van de Kaa CA. Correlation between dynamic contrast-enhanced MRI and quantitative histopathologic microvascular parameters in organ-confined prostate cancer. *Eur Radiol* 2014; 24: 2597-2605

Verma S, Turkbey B, Muradyan N, Rajesh A, Cornud F, Masoom A, Haider M, P L Choyke P, Harisinghani M. Overview of Dynamic ContrastEnhanced MRI in Prostate Cancer Diagnosis and Management. AJR 2012; 198: 1277-1288

Vos EK, Litjens GJ, Kobus T, Hambrock T, Hulsbergen-van de Kaa CA, Barentsz JO, Huisman HJ, Scheenen T W. Assessment of prostate cancer aggressiveness using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging at 3 T. Eur Urol 2013; 64: 448-455

Wei C, Jin B, Szewczyk-Bieda M, Gandy S, Lang S, Zhang Y, Huang Z, Nabi G. Quantitative parameters in dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the detection and characterization of prostate cancer. Oncotarget 2018; 23; 9: 15997-16007

Weidner N, Carroll PR, Flax J, Blumenfeld W, Folkman J. Tumorangiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate carcinoma. Am J Pathol 1993; 143: 401-409

Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Marcura KJ, Margolis D, Schnall MD, Shtern F, Tempany CM, Thoeny HC, Verma S. PI-RADS Prostate Imaging-Reporting and Data System: 2015, Version 2. Eur Urolog 2016; 69: 16-40

Wollenweber T. Diagnostik des Prostatakarzinoms Stellenwert der multiparametrischen Prostata-MRT. URO-NEWS 2014; 18: 62-67

Zylka-Menhorn V. Im MRT höhere Trefferquote für Frühformen des Mammakarzinoms. Dtsch Arztebl 2007; 104: 34-35

10. Danksagung

Zunächst gilt mein Dank meinem Doktorvater Professor Dr. Günter Layer. Ihm habe ich nicht nur die Ermöglichung meiner Dissertationsschrift zu verdanken, sondern auch die Auswahl meines Facharztes, da er mich dazu ermutigt hat, eine Famulatur in der Strahlentherapie zu machen, und ich nur dadurch diese für mich entdecken konnte. Durch meinen Doktorvater habe ich im Besonderen eines gelernt, nämlich dass schon Einstein gewusst hatte: „In mitten von Schwierigkeiten liegen günstige Gelegenheiten.“ Ich wünsche ihm von ganzem Herzen alles erdenklich Gute für die Zukunft und einen besonderen, unvergesslichen Röntgen-Kongress 2020 in Leipzig unter seiner Präsidentschaft.

Besonderer Dank geht an Patricia Schulz, mit der ich sowohl kalte Winter- als auch heiße Sommernächte durchgearbeitet habe. Sie hatte stets ein offenes, geduldiges Ohr. Diese gemeinsame Zeit der Auswertung werde ich mit einem lächelnden Auge in Erinnerung behalten.

Bedanken möchte ich mich auch bei dem Pathologischen Institut des Klinikums Ludwighafen unter der damaligen Leitung von Prof. Dr. Bohrer, der den Grundstein dieser Arbeit mit der Vergabe der Gleason-Scores gelegt hat.

Mein Dank gilt auch der Urologischen Klinik Ludwighafen unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Müller für die wertvollen Hilfestellungen.

Bedanken möchte ich mich auch bei der Firma Siemens Healthcare in Erlangen für das Aufspielen der Auswertesoftware Tissue 4D, Syngo Via.

In tiefster Verbundenheit gilt mein außerordentlicher und kaum in Worte zu fassender Dank meinem Freund Julian, der immer an mich geglaubt sowie mich in jeglicher Hinsicht uneingeschränkt, hilfreich und liebevoll unterstützt hat. Ohne ihn wäre ich nie so weit gekommen. Denn Liebe ist... auch im schlimmsten Chaos nicht den Humor zu verlieren.

Das akribische Korrekturlesen verdanke ich in erster Linie meinem großen Bruder Felix und auch an dieser Stelle möchte ich ein modifiziertes Zitat von Einstein einstreuen: „Um eine Einkommenssteuererklärung abgeben zu können, muss man Philosoph sein.“

Für einen „Mediziner“ ist es zu schwierig.“ Ich danke dir von Herzen für deine Hilfsbereitschaft!

Für die Durchsicht und Korrektur meiner Arbeit auch großen Dank an Yannik, der stets ein Ohr hatte und Yonah, meinen persönlichen Computerhelden!

Lieben Dank auch an Daniela, für deine aufmunternden und motivierenden Worte.

„Das Schönste an einer Freundschaft ist nicht die ausgestreckte Hand, das freundliche Lächeln oder der menschliche Kontakt, sondern das erhebende Gefühl, jemanden zu haben, der an einen glaubt und einem sein Vertrauen schenkt.“ Danke euch!

Dankbar bin ich meiner Oma Bärbel, die mir jedes Mal ein Gefühl von unfassbarem Stolz vermittelt hatte.

Meinen Zweit-Großeltern Marita und Robert habe ich die Versüßungen der Arbeitszeit, unter anderem mit der besten selbstgemachten Linzer Torte der Welt, zu verdanken.

In liebevoller und dankbarer Erinnerung an meinen verstorbenen Opa Peter und meine Oma „Madame“. Ihr habt immer an mich geglaubt.

Mama und Papa: Danke für all die Jahre eures Lebens, die ihr in mich investiert habt, für die Liebe und Geduld, mit der ihr mich erzogen habt, und die ungebrochene, liebevolle Unterstützung, die ihr mir zuteilwerden lasst. Ohne euch wäre ich nicht der Mensch, der ich heute bin, mit dem, was ich bis jetzt erreicht habe.

Dank gilt allen, die mich in jeglicher Hinsicht unterstützt und zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

„Es sind nicht die Glücklichen, die dankbar sind, sondern die Dankbaren, die glücklich sind.“

In diesem Sinne, danke euch allen!