

Aus dem Institut für Radiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

*Die Rolle von „Hotspots“ in der Korrelation
von Histologie und Parameterkarten
der pharmakokinetischen MRT des Prostatakarzinoms*

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Eva Maria Lutterbeck

aus Darmstadt

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. D. Beyersdorff
 2. Priv.-Doz. Dr. med. F. König
 3. Prof. Dr. med. U. Müller-Lisse

Datum der Promotion: 09.09.2011

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Anatomie der Prostata.....	1
1.1.1. Form und Lage.....	1
1.1.2. Feinbau und Funktion.....	2
1.1.3. Gefäße und Nerven.....	3
1.2. Das Prostatakarzinom.....	3
1.2.1. Epidemiologie	3
1.2.2. Ätiologie.....	4
1.2.3. Histologie.....	5
1.2.3.1. Serologie.....	5
1.2.3.2. Neoangiogenese.....	6
1.2.4. Metastasierung.....	8
1.2.5. Klassifikation und Ausbreitungsdiagnostik.....	8
1.2.5.1. Grading: Gleason-Score.....	8
1.2.5.2. TNM-Stadium.....	9
1.2.6. Prognose und Prognosefaktoren:.....	11
1.2.7. Früherkennung, Diagnostik und Lokalisation.....	12
1.2.7.1. Digitale rektale Untersuchung.....	13
1.2.7.2. PSA Problematik.....	14
1.2.7.3. Transrektaler Ultraschall (TRUS).....	15
1.2.7.4. Prostatabiopsien	16
1.2.7.5. Staging.....	16
1.2.8. Therapieoptionen.....	18
1.3. Bildgebung.....	20
1.3.1. Ultraschall.....	20
1.3.2. Computertomographie (CT).....	20
1.3.3. Magnetresonanztomographie (MRT)	20
1.3.3.1. Die funktionelle MRT.....	24
1.3.3.2. Die dynamische MRT (DCE-MRT).....	25
2. Ziel der Arbeit	28

3. Material und Methoden	30
3.1. Patientenkollektiv.....	30
3.2. Methoden.....	31
3.2.1. MRT Untersuchung.....	31
3.2.2. Histologie.....	33
3.2.3. Postprocessing MRT	36
3.2.3.1. Homogenisierung der Signalintensitäten.....	36
3.2.3.2. Bewegungskorrektur.....	37
3.2.3.3. Erstellung der pharmakokinetischen Parameterkarten.....	37
3.3. Auswertung.....	39
3.3.1. MRT.....	39
3.3.2. Histologie.....	43
3.3.3. Korrelation der Hotspotlage innerhalb der jeweiligen ROIs.....	43
3.3.4. Statistische Auswertung.....	44
4. Ergebnisse	45
4.1. Ergebnisse der MRT Auswertung: Perfusion und Blutvolumen	45
4.2. Ergebnisse der histologischen Auswertung: MVD und MVA.....	48
4.3. Differenzierung von Prostatakarzinom und normalen Prostatagewebe.....	49
4.3.1. Differenzierung des Prostatagewebes anhand der MRT- Parameter.....	49
4.3.2. Differenzierung des Prostatagewebes anhand der histologischen Parameter.....	49
4.3.3. Analyse der Parameter mittels der ROC-Kurve.....	50
4.4. Korrelation der pharmakokinetischen Parameter mit den histologischen Parametern.....	51
4.5. Korrelation der Lage der Hotspots in der MRT und in der Histologie.....	53
5. Diskussion	54
6. Zusammenfassung	73
7. Literaturverzeichnis	75
8. Danksagung	84
9. Lebenslauf	85
10. Publikationsliste	86
11. Selbstständigkeitserklärung	87

1. Einleitung

1.1. Anatomie der Prostata

1.1.1. Form und Lage

Die Prostata liegt im Spatium retroperitoneale zwischen dem Harnblasenboden und dem Diaphragma urogenitale und wird zu beiden Seiten durch die Levatorschenkel flankiert. Fasern der Beckenfaszie (Fascia pelvis) ziehen als Ligamentum puboprostaticum von der Symphyse zum Harnblasenhals und fixieren die Prostata (1). Die Prostata wiegt normalerweise zwischen dem 20-40. Lebensjahr circa 20g, im Senium sind es bis 40g. Die tubuloalveoläre exokrine Drüse ist circa 3cm lang, 4cm breit und 2cm dick (2).

Klinisch sinnvoll ist die Gliederung der Prostata nach Mc Neal, nach der sich drei Zonen der Prostata schalenartig um die Urethra legen (siehe Abbildung 1+2 (Abb.)). Die periurethrale Zone umgibt die Urethra vom Harnblasenhals bis auf Höhe der Einmündung des Ductus ejaculatorius. Dieser verläuft innerhalb der zentralen Zone, die sich wiederum um die periurethrale Zone legt. Den größten Anteil (circa 75%) macht die periphere Zone aus, die sich kaudal anschließt (3). Ventral der Urethra und der zentralen Zone liegt das anteriore fibromuskuläre Stroma, das in die periurethrale Zone hineinragt. Die Prostata weist einen Lobus dexter und einen Lobus sinister auf, klinische Befunde können so lokalisiert werden (3). In der klinischen Praxis wird das fibromuskuläre Stroma, das die Prostata umgibt, als Prostatakapsel bezeichnet.

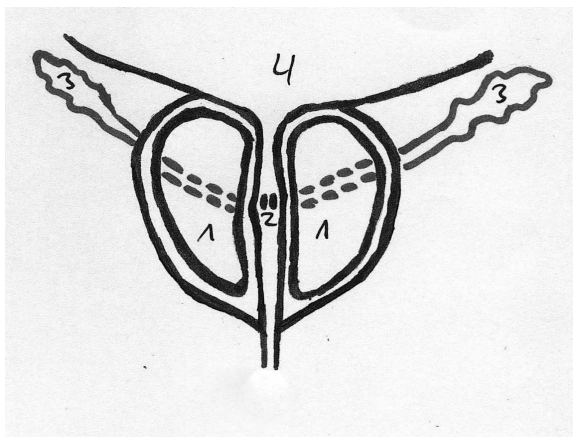


Abbildung 1: 1=Prostata-drüse, Lobus dexter und sinister; 2=Colliculus seminalis; 3= Samenbläschen; 4=Harnblase

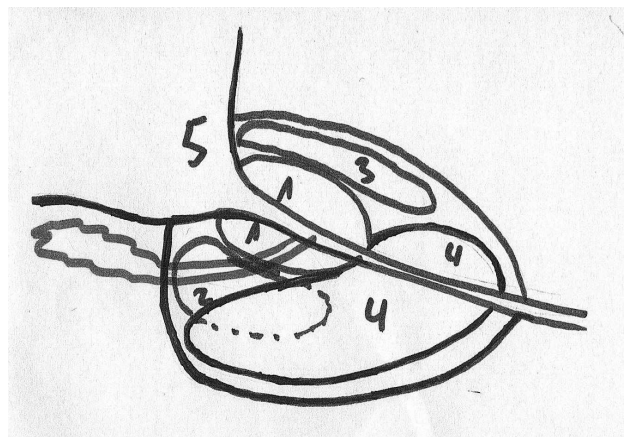


Abbildung 2: 1= periurethrale Zone; 2=zentrale Zone; 3=fibroanteriore Zone; 4= periphere Zone, 5=Harnblase

1. Einleitung

Man unterscheidet die mit der Harnblase verwachsene Basis prostatae und die nach kaudal gerichtete Apex prostatae. Die Basis weist den größten Durchmesser auf (4). Die Prostata weist drei Flächen auf, die Facies anterior weist Richtung Symphysis pubis, die Facies posterior weist zum Rektum und die Facies inferolateralis weist nach seitlich unten und berührt den Plexus hypogastricus inferior, ein vegetatives Beckennervengeflecht (2). Die Prostata kann vom Rektum aus unterhalb der Kohlrausch'schen Falte ertastet werden. Die Prostatadrüse wird von der Urethra (pars prostaticus) durchzogen. Die zwei Ducti ejaculatorii treten von dorsokranial in die Prostata ein und münden auf dem Colliculus seminalis in die Urethra (1).

Kranial der Prostata liegen dorsolateral die paarigen circa 5cm langen Samenbläschen zwischen Harnblasengrund und Rektum (3). Ihr Ductus excretorius mündet auf dem Colliculus seminalis (4). Die Samenblasen bilden ein alkalisches fruktosereiches Sekret, das 30-40% des Ejakulats ausmacht (3).

1.1.2. Feinbau und Funktion

Die Prostata ist ein exokrines Organ aus 30-50 tubuloalveolären Einzeldrüsen, die mit ihren Ausführungsgängen, Ductuli prostatici, um den Samenhügel herum in die Urethra münden (3). Die Einzeldrüsen sind von fibromuskulären Stroma umgeben, das circa 70% der Prostatamasse ausmacht. In der periurethralen Zone finden sich die Glandulae urethrales. Die zentrale Zone entspricht der Submukosaschicht und die periphere Zone bildet den eigentlichen Drüsenkörper der Prostata (1).

Die Drüsen weisen zwei- bis mehrreihiges Epithel auf, das aktive Epithel ist höher als das inaktive Epithel. Das Sekret der Prostata ist dünnflüssig und hat einen pH-Wert von 6,4 (schwach sauer). Es enthält viele Enzyme und macht 15-30 % der Samenflüssigkeit aus (3). Die sekretorische Aktivität wird von Dihydrotestosteron stimuliert.

1. Einleitung

1.1.3. Gefäße und Nerven

Die Prostata wird von dorsal und lateral über Äste der Arteria (A.) rectalis media und der A. vesicalis inferior versorgt. Von ventral erreicht das Blut die Prostata über Äste der A. pudenda interna (4).

Der venöse Abfluss erfolgt in den Plexus venosus prostaticus, der im fibromuskulären Stroma der Prostata liegt und die Prostata hufeisenförmig umgibt. Er hat eine Verbindung mit dem Plexus prostato-vesicalis und fließt über die Vena (V.) vesicalis in die V. iliaca interna ab (3).

Der lymphatische Abfluss erfolgt über die Nodi lymphatici (Nll.) iliaci interni, die längs der Vasa iliaca internae verlaufen (3).

Die parasympathischen und sympathischen Nervenfasern liegen im Plexus prostaticus, einem Ausläufer des Plexus hypogastricus inferior. Die parasympathischen Fasern stammen aus den Segmenten S2-S4 und stimulieren die Drüsentätigkeit (1).

1.2. Das Prostatakarzinom

1.2.1. Epidemiologie

Das Prostatakarzinom zählt zusammen mit dem Bronchialkarzinom und den Kolorektalen Karzinomen zu den häufigsten Malignomen des Mannes (5). Mit Einführung der Früherkennung bei asymptomatischen Männern mittels Serumbestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) seit den 1980er-Jahren stieg die Inzidenz an und liegt zur Zeit bei 25%. Das Lebensalter der Patienten stellt hierbei den größten Risikofaktor dar, die Inzidenz nimmt mit dem Lebensalter stetig zu. In den nächsten Jahren dürfte die Inzidenz zudem auf Grund der ansteigenden Lebenserwartung und veränderten Altersstruktur der Bevölkerung weiterhin ansteigen.

Schätzungsweise 91% der Neuerkrankungen werden in einem lokalen-regionalen Tumor-Stadium mit niedrigem Malignitätsgrad, niedrigem Tumolvolumen und niedrigem PSA-Wert diagnostiziert und gehen mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von annähernd 100% einher.

Das Risiko eines Mannes bis zu seinem Tod an einem Prostatakarzinom zu erkranken liegt bei 1:6. Die Mortalität hat im Zeitraum von 1990 bis 2006 leicht abgenommen, 9% der Karzinom-Todesfälle bei Männern sind auf das Prostatakarzinom zurückzuführen (5).

Je nachdem wie das Prostatakarzinom diagnostiziert wird, wird es eingeteilt. Man spricht von

1. Einleitung

einem latenten Prostatakarzinom, wenn es zufällig während einer Obduktion gefunden wird und zu Lebzeiten klinisch symptomlos war. Die Häufigkeit steigt hier mit dem Alter rapide an.

Ein okkultes Prostatakarzinom liegt vor, wenn es sich durch Symptome des lokalen Wachstums wie zum Beispiel Obstruktion des Ureters oder durch Schmerzen bei Knochenmetastasen bemerkbar macht. Als ein inzidentelles Prostatakarzinom zählt ein Karzinom, das zufällig bei einer transurethrale Resektion (TUR-Operation) gefunden wird (6).

1.2.2. Ätiologie

Die Inzidenz zeigt starke geographische und rassische Unterschiede, sie ist bei Amerikanern asiatischer Abstammung besonders niedrig und bei Afroamerikanern besonders hoch (5). Dabei ist die Rate bei den Amerikanern asiatischer Abstammung wiederum höher als bei Asiaten. (7) Dies lässt die Vermutung zu, dass sowohl eine genetische Prädisposition als auch Umweltfaktoren eine Rolle spielen. Es gibt Hinweise, dass unterschiedliche Ernährungsgewohnheiten -insbesondere fettreiche Ernährung- ebenso wie infektiöse Ursachen eine Rolle spielen (8). Das Wachstum der Prostatazellen ist androgenabhängig, Testosteron gilt als Tumorpromotor und bei erhöhten Testosteronkonzentrationen steigt das Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken (7).

Circa 5-10% der Prostatakarzinome sind familiär. Bei jüngeren Patienten vor dem 55. Lebensjahr liegt die Rate der familiären Fälle jedoch bei 30-40%. (7,8)

Für das Entstehen eines Prostatakarzinoms sind verschiedene genetische Läsionen beschrieben worden. Häufig sind Gene wie zum Beispiel Tumorsuppressorgene oder Protoonkogene, die den Zellzyklus regulieren, betroffen, woraus ein gestörtes Verhältnis von Zellneubildung und Zelltod resultiert. Eine Vermehrung des kompletten langen Armes von Chromosom 8 ist die häufigste Veränderung, die bei hormonrefraktären Prostatakarzinomen zu finden ist (8). Jedoch zeigen epitheliale Tumoren insgesamt häufig eine Veränderung des Chromosoms 8, weshalb diese Aberrationen nicht als prostatakarzinomtypisch angesehen werden können (8).

Aktuelle Studien zeigen, dass sich die Ejakulationsfrequenz umgekehrt proportional zum Prostatakarzinomrisiko verhält, Promiskuität korreliert dagegen nicht mit dem Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken (9). Eine chronische Prostatitis scheint das Erkrankungsrisiko durch die chronische Ausschüttung von Zellmediatoren zu erhöhen (7).

1.2.3. Histologie

Die prostatiche intraepitheliale Neoplasie (PIN) weist dysplastische Zellen auf, die Basalmembran ist jedoch nicht durchbrochen. Sie gilt im Gegensatz zur benignen Prostatahyperplasie (BPH) als Präkanzerose und wird in low-grade und high-grade oder PIN1, PIN2 und PIN3 eingeteilt (7).

Das Prostatakarzinom geht von der Basalzellschicht aus und weist eine sehr unterschiedliche Malignität auf. In 3/4 der Fälle entsteht das Prostatakarzinom multifokal in der peripheren Zone, makroskopisch zeigen sich derbe, unscharf begrenzte grau-weißliche oder gelbe Herde (6).

In 2/3 der Fällen handelt es sich bei einem Prostatakarzinom um ein Adenokarzinom. Diese weisen verschiedene Wachstumsmuster auf und kommen entweder als hoch beziehungsweise niedrig differenzierte glanduläre, kribiforme oder solide Karzinome vor (6).

Histologische Sonderformen des Prostatakarzinoms sind: endometrioides Karzinom, Urothelkarzinom, Plattenepithelkarzinom, adenoid-zystisches Karzinom sowie kleinzellig-neuroendokrines Karzinom mit schlechten Prognosen (6).

Die Ausbreitung erfolgt zunächst intraprostatisch in der äußeren und mittleren Prostatazone, häufig mit Konfluenz multizentrischer Herde und Abnahme des Differenzierungsgrades. Der innere Organbereich wird erst spät infiltriert, dies erklärt die späten obstruktiven Symptome des Prostatakarzinoms. Dagegen kann es schon zu Beginn zu einer Kapselpenetration kommen. Später kommt es zur Invasion entlang perineuraler und lymphangischer Bahnen. Mit Infiltration (mit Ausbreitung per continuitatem) der Blase und der Samenblasen erreicht das Karzinom das Stadium T3 nach der TNM Klassifikation.

1.2.3.1. Serologie

In den epithelialen Zellen der Prostata-drüsenzellen wird das Prostata-spezifische Antigen (PSA) produziert. Es ist ein einsträngiges Glykoprotein, bestehend aus 237 Aminosäuren und vier Carboanhydraseseitenketten mit einem Molekulargewicht von 34 kd.

Sowohl in der gesunden Prostatazelle als auch in der Prostatakarzinomzelle wird PSA produziert, im Karzinom gelangt das Enzym jedoch anstatt in ein Drüsenlumen ungerichtet ins Interstitium und in den Blutkreislauf. Folglich ist die PSA-Konzentration im Blutserum von Prostatakarzinompatienten erhöht. Jedoch können die intraprostatischen Barrieren auch durch

1. Einleitung

andere Ursachen zerstört und der PSA-Wert im Serum erhöht werden: Sowohl benigne Prostataerkrankungen (Prostatitis, benigne Prostatahyperplasie), als auch Manipulationen (Stanzbiopsien, digital-rektale Untersuchungen) als auch Medikamente (Finasteride, GnRH-Analoga, Antiandrogene) können diesen Effekt haben (10). Der PSA-Wert im Serum ist ein sensitiver Marker für eine Prostataerkrankung, jedoch ist er nicht spezifisch für ein Prostatakarzinom.

Es gibt verschiedene Verfahren für den Nachweis von PSA im Serum, dabei werden monoklonale und polyklonale Antikörper gegen das PSA Protein verwendet. Es zeigen sich individuelle Schwankungen des normalen PSA-Wertes, ein Serumwert von über 4 ng/ml gilt als karzinomverdächtig. Hier beschränkt sich der Tumor in 70-80% der Fälle auf die Prostata, bei Werten über 10 ng/ml steigt das Risiko für eine Kapselpenetration, Lymphknoten- oder Fernmetastasen deutlich an (11).

PSA kommt im Serum in verschiedenen Zustandsformen vor. Das totale PSA setzt sich aus dem freien und dem komplexierten PSA zusammen, ein Anteil des freien PSA unter 15% am totalen PSA gilt als suspekt. Bei benignen Erkrankungen ist der Anteil des freien PSA größer (12). Ist das Prostatavolumen bekannt, lässt sich der PSA-Prostatavolumen-Quotient, die PSA Dichte, ermitteln, mit der ebenfalls versucht werden kann ein Prostatakarzinom von einer benignen Prostatahyperplasie zu unterscheiden.

Ein normwertiges PSA schließt ein Prostatakarzinom jedoch nicht aus, 11-29% der Männer mit gesichertem Prostatakarzinom weisen kein erhöhtes PSA auf (13).

1.2.3.2. Neoangiogenese

Die Neoangiogenese, die Bildung neuer Gefäße mit Endothel, glatten Muskelzellen und Perizyten ausgehend von bestehenden Gefäßen, ist physiologischerweise ein Reparaturmechanismus.

Erreicht ein Karzinom eine bestimmte Größe, benötigt es für das Überleben und weitere Wachstum eine eigene Sauerstoff- und Nährstoffversorgung im Sinne einer eigenen Mikrozirkulation. Eine Progression über eine Größe von 1-2 mm hinaus und eine Metastasierung sind von der Blutversorgung abhängig (14). Durch Hypoxie, Nährstoffmangel und verschiedenen Wachstumsfaktoren wie den Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) und den Fibroblast

1. Einleitung

Growth Factor (FGF) wird eine pathologische Neoangiogenese ausgelöst (15). Im Zentrum eines Prostatakarzinoms ist die Neoangiogenese stärker ausgeprägt als in dessen Randbereich (16).

Die pathologische Neoangiogenese findet durch ein Ungleichgewicht zwischen Inhibitoren und Wachstumsfaktoren statt. Zunächst wird das Bindegewebe, welches die Gefäße umgibt, durch Proteasen lysiert und es erfolgt eine Zellmigration von Endothelzellen ins umliegende Gewebe entlang des angiogenetischen Stimulus. Diese proliferieren und bilden neue Arteriolen. Die neu gebildeten Gefäße in malignen Geweben weisen charakteristische Eigenschaften auf: Die Gefäße zeigen eine unruhige Struktur mit blinden Enden und sind fragil und hyperpermeabel für Makromoleküle. Es können sich arterio-venöse Shunts bilden, der Blutfluss ist instabil und es kommt zu spontanen Vasodilatationen und Hämorrhagien. Insgesamt zeigt sich innerhalb des Prostatakarzinoms eine ausgeprägte Heterogenität der Gefäßdichte (17, 18). Die symmetrische Orientierung der Kapillaren fehlt in höhergradigen Karzinomen, die Lumen sind variabel (19).

Die verstärkte Neoangiogenese und die folgende größere Gefäßdichte in Karzinomen wurde schon für verschiedene Karzinome wie das Mammakarzinom und das Zervixkarzinom untersucht und bestätigt. Beim Prostatakarzinom wird ebenfalls vermutet, dass die mittlere Gefäßdichte (MVD) ein Prognosefaktor für die Prognose der Erkrankung sein könnte. Bigler et al. beschrieben 1993, dass die mittlere Gefäßdichte in malignen Prostatageweben signifikant höher ist als in benignen Geweben (19). Dies bestätigten sowohl Siegal et al. als auch Silbermann et al. (16, 20). Brawer et al. zeigten, dass die Gefäßdichte mit dem Tumorstadium und dem Metastasierungspotential eines Prostatakarzinoms korreliert (21). Mit Anstieg der mittleren Gefäßdichte kommt es zu einem stetigen Anstieg der Wahrscheinlichkeit von Metastasen (22). Die mittlere Gefäßdichte gilt als positiver Prognosefaktor für die karzinom-spezifische Überlebenszeit (23). Gettman et al. dagegen zeigten, dass es bei 147 Patienten mit T2 Adenokarzinomen keine Korrelation von der Gefäßdichte mit dem Gleason-Score, dem Tumorstadium und dem PSA-Wert gibt (24). In dieser Studie wurde jedoch ein begrenztes Patientengut erfasst. Andere Studien bestätigten, dass die mittlere Gefäßdichte als Prognosefaktor dienen kann. Insbesondere bei schlecht differenzierten Prostatakarzinomen korreliert die mittlere Gefäßdichte mit dem Gleason-Score (22), auch Sinha et al. bestätigten, dass die Gefäßdichte mit dem Gleason-Score korreliert (25). Jedoch wurde bisher keine positive Korrelation der Gefäßdichte mit dem Outcome nach einer radikalen Prostatektomie nachgewiesen (26).

1.2.4. Metastasierung

Das Prostatakarzinom metastasiert lymphogen zunächst in iliakale (pelvine) Lymphknoten, später in retroperitoneale paraaortale und parakavale Lymphknoten. Die hämatogene Metastasierung erfolgt auf Grund des venösen Abflusses insbesondere in die Knochen (osteoblastisch) mit Bevorzugung der unteren Wirbelsäule, des Kreuzbeines und des Beckens. Selten kommt es zu einer hämatogenen Streuung in Leber und Lunge (27).

1.2.5. Klassifikation und Ausbreitungsdiagnostik

1.2.5.1. Grading: Gleason-Score

Häufig findet man in Prostatakarzinomen mehrere Wachstumsmuster und histologische Differenzierungen nebeneinander. Das Grading eines Karzinoms hat das Ziel den Malignitätsgrad des Tumors zu bestimmen. Man bewertet die Prostatakarzinome mit Hilfe des Gleason-Scores nach Dr. Donald F. Gleason. Anders als bei anderen Graduierungssystemen werden nicht zytologische Eigenschaften sondern die Drüsenmorphologie mit der Standard Hämatoxylin-Eosin (HE) Färbung bewertet. Der Drüsenarchitektur wird ein Wert von 1 (sehr gut differenziert) bis 5 (entdifferenziert) zugeteilt (siehe Tabelle 1). Indem man sowohl das primäre als auch das sekundär vorherrschende Wachstumsmuster bewertet, wird die sehr häufige Heterogenität der Karzinomdifferenzierung innerhalb eines Organes berücksichtigt (28). Hierbei stellt die erstgenannte Zahl das primär vorherrschende Wachstumsmuster dar. Die beiden Einzelwerte werden zu der Gleason-Summe addiert, diese kann daher 2 (1+1) bis 10 (5+5) betragen.

Der Gleason-Score korreliert mit der Tumorgröße, dem Tumorstadium, dem Risiko eines kapselüberschreitenden Tumors, Metastasierung und der Häufigkeit positiver chirurgischer Resektionsränder (29).

In der WHO Einteilung für Prostatakarzinome teilt man die Tumore in die Stadien G1-G3 ein. Ein Gleason-Score mit einem Wert von 2-4 entspricht hier einem G1, ein Gleason-Score von 5-6 einem G2 und ein Gleason-Score von 7-10 einem G3 Tumorstadium. Die drei verschiedenen Gradinggrade sind signifikant mit unterschiedlichen Überlebenswahrscheinlichkeiten assoziiert. Bei Grade I und II Tumoren entspricht die Überlebenszeit etwa der Überlebenszeit gesunder gleichaltriger Männer (30).

Tabelle 1: Histologische Differenzierungskriterien des Prostatakarzinoms nach Gleason

Gleason-Grad 1 oder 2	gut umschriebene regelmäßige Drüsenformationen ohne Invasion des Stromas.
Gleason-Grad 3	variable Drüsenformationen mit Invasion von Drüsenzellen in das Stroma, einzelne Drüsen aber noch abgrenzbar.
Gleason-Grad 4	Drüsen nicht mehr einzeln abgrenzbar, aber Drüsenherkunft noch erkennbar (kribriiformes Wachstumsmuster).
Gleason-Grad 5	Drüsenherkunft nicht mehr erkennbar, strang- oder haufenartiges Zellwachstum, Tumorzellnester mit zentraler Nekrose.

1.2.5.2. TNM-Stadium

Beim Staging wird die lokale und systemische Ausbreitung eines Karzinoms bewertet. Die Union of international cancer control (UICC) klassifiziert Karzinome nach dem TNM Stadium. Es berücksichtigt die Ausdehnung des Tumors, den Lymphknotenbefall und die Metastasierung (siehe Tabelle 2). Das T2 Stadium stellt ein intraprostatitisches Prostatakarzinom ohne Hinweise auf ein extraprostatitisches Wachstum dar. Ergänzend wird das T2 Stadium in Bezug auf die Ausbreitung innerhalb der Prostata weiter in T2a, T2b und T2c eingeteilt. Das T3 Stadium charakterisiert ein extraprostatitisches wachsendes Prostatakarzinom. Im T4 Stadium infiltriert das Karzinom benachbarte Strukturen.

Ein lokal begrenztes Prostatakarzinom wird in den S3-Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Urologie bezüglich der Entwicklung eines Rezidivs in Risikogruppen eingeteilt (31): Niedriges Risiko: PSA \leq 10 ng/ml oder Gleason-Score \leq 6 und cT-Kategorie 1c oder 2a. Intermediäres Risiko: PSA $>$ 10ng/ml bis 20 ng/ml oder Gleason-Score 7 oder cT-Kategorie 2b. Hohes Risiko: PSA $>$ 20 ng/mL oder Gleason-Score \geq 8 oder cT-Kategorie 2c.

Vereinfacht kann bei einem Gleason-Score \leq 6 von einem Low-grade beziehungsweise (bzw.) Low-risk Karzinom und bei einem Gleason-Score von \geq 7 von einem High-grade bzw. High-risk Karzinom gesprochen werden.

Tabelle 2: TNM-Stadien der UICC eines Prostatakarzinoms (4)

T	Lokale Ausdehnung des Primärtumors:
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Hinweis auf einen Primärtumor
T1	Klinisch inapparenter Primärtumor, nicht palpabel oder durch bildgebende Verfahren nachweisbar
T1a	zufälliger histologischer Befund in < als 5% des Resektionsgewebes
T1b	zufälliger histologischer Befund in > als 5% des Resektionsgewebes
T1c	identifiziert durch Nadelbiopsie (z.B. bei erhöhtem PSA-Wert)
T2	Primärtumor beschränkt sich auf die Prostata
T2a	Tumor befällt < als 50% eines Seitenlappens
T2b	Tumor befällt > als 50% eines Seitenlappens
T2c	Tumor befällt beide Seitenlappen
T3	Primärtumor überschreitet die Prostatakapsel
T3a	Extrakapsulärer Tumor
T3b	Tumor infiltrierte die Samenblase(n)
T4	Primärtumor ist fixiert oder infiltrierte benachbarte Strukturen (Blasenhals, M. Sphincter urethrae ext., Rektum, M. Levator ani.)
N	Regionäre Lymphknoten: (im kleinen Becken unterhalb der Bifurkation der Aa. Iliacae com.)
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenbefall
M	Fernmetastasen
Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Kein Anhalt für Fernmetastasen
M1	Vorliegen von Fernmetastasen
M1a	Extraregionärer Lymphknotenbefall
M1b	Knochenmetastasen
M1c	Andere Manifestation

1. Einleitung

Der PSA-Wert, der Gleason-Score und die T-Kategorie sind die Basis einiger Nomogramme, die die Therapieplanung erleichtern. Nomogramme funktionieren, in dem man in zweidimensionale Diagramme Werte des Patienten auf bestimmten Skalen einträgt. Das Nomogramm enthält zudem eine Skala, auf der nach Verbindung der verschiedenen Werte ein Ergebnis abgelesen werden kann. Dieses Ergebnis liefert nun einen Hinweis für den Verlauf der Erkrankung.

1.2.6. Prognose und Prognosefaktoren:

Mit den heutigen diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten liegt die 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) aller Patienten mit Prostatakarzinom bei circa 70%. Bei Patienten mit Karzinomen in T1-T2 Stadien liegt die 5-JÜR bei 90% und bei Patienten mit Karzinomen in T3-M1 Stadien bei 40%. Die perioperative Letalität liegt bei circa 0,3% (27).

Mit dem Alter steigt das Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken rapide an. Prostatakarzinome weisen verschiedene Malignitäts- und Differenzierungsgrade auf, Patienten mit einem gut differenzierten Prostatakarzinom („Haustierkrebs“) haben Gesunden gegenüber eine kaum verminderte Überlebenszeit und weisen fast nie Metastasen auf (27). Patienten mit entdifferenzierten Prostatakarzinomen („Raubtierkrebs“) haben dagegen eine verminderte Überlebenszeit (6).

Es gibt verschiedene Faktoren, die die Prognose eines Prostatakarzinoms bestimmen. Das TNM Stadium ist bei der Therapieentscheidung unverzichtbar. Kleine Karzinome mit einem niedrigen Stadium zeigen erwartungsgemäß eine bessere Prognose als lokal oder systemisch fortgeschrittene Karzinome (8).

Der PSA-Wert spielt eine wichtige Rolle als Prognosefaktor. Im Zuge des PSA Screenings gilt ein Serumwert von über 4 ng/ml als karzinomverdächtig, hier beschränkt sich das Karzinom in 70-80% der Fälle auf die Prostata, bei Werten über 10 ng/ml steigt das Risiko für eine Kapselpenetration, Lymphknoten- oder Fernmetastasen deutlich an (11). Jedoch schließt ein PSA Wert im Normbereich ein Prostatakarzinom nicht aus, 11-29% der Männer mit gesichertem Prostatakarzinom weisen kein erhöhtes PSA auf (13).

Letztendlich gilt der Gleason-Score als der wichtigste und zuverlässigste prognostische Faktor (32) und wurde daher in dieser Studie zur Klassifikation der Prostatakarzinome verwendet.

Weidner et al. zeigten, dass Patienten mit Metastasen einen signifikant höheren Gleason-Score

1. Einleitung

aufweisen und dieser wiederum mit dem Tumorstadium und der Prognose korreliert (22). Dies konnte in einer Very-long-term-Analyse mit einer Beobachtungszeit von 25 Jahren bestätigt werden. Porter et al. stellten hier dar, dass der Gleason-Summenwert signifikant mit der Karzinom-spezifischen Überlebenszeit korreliert (33).

Die mittlere Gefäßdicke gilt ebenfalls als positiver Prognosefaktor für die Karzinom-spezifische Überlebenszeit (23). Mit Anstieg der mittleren Gefäßdicke kommt es zu einem stetigen Anstieg der Wahrscheinlichkeit von Metastasen. Die Gefäßdicke korreliert mit dem Tumorstadium (21,22), der wiederum signifikant mit unterschiedlichen Überlebens-Wahrscheinlichkeiten assoziiert ist (30).

Jedoch gibt es weiterhin keinen Prognosefaktor, der eine sichere Prognose und somit eine valide Anpassung der Therapieplanung ermöglicht.

1.2.7. Früherkennung, Diagnostik und Lokalisation

Die Früherkennung des Prostatakarzinoms erweist sich als schwierig. Das Prostatakarzinom zeigt auf Grund seines Wachstumsmusters im Frühstadium meist keine Symptome. Im Schnitt beträgt die Zeit, die ein Prostatakarzinom klinisch symptomlos bleibt, 10-15 Jahre (27). Mit fortschreitendem Wachstum kann es zu einer Komprimierung der Urethra und damit zu obstruktiven Beschwerden kommen. Typische Beschwerden sind bei Blasenentleerungsstörung Dysurie und Pollakisurie. Hämatospermie kann durch Tumorzerfall und Neovaskularisierung auftreten (7). Des Weiteren treten bei ossären Metastasen häufig Kreuz- und Rückenschmerzen auf. Mit weiterer Infiltration ins Nachbargewebe kann es zudem zu Inkontinenz und Impotenz kommen.

Das Prostatakarzinom wird histologisch diagnostiziert. Bei entsprechender Anamnese oder auf Wunsch des Patienten sollten verschiedene Schritte eingeleitet werden: Wie meist in der Medizin wird zunächst die klinische Untersuchung und anschließend die laborchemische Untersuchung durchgeführt. Nach heutigen Richtlinien wird eine digitale rektale Untersuchung (DRU) und eine Bestimmung des PSA Wertes bei Männern ab dem 40. Lebensjahr empfohlen, diese gelten als Screeningmethode als gleichwertig. Die DRU ist eine Regelleistung der Krankenversicherungen, die Bestimmung des PSA Wertes muss vom Patienten selbst bezahlt werden. Diese Untersuchungen gelten bei akzeptablen Kosten als ausreichend sensitiv (34). Weiterhin wird

1. Einleitung

empfohlen, bei PSA Werten über 4 ng/ml eine transrektale Sonographie (TRUS) einschließlich Prostatabiopsie durchzuführen. Hier lässt sich wie schon in der DRU die Lage und Größe des Tumors abschätzen. Sollte sich histologisch ein Karzinom zeigen, wird zur Therapieplanung ein Staging mittels verschiedener bildgebender Verfahren angeschlossen.

Die frühere Diagnose bringt neue Herausforderungen für die Therapieplanung mit sich. Der große Anteil der klinisch asymptomatischen Karzinome macht deutlich, dass ein großer Teil der Prostatakarzinome zu Lebzeiten nicht relevant wird. Die Therapieplanung sollte daher von der Einschätzung des Malignitätsgrades abhängig gemacht werden. Auf Grund der schlechten Identifizierung derjenigen Patienten, bei denen eine abwartende Haltung genügen würde, erhält ein Großteil der Patienten ein „Overtreatment“ und wird im Schnitt 10-20 Jahre zu früh therapiert. Um einen Patienten zu retten, müssen bei 1410 Männern die PSA-Werte bestimmt und 48 Patienten therapiert, also operiert oder bestrahlt werden (35). Zur Zeit wird die MRT Bildgebung in der Diagnostik und der Therapieplanung eines Prostatakarzinoms nicht routinemäßig eingesetzt. Sie kann alleine nicht zur Entscheidung für eine Therapieform dienen. Die MRT Untersuchung wird insbesondere bei Patienten mit erhöhten PSA Werten und wiederholten negativen Biopsien durchgeführt (36), sie erreicht eine höhere Sensitivität als die DRU und der TRUS (37). Daher werden dringend verlässliche Prognoseparameter als Entscheidungshilfen benötigt.

1.2.7.1. Digitale rektale Untersuchung

Der dorsale Anteil der Prostata kann vom Rektum aus unterhalb der Kohlrausch'schen Falte ertastet werden, hier wachsen 2/3 der Prostatakarzinome. Die DRU ist das einfachste und kostengünstigste Verfahren zur Beurteilung der Prostata und kann jederzeit und fast überall durchgeführt werden. Hierbei wird die Prostata nach der Einteilung nach Flocks beurteilt (siehe Tabelle 3). Karzinomverdächtig sind harte, eventuell höckerige Knoten, die schlecht abgrenzbar oder schlecht verschieblich sind. Druckschmerz weist eher auf einen entzündlichen Prozess hin.

Die DRU dient der Grobabschätzung der lokalen Tumorausdehnung und Tumoralage, ist jedoch stark untersucherabhängig (11). Oft lässt sich ein Tumor erst in einem fortgeschrittenen Stadium ertasten. In der DRU werden bis zu 25-45% der Karzinome, die später bei der Biopsie detektiert werden, übersehen (38) und nur maximal 10–15% der Prostatakarzinome mit einem PSA-Wert

1. Einleitung

<4 ng/ml entdeckt (39). Insgesamt weist die digitale rektale Untersuchung eine Sensitivität von nur 52% und eine Spezifität von 81% auf (8). Der positiv prädiktive Wert der DRU beträgt 21% (40).

Tabelle 3: Klinische Einteilung der DRU Befunde nach Flocks (27)

A	kleiner, rektal tastbarer Tumor
B	rektal tastbare Infiltration (multifokal) ohne Überschreitung der Kapsel
C	rektal tastbare Infiltration über die Organgrenze hinaus
D	Fixierung der Prostata mit der Umgebung

1.2.7.2. PSA Problematik

Seit den 90er Jahren werden PSA Tests in der Früherkennung des Prostatakarzinoms und als Screening Methode eingesetzt. Jedoch erfüllen diese nicht alle Forderungen, die im Allgemeinen an einen Screening Test gestellt werden. Allgemein gilt, dass ein Screening Test nur sinnvoll ist, wenn er sowohl zu einer Frühdetektion als auch einer Reduktion der Mortalität führt und hierbei die Kosten ökonomisch bleiben. Die Methode sollte vergleichbar sein, daher muss die Messmethode sowie der jeweilige Referenzwert angegeben werden. Die Einführung der PSA Bestimmung bei asymptomatischen Männern führte zu einer erhöhten Diagnoserate. Es werden Karzinome in früheren Stadien erkannt, jedoch werden auch Karzinome erkannt, die ansonsten innerhalb der individuellen Lebenszeit voraussichtlich nicht diagnostiziert worden wären (41).

Seit circa zehn Jahren laufen zwei große randomisierte Langzeit-Studien in den USA und Europa, die sich mit der PSA-Bestimmung als Screeningmethode befassen. In der PLCO-Studie (Prostate-Lung-Colorectal-and-Ovarian) aus den USA zeigte sich ein Anstieg der Diagnoserate um 22 Prozent, jedoch konnte keine Verbesserung der Prognose gezeigt werden (42).

Die European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) mit 162000 Teilnehmern zeigte ebenfalls einen Anstieg der Diagnosen, hier konnte die Anzahl der Todesfälle um 20% reduziert werden (35). Jedoch mussten 48 Patienten behandelt werden um einen Patienten zu retten. Zudem profitierten Patienten über 70 Jahre in Bezug auf die Sterblichkeit nicht mehr von der Testung. Kritiker befürchten, dass ein großer Teil der Patienten übertherapiert werden könnte.

1. Einleitung

Stamey et al. zeigten 1987 erstmalig, dass bei Prostatakarzinom-Patienten der PSA Wert im Serum mit dem Tumorstadium korreliert und somit als Tumormarker zu verwenden ist (43). Sowohl in den Studien von Berger et al. als auch in denen von Gettman et al. erwies sich der präoperative PSA-Wert als ein signifikanter Prognosefaktor in der Vorhersage eines Rezidivs bei T2 Adenokarzinomen (24, 44)

Der PSA-Wert hat zwar eine Sensitivität von 95%, jedoch ist seine Spezifität sehr niedrig (45). Der positiv prädiktive Wert des PSA-Wertes beträgt 32% (40). Allgemein gilt ein PSA-Wert von >4 ng/ml als karzinomverdächtig, die Karzinom-Wahrscheinlichkeit bei Werten über 10 ng/ml liegt jedoch bei nur 50% (46). Zudem kann der allgemein gebräuchliche Grenzwert von 4 ng/ml je nach Messmethode variieren (47).

Mit dem PSA Wert alleine lässt sich nicht differenzieren ob ein Prostatakarzinom zu Lebzeiten klinisch relevant würde und damit ist eine entsprechende Therapieanpassung allein anhand des PSA-Wertes nicht möglich.

Für die deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU) hat das Screening mittels PSA-Bestimmung weiterhin einen sehr hohen Stellenwert und bleibt, solange es keine echten Alternativen gibt, unverzichtbar. Aktuell laufen weitere große Studien um den Nutzen des PSA-Screenings in Bezug auf die Lebensqualität zu untersuchen wie zum Beispiel die CAESAR-Studie des Deutschen Krebsforschungszentrums.

1.2.7.3. Transrektaler Ultraschall (TRUS)

Normales Prostatagewebe erscheint im TRUS homogen. Verkalkungen weisen auf abgelaufene Entzündungen hin. Ein echoarmes Areal gilt als karzinomverdächtig, jedoch liegt die Wahrscheinlichkeit, dass es sich um ein Karzinom handelt, bei nur 15-55% (48). Selbst Herde mit einer Größe von mehr als einem Zentimeter sind nicht sicher erkennbar (49). Hinweise auf einen Tumor bietet eine Lappenasymmetrie der Prostata Drüse (8). Wie der transkutane Ultraschall ist der TRUS untersucher- und geräteabhängig. Erst große Tumore in späten Stadien lassen sich anhand der Kapselüberschreitung gut diagnostizieren. Ein Vorteil des TRUS ist, dass die Samenblasen beurteilt werden können.

Die Bedeutung des TRUS liegt in der Abschätzung der Lage und der Größe des Karzinoms. Unverzichtbar ist er sowohl bei der gezielten Biopsie verdächtiger Herde als auch bei der

1. Einleitung

systematischen Biopsie. Zudem wird er zur Platzierung der Brachytherapie-Sonden verwendet. Ebenso wie die DRU ist der TRUS kostengünstig und allgemein verfügbar.

1.2.7.4. Prostatabiopsien

Heutzutage werden Biopsien bei erhöhten PSA-Werten und auffälligem Tastbefund in der DRU unter Antibiotikenschutz durchgeführt. Ultraschallgesteuert werden entweder gezielt verdächtige Herde biopsiert oder systematisch 10-12 Stanzen aus der Prostata drüse entnommen. Komplikationen des Eingriffes sind Hämaturie, Hämatospermie, Prostatitis oder Urosepsis (50,51).

Bis zu 40 % der Karzinome wurden in einer von Catalona et al. durchgeführten Studie im Zuge von Prostatabiopsien nicht erkannt (46). Die Rate der falsch negativen Biopsien ist hoch (50). Sollte nach einer unauffälligen Biopsie der PSA-Wert hoch und die DRU auffällig bleiben, sind Re-Biopsien notwendig, wodurch es im klinischen Alltag zu wiederholten Eingriffen kommt. Zudem wächst das Prostatakarzinom häufig multifokal und weist heterogene Differenzierungsgrade auf, daher ist eine Unterschätzung des Gleason-Scores und des Tumorstadiums häufig (52).

1.2.7.5. Staging

Zur Therapieplanung ist ein differenziertes Tumorstaging erforderlich. Hierbei wird die lokale und systemische Ausbreitung des Karzinoms bewertet. Da hämatogene Metastasen in der Lunge auftreten können, sollte ein Röntgen-Thorax durchgeführt werden. Zudem dient dieser dem Ausschluss wesentlicher Begleiterkrankungen. Zusätzlich kann eine Sonographie des Abdomens sinnvoll sein um Leber, Niere, Blase und eventuell Lymphknoten zu beurteilen. Eine Knochenszintigraphie zum Ausschluss von Knochenmetastasen sollte bei Knochenschmerzen, einer Erhöhung der alkalischen Phosphatase oder einem $PSA > 20$ ng/ml durchgeführt werden. Bei einem PSA-Wert unter 10 ng/ml sind Knochenmetastasen sehr selten, daher kann laut der S3 Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Urologie auf die Knochenszintigraphie verzichtet werden (31). Sie zeichnet sich durch eine hohe Sensitivität, insbesondere für die typischen osteoblastischen Metastasen, aus, verfügt jedoch nur über eine geringe Spezifität. Metastasen lassen sich nicht immer eindeutig von arthrotisch-degenerativen Erkrankungen oder frischen

1. Einleitung

Frakturen abgrenzen, daher sollten verdächtige Herde in konventionellen Röntgenaufnahmen, CT oder MRT bestätigt werden.

Die intraoperative Lymphadenektomie zählt ebenfalls zum Staging, sie ist durch präoperative bildgebende Verfahren nicht zu ersetzen. 75% der Lymphknotenmetastasen sind kleiner als 8-10 mm (50). MRT und CT detektieren Lymphknoten erst ab circa 10 mm Größe als suspekt, jedoch ist diese Vergrößerung unspezifisch. Bei einem Low-risk Karzinom kann auf die Lymphadenektomie verzichtet werden, da Lymphknotenmetastasen mit einer sehr geringen Wahrscheinlichkeit vorliegen. Häufig wird nur der Sentinel-Lymphknoten markiert, hierfür wird präoperativ ein Radiojodkolloid in beide Prostatalappen injiziert und intraoperativ der Lymphknoten, der zuerst anreichert, mit einer Gamma-Kamera gesucht.

Die MRT spielt bei der Frage nach der lokalen Ausdehnung des Tumors eine Rolle. Sie kann nach der S3 Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie bei einem Verdacht auf ein lokal fortgeschrittenes Karzinom oder vor der Strahlentherapieplanung durchgeführt werden (31). Indikationen für eine MRT Untersuchung bestehen weiterhin bei einem Prostatakarzinom mit einem Gleason-Score >8 oder einem cT3/4 Stadium. Des Weiteren sollte es bei erhöhten PSA-Werten mit gleichzeitig negativen Stanzbiopsien eingesetzt werden.

Die in der Literatur beschriebene Staging-Qualität der konventionellen MRT liegt in Bezug auf die Spezifität und Sensitivität bei 71 bis 74 %. Die präoperative MRT kann zusätzlich eine Hilfestellung bieten, ob das neurovaskuläre Bündel mit reseziert werden muss (53). Dies ist für die postoperative Lebensqualität entscheidend, da es postoperativ häufig zu Inkontinenz und Impotenz kommen kann.

1.2.8. Therapieoptionen

Im Rahmen der Therapieplanung muss das Tumorstadium, der PSA-Serumspiegel, das Patientenalter, Komorbiditäten, die Lebenserwartung und die Lebensqualität in die Entscheidung einfließen. Abhängig vom Tumorstadium sind kurative und palliative Therapieoptionen zu erwägen. Unter kurativen Gesichtspunkt sind die radikale Prostatektomie, die Strahlentherapie und als neoadjuvantes Konzept die antiandrogene Therapie in Betracht zu ziehen. Die radikale Prostatektomie beinhaltet die operative Resektion der Prostata, der Samenblasen und der lokoregionäre Lymphknoten. Sie gilt bei Patienten mit einer Lebenserwartung von >10 Jahren als Standardtherapie (54).

Für die radikale Prostatektomie stehen verschiedene Zugangswege zur Verfügung, es liegen nur begrenzt vergleichende Daten vor. Beim suprapubischen und transvesikalen Zugang wird die Harnblase oberhalb der Symphyse aufgesucht. Die Harnblase wird eröffnet und die Prostata durch das Trigonum vesicae hindurch erreicht (2). Wird das Spatium retropubicum suprapubisch eröffnet, muss die Harnblase nach dorsal gedrängt werden (suprapubischen und extravesikaler Weg) (2). Schließlich kann die Prostata vom Damm aus (perinealer Weg) oder vom Darm aus (rektaler Weg) erreicht werden (2), jedoch ist hier eine iliakale Lymphadenektomie nur über einen separaten Zugang möglich und die Rate der Analsphinkter-Verletzungen ist erhöht (27). Heute wird zunehmend der laparoskopisch intraperitoneale Zugangsweg gewählt, der als weniger traumatisch gilt. Laparoskopische Operationen bieten als Vorteile, dass sie weniger Schmerzen bereiten und durch eine bessere Wundheilung eine Verkürzung der Krankenhausverweildauer ermöglichen.

Bei niedrigem TNM-Stadium sollte eine nervenschonende Resektion in Erwägung gezogen werden, um die Funktion des Urogenitaltrakts aufrecht zu erhalten. In entsprechenden Zentren sind die Komplikationsraten gering. Komplikationen der radikalen Prostatektomie sind zunächst die allgemeinen Operationsrisiken wie Beinvenenthrombosen, Lungenembolie, Pneumonie und Sepsis. Des Weiteren kann es in 25-80% der Fälle zu einer Impotentia coeundi, in 5-30% der Fälle zu einer Harninkontinenz sowie zu Rektumläsionen und Strikturen der Urethraanastomose kommen. Die perioperative Letalität liegt bei circa 0,3% (27).

Die Strahlentherapie ist eine weitere Therapiemöglichkeit, insbesondere wenn die Lebenserwartung des Patienten unter 10 Jahren liegt oder der Patient Risiken aufweist, die gegen eine Operation sprechen. Die 5-JÜR ist kaum schlechter als die bei primärer Operation, erst die

1. Einleitung

10-JÜR ist vermindert (27). Es besteht die Möglichkeit einer perkutanen oder einer lokalen Strahlentherapie, bei letzteren wird eine Strahlenquelle direkt in die Prostata implantiert (Seeds) oder in After-load-Technik gearbeitet. Hierdurch können lokal sehr hohe Strahlendosen erreicht und das umgebende Gewebe geschont werden. Die perkutane Bestrahlung führt zu Hautirritationen sowie Strahlenbelastung des gesamten Beckens.

In kurativer Absicht sollte eine Gesamtdosis von 76-78 Gray erreicht werden. Nebenwirkungen der Strahlentherapie sind durch die Nähe der betroffenen Organe zur Prostata bedingt: Dysurie, Pollakisurie, Urethrastrikturen und Impotenz. Zudem besteht wie nach jeder Bestrahlung das Risiko eines Zweitkarzinoms.

Die antiandrogene Therapie wird neoadjuvant verwendet und führt zu einem raschen Abfall des PSA-Wertes. Sinnvoll ist sie vor einer Strahlentherapie, da das Prostatavolumen abnimmt und so das Bestrahlungsfeld verkleinert werden kann. GnRH-Analoga sind heute die Therapie der Wahl. Alternativ können auch Östrogene oder die chirurgische Kastration eingesetzt werden. Insbesondere Östrogene erhöhen jedoch das kardiovaskuläre Risiko. Nebenwirkungen der antiandrogenen Therapie sind Impotenz, Osteoporose, Gynäkomastie, Gewichtszunahme, Hitzewallungen und Kardiotoxizität. Sie sollte nur bei fortgeschrittenen Tumorstadien oder High-risk Patienten eingesetzt werden, zudem können sich Resistenzen entwickeln.

Bei gut differenzierten Karzinom oder hohem Lebensalter des Patienten ist auch eine abwartende Haltung nach einem festgelegten Protokoll („active surveillance“) möglich.

Als palliative Therapiemöglichkeit steht eine Chemotherapie mit Taxan und Dexamethason zur Verfügung. Bei symptomatischen oder frakturgefährdeten ossären Metastasen empfiehlt sich eine lokale Bestrahlung der Herde sowie die Gabe von Biphosphonaten. Bei Tumorrezidiv besteht ebenfalls die Möglichkeit einer Bestrahlung.

1.3. Bildgebung

1.3.1. Ultraschall

Die Prostata ist im Ultraschall am besten transrektal zu beurteilen, so liegt die Ultraschallsonde der Prostataadrüse direkt von dorsal an. Normales Prostatagewebe erscheint in der TRUS homogen. Ein echoarmes Areal gilt als karzinomverdächtig, jedoch liegt die Wahrscheinlichkeit, dass es sich um ein Karzinom handelt, bei nur 15-55% (48). Die Bedeutung der TRUS liegt in der Abschätzung der Lage und der Größe des Karzinoms. Unverzichtbar ist er sowohl bei der gezielten Biopsie verdächtiger Herde als auch bei der systematischen Biopsie. Zudem wird er zur Platzierung der Brachytherapie-Sonden verwendet. Ebenso wie die DRU ist der TRUS kostengünstig und breit verfügbar.

1.3.2. Computertomographie (CT)

Die Prostata erscheint in der nativen CT homogen und lässt sich nur schlecht vom Musculus levator ani abgrenzen. Der zonale Aufbau der Prostataadrüse stellt sich nicht dar (55). Es lassen sich in der CT zwar Lymphknoten ab einem Zentimeter Größe erkennen, doch ist dies zunächst als eine unspezifische Vergrößerung anzusehen.

Die CT spielt in der klinischen Routine bei Prostatakarzinom-Patienten keine Rolle und wird höchstens bei High-risk Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit für eine Fernmetastasierung eingesetzt. Sollten sich in der Knochenszintigraphie verdächtige Herde zeigen, können diese in der CT weiter beurteilt werden. Hier bietet sich die Möglichkeit einer Beurteilung des Frakturrisikos sowie die Möglichkeit einer CT-gesteuerten Biopsie.

1.3.3. Magnetresonanztomographie (MRT)

Die MRT verfügt im Gegensatz zu anderen bildgebenden Verfahren über einen sehr guten Weichteilkontrast und eine hohe morphologische Auflösung (56). Das Standardprotokoll für Prostata-Untersuchung im MRT enthält eine senkrecht zur Längsachse der Prostata gewinkelte (axiale) T1-gewichtete Sequenz und eine identisch angulierte T2 gewichtete Sequenz sowie eine koronare T2 gewichtete Sequenz, um die Samenblase sowie Apex und Basis der Prostata zu beurteilen.

1. Einleitung

In T1 gewichteten Bildern erscheint die Prostata als eine homogene Masse mit mittlerer Signalintensität und es ist unmöglich Karzinome abzugrenzen. Dagegen lässt sich die Anatomie der Prostata in der T2 gewichteten Sequenz gut darstellen, die zentrale Zone stellt sich signalarm und die periphere Zone signalreich dar (siehe Abb. 3+4) (53). Die Prostatakapsel erscheint als dünne Schale mit niedriger Signalintensität (57). Das neurovaskuläre Bündel liegt mit einer niedrigen Signalintensität posterolateral (58).

Die Mehrzahl der Prostatakarzinome entsteht in der peripheren Zone und stellt sich in der T2 gewichteten Sequenz mit einer erniedrigten Signalintensität dar. Dementsprechend lässt sich das signalarme Karzinom in der signalreichen peripheren Zone gut abgrenzen (siehe Abb. 4).

Dagegen ist die Differenzierung in der inhomogenen, zum Teil signalarmen zentralen Zone auf Grund des fehlenden Kontrastes schwer. Die Signalabsenkung der Tumore im Vergleich zu der gesunden peripheren Zone ist unspezifisch und kann auch bei anderen benignen Veränderungen vorkommen wie Prostatitis, Atrophie, Narben und der benignen Prostatahyperplasie (36, 59).

Einblutungen, wie sie nach einer Prostatabiopsie vorkommen, erscheinen ebenfalls signalarm. Mit Hilfe einer T1 gewichteten Sequenz ist es möglich sie abzugrenzen, hier stellen sie sich signalreich dar, während das Prostatagewebe mit einer mittleren Signalintensität erscheint (59).

Um Unsicherheiten durch Einblutungen zu vermeiden, sollte zwischen der Prostatabiopsie und der MRT Untersuchung ein Zeitraum von 6-8 Wochen liegen (60). Die BPH entsteht im Allgemeinen in der zentralen Zone und kann die periphere Drüse komprimieren und somit die Auswertung erschweren (61). Die Genauigkeit der MRT Untersuchung in Bezug auf die Detektionsrate eines Prostatakarzinoms wird in verschiedenen Studien sehr unterschiedlich angegeben, insgesamt erhöht die Untersuchung die Genauigkeit der DRU und der Prostatabiopsien (62,63). In einer von Ellis et al. durchgeführten Studie mit 320 Patienten wurden 62% der Prostatakarzinome richtig detektiert, der positiv prädiktive Wert betrug 68%. Jedoch wurden hier keine Endorektalspulen verwendet (38).

Beyersdorff et al. fanden in einer Studie mit 44 Patienten eine Sensitivität von 83% für den Nachweis eines Prostatakarzinoms und einen positiv prädiktiven Wert von 50% (37).

Ikonen et al. untersuchten 20 Patienten mit Prostatakarzinom wie auch Beyersdorff et al. mit einer Endorektalspule (64). Hierbei wurden 74% der Karzinome richtig erkannt, die MRT zeigte eine Sensitivität von 50 % und eine Spezifität von 83%. Der positive prädiktive Wert betrug 53 %, der negative prädiktive Wert betrug 82%.

1. Einleitung

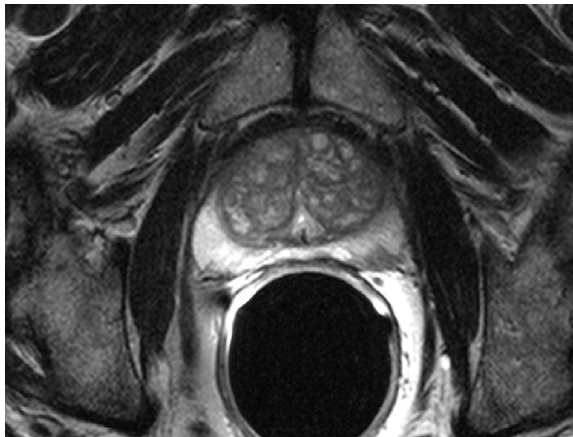


Abbildung 3: axiales T2 gewichtetes MRT Bild eines 68 jährigen Patientens mit einem Prostatakarzinom mit einem Gleason 3+4. PSA Wert 14,9 ng/ml. Die zentrale Zone grenzt sich mit einer inhomogenen Signalintensität ab. Mittig stellt sich die Urethra dar

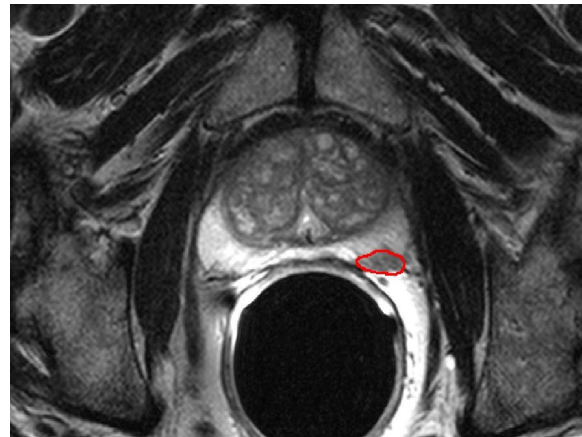


Abbildung 4: axiales T2 gewichtetes MRT Bild eines 68 jährigen Patientens mit einem Prostatakarzinom mit einem Gleason 3+4. PSA Wert 14,9 ng/ml. Markierung des karzinomverdächtigen Areals

Mehrere Studien konnten zeigen, dass die Sensitivität und Spezifität des Tumornachweises und des Stagings des Prostatakarzinoms im MRT vom Befunder und dessen Erfahrung in der Beurteilung der Prostata abhängig sind (30, 37, 65).

Die MRT kann im Rahmen des Staging des Prostatakarzinoms genutzt werden. Beurteilt werden die Samenblaseninfiltration sowie die Kapselüberschreitung des Prostatakarzinoms. Kriterien für eine Kapselüberschreitung sind erstens eine Verlegung des retroprostatischen Winkels, zweitens eine Asymmetrie des neurovaskulären Bündels, drittens eine dichte periprostatische Infiltration und viertens eine unregelmäßige Prostatakantur mit unscharfen Grenzen (55).

Kriterien für die Samenblaseninfiltration sind einerseits eine Zerstörung der normalen Architektur der Samenblasen mit signalarmen Bezirken innerhalb der liquide gefüllten Samenblasen. Weitere Kriterien sind eine Verengung des Samenblasen-Prostata-Winkels oder ein direkter Tumoreinbruch in die Samenblasen (55). Mikroskopische Infiltrationen, die die Kapsel überschreiten, können nicht erfasst werden. Die Standard-MRT für die Prostata erreicht für die Kapselüberschreitung eine Sensitivität von 13-95% und eine Spezifität von 49-97% und für die Samenblaseninfiltration eine Sensitivität von 23-80% und eine Spezifität von 81-99% (53). Die Sensibilität und die Spezifität verbessern sich entscheidend bei der Nutzung einer Endorektalspule (61). Die präoperative MRT kann eine Hilfestellung bieten, ob das

1. Einleitung

neurovaskuläre Bündel mit reseziert werden muss (53). Wie auch im CT lassen sich Lymphknotenvergrößerungen zwar detektieren, diese sind jedoch oft unspezifisch vergrößert und somit nicht als sicheres pathologisches Zeichen zu werten.

Pegios et al. führten eine Studie mit 42 Patienten durch, die sie mit einer kombinierten Endorektalspule an einem 1,5 Tesla-MRT untersuchten (56). Zwei Radiologen beurteilten die MRT-Bilder unabhängig voneinander. Die Treffsicherheit hinsichtlich der Differenzierung zwischen einem T2 und einem T3 Stadium lag bei 94 und 97%. In 75 % der Fälle konnten die Tumorstadien richtig klassifiziert werden. Sie fanden keine signifikante diagnostische Verbesserung bei der Verwendung von Kontrastmittel.

Es gibt neuere Untersuchungen eines lymphotropem Kontrastmittels mit paraparamagnetische Nanopartikeln (USPIOs), die von Makrophagen aufgenommen werden und von diesen in die Lymphknoten transportiert werden. Die veränderte Speicherkapazität der Lymphknoten wird als Zeichen eines metastatischen Befalls gewertet. So ist eine Differenzierung zwischen pathologischen und unspezifisch reaktiv vergrößerten Lymphknoten möglich. In der Studie von Harisinghani et al. erhöhte sich durch die Verwendung des lymphotropen Kontrastmittels die Sensitivität für Lymphknotenmetastasen auf 90 % und die Spezifität auf circa 95,7% (66). Das Kontrastmittel ist bisher noch nicht für die klinische Anwendung zugelassen und wird nur innerhalb von Studien getestet.

Die MRT der Prostata kann mit verschiedenen Spulensystemen durchgeführt werden. Hricak et al. zeigten, dass die Endorektalspule der Körper-phased-array-Spule überlegen ist (65). Die beste Abbildungsqualität wird mit einem Spulendesign mit einer Kombination von einer Endorektalspule mit einer Körper-phased-array-Spule erzeugt, gefolgt von einer Endorektalspule alleine und die schlechteste Abbildungsqualität wird von einer Körper-phased-array-Spule alleine erzeugt (62).

Die Sensitivität der MRT mit einer Kombispule liegt bei 83% und der positiv prädiktive Wert bei 50% (37). Die Endorektalspule verbessert das Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) innerhalb der Prostata signifikant (61). Durch den steilen Signalabfall bei zunehmenden räumlichen Abstand von der Endorektalspule sind die Nachbarstrukturen jedoch schlechter beurteilbar (61). Es besteht die Gefahr von vermehrten Bewegungsartefakten durch die Darmperistaltik. Kontraindikationen für die Endorektalspule sind eine akute Entzündung und Tumore im Darmbereich.

1. Einleitung

Eine Erhöhung der Feldstärke des MRTs auf 3 Tesla führt zu einer besseren räumlichen und zeitlichen Auflösung. Die SNR wird proportional zur Feldstärke verbessert. Doch sind 3 Tesla Geräte zur Zeit in Deutschland noch nicht breit verfügbar. Die MRT-Untersuchung der Prostata sollte mit einer Feldstärke von mindestens 1,5 Tesla durchgeführt werden.

Von Nutzen kann die MRT bei der gezielten Punktion von verdächtigen Prostatatumoren sein. Beyersdorff et al. führten an einem offenen 1,5 Tesla Gerät mittels einer speziell konstruierten Biopsievorrichtung transrektale Biopsien durch. Die Biopsie konnte so an demselben Gerät wie die diagnostische Untersuchung durchgeführt und die Rate der primär positiven Biopsien erhöht werden (67).

1.3.3.1. Die funktionelle MRT

Die Genauigkeit der Prostatadiagnostik kann durch die Zuhilfenahme von funktionellen und metabolischen MRT Techniken wie der MR-Spektroskopie und der dynamischen MRT verbessert werden, die leicht in die Routineuntersuchung eingefügt werden können (68).

Die MRT-Spektroskopie beurteilt die metabolischen Eigenschaften eines Gewebes. Im Prostatagewebe wird charakteristischerweise Citrat synthetisiert und gespeichert. Entgegen dem normalen Gewebe nimmt im Prostatakarzinomgewebe die Citrat Konzentration ab, die Cholin Konzentration steigt. Bei einem Prostatakarzinom liegt eine erhöhte Cholin-Citrat-Relation vor, die zwei Standardabweichungen von dem umliegenden Gewebe abweicht. Diese Relation scheint mit dem Gleason-Score zu korrelieren (55). Additiv zum konventionelle MRT verbessert die Spektroskopie die Karzinomdetektion signifikant (61).

Die diffusionsgewichtete MRT ermöglicht die Darstellung der Bewegungen der Wassermoleküle. Der Diffusionskoeffizient der Wassermoleküle ist bei Prostatakarzinomen niedriger (69). Karzinome haben einen höheren Apparent Diffusion Coefficient (ADC), dieser misst die kombinierten Effekte von Diffusion und Kapillarperfusion (59).

1.3.3.2. Die dynamische MRT (DCE-MRT)

Die dynamische MRT beruht auf der wiederholten Messung der Kontrastmittelpassage mit einer schnellen T1 gewichteten Sequenz (68) und ermöglicht die Darstellung des Signalenhancements über die Zeit (18). Bei niedrigen Kontrastmittelkonzentrationen existiert eine lineare Korrelation zwischen der Signalintensität und der Kontrastmittel-Konzentration. T2* Effekte führen bei höheren Kontrastmittel- Konzentrationen zu einem Signalverlust (71), dieser Signalverlust ist des Weiteren von der Mikrogefäßdichte und Mikrogefäßgröße abhängig.

Das Signal entsteht durch die Änderung der T1 Relaxationszeit durch das Kontrastmittel. Nach der Gabe eines unspezifischen niedermolekularen Kontrastmittels auf Gadoliniumbasis zeigt sich in einem T1 gewichteten Bild auf Grund der Gewebepfusion eine Anhebung der Signalintensität mit charakteristischen zeitlichen Verlauf (53). Mögliche Nebenwirkungen des gadoliniumhaltigen Kontrastmittels sind Übelkeit, Urtikaria und sehr selten anaphylaktische Reaktionen. Es handelt sich um ein unspezifisches, niedermolekulares, paramagnetisches Kontrastmittel mit einem starken magnetischen Moment. Dies führt zu einer Verkürzung sowohl der T1- als auch der T2*-Zeit für das Kontrastmittelaufnehmende Gewebe und daher zu einem starken Signal in T1 gewichteten Bildern (70). Intakte Zellmembranen werden vom Kontrastmittel nicht überwunden, es verteilt sich im extrazellulären Raum und wird unverändert zu 100% renal ausgeschieden (70).

Es gibt verschiedene Möglichkeiten das Verhalten des Kontrastmittels zu analysieren. Semiquantitative Parameter lassen sich anhand der Signalintensitätskurve errechnen. Kompliziertere und zeitaufwendige pharmakokinetische Modelle errechnen funktionelle quantitative Parameter wie das Blutvolumen und die Perfusion. Hierfür wird üblicherweise bei einem niedermolekularen Kontrastmittel das Zwei-Kompartiment-Modell nach Tofts benutzt (57).

Es gibt drei große Faktoren, die das Verhalten des Kontrastmittels in der Prostata bestimmen: Die Blutperfusion, der Transport des Kontrastmittels durch die Gefäßwand und die Diffusion des Kontrastmittels in den interstiellen Raum (72). Beim first-pass des Kontrastmittels ist dieses zunächst kurzzeitig auf den vaskulären Raum beschränkt (17). Wenn die Extravasation des Kontrastmittels in ein Gewebe insuffizient ist oder wenn die Permeabilität höher ist als der Zufluss (flow-limited Situation), dann wird die Perfusion der dominierende Faktor der Kontrastmittel-Kinetik. Dies ist üblicherweise in extrakraniellen Tumoren der Fall (17, 73). Ist

1. Einleitung

die Perfusion suffizient, so ist der Transport durch die Gefäßwände der dominierende Faktor (non-flow-limited Situation). Dies ist zum Beispiel bei Fibrosen oder der Blut-Hirn-Schranke der Fall (17, 73)

Die Gefäßdichte im malignen Prostatagewebe ist signifikant höher als im benignen Prostatagewebe (16, 19, 20), die Gefäße zeigen eine unruhige Struktur mit blinden Enden, sind fragil und hyperpermeabel für Makromoleküle. Es können sich arterio-venöse Shunts bilden, der Blutfluss ist instabil und es kommt zu spontanen Vasodilatationen und Hämorrhagien (18, 19).

Das Prostatakarzinom zeigt in der DCE-MRT eine schnellere und höhere Rate an Kontrastmittelanreicherung („wash in“) und eine schnellere Auswaschung des Kontrastmittels („wash out“) als normales Prostatagewebe (68, 74, 75). Durch dieses charakteristische Anreicherungsmuster verbessert sich die Genauigkeit der Diagnose eines Prostatakarzinoms auf 80% (17). Die Anreicherungsrate reflektiert das vaskuläre Volumen und die Permeabilität der Gefäße, während das Ausmaß der Anreicherung den extrazellulären Raum reflektiert (68).

Liegen hyperpermeable Gefäße vor, wird das intravaskuläre Kontrastmittel in den extrazellulären Raum übertreten und es kommt zu einer hohen Signalsteigerung. Dies wird durch den semi-quantitativen pharmakokinetischen Parameter Austauschrate k_{trans} beschrieben (57). Die k_{ep} beschreibt die Diffusion des Kontrastmittels zurück in die Gefäße.

In einer von Hara et al. durchgeführten Studie mit 90 Patienten erreichte die DCE-MRT eine Sensitivität von 92,9% und eine Spezifität von 96,2 % (76). Zudem ist mit Hilfe der dynamischen MRT eine Abgrenzung des Prostatakarzinoms von der weit verbreiteten BPH möglich (77).

Es wurden MRT-Sequenzen entwickelt, die für die vaskuläre Phase des Kontrastmittels sensitiv sind, es handelt sich um T2*-gewichtete Sequenzen. Diese spiegeln die Gewebepfusion und das Blutvolumen wieder. Die T1 gewichteten Sequenzen sind sensitiv für die Phase, in der das Kontrastmittel im extrazellulären Raum ist, und spiegeln somit die Mikrogefäßperfusion, die Permeabilität und den extrazellulären Raum wieder (17, 18). Auf Grund der typischen Gefäßstruktur und des vermehrten interstiellen Raumes zeigt sich in Karzinomen eine hohe Differenz der Kontrastmittelkonzentration zwischen Plasma und Interstitium (18). Die T2*-gewichtete Sequenz ist hoch sensitiv für den Gradienten zwischen dem Blut und dem umgebenden Gewebe (78).

1. Einleitung

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass funktionelle Parameter, die auf einer Kontrastmittelanreicherung beruhen, wie die Mean Transit Time (MTT), das Blutvolumen, die Permeabilität und das interstielle Volumen in Karzinomen signifikant höher sind als in normalen Prostatagewebe (72) und eine Differenzierung zwischen Prostatakarzinomen und normalen Prostatagewebe erlauben (79).

Bisher wird die dynamische MRT bei der Prostata Untersuchung nicht routinemäßig eingesetzt, sie könnte jedoch leicht eingefügt werden.

2. Ziel der Arbeit

Ziel der Studie war es mittels funktioneller Bildgebung ein nicht invasives Verfahren zu finden, mit dem eine sichere Diagnose eines Prostatakarzinoms sowie eine Prognose gestellt werden kann.

Als sichere prognostische Faktoren eines Prostatakarzinom gelten der Gleason-Score und das TNM-Stadium, jedoch wird der Gleason-Score in Biopsiepräparaten häufig unterschätzt (52) und es gibt keine objektiven Staging-Methoden, die routinemäßig verwendet werden. DRU und TRUS sind stark untersucherabhängig (11, 30), die MRT- Qualität hängt von der Erfahrung des Befunders ab (37, 65). Des Weiteren werden der PSA-Wert und das Tumolvolumen in die Therapieentscheidung einbezogen. Der PSA-Wert ist jedoch unspezifisch und laborabhängig (10) und das Tumolvolumen lässt sich präoperativ in der DRU und der TRUS nur abschätzen. Die funktionelle MRT ist demgegenüber reproduzierbar und objektiv.

Die Gefäßdichte im Prostatakarzinom ist ein Prognosefaktor für die Erkrankung. Bigler et al. beschrieben 1993, dass die mittlere Gefäßdichte in malignen Prostatageweben signifikant höher ist als in benignen Geweben (19). Dies bestätigte sich sowohl in von Siegal et al. als auch in von Silbermann et al. durchgeführten Untersuchung (16, 20). Zudem korreliert die Gefäßdichte mit dem Tumorgrade und dem Metastasierungspotential eines Prostatakarzinoms (21, 22) und gilt als positiver Prediktor für die Karzinom-spezifische Überlebenszeit (23). Insbesondere bei gering differenzierten Prostatakarzinomen korreliert die mittlere Gefäßdichte mit dem Gleason-Score (22, 25).

Die Heterogenität der Gefäßdichte in Prostatakarzinomen veranlasste Weidner et al. 1993 die Gefäßdichte nicht nur im gesamten Karzinomareal sondern zusätzlich in einem Areal mit der höchsten visuell abgeschätzten Gefäßdichte innerhalb des Karzinoms auszuwerten („Hotspot“) (22). Die MVD der Hotspots korrelierte signifikant mit dem Gleason-Score des Karzinoms. Verschiedene Autoren bestätigten diese Korrelation (15, 20, 80).

Dieses in der Histologie lange etablierte Verfahren wollten wir nun auf die MRT Bilder einer dynamischen Kontrastmittel-gestützten inversionspräparierten Dual-Contrast-Gradienten-Echo Sequenz übertragen, mittels der in der Nachverarbeitung pharmakokinetische Parameterkarten ermittelt wurden. Die farbliche Kodierung spiegelte die Verteilung des jeweiligen Parameters gut

2. Ziel der Arbeit

wieder. Zunächst werteten wir anhand der farblichen Kodierung der Parameterkarten innerhalb der Karzinome jeweils die Region mit der höchstens Perfusion aus. (MRT Perfusion Hotspot). Anschließend wurde zusätzlich eine Region mit dem höchstens Blutvolumen gesucht und diese ebenfalls ausgewertet (MRT Blutvolumen Hotspot).

Verschiedene Studien zeigten, dass funktionelle Parameter, die auf einer Kontrastmittelanreicherung beruhen, wie die MTT, das Blutvolumen, die Permeabilität und das interstielle Volumen in Karzinomen signifikant höher sind als in normalen Prostatagewebe (66) und eine Differenzierung zwischen Prostatakarzinomen und normalen Prostatagewebe erlauben (74).

Unsere Hypothesen lauteten:

Einzelne „Hotspots“ mit dem höchsten Blutvolumen und der höchsten Perfusion in den pharmakokinetischen Parameterkarten korrelieren mit den histologischen „Hotspots“.

Des Weiteren verbessert die Analyse dieser „Hotspots“ die Differenzierung zwischen Prostatakarzinomen und normalen Gewebe signifikant gegenüber der Auswertung der gesamten Karzinomfläche.

3. Material und Methoden

3.1. Patientenkollektiv

Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission genehmigt. Es wurden 65 Patienten, die sich zwischen 2004 und 2008 in der urologischen Poliklinik der Charité Berlin Mitte vorstellten, untersucht. Vor der Untersuchung wurden alle Patienten aufgeklärt und unterschrieben eine Einwilligungserklärung. Es handelte sich um Patienten mit bioptisch gesicherten Prostatakarzinomen vor geplanter radikaler Prostatektomie. Ausschlusskriterien waren sowohl Vorbehandlungen, Niereninsuffizienz und Allergien als auch Kriterien, die eine MRT Untersuchung verbieten, wie Herzschrittmacher, Metallimplantate und Klaustrophobie.

In die endgültige Auswertung konnten 57 der 65 Patienten eingeschlossen werden. Das mittlere Alter der Patienten betrug 63 Jahre (49-71 Jahre). Der mittlere PSA Wert betrug 7,54 ng/ml (1,4-31,4ng/ml). Der zeitliche Abstand zwischen der Stanzbiopsie und der MRT Untersuchung lag im Mittel bei 48,7 Tagen (12-211 Tage). Der zeitliche Abstand zwischen MRT Untersuchung und Operation lag im Mittel bei 10,53 Tage (1-49 Tage). Die postoperativen Tumorstadien der Patienten waren 6 x pT2a, 7 x pT2b, 26 x pT2c, 12 x pT3a, 4 x pT3b und 2 x pT4. Ein 70jähriger Patient mit einem PSA von 4,29 ng/ml zeigte ein endometrioides Prostatakarzinom. In diesem Falle konnte das Karzinom mit einem Gleason-Score von 4+4 klassifiziert werden und der Patient wurde in der Studie belassen. Die postoperativen Gleason-Scores wurden bei 27 Patienten als 3+3, bei 19 Patienten als 3+4, bei 4 Patienten als 4+3, bei 12 Patienten als 4+4 und bei 4 Patienten als 4+5 bestimmt.

Bei neun der 65 Patienten fehlte das Prostatektomiepräparat, ein Patient wurde auf Grund einer Herzkreislaufinstabilität nicht operiert. Daher wurden bei diesen Patienten nur die MRT Daten ausgewertet. Bei vier Patienten konnte das Untersuchungsprotokoll nicht korrekt angewandt werden und bei einem weiteren Patienten wurden die Bilder nicht archiviert, somit flossen diese Patienten nur in die histologische Auswertung ein. Ein Patient zeigte PSA Werte von 249 ng/ml, die angezweifelt wurden, und der Patient wurde deshalb komplett aus der Auswertung ausgeschlossen. Insgesamt wurden 57 Patienten eingeschlossen, teilweise konnten sie jedoch nur in die histologische oder in die MRT Auswertung eingeschlossen werden.

3.2. Methoden

3.2.1. MRT Untersuchung

Alle Patienten wurden in einem 1,5 Tesla MR-Tomographen (Magnetom Sonata, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) untersucht. Hierbei wurde eine Körper-Spule zur Signalausendung verwendet, zum Signalempfang wurden zwei Elemente einer Spine-Array-Spule, zwei Elemente einer Körper-phased-array-Spule und eine Endorektalspule (Medrad, Pittsburgh, PA) kombiniert. Durch die Koppelung verschiedener Spulenelementen ist eine Verbesserung des SNRs möglich (61). Vor dem Legen der Endorektalspule wurden den Patienten zur Reduktion der Darmmotilität 20mg Butylscopolamin (Buscopan, Boehringer Ingelheim, Deutschland) intramuskulär oder intravenös injiziert. Nebenwirkungen des Butylscopalmin sind Müdigkeit, Schwindel, gestörtes Nahsehen, Steigerung der Herzfrequenz und allergische Reaktionen. Kontraindikationen für das Butylscopalamin sind Engwinkelglaukom, Myasthenia gravis und Herzarrhythmien.

Um den Spulensitz zu überprüfen und für die Planung der weiteren Sequenzen wurde zunächst eine sagittale, koronare und axiale turbo Spinecho Sequenz (TSE) durchgeführt. Daraufhin wurde nach dem Standardprotokoll für Prostata eine senkrecht zur Längsachse der Prostata gewinkelte (axiale) T1-gewichteten Turbo-Spin-Echo (TSE) Sequenz (Time of repetition 300ms (TR), Time of Echo 10ms (TE), Echozuglänge 3 (ETL), Field of view 16x16cm (FoV)) und eine identisch angulierte T2 gewichtete TSE Sequenz (TR 3500ms, TE 96ms, ETL 13, FoV 16x16cm) und eine koronare T2-gewichtete TSE Sequenz (TR 522ms, TE 11ms, ETL 13, Fov 20x20cm), um die Samenblase sowie Apex und Basis der Prostata zu beurteilen, durchgeführt. Die Bildmatrix betrug jeweils 256x256, die Schichtdicke war 3mm, der Zwischenzeilenabstand betrug 0,9mm, mit 100% Phasenoversampling. Die T1 gewichteten Bilder waren notwendig um karzinomverdächtige Areale von Einblutungen abzugrenzen, die in den ersten Wochen nach Stanzbiopsien nachweisbar sind. Zudem wurde eine T1 gewichtete transversale TSE Sequenz zur Beurteilung der Lymphknoten durchgeführt.

Anhand eines Signalverlustes in den T2 gewichteten Bildern konnten in der peripheren Zone der Prostata karzinomverdächtige Areale lokalisiert werden. Daraufhin wurde die axiale Schnittebene gewählt, in der der Durchmesser des karzinomverdächtigen Areals am größten war, um die dynamische Untersuchung durchzuführen.

3. Material und Methoden

Für die spätere Bestimmung der Sensitivitätsprofile der einzelnen Spulen wurde nun zwei SE-Sequenzen, die erste mit der Körperspule und die zweite mit den restlichen kombinierten Spulenelementen durchgeführt (TR 1340ms, TE 10ms, Schichtdicke 35mm, Bildmatrix 256x192, FoV 39,8x29,8cm) (73). Im Zuge dieser Sequenz wurde die Signalintensitätsverteilung in Referenzzeilen gemessen.

Schließlich wurde die axial gewinkelte dynamische kontrastmittelgestützte inversionspräparierte Dual-Kontrast turbo fast low-angle shot (FLASH) Sequenz (DCE-DSE-MRT) durchgeführt. Nach einem nicht-selektiven 180° Inversionspuls wurden jeweils zwei Einzelschicht-Turbo FLASH Bilder TF11 und TF12 mit verschiedenen Echozeiten nacheinander aufgenommen (Time of inversion 1 280ms (TI1), TI2=1310ms, TE1=2,1ms, TE2=27ms, TR1=3,8ms, TR2=28,3ms). Die Schichtdicke betrug hier 5mm. Ziel war es sowohl den Kontrastmittelbolus als auch die Extravasation des Kontrastmittels zu verfolgen. Dabei wurde die erste Inversionszeit so gewählt, dass es zu einer Nullung des Signal des nicht kontrastierten Blutes kam und das Signal-Rausch-Verhältnis so verbessert wurde. Die zweite Inversionszeit wurde so gewählt, dass die Passage des Kontrastmittels als Signalabschwächung sichtbar wurde. Die Inversion war nicht selektiv und das zufließende Blut wurde mit angeregt (71). Um die zeitliche Auflösung zu verbessern, wurde mit der parallelen Bildgebung gearbeitet. Mit Hilfe des k-Raum basierten Rekonstruktionsalgorithmus Generalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisition (GRAPPA) konnte die Auslesefrequenz von 0,34 Bildern pro Sekunde auf 0,61 Bildern pro Sekunde gesteigert werden. Für eine FoV von 22,8x22,8cm und einer Bildmatrix von 128x128 pro Echo ergab sich eine Bildwiederholrate von 1,65 Sekunden. Es wurden zu 513 Zeitpunkten dynamische Betrags- und Phasenbilder gemessen (81). Mit Hilfe eines Power Injektors (Medrad, Volkach, Germany) wurden zur zehnten Aufnahme 24 ml Gadolinium-DTPA (Magnevist, Bayer Schering Pharma, Berlin, Germany) als Bolus mit einer Geschwindigkeit von 6ml/s in eine antekubitale Vene gegeben und mit 24ml isotonischen Natriumchlorids nachgespült. Die gesamte Untersuchung dauerte circa 50 Minuten. Anschließend wurden die Daten auf der Institutsfestplatte archiviert.

3. Material und Methoden

3.2.2. Histologie

Im Rahmen dieser Studie wurde jede Prostata von einer Pathologin mit mehr als zehn Jahren Erfahrung in der Prostata Diagnostik sorgfältig in 15-29 festgelegten Blöcken präpariert. Sie fertigte für jeden Patienten eine Skizze der pathologischen Veränderungen an. Diese Skizze wurde für jeden Patienten sorgfältig mit den jeweiligen T2 gewichteten MRT Bildern verglichen. Zudem wurden verschieden angulierte MRT-Bilder analysiert, in denen die axiale Schnittebene der dynamischen MRT eingetragen war. In Zusammenschau der Unterlagen wurde die zur DCE-DSE-MRT Schnittebene korrelierende Schichtebene des Prostatektomiepräparates festgelegt.

Von diesen Schnittebenen wurden 4µm dicke Hämatoxylin-Eosin (HE) Schnitte angefertigt, die die gesamte axiale Schnittebene der Prostata abbildeten (siehe Abb. 5). Die HE Färbung ist die Routinefärbung in der Pathologie und ermöglicht einen Überblick über die Morphologie des Präparates. Sie besteht aus zwei Einzelfärbungen, Hämatoxylin färbt Zellkerne und Zytoplasmaanteile, die reich an endoplasmatischen Retikulum sind, also basophile Strukturen, blau-violett. Eosin färbt andere Zytoplasmaanteile und faserige extrazelluläre Komponenten rot. (82). Anhand dieser Schnitte analysierte die Pathologin das Prostatagewebe und markierte Areale mit normalen Prostatagewebe und Areale mit Prostatakarzinom (Region of interest = ROI). Zusätzlich bestimmte sie für jeden Patienten die Gleason-Scores in der gewählten Schnittebene.

Anschließend wurde in den entsprechenden Schnittebenen zur Bestimmung der Gefäßdichte des Gewebes Präparate mit CD31-Antikörper-Färbung hergestellt (siehe Abb. 6). Diese bildeten ebenfalls die gesamte axiale Schnittebene der Prostata ab. Es gibt verschiedene Möglichkeiten die Gefäßdichte histologisch zu bestimmen. Die Auszählung von immunohistochemisch markierten Gefäßstrukturen ist eine Standardmethode, um die Mikrogefäßdichte zu detektieren. Oberflächenantigene der verschiedenen Strukturen werden in situ mittels bekannter Antikörper markiert. Auf Endothelzellen werden unter anderem CD31, CD34 und Faktor 8 exprimiert. CD 31-Antikörper reagieren dementsprechend wie die zwei anderen Antikörper mit Endothelzellen und zusätzlich schwach mit Oberflächenantigenen verschiedener Leukozyten. Diese Reaktion zeichnet sich durch eine hohe Sensitivität aus und erzeugt einen guten Farbkontrast (83). Faktor 8 Antikörper reagieren zusätzlich mit Oberflächenantigenen auf Megakaryozyten und Thrombozyten. CD34-Antikörper reagieren zusätzlich mit Oberflächenantigenen auf

3. Material und Methoden

hämatopoetischen Vorläuferzellen, dendritischen Zellen und teilweise mit Muskelzellen. Die Färbung mit CD34 Antikörpern zeigte sich jedoch der Methode, die Faktor acht Antikörper verwendet, überlegen (15).

In dieser Studie wurden CD 31 Antikörper (DAKO, Glostrup, Denmark) verwendet. Die in den HE-Schnitten markierten ROIs wurden auf die korrespondierenden CD31 Schnitte übertragen (siehe Abb. 7). Anschließend wurden die Schnitte an einer Leica Imaging Workstation betrachtet und ausgewertet. Hierfür wurden die Schnitte mit einem Leica DMLS Mikroskop (Leica Microsystems Wetzlar GmbH) beurteilt und mit der integrierten Leica DC 300 Kamera Bilder gemacht, die auf den Computermonitor übertragen werden konnten.

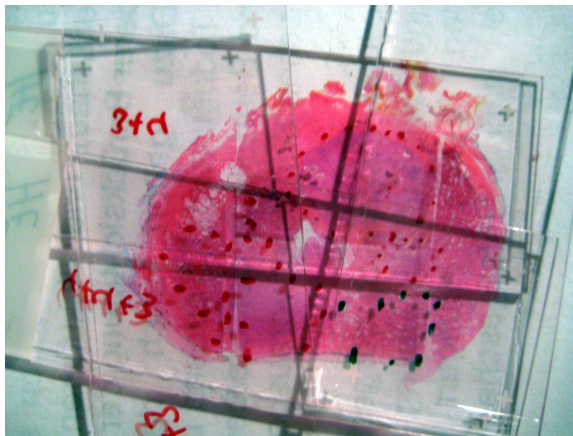


Abbildung 5: ein zur axialen MRT korrespondierender histologischer Prostataschnitt, HE-Färbung

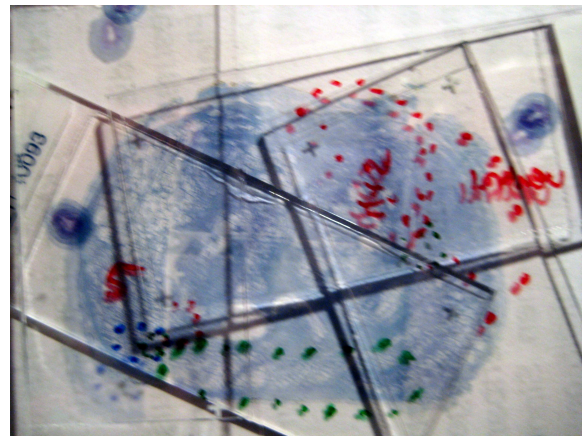


Abbildung 6: ein zur axialen MRT korrespondierender histologischer Prostataschnitt, CD31 Färbung

Weiterhin wurde nach der Methode von Weidner et al. verfahren. Unter Verwendung der Bilddatenbank Leica IM 500 wurden innerhalb der einzelnen ROIs mit 100facher Vergrößerung willkürlich, das heißt randomisiert, fünf nicht überlappende Bilder ab fotografiert (siehe Abb. 8+9). Die totale Fläche dieser Gesichtsfelder betrug je Patient 5mm² (5x1mm²). Daraufhin wurde jedes ROI mit Prostatakarzinomgewebe mit 50facher Vergrößerung nach dem Areal mit der höchsten Gefäßdichte, einem sogenannten „Hotspot“, abgescannt. Innerhalb dieser Hotspots wurden mit 200facher Vergrößerung randomisiert drei nicht überlappende Fotos gemacht (siehe Abb. 10). Die totale Fläche dieser Gesichtsfelder betrug je Patient 0,75 mm² (3x0,25mm²).

3. Material und Methoden

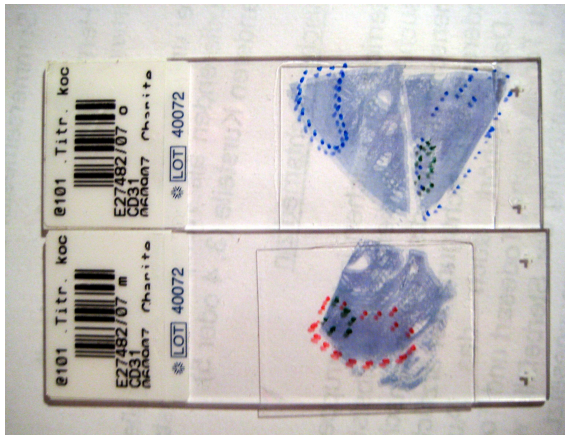


Abbildung 7: CD 31 gefärbter histologischer Schnitt eines 68 jährigen Patienten mit einem Gleason 3+4. PSA Wert 14,9 ng/ml. Rot markiert das Karzinom, darin grün der Hotspot; blau: Prostatitis; grün: gesundes Prostatagewebe.

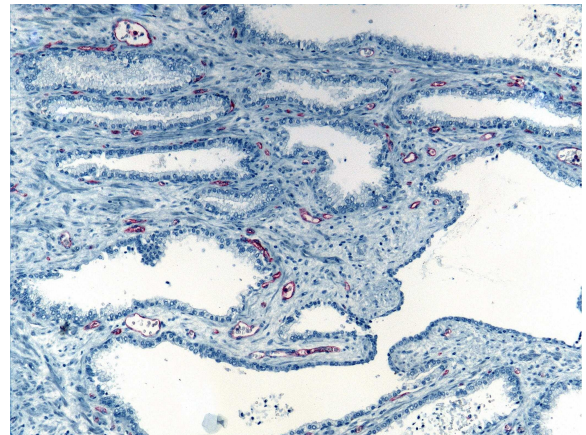


Abbildung 8: CD 31 Färbung, normales Prostatagewebe eines 68 jährigen Patienten, PSA Wert 14,9 ng/ml. Gefäße stellen sich rot dar.

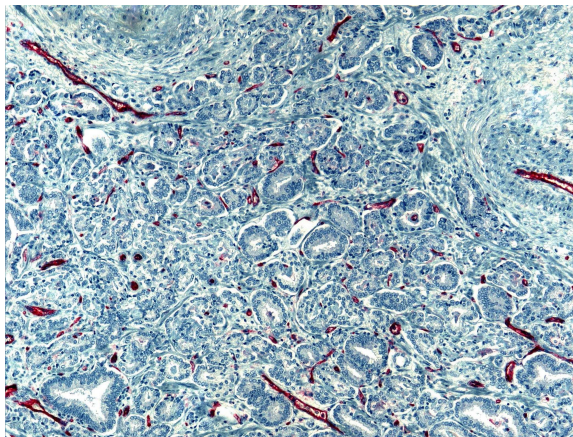


Abbildung 9: CD 31 Färbung, Prostatakarzinom, Gleason 3+4 eines 68 jährigen Patienten, PSA Wert 14,9 ng/ml. 100 fache Vergrößerung

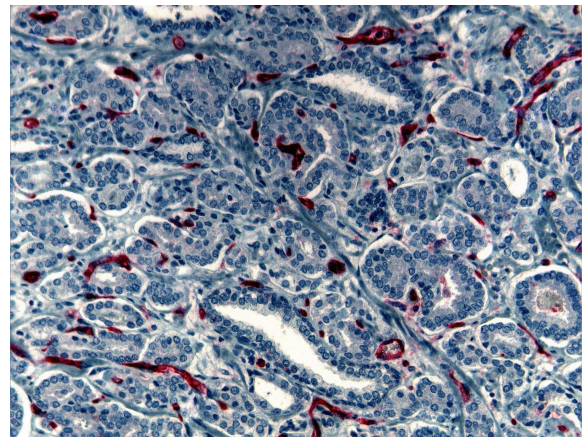


Abbildung 10: CD 31 Färbung, Prostatakarzinom, innerhalb des Hotspots, Gleason 3+4 eines 68 jährigen Patienten, PSA Wert 14,9 ng/ml. 200 fache Vergrößerung

3. Material und Methoden

3.2.3. Postprocessing MRT

Das Postprocessing der MRT-Daten wurde an einer Linux Debian Station mit Hilfe von AmiraDEV3.1 durchgeführt. Dieses Programm ist ein 3D Visualisierungssystem und stellt eine Reihe von Visualisierungstechniken und Interaktionsmöglichkeiten bereit (84). In den modularen Aufbau wurden Programmpakete, die am Institut für Radiologie entwickelt wurden, integriert, um dynamische Daten auf der Plattform darzustellen und auszuwerten. Aus den verschiedenen Modulen, Editoren und Datenobjekten kann ein komplexe Netzwerk aufgebaut werden und aus diesem können Grafiken erzeugt werden.

3.2.3.1. Homogenisierung der Signalintensitäten

Die Signalintensität, die von den einzelnen Spulenelementen detektiert wird, hängt von den jeweiligen Sensitivitätsprofilen und den Positionen der Elemente zur Signalquelle ab. Jedes Voxel muss neu skaliert werden und jede Sensitivität geht einzeln in die Bildrekonstruktion ein. Auf diese Weise sind eindeutige Intensitätszuordnungen und die einheitliche Umrechnung in Kontrastmittelkonzentrationen möglich.

Zunächst wurden die Datenstapel, um sie mit Amira bearbeiten zu können, auf eine Ebene gebracht. Die 2D Sensitivitätsprofile wurden nach dem bei Prochnow et al. geschriebenen Verfahren erstellt: Zunächst wurde ein 3D Sensitivitätsprofil individuell für einen Patienten aus zwei eher protonengewichteten Datensätzen mit identischen Sequenzparametern durch Division berechnet. Der eine Datensatz wurde mit der Körperspule akquiriert und der zweite mit denselben Spulenelementen, wie sie auch für die dynamische Akquisition verwendet wurden. Als nächstes wurde die resultierende 3D Sensitivitätsverteilung in ihrer Auflösung auf die des dynamischen Datensatzes reduziert und mit einem Gaußfilter geglättet. Nun wurde hieraus ein 2D Sensitivitätsprofil mit derselben Orientierung und Position extrahiert, die bei der DCE-MRI genutzt wurde (71). Jedes rekonstruierte Magnitudenbild wurde durch ein 2D Sensitivitätsprofil geteilt (78). Zuletzt wurden diese Bilder mit Hilfe eines Lanczos Filters auf die Matrix 256*256 interpoliert (78).

3. Material und Methoden

3.2.3.2. Bewegungskorrektur

Bei den meisten Patientenuntersuchungen spielten unangemessene Bewegungsartefakte keine Rolle. Die Korrektur von übermäßigen Bewegungen wurde mit Hilfe eines 2D Registrationsmodells (links, rechts, Rotation) in den für die Auswertung wichtigen Regionen durchgeführt. Zu diesen Regionen zählten die Iliakalgefäßen und die Prostata.

3.2.3.3. Erstellung der pharmakokinetischen Parameterkarten

Da die A. iliaca interna in den gemessenen Bilderschichten nicht suffizient abbildet wird, wurde zur Bestimmung der arteriellen Eingangsfunktion (AIF) die A.iliaca externa verwendet. Die Prostata wird zwar nicht aus der A. iliaca externa versorgt, doch lassen sich der Blutfluss der A. iliaca interna und der A. iliaca externa, die beide aus der A iliaca communis stammen, vergleichen. Hier wurde ein Voxel, bei dem sich die Kontrastmittelanreicherung zuerst zeigte, gewählt und eine analytische Konzentrations-Zeit-Kurve für TFI1 und TFI2 bestimmt. Da der Bolus auf dem Weg von der A. iliaca interna zur Prostata signifikant verzögert wird und dispergiert (78), wurde die arterielle Eingangsfunktion mit dem Delay und der Dispersion korrigiert. Das Delay ist dabei die Zeit in Sekunden, die das Kontrastmittel benötigt um von der A. iliaca zum Prostatagewebe zu gelangen. Die Dispersion gibt die Verbreiterung des Bolus in Sekunden auf diesem Weg an.

In den vorbereitenden Voruntersuchungen hatten sich über den großen Gefäßen Pulsationsartefakte in den Magnitudenbildern gezeigt. Um diese zu reduzieren, wurden zusätzlich Phasenbilder aus den dynamischen Daten extrahiert (78).

Die pharmakokinetischen Parameterkarten wurden voxelweise aus den dynamischen Datensätzen TFI1 und TFI2 berechnet. Dem selbst programmierten Algorithmus lag ein sequentielles 3-Kompartment-Modell mit einem intravasalen und zwei interstiellen Kompartmenten unter der Annahme einer schnellen und einer langsamen Austauschrate zwischen Blut und interstiellen Volumen zugrunde. Das ist ein Rechenmodell, mit dessen Hilfe die Verteilung des Kontrastmittels dargestellt wird. Im sequentiellen Modell diffundiert das Kontrastmittel zunächst in das schnell anreichernde interstielle Kompartment und von dort in das langsam anreichernde interstielle Kompartment (85). Das dritte Kompartment repräsentiert nekrotisches Gewebe (85). In dieser Studie wurden jedoch keine Nekrosen beobachtet.

3. Material und Methoden

Für jeden Patienten wurden Karten mit folgenden Parametern erstellt: Perfusion, Blutvolumen, die mittlere Transitzeit (MTT), Permeabilität, interstiellies Volumen, Extraktionskoeffizient, Delay und Dispersion.

Die Perfusion ist als die Blutmenge in ml definiert, die pro Minute durch ein cm^3 Prostatagewebe (= 1 Voxel) fließt und wird aus dem Quotienten des Blutvolumens und der MTT berechnet ($\text{ml}/\text{min}/\text{cm}^3$). Nach Ergebnissen der eigenen Arbeitsgruppe hat sich die Perfusion als guter Korrelationsparameter mit der Histologie eines Tumornachweises erwiesen. Eine morphometrische Korrelation ist auf Grund des fehlenden direkten histologischen Parameters nicht möglich. Die MTT ist die mittlere Zeit, die das Kontrastmittel braucht um durch ein Gewebevoxel zu fließen, und wird in Sekunden angegeben.

Das Blutvolumen in Prozent ist als der Anteil der Blutgefäße am Gesamtvolumen eines Voxels definiert und müsste daher der Fläche der Gefäße in der Histologie entsprechen.

Ebenso ist das interstielle Volumen in Prozent als Anteil am Gesamtvolumen eines Voxel definiert. Das interstielle Volumen stellt in der Histologie keinen Prognosefaktor dar, daher wurde auf eine Korrelation verzichtet.

Die Permeabilität gibt die Durchlässigkeit der Gefäßwand für das Kontrastmittel pro Minute an und hat kein histologisches Korrelat. Der Extraktionskoeffizient zeigt den Anteil des Kontrastmittels in Prozent an, das pro Durchfluss aus den Gefäßen austritt.

3.3. Auswertung

3.3.1. MRT

Die für jeden Patienten einzeln berechneten Parameterkarten konnten mit Hilfe von Amira farblich kodiert werden. Für jeden einzelnen Parameter wurde eine Parameterkarte erstellt. Hierdurch wurden die Maximalwert der jeweiligen Parameter gelb angezeigt und die Minimalwerte erschienen blau. So konnte die Verteilung der jeweiligen Werte gut beurteilt werden. Diese Parameterkarten konnten auf dem jeweils korrespondierenden axialen T2 gewichteten MRT Bild dargestellt werden (siehe Abb.11+14). Mit Hilfe der pathologischen Skizze des jeweiligen Prostatektomiepräparates und anhand der Signalabsenkung wurden in der peripheren Zone der Prostata verschiedenen „Region of interest“ ROIs mit normalen Gewebe und Prostatakarzinomen auf die T2 gewichteten MRT Bilder eingezeichnet (siehe Abb. 12+15). Diese ROIs wurden auf die Parameterkarten übertragen.

Nun wurden mit Hilfe von Amira in jedem ROI die Parameter Blutvolumen und Perfusion bestimmt und zunächst in eine Exceltabelle übertragen. Daraufhin wurde anhand der farblichen Kodierung der Parameter innerhalb der ROIs jeweils die Region mit der höchstens Perfusion markiert (MRT Perfusion Hotspot) und hier die Parameter Blutvolumen und Perfusion ausgewertet (siehe Abb, 13+16).

In dem die Areale mit dem höchsten Blutvolumen innerhalb der jeweiligen ROIs festgelegt und ausgewertet wurden, konnten MRT Blutvolumen Hotspots bestimmt werden.

Somit konnten im Prostatakarzinomgewebe 66 MRT Perfusion Hotspots und 66 MRT Blutvolumen Hotspots verwendet werden.

3. Material und Methoden

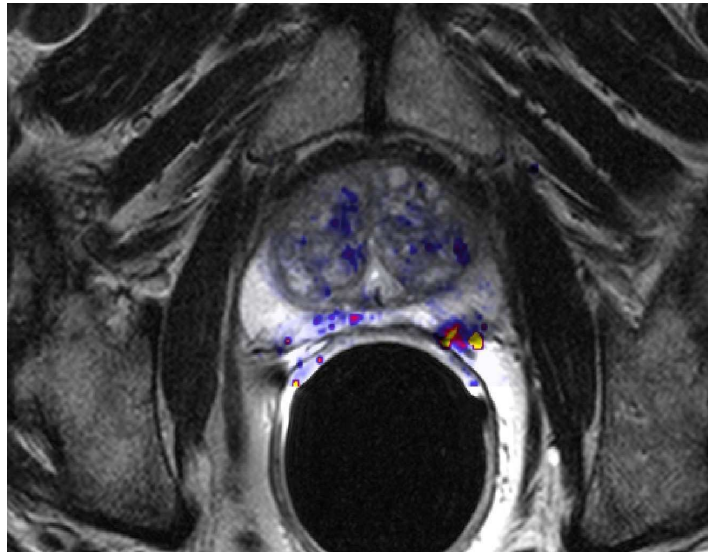


Abbildung 11: axiales T2 gewichtetes MRT Bild sowie die Perfusionmappe eines 68 jährigen Patienten mit einem Prostatakarzinom mit einem Gleason 3+4. PSA Wert 14,9 ng/ml

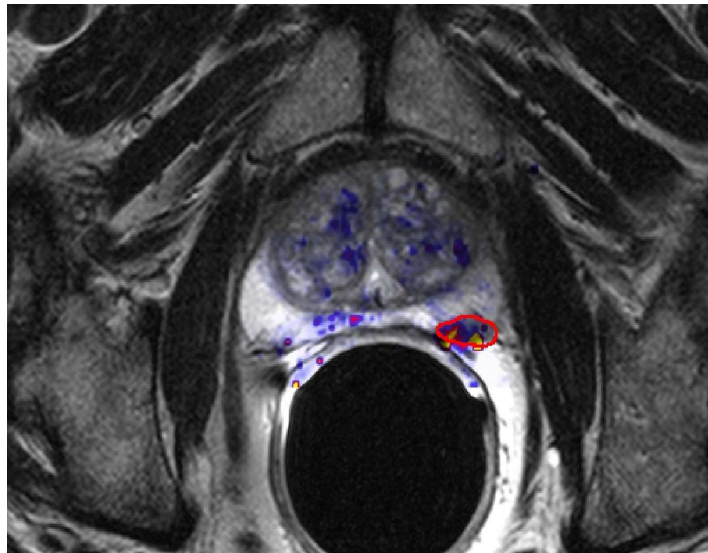


Abbildung 12: axiales T2 gewichtetes MRT Bild eines 68 jährigen Patienten mit einem Prostatakarzinom mit einem Gleason 3+4. PSA Wert 14,9 ng/ml. Darüber wurde die korrespondierende Perfusionmappe gelegt und das Karzinom eingezeichnet

3. Material und Methoden

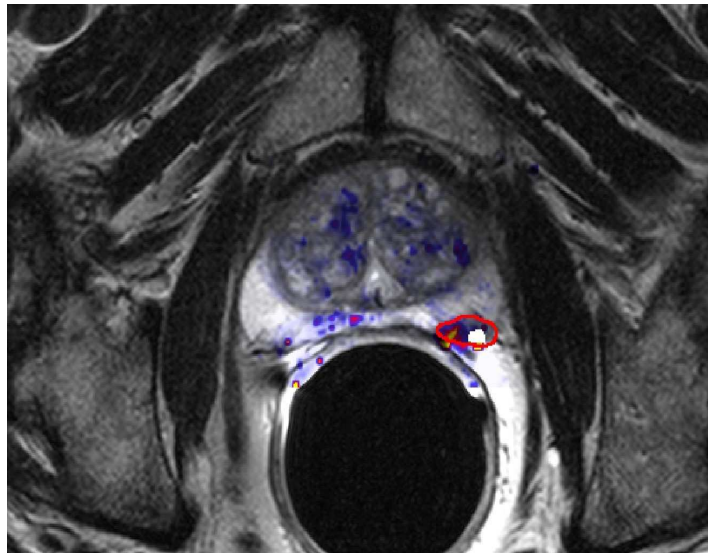


Abbildung 13: axiales T2 gewichtetes MRT Bild sowie die Perfusionstmappe eines 68 jährigen Patienten mit einem Gleason 3+4. PSA Wert 14,9 ng/ml. Rot ist das Karzinom eingezeichnet. Innerhalb des Karzinoms wurden zudem der MRT Perfusion Hotspot markiert

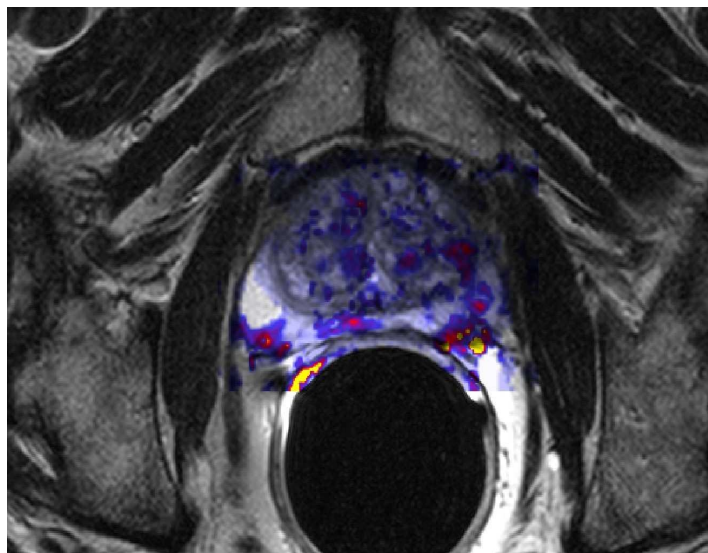


Abbildung 14: axiales T2 gewichtetes MRT Bild sowie die Blutvolumenmappe eines 68 jährigen Patienten mit einem Prostatakarzinom mit einem Gleason 3+4. PSA Wert 14,9 ng/ml.

3. Material und Methoden

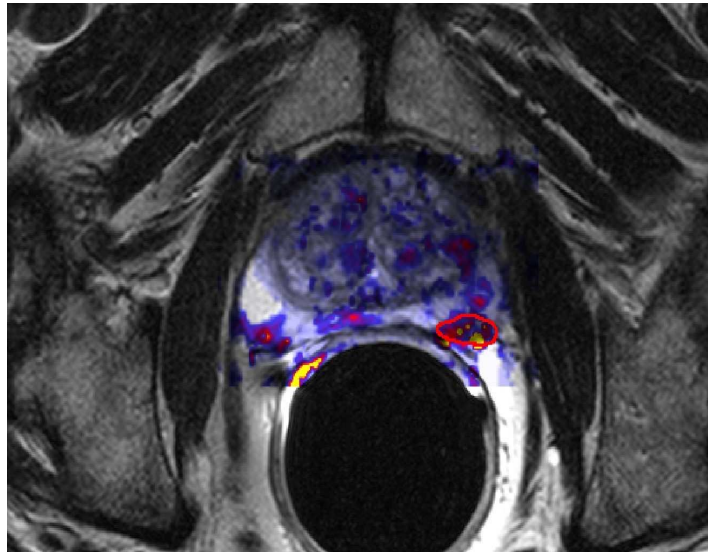


Abbildung 15: axiales T2 gewichtetes MRT Bild eines 68 jährigen Patienten mit einem Gleason 3+4. PSA Wert 14,9 ng/ml. Darüber wurde die korrespondierende Blutvolumenmappe gelegt und das Karzinom eingezeichnet.

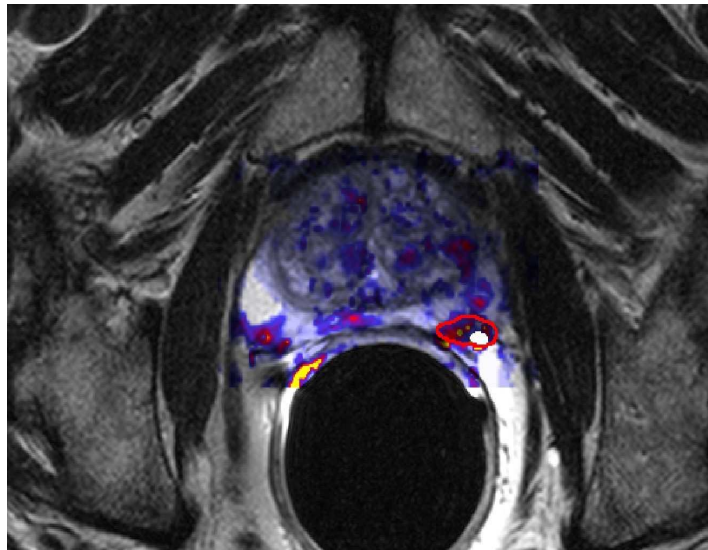


Abbildung 16: axiales T2 gewichtetes MRT Bild sowie die Blutvolumenmappe eines 68 jährigen Patienten mit einem Gleason 3+4. PSA Wert 14,9 ng/ml. Rot ist das Karzinom eingezeichnet. Innerhalb des Karzinoms wurden zudem der MRT Blutvolumen Hotspot markiert

3. Material und Methoden

3.3.2. Histologie

Die Gefäße konnten mit Hilfe der CD31 Antikörper ausreichend markiert werden und stellten sich rot-bräunlich dar (siehe Abb.8-10). Leica Q Win Standard ist eine Bildbetrachtungs und -analyse Software (Leica, Bensheim, Germany) und ermöglicht durch so genannte QUIPS wiederholte Messroutinen. Die Gesichtsfelder wurden halbautomatisch mit einer solchen Routine ausgewertet, dies bietet die Möglichkeit echte Gefäßanfärbungen von Artefakten zu unterscheiden. Die angefärbten Gefäße wurden manuell am Bildschirm nach den Kriterien nach Weidner et al. markiert. Jede Anfärbung galt als ein Gefäß, hierbei spielte es keine Rolle ob ein Lumen erkennbar war oder nicht. Sich überlappende oder berührende Strukturen wurden als ein Gefäß gezählt. Auch sehr kleine Strukturen wurden markiert. Verwischte, sehr helle Flecken ohne Struktur wurden als Artefakte gewertet. Nach der sorgfältigen Markierung wurden die Flächen durch das Programm ausgewertet und die Daten in eine Exceltabelle übertragen. So konnte die Anzahl der Gefäße pro Fläche pro mm^2 (MVD) und der Anteil der Gefäßfläche an der Gesamtfläche in Prozent (MVA) ermittelt werden.

3.3.3. Korrelation der Hotspotlage innerhalb der jeweiligen ROIs

Um bei jedem Patient die Lage der histologischen Hotspots und der MRT-Hotspots innerhalb der ROIs zu korrelieren, wurden die histologischen Schnitte mit den entsprechenden MRT Bildern visuell verglichen. Für die Korrelation galt folgende Regel: Die histologischen Hotspots und MRT Hotspots korrelieren, wenn sie sich im Rahmen einer visuellen Abschätzung entweder überlappen oder berühren. In dem Falle, dass der histologische Hotspot kleiner/gleich $1/10$ der gesamten ROI Fläche ist, galt folgende Regel: Die Hotspots korrelieren, falls sie beide in einer Fläche liegen, die maximal ein Viertel der gesamten ROI Fläche ausmacht. Die Form dieser Fläche ist variabel, darf in ihrer größten Ausdehnung jedoch nur die Hälfte der größten Ausdehnung des gesamten ROI betragen.

3. Material und Methoden

3.3.4. Statistische Auswertung

Um zu untersuchen ob es möglich ist mit den pharmakokinetischen Parametern ein Prostatakarzinom von normalen Prostatagewebe zu unterscheiden, wurde der nicht-parametrische Mann-Whitney Test für zwei unabhängige Stichproben durchgeführt. Statistische Signifikanz wurde bei einem $p < 0,05$ angenommen.

Um die Relevanz der histologischen Parameter in der Differenzierung der Prostatagewebe zu untersuchen, wurde ebenfalls der Mann-Whitney Test verwendet.

Um die Eignung der histologischen und pharmakokinetischen Parameter weiterhin zu testen, wurden für die verschiedenen Parameter "Receiver Operating Characteristic"-Kurven (ROC-Kurven) angefertigt. Hierbei ist die Sensitivität und die Spezifität eines Parameters sinnvoll, wenn die Fläche unter der Kurve mehr als 0,5 ist. Ein höherer Wert zeigt eine bessere Güte des Parameters an.

Die Korrelation der pharmakokinetischen Parameter mit den histologischen Parametern wurde mit dem Spearman Korrelationskoeffizient untersucht.

Die Rechnungen wurden mit SPSS 17.0 für Windows durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1. Ergebnisse der MRT Auswertung: Perfusion und Blutvolumen

Es fanden sich im MRT insgesamt 66 Karzinomareale, die in der Histologie folgende Differenzierungen aufwiesen: 27 x 3+3, 19 x 3+4, 4 x 4+3, 12 x 4+4 und 4 x 4+5. Bei neun Patienten fanden sich zwei, bei vier Patienten drei verschiedene Karzinomareale auf dem korrespondierenden MRT Bild. Bei acht Patienten fand sich kein Karzinom in der untersuchten Schnittebene. Zudem konnten im Karzinomgewebe 66 MRT Perfusion Hotspots und 66 MRT Blutvolumen Hotspots verwendet werden. Es konnten 52 Areale mit gesundem Gewebe lokalisiert werden.

Die durchschnittliche Größe der ROIs lag bei den Prostatakarzinomen bei 1,25cm², beim normalen Gewebe bei 1,04 cm². Bei den Prostatakarzinomen lag die durchschnittliche Größe der MRT Perfusion Hotspots bei 0,07cm² und die durchschnittliche Größe der MRT Blutvolumen Hotspots ebenfalls bei 0,07 cm².

Im normalen Gewebe betrug die mediane Perfusion in den gesamten ROIs 0,338 ml/cm³/Min mit einem Blutvolumen von 0,7 %.

Im Prostatakarzinomgewebe betrug die mediane Perfusion 0,653 ml/cm³/Min mit einem Blutvolumen von 1,06% bei der Auswertung der gesamten ROIs. In den Perfusion Hotspots lag die mediane Perfusion bei 1,769 ml/cm³/Min mit einem Blutvolumen von 1,2%. In den Blutvolumen Hotspots betrug die mediane Perfusion 0,601 ml/cm³/Min mit einem Blutvolumen von 2,4%.

Es zeigten sich innerhalb der Karzinome weitere Unterschiede. Im Low-grade Prostatakarzinom betrug die mediane Perfusion 0,313 ml/cm³/Min mit einem Blutvolumen von 0,885 % in der Auswertung der gesamten ROIs. In den Perfusion Hotspots lag die mediane Perfusion bei 0,778 ml/cm³/Min mit einem Blutvolumen von 0,92 %. In den Blutvolumen Hotspots betrug die mediane Perfusion 0,92 ml/cm³/Min mit einem Blutvolumen von 1,32%.

Im High-grade Prostatakarzinom betrug die mediane Perfusion 0,988 ml/cm³/Min mit einem Blutvolumen von 1,37 % in der Auswertung der gesamten ROIs. In den Perfusion Hotspots lag die mediane Perfusion bei 2,833 ml/cm³/Min mit einem Blutvolumen von 2,11 %. In den Blutvolumen Hotspots betrug die mediane Perfusion 0,925 ml/cm³/Min mit einem Blutvolumen von 2,81%. In der Tabelle 4 sind die Daten übersichtlich dargestellt.

4. Ergebnisse

Tabelle 4: Mediane für Perfusion und Blutvolumen im normalen Gewebe und Prostatakarzinom sowohl in der Auswertung der gesamten ROIs als auch in der Auswertung der Hotspots

	Median Perfusion (ml/cm³/Min)	Median Blutvolumen (%)
Gesamter ROI		
Normalgewebe	0,338	0,7
Prostatakarzinom	0,653	1,06
Low-grade-Karzinom	0,313	0,89
High-grade Karzinom	0,988	1,37
MRT Perfusion Hotspot:		
Prostatakarzinom	1,769	1,2
Low-grade-Karzinom	0,778	0,92
High-grade Karzinom	2,833	2,11
MRT Blutvolumen Hotspot:		
Prostatakarzinom	0,601	2,4
Low-grade-Karzinom	0,92	1,32
High-grade Karzinom	0,925	2,81

Um die Verteilung der Ergebnisse besser zu veranschaulichen, wurden für die pharmakokinetischen Parameter jeweils für das normale Prostatagewebe und das Prostatakarzinom Boxplots erstellt (siehe Abb. 17+18). Hierbei wurde unterschieden, ob die Daten in gesamten ROIs oder in den MRT Hotspots ausgewertet wurden. Bei Betrachtung des Diagramms fällt auf, dass sich die Mediane der einzelnen Boxplots zwar unterscheiden, es jedoch einige Ausreißer (●) und extreme Ausreißer (*) pro Kategorie gibt. Dies sowie die asymmetrische Form der Boxplots spricht dafür, dass die Daten nicht normalverteilt sind. Daher wurden in der vorliegenden Studie Testverfahren verwendet, die für nicht-normalverteilte Daten geeignet sind.

4. Ergebnisse

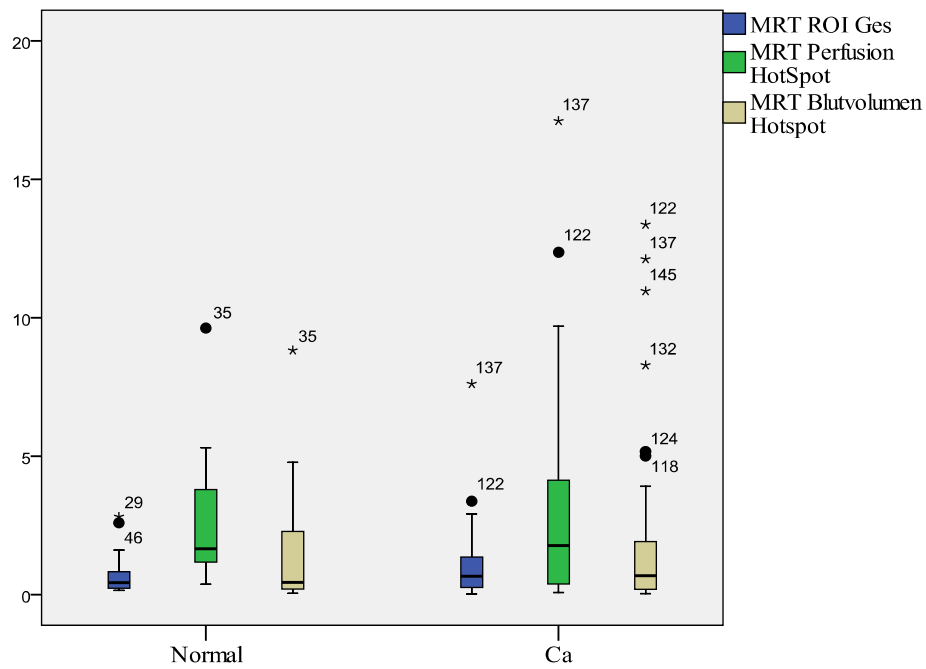


Abbildung 17: Perfusion in Boxplots dargestellt, unterteilt in Prostatagewebe und Prostatakarzinom sowie ROIs und MRT Hotspots

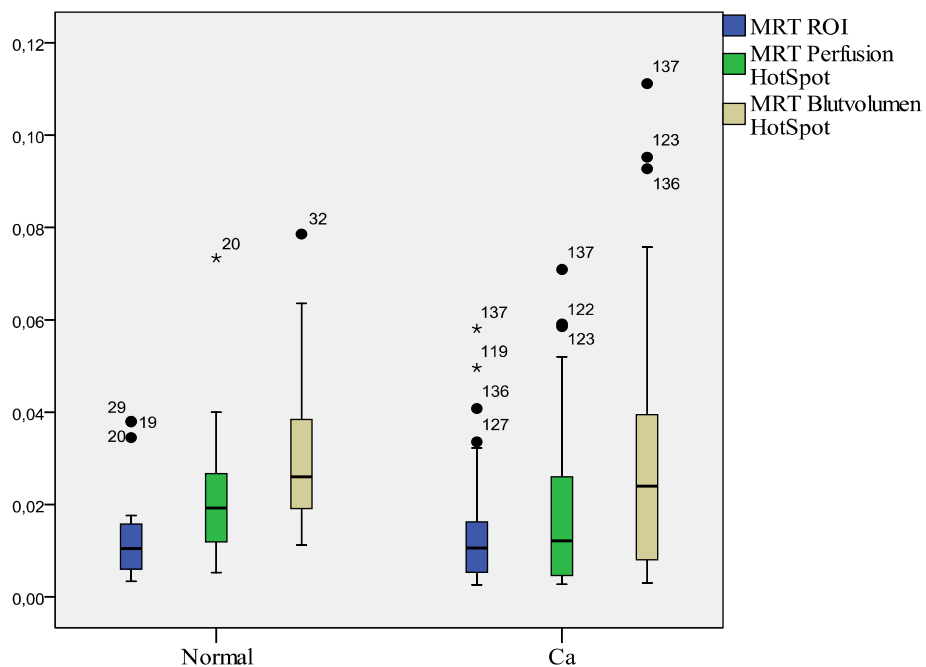


Abbildung 18: Blutvolumen in Boxplots dargestellt, unterteilt in Prostatagewebe und Prostatakarzinom sowie ROIs und MRT Hotspots

4.2. Ergebnisse der histologischen Auswertung: MVD und MVA

Es fanden sich in der Histologie insgesamt 61 Karzinomareale, die in der Histologie folgende Differenzierungen aufwiesen: 24 x 3+3, 19 x 3+4, 4 x 4+3, 10 x 4+4 und 4 x 4+5. Bei neun Patienten fanden sich zwei, bei drei Patienten drei verschiedene Karzinomareale. Bei drei Patienten fand sich kein Karzinom in der untersuchten Schnittebene. Es konnten 43 Areale mit gesundem Gewebe lokalisiert werden. Es wurden 61 Hotspots markiert und ausgewertet.

In der ROI Auswertung des normalen Gewebes lag die mediane MVD bei 68,56 Gefäßen/mm² mit einer MVA von 1,24 %.

Im Prostatakarzinomgewebe lag die mediane MVD bei 77,36 Gefäßen/mm² mit einer MVA von 1,64 % in der Auswertung der gesamten ROIs. Die mediane MVD betrug 156,16 Gefäße/mm² mit einer MVA von 2,54 % in den histologischen Hotspots.

Innerhalb der Karzinome zeigten sich weitere Unterschiede: Im Low-grade Prostatakarzinomgewebe lag die mediane MVD bei 66,77 Gefäßen/mm² mit einer MVA von 1,81 % in der Auswertung der gesamten ROIs. Die mediane MVD lag bei 140,96 Gefäße/mm² mit einer MVA von 2,66 % in den histologischen Hotspots.

Im High-grade Prostatakarzinomgewebe lag die mediane MVD bei 82,36 Gefäßen/mm² mit einer MVA von 1,515 % in der Auswertung der gesamten ROIs. Die mediane MVD lag bei 189,325 Gefäße/mm² mit einer MVA von 2,28% in den histologischen Hotspots (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Mediane für MVD und MVA im normalen Gewebe und Prostatakarzinom sowohl in der Auswertung der gesamten ROIs als auch in der Auswertung der Hotspots

	MVD (Gefäße/mm²)	MVA (%)
Gesamter ROI:		
Normalgewebe	68,56	1,24
Prostatakarzinom	77,36	1,64
Low-grade-Karzinom	66,7	1,81
High-grade Karzinom	82,36	1,52
Hotspot:		
Prostatakarzinom	156,16	2,54
Low-grade-Karzinom	140,96	2,66
High-grade Karzinom	189,33	2,28

4.3. Differenzierung von Prostatakarzinom und normalen Prostatagewebe

4.3.1. Differenzierung des Prostatagewebes anhand der MRT- Parameter

Die Perfusion im normalen Gewebe zeigte sich nach Analyse mittels des Whitney-Mann Tests mit 0,338 ml/cm³/Min signifikant niedriger als die Perfusion im Prostatakarzinom mit 0,653 ml/cm³/Min (p= 0,009). Bei der Auswertung der Perfusion in den MRT Perfusion Hotspots zeigte sich ebenfalls eine signifikant niedrigere Perfusion im normalen Gewebe als im Prostatakarzinom (0,338 versus 1,769 ml/cm³/Min, p=0,000). Bei der Auswertung der Perfusion in den MRT Blutvolumen Hotspots zeigte sich ebenfalls eine niedrigere Perfusion im normalen Gewebe als im Prostatakarzinom. Dieser Unterschied war jedoch nicht eindeutig signifikant (0,338 versus 0,601 ml/cm³/Min, p=0,05).

Das Blutvolumen zeigte sich im normalen Prostatagewebe mit 0,7% signifikant niedriger als im Prostatakarzinom mit 1,06% (p=0,037). Bei der Auswertung des Blutvolumen in den MRT Perfusion Hotspots zeigte sich ebenfalls ein signifikant niedrigeres Blutvolumen im normalen Gewebe als im Prostatakarzinom (0,7% versus 1,2%, p= 0,006). Bei der Auswertung des Blutvolumen in den MRT Blutvolumen Hotspots zeigt sich ebenfalls ein signifikant niedrigeres Blutvolumen im normalen Gewebe als im Prostatakarzinom (0,7% versus 2,4%, p=0,000).

4.3.2. Differenzierung des Prostatagewebes anhand der histologischen Parameter

Die MVD im normalen Prostatagewebe war nach Analyse mittels des Whitney-Mann Test bei der Auswertung der gesamten ROIs signifikant niedriger als die MVD des Prostatakarzinom. (68,56 versus 77,36 Gefäßen/mm², p=0,039). Ebenso war die MVD des normalen Prostatagewebes signifikant niedriger als die MVD des Prostatakarzinoms aus den histologischen Hotspots (68,56 versus 156,16 Gefäßen/mm², p=0,000).

Die MVA im normalen Prostatagewebe war bei der Auswertung der gesamten ROIs signifikant niedriger als die MVA des Prostatakarzinom (1,24 versus 1,64%, p=0,023). Ebenso war die MVA des normalen Prostatagewebes signifikant niedriger als die MVA des Prostatakarzinoms aus den histologischen Hotspots (1,24 versus 2,54%, p=0,000).

4.3.3. Analyse der Parameter mittels der ROC-Kurve

Die Analyse der Daten mittels der ROC-Kurve erbrachte folgende Ergebnisse: Die Fläche unter der Kurve betrug für die Perfusion in der Auswertung der gesamten ROIs 0,628. Die Fläche unter der Kurve betrug für das Blutvolumen in der Auswertung der gesamten ROIs 0,617. Die Fläche unter der Kurve betrug für die MVD in der Auswertung der gesamten ROIs 0,619. Die Fläche unter der Kurve betrug für die MVA in der Auswertung der gesamten ROIs 0,625. Die Abbildung 19 stellt den Verlauf der ROC-Kurven dar. Die Kurven liegen über der gelben Bezugslinie und eignen sich somit zur Differenzierung des Gewebes.

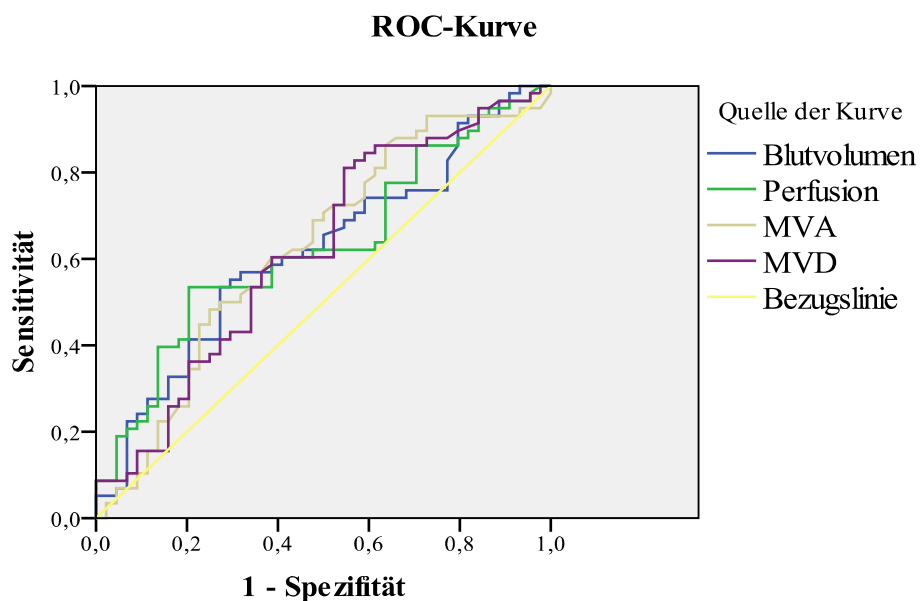


Abbildung 19: ROC-Kurve der histologischen und pharmakokinetischen Parameter in der Auswertung der gesamten ROIs

4. Ergebnisse

Dagegen wurde bei der Auswertung der pharmakokinetischen Parameter, die in den Hotspots bestimmt wurden, keine aussagekräftigen Ergebnisse erzielt. Bei Auswertung der MRT Perfusion Hotspots betrug die Fläche unter der Kurve für die Perfusion 0,499 und für das Blutvolumen 0,512. Bei Auswertung der MRT Blutvolumen Hotspots betrug die Fläche unter der Kurve für die Perfusion 0,481 und für das Blutvolumen 0,406 (siehe Tabelle 6).

Die MVD, die in den histologischen Hotspots bestimmt wurde, eignete sich jedoch zur Differenzierung der Prostatagewebe. Hier betrug die Fläche unter der Kurve 0,619.

Tabelle 6: ROC-Kurven Auswertung der histologischen und pharmakokinetischen Parameter in der Auswertung der Hotspots

Variablen	ROC Fläche
Perfusion Hotspot	
Perfusion	0,499
Blutvolumen	0,512
Blutvolumen Hotspot	
Perfusion	0,481
Blutvolumen	0,406

4.4. Korrelation der pharmakokinetischen Parameter mit den histologischen Parametern

Es zeigten sich bei der Auswertung des Prostatakarzinomgewebes folgende Ergebnisse:

Bei der Auswertung der gesamten ROIs fand sich eine Korrelation zwischen der Perfusion und der MVD (R_s 0,295, $p=0,024$).

Ein Trend könnte zwischen der Perfusion aus den MRT Blutvolumen Hotspots und der MVD der histologischen Hotspots bestehen (R_s 0,245, $p=0,064$).

Ebenso schien ein Trend zwischen dem Blutvolumen aus den MRT Perfusion Hotspots und der MVA der histologischen Hotspots zu bestehen ($R_s=0,234$, $p=0,077$).

Bei der Auswertung des Blutvolumens aus den MRT Blutvolumen Hotspots fand sich dagegen keine Korrelation mit der MVA ($R_s=0,184$, $p=0,167$).

Für das Blutvolumen fanden sich weder bei der Auswertung der gesamten ROIs noch in der

4. Ergebnisse

Auswertung der MRT Hotspots eine Korrelation mit der MVD ($R_s=0,149$, $p=0,264$ bzw. $R_s=0,144$, $p=0,282$ bzw. $R_s=0,15$, $p=0,262$).

Bei der Auswertung der MRT Perfusion Hotspots fand sich keine Korrelation zwischen der Perfusion und den histologischen Parametern ($R_s=0,144$, $p=0,138$ bzw. $R_s=0,111$, $p=0,412$).

Beim normalen Prostatagewebe fanden sich keine statistisch signifikanten Korrelationen zwischen den pharmakokinetischen Parametern und den histologischen Parametern.

Tabelle 7: Korrelation der pharmakokinetischen MRT Parameter mit den histologischen Parametern sowohl in der Auswertung der gesamten ROIs, als auch in der Auswertung der Hotspots mittels Spearman-Korrelation. R_s =Korrelationskoeffizient, p =Signifikanzniveau

Gesamter ROI	MVD	MVA
Perfusion	$R_s=0,295$ $p=0,024$	$R_s=0,084$ $p=0,530$
Blutvolumen	$R_s=0,149$ $p=0,264$	$R_s=0,004$ $p=0,977$
Hotspots	MVD	MVA
Perfusion Hotspot		
Perfusion	$R_s=0,199$ $p=0,138$	$R_s=0,111$ $p=0,412$
Blutvolumen	$R_s=0,144$ $p=0,282$	$R_s=0,234$ $p=0,077$
Blutvolumen Hotspot		
Perfusion	$R_s=0,245$ $p=0,064$	$R_s=0,184$ $p=0,167$
Blutvolumen	$R_s=0,150$ $p=0,262$	$R_s=0,216$ $p=0,103$

4.5. Korrelation der Lage der Hotspots in der MRT und in der Histologie

Um bei jedem Patient die Lage des histologischen Hotspots mit dem MRT Hotspot innerhalb der ROIs zu korrelieren, wurden die histologischen Schnitte mit den entsprechenden MRT Bildern visuell verglichen. 65% der MRT Perfusion Hotspots korrelierten mit den histologischen Hotspots, 76,7 % der MRT Blutvolumen Hotspots korrelierten mit den histologischen Hotspots.

5. Diskussion

Das Prostatakarzinom ist ein Karzinom des älteren Mannes, die Inzidenz nimmt mit steigendem Alter zu. Entsprechend fand sich in der vorliegenden Studie ein Durchschnittsalter des Patientenkollektivs von 63 Jahren (49-71 Jahren). Der mittlere PSA-Wert von 7,54 ng/ml (1,4-31,4ng/ml) in dieser Studie ist typisch für ein Patientenkollektiv mit Patienten, bei denen die radikale Prostatektomie Therapie der ersten Wahl ist. Die übliche Vorgehensweise bei diesen Patienten mit einem stanzbiologisch gesicherten Prostatakarzinom wäre es präoperativ eine Sonographie des Abdomens sowie ein Röntgenthorax zum Ausschluss von Metastasen und anderen schwerwiegenden Begleiterkrankungen durchzuführen. Routinemäßig sollte keine Knochenszintigraphie bei einem PSA<10 ng/ml durchgeführt werden (31).

Im Rahmen dieser Studie wurde bei den Patienten zusätzlich ein endorektales MRT durchgeführt. Die MRT verfügt im Gegensatz zu anderen bildgebenden Verfahren über einen sehr guten Weichteilkontrast und eine hohe morphologische Auflösung (56). In der T2 gewichteten Sequenz lässt sich die Anatomie der Prostata drüse gut darstellen. Hier zeichnet sich ein Prostatakarzinom in der signalreichen peripheren Zone gut ab, da es signalarm erscheint. Die Signalabsenkung ist jedoch unspezifisch. Die Genauigkeit der MRT Untersuchung in Bezug auf die Detektionsrate eines Prostatakarzinoms wird in verschiedenen Studien sehr unterschiedlich angegeben. Die Diagnostik eines Prostatakarzinoms im MRT ist vom Befunder und dessen Erfahrung in der Beurteilung der Prostata abhängig (37, 65). In dieser Studie konnten in allen Fällen karzinomverdächtige Areale in den axialen Schnitten festgelegt werden.

Die MRT kann im Rahmen des lokalen Staging des Prostatakarzinoms genutzt werden. Beurteilt werden die Samenblaseninfiltration sowie die Kapselüberschreitung des Prostatakarzinoms. Die Standard-MRT für die Prostata erreicht für die Kapselüberschreitung eine Sensitivität von 13-95% und eine Spezifität von 49-97%, für die Samenblaseninfiltration eine Sensitivität von 23-80% und eine Spezifität von 81-99% (53). Die Sensitivität und die Spezifität verbessern sich entscheidend bei der Nutzung einer Endorektalspule (61). In der vorliegenden Studie wurden entsprechend des technischen Standards verschiedene Spulenelemente gekoppelt. Eine Körperspule wurde zur Signalausendung verwendet, zum Signalempfang wurden zwei Elemente einer Spine-Array-Spule, mindestens zwei Elemente einer Körper-phased-array-Spule und eine Endorektalspule kombiniert. Hricak zeigte, dass die Endorektalspule der Körper-

5. Diskussion

phased-array-Spule in Bezug auf die Bildqualität überlegen ist (65). Das SNR ist das Verhältnis von MRT-Signal zum Hintergrundrauschen, bezogen auf das einzelne Raumelement (70). MRT Bilder mit einer niedrigen SNR sehen körniger aus und der Gesamteindruck der Bilder wird schlechter. Die Endorektalspule verbessert das SNR signifikant (61). Die Sensitivität der MRT für ein Prostatakarzinom mit einem Spulendesign mit einer Kombination von einer Endorektal- mit einer Körperspule liegt bei 83% und der positiv prädiktive Wert bei 50% (37). Durch den steilen Signalabfall bei zunehmenden Abstand von der Endorektalspule sind jedoch die Nachbarstrukturen schlechter beurteilbar (61). Zur Vermeidung von vermehrten Bewegungsartefakten durch die Darmperistaltik wurden den Patienten vor dem Legen der Endorektalspule zur Reduktion der Darmmotilität 20mg Butylscopolamin intramuskulär oder intravenös injiziert.

Das SNR und somit die Qualität der MRT Bilder lässt sich weiterhin verbessern, indem man die Anzahl der Akquisitionen erhöht, jedoch erhöht sich so die Messzeit der Untersuchung und in Folge besteht eine erhöhte Gefahr von Bewegungsartefakten (70). Außerdem lässt sich das SNR verbessern, indem man mehr Daten einliest als zur eindeutigen Signalzuordnung notwendig wäre („Oversampling“). Dabei bedeuten mehr Daten in Frequenzkodierichtung nur eine Erhöhung der Abtastrate, mehr Daten in Phasenkodierichtung bedeuten jedoch die Messung zusätzlicher Fourier-Zeilen und führen zu einer Verlängerung der Messzeit (70). Dies erlaubt die Elimination von Einfaltungartefakten (70). Das Phasenoversampling in der vorliegenden Studie betrug 100%.

Die Einführung der PSA Bestimmung bei asymptomatischen Männern führte zu einer Diagnose der Prostatakarzinome in früheren Tumorstadien. Dies bringt neue Herausforderungen für die Therapieplanung mit sich. Bei der großen Anzahl prognostisch benigner Prostatakarzinome muss eine Differenzierung zwischen behandlungsbedürftigen und nicht behandlungsbedürftigen Karzinomen versucht werden. Für die Wahl der optimalen Therapieform sollte eine Einschätzung des Malignitätsgrades versucht werden. In erster Linie gelten die folgenden Faktoren als Prognosefaktoren des Prostatakarzinoms (86). Der Gleason-Score gilt als der wichtigste und zuverlässigste prognostische Faktor (32). Er berücksichtigt die heterogene Karzinom-Differenzierung innerhalb der Prostata (28). Der Gleason-Score korreliert mit der Tumorgröße, dem Tumorstadium nach TNM, dem Risiko eines kapselüberschreitenden Tumorwachstums, Metastasen und positiven chirurgischen Resektionsrändern (29). Er wird

5. Diskussion

jedoch in Biopsiepräparaten häufig unterschätzt (52).

Des Weiteren wird der präoperative PSA-Wert zur Prognoseabschätzung herangezogen. Der PSA-Wert im Serum ist mit einer Sensitivität von 95% ein Marker für eine Prostataerkrankung, jedoch ist er nicht spezifisch für ein Prostatakarzinom (45). Allgemein gilt ein PSA-Wert von >4 ng/ml als karzinomverdächtig, die Karzinomwahrscheinlichkeit bei Werten über 10 ng/ml liegt bei nur 50% (46). Hier steigt jedoch das Risiko für eine Kapselpenetration, Lymphknoten- oder Fernmetastasen deutlich an (11). Zusätzlich sollte zur Therapieentscheidung die lokale T-Kategorie des TNM-Stadium bestimmt werden. Positive Resektionsränder, die für einen postoperativen Residualtumor sprechen, gelten ebenfalls als prognostischer Faktor und müssen postoperativ sicher beurteilt werden. Außerdem gilt das Tumolvolumen als prognostischer Faktor. Es lässt sich präoperativ in der DRU und dem TRUS nur abschätzen, diese Verfahren sind stark untersucherabhängig (11, 30). Mittels der MRT lässt sich das Tumolvolumen gut bestimmen.

Zur Zeit gibt es weiterhin keinen sicheren Prognosefaktor, der eine valide Anpassung der Therapieplanung ermöglicht. Daher werden dringend verlässliche Prognoseparameter als Entscheidungshilfen benötigt.

Bereits 1971 postulierte Judah Folkman im New England Journal of Medicine, dass solide Karzinome von einer eigenen Neoangiogenese abhängig seien (14). Erreicht ein Karzinom eine bestimmte Größe, benötigt es für das Überleben und weitere Wachstum eine eigene Sauerstoff- und Nährstoffversorgung im Sinne einer eigenen Mikrozirkulation. Eine Progression über eine Größe von 1-2 mm hinaus und eine Metastasierung sind von der Blutversorgung abhängig (14). Jahrzehntlang wurde dieser These keinen Glauben und keine Anerkennung geschenkt. Erst in den 80er Jahren konnte der von Folkman vorhergesagten Tumor-Angiogenese-Faktor entdeckt werden. VEGF wurde etwa zeitgleich in drei verschiedenen Laboren, unter anderem in Folkman's Labor, isoliert und zählt mit dem FGF zu den wichtigsten Wachstumsfaktoren der Neoangiogenese. Diese sowie Hypoxie und Nährstoffmangel lösen eine pathologische Neoangiogenese aus, die Regulatorstoffe befinden sich in einem Ungleichgewicht. Im Zentrum eines Prostatakarzinoms ist die Neoangiogenese stärker ausgeprägt als in dessen Randbereich (16). Die neu gebildeten Gefäße in malignen Geweben weisen charakteristische Eigenschaften auf: Sie sind hyperpermeabel und zeigen einen un stetigen Blutfluß. Die reguläre symmetrische

5. Diskussion

Orientierung der Kapillaren fehlt in höhergradigen Karzinomen, die Lumen sind variabel (19).

Die verstärkte Neoangiogenese und die folgende größere Gefäßdichte in Karzinomen wurde schon für verschiedene andere Karzinome wie das Mammakarzinom und das Zervixkarzinom untersucht und bestätigt.

Die Gefäßdichte gilt als viel versprechender Faktor zur prognostischen Einschätzung eines Prostatakarzinoms (86). Bigler et al. beschrieben 1993 anhand von 15 Patienten, dass die mittlere Gefäßdichte in malignen Prostatageweben signifikant höher ist als in benignen Geweben (19). Siegal et al. untersuchten eine Gruppe von 14 Patienten (16). Hier zeigte sich ebenfalls eine höhere Vaskularisation innerhalb des Prostatakarzinoms im Vergleich zu normalen Prostatagewebe. Die Gefäßdichte korreliert mit dem Metastasierungspotential eines Prostatakarzinoms (22). Brawer et al. zeigten anhand von 37 Patienten, dass die MVD mit dem Tumorstadium korreliert (21). Das Tumorstadium ist wiederum signifikant mit unterschiedlichen Überlebenswahrscheinlichkeiten assoziiert (30). Die mittlere Gefäßdichte alleine betrachtet gilt ebenfalls als positiver Prognosefaktor für die Karzinom-spezifische Überlebenszeit (23). Insbesondere bei schlecht differenzierten Prostatakarzinomen korreliert die mittlere Gefäßdichte mit dem Gleason-Score (22). Daher sollte die Gefäßdichte mit den bekannten Prognosefaktoren in Beziehung gesetzt und in die Therapieentscheidung einbezogen werden.

Die Gefäßdichte zeigt innerhalb eines Prostatakarzinoms eine ausgeprägte Heterogenität und unterscheidet sich teilweise kaum von der Gefäßdichte eines normalen Prostatagewebes (17, 18). Kiessling et al. untersuchten 27 Patienten mit einer dynamischen T1 gewichteten MRT-Sequenz und korrelierten diese mit histologischen Parameter (87). Hierfür untersuchten sie die Gefäßdichte, die mittels CD34 Antikörper markiert wurden, in großen Karzinomarealen. Sie beschrieben, dass die Gefäßdichte in Prostatakarzinomen sehr variabel war und in einigen Karzinomen kaum erhöht erschien. In der vorliegenden Studie fiel auf, dass es Schnitte gab, bei denen die Abgrenzung eines Hotspot auf Grund der niedriger Gefäßdichte schwierig war.

Auf Grund dieser unterschiedlichen Gefäßausprägung scheint es schwierig zu sein die MVD aus Biopsiegewebe zu bestimmen. Brawer et al. untersuchten die Tumolvaskularisation an 32 Patienten nach radikaler Prostatektomie und 5 Patienten nach TUR und schlussfolgerten, dass es möglich sei, die MVD auch aus Biopsie-Präparaten zu bestimmen (21). Rogatsch et al. untersuchten 84 Stanzbiopsie Präparate von 36 Patienten und korrelierten diese mit den

5. Diskussion

korrespondierenden Prostatektomie-Präparaten (83). Das Material aus Stanzbiopsien erwies sich als geeignet, die MVD eines Prostatakarzinoms zu bestimmen.

Die Heterogenität der Gefäßdichte in Prostatakarzinom veranlasste Weidner et al. 1993 die Gefäßdichte nicht nur im gesamten Karzinomareal sondern zusätzlich in einem Areal mit der höchsten visuell abgeschätzten Gefäßdichte innerhalb des Karzinoms auszuwerten („Hotspot“) (22). Sie untersuchten 74 Patienten nach radikaler Prostatektomie. Bei Patienten mit Metastasen war die mediane MVD mit 66 Gefäßen pro $0,739 \text{ mm}^2$ signifikant größer als im Kollektiv ohne Metastasen. Hier lag die mediane MVD bei 36 Gefäßen pro $0,739 \text{ mm}^2$. Die MVD der Hotspots korrelierte zudem signifikant mit dem Gleason-Score des Karzinoms.

Verschiedene Autoren untersuchten die MVD ebenfalls anhand von Hotspots: Bettencourt et al. bestimmten bei 146 Patienten die MVD in Hotspots, um die Progression des Prostatakarzinoms zu untersuchen (15). Es zeigte sich eine mittlere MVD von 116,7 Gefäßen pro $0,754 \text{ mm}^2$ in Karzinomen. Daraufhin wurden Cut-Off Punkte bestimmt, bei Werten über 79 Gefäßen pro $0,754 \text{ mm}^2$ zeigte sich eine höhere Rezidivrate des Prostatakarzinoms. Insbesondere bei höheren Gleason-Scores korreliert die MVD signifikant mit dem Tumorstadium (22).

Silbermann et al. untersuchten in einer zweiarmigen Studie mit insgesamt 196 Patienten den Zusammenhang zwischen MVD und Progression sowie Tumorstadium und Gleason-Score (20). Hierbei zeigte sich ein Überlebensvorteil bei niedrigerer MVD. Ohne Progression lag die mittlere MVD bei $29,0 \text{ Gefäße/mm}^2$ im Vergleich zu $43,0 \text{ Gefäße/mm}^2$ bei Patienten mit Progression.

Lissbrant et al. zeigten anhand von 98 Prostatakarzinomen eine Korrelation der MVD und der Überlebenszeit (23). Zudem stellten sie fest, dass es möglich ist, die MVD innerhalb von Hotspots an Stelle von randomisierten Feldern zu bestimmen.

Barth et al. untersuchten bei 41 Patienten die Vascular surface density (VSD), dies ist die Gefäßfläche pro Tumorgewebevolumen (80). Die VSD spiegelte die Geometrie der Gefäße wieder und war als Prognosefaktor nicht zu verwenden. Die Mikrogefäßanzahl stellte sich dagegen als signifikanter Parameter für die Vorhersage des Tumorstadiums heraus. Jedoch gibt es Studien, bei denen sich die MVD nicht als sicherer Prognosefaktor erwies. Daher hat die MVD bisher in der Prognoseabschätzung des Prostatakarzinoms nicht denselben Stellenwert wie der Gleason-Score oder der PSA-Wert. Rubin et al. schlossen 87 Patienten in ihr

5. Diskussion

Patientenkollektiv ein (26). Das mittlere Alter betrug hier 62 Jahren und der mittlere PSA-Wert lag bei 6,6 ng/ml. Sie fanden keine Korrelation zwischen der Gefäßdichte in Hotspots und dem Gleason-Score sowie der MVD mit dem Tumorstadium und der Rezidiv-freien Überlebenszeit. Die MVD wurde in Hotspots bestimmt und die mediane MVD betrug 78 Gefäß/0,54mm². Da das Studiendesign und die Ergebnisse mit denen anderer Studien vergleichbar sind, hätte man auch in dieser Studie Korrelationen erwartet.

Unsere Ergebnisse der MVD Auswertung liegen in einem Bereich, der auch von anderen Autoren beobachtet wurde, die zudem eine Korrelation der Gefäßdichte aus den Hotspots mit dem Gleason-Score, dem Tumorstadium und der Prognose beschrieben (siehe Tabelle 8). Sowohl die MVD als auch die MVA eigneten sich zur Differenzierung von Prostatakarzinomen und normalen Gewebe. In der Literatur beschränkten sich die meisten Autoren jedoch auf die MVD als prognostischer Faktor.

Tabelle 8: MVD in der eigenen Studie und in vergleichbaren Studien

Studie	Hot-spot	Benignes Prostatagewebe	Prostatakarzinom	
Bigler et al.	nein	72 Gefäße/mm ²	136 Gefäße/mm ²	Signifikant
Barth et al.	nein			Signifikant für Tumorstadium
Siegal et al.	nein	49,5 Gefäße/mm ²	106,1 Gefäße/mm ²	Signifikant
Brawer et al.	nein		Organbeschränkt: 81,2 Gefäße/mm ²	MVD korreliert mit dem Tumorstadium
Bettencourt et al.	ja		16,7 Gefäße/0,754mm ²	Cut off Punkt von 79-höhere Rezidivrate
Silbermann et al.	ja		Mit Progression: 43,0 Gefäße/mm ² Ohne Progression: 29,0 Gefäße/mm ²	Signifikant
Weidner et al.	ja		Mit Metastasen: 66 Gefäße/0,739 mm ² Ohne Metastasen: 36 Gefäße/0,739 mm ²	Signifikant MVD korreliert mit Gleason-Score
Rubin et al.	ja		78 Gefäße/0,54mm ²	Keine Korrelation mit der Tumorstadium und der Progression
Eigene Studie	ja	68,56 Gefäßen/mm ²	Gesamte ROIs: 77,36 Gefäßen/mm ² Hotspot: 156,16 Gefäße/mm ²	Sowohl in der Auswertung der gesamten ROIs als auch in den Hotspots signifikant

5. Diskussion

Die Auswertung der Daten und die Korrelation mit der Histologie erfordert eine gute Kooperation zwischen Radiologie und Pathologie. Qualitätskriterien für eine aussagefähige Studie sind hierbei die Erfahrung des Pathologen in der Prostatadiagnostik und die Kontinuität und Reproduzierbarkeit der Befunde. Dies wurde durch die kooperierende Oberärztin der Pathologie mit über 10 Jahren Erfahrung und einer ausschließlich durch sie durchgeführten Befundung sichergestellt. Um die Reproduzierbarkeit der Lokalisation der pathologischen Veränderungen zu gewährleisten, gliederte sie jedes Prostatektomie-Präparat nach einer einheitlichen Skizze in 15-29 festgelegte Blöcke. Die histologischen Schnitte wurden nur von ihr beurteilt und sie zeichnete bei jedem Patienten Areale mit normalen Gewebe und Karzinom ein.

Die Korrelation der MRT Bilder mit den histologischen Bildern wurde mit der Pathologin zusammen durchgeführt, um die korrespondierenden Schichten sicher zu finden.

Um nach der MRT Untersuchung die spätere Zuordnung der dynamischen Schnittebene zu gewährleisten, wurden während der MRT Untersuchung verschieden angulierte MRT-Bilder erstellt, in denen die axiale Schnittebene der dynamischen MRT eingezeichnet war. Diese Bilder wurden zur Korrelation der MRT-Bilder mit der histologischen Skizze verglichen. So konnten die MRT-Bilder mit den histologischen Präparaten der jeweiligen Schicht korreliert werden. Letztendlich stellt die Korrelation der MRT Schnittebene mit der histologischen Schnittebene jedoch eine potentielle Fehlerquelle dar. Solange nur eine axiale Schnittebene der Prostata mit einer DCE-MRT untersucht wird, wird dieses Problem weiterhin bestehen.

Zur Analyse der Gefäßmorphometrie der Prostata und der Korrelation mit den MRT Parametern muss eine sichere Anfärbung der Gefäße gewährleistet sein. In der vorliegenden Studie wurden zur Detektion der Gefäße CD 31-Antikörper genutzt, welche mit Endothelzellen und des Weiteren schwach mit Oberflächenantigenen verschiedener Leukozyten reagieren. Die Reaktion zeichnet sich durch eine hohe Sensitivität aus, erzeugt einen guten Farbkontrast und ist effizient für die Bestimmung der Gefäßdichte in einem Gewebe (83). Die Gefäßanfärbung mittels CD 31-Antikörpern wurde von dem Institut für Pathologie der Charité Berlin durchgeführt. Die Qualität der Färbung war zwar unterschiedlich, insgesamt eigneten sich aber alle histologischen Präparate zur halbautomatischen Bestimmung der Gefäßdichte.

Die Auswertung der Gefäße erfolgte halbautomatisch an einem Computerbildschirm. Die angefärbten Gefäße wurden manuell nach den Kriterien nach Weidner et al. markiert, dies bot

5. Diskussion

im Gegensatz zu einer vollautomatischen Auswertung die Möglichkeit echte Gefäßanfärbungen von Artefakten zu unterscheiden.

In der vorliegenden Studie wurde die Auswertung der Gefäße aller Patienten von einer Person durchgeführt. Barth et al. führten an, dass es bei der Bestimmung der histologischen Hotspots einen positiven Bias gibt (80). Die visuelle Abschätzung der Region mit der höchsten Gefäßdichte innerhalb der Karzinoms ist subjektiv. Bei der halbautomatischen Auswertung der Gefäßdichte in einem Hotspot wird hier natürlich eine erhöhte Gefäßdichte erwartet. In der vorliegenden Studie ist eine positive Bias bei der Auszählung der MVD und MVA nicht auszuschließen, da keine Kontrolle der Untersucher-Intervariabilität durchgeführt wurde. Andere Autoren untersuchten die Untersucher-Intervariabilität. Rubin et al. führten zur Untersuchung der Intervariabilität eine dreifache Auszählung festgelegter Felder durch (26). Hierbei zeigte sich ein Sicherheitskoeffizient von 0,82. Silbermann et al. untersuchten die Intervariabilität ebenfalls und bestimmten einen Sicherheitskoeffizient von 0,89 (20). Bei Barth et al. lag der Standardfehler der Auswertung bei zwei verschiedenen Untersuchern bei unter 10% (80). Insgesamt zeigt sich eine gute Reproduzierbarkeit der Auswertung durch verschiedene Untersucher. Durch den guten Farbkontrast und die Möglichkeit der halbautomatischen Methode konnten in der eigenen Studie die Gefäße bei allen Patienten sicher markiert und ausgewertet werden.

Bigler et al. verglichen die manuelle Auswertung der MVD mit der Computer-unterstützten Auswertung (19). Es zeigte sich eine leichte positive Bias der manuellen Auswertung mit einem mittleren Fehler von 2,8%. In der vorliegenden Studie wurden die verschiedenen Methoden der Auswertung nicht verglichen. Die halbautomatische Auswertung der Gefäßdichte schien die genaueste und sicherste Methode zu sein.

Auf Grund der charakteristischen Gefäßstruktur der Karzinomgefäße halten es Barth et. al. für problematisch, die geschlängelten und eventuell komprimierten Gefäße zweidimensional zu bewerten (80). Sie geben zu bedenken, dass so nicht die Anzahl der Gefäße, sondern nur deren Grad an Geschwungenheit ausgezählt werde. Die Auswertung eines einzelnen Schnittes führt zu diesem systematischen Fehler und könnte gelöst werden, indem viele übereinander liegende Schnitte ausgewertet werden. Mit der halbautomatischen Auswertung der MVD und der MVA würde dies jedoch einen hohen zeitlichen Aufwand bedeuten, daher wurde in der vorliegenden Studie pro Patient ein 4 µm dicker histologischer Schnitt des Prostatektomiepräparates

5. Diskussion

ausgewertet.

Dieser histologische Schnitt sollte in der vorliegenden Studie mit den MRT-Bildern korreliert werden. Hierbei muss bedacht werden, dass die Prostatektomiepräparate durch das Einlegen in Formalin schrumpfen. Üblicherweise wird hierfür 5%iges Formalin verwendet, wodurch davon ausgegangen werden kann, dass in allen Studien der gleiche Schrumpfungseffekt auftritt und relative Gefäßangaben konstant bleiben.

Bigler et. al. untersuchten die MVD in fünf randomisierten Feldern (19). Die Feldgröße betrug jeweils $1,38\text{mm}^2$. Brawer et al. untersuchten ebenfalls fünf randomisierte Felder, hier betrug die Feldgröße jeweils $1,71\text{mm}^2$ (21). Weidner et al. werteten Hotspots mit einer Feldgröße von $0,739\text{mm}^2$ aus (22). Bettencourt et al. werteten zwei Hotspots mit einer Feldgröße von jeweils $0,754\text{mm}^2$ aus (15). Ebenso ist die Feldgröße, die Rubin et al. nutzten, vergleichbar, hier betrug sie insgesamt $0,54\text{mm}^2$ (26). In der vorliegenden Studie betrug die gesamte Feldgröße der randomisierten Felder je Patient 5mm^2 ($5 \times 1\text{mm}^2$). Die Histologie Hotspots hatten eine Feldgröße von $0,75\text{mm}^2$ ($3 \times 0,25\text{mm}^2$). Diese Daten sind mit denen anderer Studien vergleichbar.

Es waren in der Literatur keine Angaben über die Größe der verwendeten MRT ROIs zu finden. In dieser Studie lag die durchschnittliche Größe der MRT ROIs bei den Prostatakarzinomen bei $1,25\text{cm}^2$, beim normalen Gewebe bei $1,04\text{cm}^2$. Die durchschnittliche Größe der MRT Perfusion Hotspots lag bei den Prostatakarzinomen bei $0,07\text{cm}^2$. Die durchschnittliche Größe der MRT Blutvolumen Hotspots lag bei den Prostatakarzinomen bei $0,07\text{cm}^2$. Im Verhältnis zu den Histologie Hotspots sind die MRT Hotspots zu groß. Es ist sinnvoll, mindestens drei Voxel auszuwerten, da die Neovaskularisation bei einer Karzinomgröße von circa 3 mm beginnt (88).

Die dynamische MRT ist in der Lage physiologische Parameter der Gewebevaskularisation darzustellen. Sie beruht auf einer Messung der kontrastmittelbedingten Signalintensitätsänderung mit einer schnellen T1 gewichteten Sequenz (68) und ermöglicht die Darstellung der Gewebevaskularisation (18).

In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass das Prostatakarzinom in der DCE-MRT ein anderes Muster zeigt als benignes Prostatagewebe und die Genauigkeit der Diagnose auf 80% verbessert (17). Karzinome haben eine schnellere und höhere Rate an Kontrastmittelanreicherung („wash in“) und schnellere Auswaschung des Kontrastmittels („wash out“) als normales Prostatagewebe (68, 74, 75). In einer von Hara et al. durchgeführten Studie

5. Diskussion

erreichte die DCE-MRT eine Sensitivität von 92,9% und eine Spezifität von 96,2 % (76).

Ocak et al. untersuchten in ihrer Studie zwei verschiedene Aspekte. Sie verglichen den Nutzen der DCE-MRT Bilder mit einem 3 Tesla-Gerät und den Nutzen eines pharmakokinetischen Modells in der Diagnostik eines Prostatakarzinoms (89). Hierfür untersuchten sie 50 Patienten mit einer DCE-MRT mit Endorektalspule. Es wurde ein pharmakokinetisches Modell mit folgenden Parametern verwendet: $k(\text{trans})$, die $k(\text{ep})$, $v(\text{e})$, die den Anteil des extrazellulären Volumens darstellt, und die Fläche unter der Gadolinium-Kurve in den ersten 90 Sekunden nach der Kontrastmittelinjektion. Außer $V(\text{e})$ zeigten sich diese Parameter im Prostatakarzinom signifikant höher als in normalen Prostatagewebe ($p < 0,001$) und konnten für die Detektion eines Prostatakarzinoms verwendet werden. Es wurden hochwertige T2 gewichtete Bilder mit einer Sensitivität von 94% und einer Spezifität von nur 37% gefunden.

Schlemmer et al. untersuchten 28 Patienten mit stanzbioptisch gesichertem Prostatakarzinom mit einer T1 gewichteten Sequenz an einem 1 Tesla-Gerät mit einer Körper-phased-array-Spule kombiniert mit einer endorektalen Spule (90). Sie korrelierten die pharmakokinetischen Parameter Amplitude und Austauschrate, die auf Basis eines Zwei-Kompartiment Modells aus der Signalintensität-Kurve berechnet wurden, mit dem histologischen Parameter MVD. Die MVD wurde innerhalb von Hotspots bewertet. Die Austauschrate und die MVD korrelierten signifikant. Die zeitliche Auflösung war jedoch mit 13 Sekunden pro Echo-Repetition niedrig.

Auch in der Studie von Kiessling et al. wurden bei Patienten mit stanzbioptisch gesichertem Prostatakarzinom die Amplitude und die Austauschrate, Parameter der Signal-Zeit-Kurve, mit der MVD korreliert (91). Das Studiendesign beinhaltete einen Studienarm mit 15 Patienten, die an einem 1,5 Tesla MRT untersucht wurden und einen Studienarm mit 28 Patienten, die mit einem 1 Tesla MRT mit niedriger zeitlicher Auflösung untersucht wurden. Die MVD wurde in Hotspots untersucht. Es zeigte sich in beiden Studienarmen eine Korrelation der Austauschrate mit der MVD.

Demnach ist die Zuhilfenahme von pharmakokinetischen Parametern bei der Diagnostik eines Prostatakarzinoms im MRT als sinnvoll anzusehen. Doch wurden in diesen Studien semi-quantitative Parameter verwendet, um das Verhalten des Kontrastmittels zu analysieren. Kompliziertere und zeitaufwendige pharmakokinetische Modelle errechnen funktionelle quantitative Parameter wie das Blutvolumen und die Perfusion. Diese sind objektiv und nicht befunderabhängig. Hierfür wird üblicherweise bei einem niedermolekularen Kontrastmittel das

5. Diskussion

Zwei-Kompartiment-Modell nach Tofts benutzt (57). Der Versuch ein Drei-Kompartiment-Modell auf das Prostatakarzinom zu übertragen, scheiterte in der vorliegenden Studie. Das dritte Kompartiment repräsentiert nekrotisches Gewebe (85). Nekrosen wurden in den Prostatakarzinomen jedoch nicht beobachtet. Daher wurde dieses dritte Kompartiment vernachlässigt und das Modell ist vergleichbar mit dem Zwei-Kompartiment-Modell.

Zur Analyse physiologischer Parameter ist die Qualifizierung von Messparametern erstrebenswert. Um die Kontrastmittelkonzentration zu bestimmen, wurde eine spezielle Sequenz mit einer T2* gewichteten Komponente und einer T1 gewichteten Komponente entwickelt. So konnte die Kontrastmittelkonzentration ausreichend abgebildet werden.

In einer kleinen Fallstudie mit 6 Patienten zeigten Prochnow et al. bereits, dass eine speziell entwickelte Sequenz mit der Kombination aus T1 und T2* für eine aufwendige Nachverarbeitung mit Objektivierung der Parameter geeignet ist (71). Es war möglich bei jedem Patienten eine AIF festzulegen und pharmakokinetische Parameter zu berechnen.

Lüdemann et al. zeigten an 13 Patienten, dass die inflow-Parameter Perfusion und Blutvolumen zwischen normalen Gewebe und Prostatakarzinomen signifikant verschieden sind (78).

Franiel et al. stellten zunächst Ergebnisse eines Patientenkollektivs mit 27 Patienten vor. Hier zeigte sich ebenfalls, dass die Perfusion und das Blutvolumen in Prostatakarzinomen signifikant größer sind als in normalen Gewebe (92), zudem erwies sich die Perfusion als signifikanter Faktor um normales Prostatagewebe von Prostatitis zu differenzieren sowie High-grade-Karzinome von der Prostatitis zu differenzieren. Jedoch konnten erst mit Erhöhung der Kohorte auf 42 Patienten signifikante Unterschiede des Blutvolumens zwischen Low- und High-grade Prostatakarzinomen festgestellt werden (81). Die Perfusion war in High-grade Karzinomen zwar höher als in Low-risk-Karzinomen, doch war dies nicht statistisch signifikant. Franiel et al. (93) setzten die pharmakokinetischen Parameter schließlich in Beziehung zu den histologischen Parametern MVD und MVA. Es konnten die Prostatektomiepräparate von 35 Patienten verwendet werden. Das Blutvolumen korrelierte schwach mit der MVD, jedoch nicht mit der MVA. Zudem unterschied sich das Blutvolumen in normalen Gewebe von dem Blutvolumen in Prostatakarzinomen. Die Perfusion eignete sich, um zwischen normalen Gewebe, Prostatitis und Prostatakarzinom zu unterscheiden.

Eine vergleichbare Studie, die ebenfalls die Perfusion und das Blutvolumen in Prostatakarzinomen mit Hilfe eines pharmakokinetischen Modells untersuchte, wurde von

5. Diskussion

Buckley et al. durchgeführt (79). Sie untersuchten 22 Patienten, bei denen eine Strahlentherapie oder eine antiandrogene Therapie geplant war. Daher standen keine Prostatektomiepräparate zur Verfügung. Zudem führten sie die MRT Untersuchungen ohne Endorektalspule durch, welche der Körper-phased-array-Spule jedoch überlegen ist (65) und das SNR signifikant verbessert (61). Um das Verhalten des Kontrastmittel zu untersuchen, wurden nur T1 gewichtete Sequenzen genutzt. Die Perfusion war in Prostatakarzinomen signifikant höher als im normalen Gewebe (66ml/100ml/Min. gegen 32 ml/100ml/Min.). Das Blutvolumen dagegen war in Prostatakarzinomen nicht signifikant gegenüber dem in normalen Geweben erhöht (1ml/100ml gegen 1,5ml/100ml) (siehe Tabelle 9). Die Ergebnisse stimmen mit den vorliegenden Ergebnissen überein. In der vorliegenden Studie lag die Perfusion im normalen Gewebe bei 0,338 ml/cm³/Min und in Prostatakarzinomen bei 0,653 ml/cm³/Min.

Kershaw et al. fanden niedrigere Perfusionswerte in Prostatakarzinomen als in der vorliegenden Studie (94). Die Perfusion betrug 0,13 ml/ml/Min im normalen Gewebe und 0,36 ml/ml/Min im Prostatakarzinom. Hier wurde die AIF mit der Delay korrigiert, die Dispersion wurde jedoch vernachlässigt (78). Dies kann zu niedrigeren Perfusionswerten führen und würde den Unterschied zu den vorliegenden Ergebnissen erklären. Zudem wurde das Blutvolumen überschätzt, es fanden sich 12% in Prostatakarzinomgewebe und 11% in normalen Gewebe. Das Patientenkollektiv war mit 22 Patienten eher klein, zudem nutzen auch sie nur T1 gewichtete Sequenzen um das Verhalten des Kontrastmittel zu untersuchen.

Die Aspekte des Delay und der Dispersion im Zusammenhang mit der Berechnung pharmakokinetischer Parameter wurden in Arbeiten zur Perfusionsmessung im menschlichen Gehirn untersucht. Calamante et al. zeigten, dass das Delay und die Dispersion zu einer Unterschätzung des zerebralen Blutflusses führen (95). Daher wurde die arterielle Eingangsfunktion bei dem allgemein vergleichbaren Rechenmodell sowohl um das Delay als auch um die Dispersion korrigiert.

5. Diskussion

Tabelle 9: Perfusion und Blutvolumen in der eigenen Studie und in vergleichbaren Studien

Studie	Benignes Gewebe	Prostatakarzinom	
Buckley et al.	Perfusion: 32 ml/100ml/Min Blutvolumen: 1 ml/100ml	Perfusion: 66 ml/100ml/Min Blutvolumen: 1,5 ml/100ml	Perfusion signifikant, Blutvolumen nicht signifikant
Kershaw et al.	Perfusion: 0,13 ml/ml/Min Blutvolumen: 11%	Perfusion: 0,36 ml/ml/Min Blutvolumen: 12%	
Inaba et al.	PET Perfusion: 0,157 ml/cm ³ /Min	0,294 ml/cm ³ /Min	Signifikant
Eigene Studie	Perfusion: 0,338 ml/cm ³ /Min Blutvolumen: 0,7%	Gesamte ROIs Perfusion: 0,653 ml/cm ³ /Min Blutvolumen: 1,06% Perfusion Hotspot: Perfusion: 1,769 ml/cm ³ /Min Blutvolumen: 1,2% Blutvolumen Hotspot: Perfusion: 0,601 ml/cm ³ /Min Blutvolumen: 2,4%	Signifikant

5. Diskussion

Padhani et al. kombinierten 1999 bei 48 Patienten eine T1 und eine T2 gewichtete Sequenz, um das Verhalten des Kontrastmittels in der Prostata zu untersuchen (96). Sie nutzten einerseits Zeit-Intensität Parameter wie Onset time, Mean gradient, Max. Signalintensität, Wash-out rate und andererseits Parameter aus einem Multi-Kompartiment Modell wie Kapillarenoberfläche, tissue leakage space sowie maximale Kontrastmittelkonzentration. Alle Parameter stellten sich als effizient dar, normales Gewebe und Prostatakarzinomgewebe zu unterscheiden.

Einzig Bazelaire et al. kombinierten bereits 1987 eine T1 und eine T2*gewichtete Sequenz, doch mit einer anderen Intention (97). Sie wollten den T2* Effekt auf die T1 gewichtete Sequenz untersuchen.

In einer Übersichtsarbeit beschreibt Padhani 2004, dass insbesondere bei niedriger Kontrastmittelkonzentration der T1 Effekt den T2* Effekt abschwächen kann, was in falsch niedrigen Blutvolumenwerten resultieren kann (17). Sie empfahlen zudem die Verwendung hoher Kontrastmittelkonzentrationen, am besten seien 0,2mmol/kg Körpergewicht, um so das SNR des T2* Effekt zu verbessern. In unserer Studie wurde die Kontrastmitteldosis nicht an das Körpergewicht der Patienten angepasst, doch konnte mit der Injektion von 24 ml Gadolinium-DTPA mit einer Geschwindigkeit von 6ml/s und weiteren 24ml isotonischen Natriumchlorids ein effizienter Kontrastmittelbolus erzeugt werden.

Alonzi et al. diskutierten in einer Übersichtsarbeit zwei verschiedene MRT Techniken, und zwar die T2* gewichtete und die T1 gewichtete Sequenz (73). In Studien mit T2 gewichteten Sequenzen bestehe wie auch in der vorliegenden Studie häufiger das Problem, dass bei der Berechnung der Parameter Grenzen festgelegt werden müssen und dadurch Werte eventuell gerundet werden. Mutmaßlich würde dies zu erniedrigten Werten des Blutvolumens führen. Bei der T1 gewichteten Sequenz sei die zeitliche Auflösung am wichtigsten und müsse notfalls auf Kosten der räumlichen Auflösung verbessert werden (73). Mit einer zeitlichen Auflösung von 1,65 Sekunden und einer Echozeit von 27ms konnte der Kontrastmittelbolus in der vorliegenden Studie gut verfolgt und dokumentiert werden (78). Dadurch war es möglich quantitative pharmakokinetische Parameter sicher zu errechnen.

Parallele Bildgebung mit Nutzung verschiedener Oberflächenspulen kann eine unvollständige k-Raumauslese mit sekundärer Rekonstruktion der fehlenden Zeilen ermöglichen (70). Hierbei werden zusätzliche räumliche Informationen erfasst und die Akquisitionszeit der parallelen Bildgebung ist je nach eingesetzter Technik zwei bis viermal kürzer als die der traditionellen

5. Diskussion

Systeme (98). Der 8 Kanal-Scanner, der in dieser Studie verwendet wurde, ließ einen Beschleunigungsfaktor von 2 zu. Mit Hilfe des k-Raum basierten Rekonstruktionsalgorithmus GRAPPA konnte die Auslesefrequenz von 0,34 Bilder pro Sekunde auf 0,61 Bilder pro Sekunde gesteigert werden (71). Bei der parallelen Bildgebung ist eine aufwendige Datenverarbeitung notwendig, dies stellt mit modernen Rechnern und für die klinische Routine angepassten Protokollen jedoch kein Problem dar.

Als quantitative Untersuchung der Perfusion der Prostata liegt eine von Inaba et al. durchgeführte Studie mit 26 Probanden vor (99). Die Patienten wurden mittels eines Positronen-Emission-Tomographens untersucht. Hierbei zeigte sich eine Prostataperfusion von 0,157 ml/cm³/Min in normalen Gewebe und 0,294 ml/cm³/Min in Prostatakarzinomen. Mit der Perfusion konnte zwischen normalen Prostatagewebe und Prostatakarzinomen unterschieden werden.

In der vorliegenden Studie konnte durch die Verwendung eines dualen Kontrastes mit Inversionspräparation das SNR durch Unterdrückung von Umgebungssignalen verbessert werden und die Signalintensität hing nur von der Kontrastmittelkonzentration ab (71, 78). Der Inversion-Puls war nicht selektiv und regte so auch das zufließende Blut an. Der Nachteil der nicht-Schicht-selektiven Inversion ist jedoch, dass nur eine Schnittebene untersucht werden kann. Für die Messung mehrerer Schichten ist ein MRT-Gerät mit mehr Spulenelementen, mehr HF-Kanälen und einer schnelleren Datenerfassung notwendig.

Eine Limitation der vorliegenden Studie könnte der Zeitraum zwischen der Prostatabiopsie und der MRT Untersuchung darstellen. Dieser sollte 6-8 Wochen betragen um Unsicherheiten durch Einblutungen zu vermeiden (60). In unserem Patientenkollektiv lag der zeitliche Abstand zwischen der Stanzbiopsie und der MRT Untersuchung im Mittel bei 48,7 Tagen (12-211 Tage), dies liegt im mittleren empfohlenen Bereich. Es ist nicht anzunehmen, dass durch die Einblutungen die pharmakokinetischen Parameter verändert werden. Diese Parameter basieren auf dem Kontrastmittelverhalten, weshalb Blutvolumen und Perfusion nicht verändert sein sollten. Verkalkungen, wie sie bei chronischen Entzündungen vorkommen, können jedoch Suszeptibilitäts-Artefakte hervorrufen und zu falsch erhöhten Werten führen (100).

Es bestanden weitere Limitationen der Studie. Die Histologie war bereits bei der Durchführung

5. Diskussion

der MRT Untersuchung sowie der daraufhin durchgeführten Wahl der DCE-Schichtebene bekannt. Die Auswertung sämtlicher Daten wurde unmaskiert, also immer mit der Kenntnis der klinischen Daten des Patienten, durchgeführt. Ziel der Studie war jedoch nicht die Untersuchung der Diagnoserate im nativen MRT, sondern das Ziel war die pharmakokinetischen Parameter mit den histologischen Parametern zu korrelieren. Dies wurde durch die standardisierte Computer-unterstützte Auswertung ermöglicht. Hierfür war eine sichere Bestimmung der Regionen mit Prostatakarzinom notwendig, was durch die Kenntnis der stanzbiptischen Ergebnisse bei Durchführung der MRT Untersuchung erleichtert wurde.

Eine potentielle Fehlerquelle stellt die Bestimmung der MRT Hotspots dar. Hier lässt sich eine positive Bias nicht auszuschließen, erscheint jedoch unwahrscheinlich. Durch die farbliche Kodierung der pharmakokinetischen Parameterkarten war eine starke Anreicherung auch in kleinen Arealen gut zu erkennen.

Eine mögliche Schwäche der Studie könnte außerdem sein, dass die A. iliaca interna in den gemessenen Bilderschichten nicht ausreichend abbildet wurde und so zur Bestimmung der arteriellen Eingangsfunktion die A. iliaca externa verwendet wurde. Die Prostata wird zwar nicht aus der A. iliaca externa versorgt, doch lassen sich der Blutfluss der A. iliaca interna und der A. iliaca externa, die beide aus der A iliaca communis stammen, vergleichen. Der individuellen Zirkulationszeit des Patienten wurde Rechnung getragen, indem bei jedem Patienten individuell die AIF bestimmt wurde.

Wie Alonzi et al. in ihrer Übersichtsarbeit diskutierten, stellten auch in der vorliegenden Studie die Grenzwerte in der Nachverarbeitung und Berechnung der Daten ein Problem dar. Hierbei wurden Untergrenzen für das Blutvolumen festgelegt und diese Grenzen im Prostatakarzinomgewebe häufiger unterschritten. Daher wurden die Blutvolumenwerte in einzelnen Fällen gerundet.

Da 75 % aller Prostatakarzinome in der peripheren Zone der Prostata entstehen, wurde in dieser Studie die Aufmerksamkeit auf die Karzinome in der peripheren Zone gelegt. Jedoch wurden somit statistisch gesehen 25% der Prostatakarzinome nicht berücksichtigt. Da sich die Detektion eines Prostatakarzinoms in der zentralen Zone schwierig gestaltet, wäre es interessant den Nutzen der pharmakokinetischen Parameter bei der Differenzierung von normalen Prostatagewebe und Prostatakarzinomen in der zentralen Zone zu prüfen. Die BPH gilt als „Volkskrankheit“ bei Männern mittleren und älteren Alters. Die BPH kann die periphere Zone

5. Diskussion

komprimieren und so die Diagnose eines Prostatakarzinoms erschweren (61). In dieser Studie wurden keine Angaben gemacht, ob die BPH als Nebendiagnose vorhanden war.

Unter Berücksichtigung der Ergebnissen der vorliegenden Studie sowie dem Vergleich mit anderen Studien sind folgende Ausblicke und Schlussfolgerungen möglich:

Mit der verwendeten MRT Technik konnte ein Kontrastmittelbolus gut beurteilt und quantitative pharmakokinetische Parameter errechnet werden. Neuartig in dieser Studie war, dass das in der Histologie weit verbreitete Verfahren die Gewebevaskularisation eines Karzinoms in einem Hotspot zu untersuchen, erstmalig auch auf pharmakokinetische Parameter der MRT übertragen wurde. In der Literatur wurde der Nutzen der Bestimmung von Blutvolumen und Perfusion aus einzelnen Voxeln bisher noch nicht beschrieben.

Sowohl die pharmakokinetischen Parameter Blutvolumen und Perfusion als auch die histologischen Parameter MVD und MVA eignen sich zur Differenzierung des Prostatakarzinoms von normalen Gewebe. Die bisher übliche Methode der Perfusion- und Blutvolumenmessung aus gesamten ROIs ist gut praktikabel. Nach Analyse der Daten mittels einer ROC-Kurve erbringt die Bestimmung einzelner Hotspots jedoch keinen zusätzlichen Vorteil.

Die Korrelation der MVD mit dem Gleason-Score, der Prognose und dem Tumorstadium wurde in der Literatur durch mehrere große Studien belegt. Es zeigte sich beim Prostatakarzinom eine Korrelation zwischen der Perfusion aus den gesamten ROIs und der MVD der gesamten ROIs (R_s 0,295, $p=0,024$). Zudem zeigte sich ein Trend der Korrelation zwischen der Perfusion aus dem MRT Blutvolumen Hotspot und der MVD des histologischen Hotspots. Aufgrund dieser Korrelation könnte es möglich sein anstatt invasiv die MVD zu bestimmen, nicht-invasiv MRT Parameter zu bestimmen, um so eine Aussage zum Malignitätsgrad des Karzinoms zu treffen.

Die dynamische MRT mit einer speziellen T1 und T2* gewichteten Sequenz bietet eine interessante Ergänzungen zur präoperativen Diagnostik eines Prostatakarzinoms. In dieser Studie wurde ein aufwendiges Studiendesign hinsichtlich der Spulenkombination, des Sequenzenprotokolls und der Datenauswertung verwendet. In der Routine muss ein reproduzierbares robustes einheitliches Protokoll der Untersuchung und der Datenverarbeitung angewandt werden. Für einen routinemäßigen Einsatz im klinischen Alltag wäre hierfür aber eine Anpassung mit Vereinfachung der Abläufe wünschenswert.

5. Diskussion

Der große Vorteil der pharmakokinetischen Parametern ist die Reproduzierbarkeit und Objektivität. Sie sind besser vergleichbar als die semi-quantitativen Parameter der dynamischen MRT in anderen Studien.

Die MRT Sequenz mit pharmakokinetischen Parameterkarten könnte zur gezielten Biopsie von Arealen, die ein besonderes Perfusion- oder Blutvolumenmuster aufweisen, genutzt werden. Die Perfusion unterscheidet zwischen Low- und High grade Karzinomen (81). Ebenso lässt sich anhand der Perfusion die Prostatitis abgrenzen (92). Indem man gezielt versucht höhergradig maligne Areale zu biopsieren, ließe sich eine Unterschätzung des Gleason-Scores, wie sie häufig bei Prostatabiopsien vorkommt, vorbeugen. Dies wäre wie in einer von Beyersdorff et al. durchgeführten Studie sogar im Anschluss an die diagnostische Untersuchung des Patienten am gleichen Gerät möglich.

6. Zusammenfassung

Um die Neoangiogenese als zusätzliches Prognosekriterium bei der Diagnostik des Prostatakarzinoms mit Hilfe eines nicht-invasiven Verfahrens auszuwerten, wurde die dynamische Kontrastmittel-gestützte MRT mit Erstellung von pharmakokinetischen Parameterkarten entwickelt.

Die Korrelation der Mean vessel density (MVD) mit dem Gleason-Score, dem Tumorstadium und der Prognose des Prostatakarzinoms wurde bereits in mehreren Studien belegt. Die Vaskularisation innerhalb eines Prostatakarzinoms variiert jedoch stark. Daher sollte überprüft werden, ob einzelne „MRT Hotspots“ mit dem höchsten Blutvolumen und der höchsten Perfusion in den pharmakokinetischen Parameterkarten mit den histologischen „Hotspots“ in entsprechenden Gefäßfärbungen (Cd31 Antikörper) korrelieren. Des Weiteren sollte überprüft werden, ob die Analyse dieser „Hotspots“ die Differenzierung zwischen Prostatakarzinomen und normalen Gewebe signifikant gegenüber der Auswertung der gesamten Karzinomfläche verbessert.

57 Patienten mit einem stanzbiologisch gesicherten Prostatakarzinom wurden vor geplanter Prostatektomie mittels eines 1,5 Tesla MR-Tomographens unter Verwendung einer kombinierten Endorektal-Körper-phased-array-Spule mit einer dynamischen Kontrastmittel-gestützten inversionspräparierten Dual-Contrast-Gradienten-Echo Sequenz untersucht. Mit Hilfe eines speziellen Nachverarbeitungs-Algorithmus konnten pharmakokinetische Parameterkarten mit den funktionellen Vaskularisationsparametern Perfusion und Blutvolumen ermittelt werden.

Es konnten in den histologischen Präparaten 43 Areale mit normalen Prostatagewebe und 61 Areale mit Prostatakarzinom sowie deren Hotspots analysiert werden. In der MRT Auswertung konnten 52 Areale mit normalen Prostatagewebe und 66 Areale mit Prostatakarzinom sowie deren Hotspots analysiert und mit den korrespondierenden histologischen Vaskularisationsparametern MVD und MVA korreliert werden.

In der Auswertung der gesamten Regions of interest (ROIs) in der MRT betrug die mediane Perfusion im normalen Prostatagewebe 0,338 ml/cm³/Min mit einem Blutvolumen von 0,7 %. Im Prostatakarzinom betrug die mediane Perfusion 0,653 ml/cm³/Min mit einem Blutvolumen von 1,06%. In der Auswertung der Perfusion Hotspots betrug die mediane Perfusion 1,769 ml/cm³/Min mit einem Blutvolumen von 1,2%. In der Auswertung der Blutvolumen Hotspots

6. Zusammenfassung

betrug die mediane Perfusion 0,601 ml/cm³/Min mit einem Blutvolumen von 2,4%.

In der Auswertung der gesamten ROIs in der Histologie betrug die mediane MVD im normalen Prostatagewebe 68,56 Gefäßen/mm² mit einer MVA von 1,24 %. Im Prostatakarzinom betrug die mediane MVD 77,36 Gefäßen/mm² mit einer MVA von 1,64 %. In der Auswertung der histologischen Hotspots betrug die mediane MVD im Prostatakarzinom 156,16 Gefäße/mm² mit einer MVA von 2,54 %.

Es zeigte sich beim Prostatakarzinom eine Korrelation zwischen der Perfusion aus den gesamten ROIs und der MVD der gesamten ROIs (R_s 0,295, $p=0,024$). Zwischen der Perfusion aus den MRT Blutvolumen Hotspots und der MVD der histologischen Hotspots fand sich ein Trend zur Korrelation (R_s 0,245, $p=0,064$).

Sowohl die pharmakokinetischen Parameter Perfusion und Blutvolumen als auch die histologischen Parameter MVD und MVA eignen sich zur Differenzierung zwischen normalem Prostatagewebe und Prostatakarzinomen. Die üblicherweise angewandte Methode der Auswertung der Perfusion und des Blutvolumens der gesamten ROIs ist gut praktikabel. Die Bestimmung einzelner MRT Hotspots erbringt keinen zusätzlichen Vorteil. Pharmakokinetische Parameterkarten stellen nach den vorliegenden Ergebnissen eine vielversprechende Ergänzung zur Abgrenzung eines Prostatakarzinoms dar und könnten zur gezielten Biopsie von Arealen, die ein erhöhtes Perfusions- oder Blutvolumenmuster aufweisen, genutzt werden.

7. Literaturverzeichnis

1. Frick H, Leonhardt H, Starck D Spezielle Anatomie 2, 4. überarbeitete Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York, 1992, Seite 207-210
2. Waldeyer A Anatomie des Menschen, 17. überarbeitete Auflage, de Gruyter Verlag Berlin, 2002, Seite 1090-1093
3. Fritsch H, Kühnel W: Taschenatlas der Anatomie, 2 Innere Organe 8. korrigierte Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York, Deutscher Taschenbuchverlag, 2003, Seite 258
4. Benninghof A, Drenckhahn D Anatomie, makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie, Band 1, 17. Auflage, Elsevier Verlag 2008, Seite 824-827
5. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin 2009, 59:225-249
6. Riede UN, Werner M, Schaefer HE Allgemeine und spezielle Pathologie, 5. überarbeitete Auflage, 2004 Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Seite 933-935
7. Urologie: Online Lehrbuch für Ärzte (besucht 29.11.2009 <http://www.urologielehrbuch.de/>)
8. Rübber H Uroonkologie, 4. Auflage, Springer Verlag, Berlin, 2008, Seiten 381-429
9. Giles GG, Severi G, English DR et al. Sexual factors and prostate cancer. (2003) BJU Int 92: 211–216
10. Price CP, Allard J, Davies G et al. Pre- and post-analytical factors that may influence use of serum prostate specific antigen and its isoforms in a screening programme for prostate cancer. Ann Clin Biochem 2001 May;38(Pt 3):188-216.
11. Partin AW, Yoo J, Carter HB et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. J. Urol.1993 150(1):110-4
12. Jung K, Elegeti U, Lein M et al. Ratio of free or complexed prostate-specific-antigen (PSA) to total PSA: which ratio improves differentiation between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. Clinical Chemistry 2000 46: 55-62
13. Cupp MR, Oesterling JE. Prostate-specific antigen, digital rectal examination, and transrectal ultrasonography; their roles in diagnosing early prostate cancer. Mayo Clin.

7. Literaturverzeichnis

- Proc.1993 68:297
14. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971; 285: 1182–1186
 15. Bettencourt MC, Bauer JJ, Sesterhenn IA, Connelly RR, Moul JW. CD34 immunohistochemical assessment of angiogenesis as a prognostic marker for prostate cancer recurrence after radical. *J Urol.* 1998 Aug;160(2):459-65
 16. Siegal JA, Enyou Y, Brawer MK. Topography of neovascularity in human prostate carcinoma. *Cancer* May15, 1995, Vol75, No 10, Pages 2545-2551
 17. Padhani AW, Dzik-Jurasz A. Perfusion MR Imaging of extracranial tumor angiogenesis. *Topics in magnetic resonance imaging* Vol 15(1), February 2004, pp 41-57
 18. Seitz M, Shukla-Dave A, Bjartell, A et al. Functional magnetic resonance imaging in prostate cancer. *European Urology* (2009) 2899 No of pages 14
 19. Bigler SA, Deering RE, Brawer MK. Comparison of microscopic vascularity in benign and malignant prostate tissue. *Human Pathology*, Vol 24, No2 (Feb 1993) pages 220-226
 20. Silberman M, Partin AW, Veltri RW, Epstein JI. Tumor Angiogenesis correlates with progression after radical prostatectomy but not with pathologic stage in Gleason sum 5 to 7 Adenocarcinoma of the prostate. *Cancer* Februar, 15 1997/Vol 79/Number 4 Pages 772-779
 21. Brawer MK, Deering RE, Brown M, Preston SD, Bigler SA. Predictors of the pathologic stage in prostatic Carcinoma. *Cancer*, Feb 1, 1994, Vol73, No3, pages 678-687.
 22. Weidner N, Carroll PR, Flax J, Blumenfeld W, Folkman J. Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate carcinoma. *American Journal of Pathology*, Vol 143, no2, August 1993, pages 401-409
 23. Lissbrant IF, Stattin P, Damber JE, Bergh A. Vascular Density is a predictor of cancer-specific survival in Prostatic Carcinoma. *The Prostate*, 33:38-45 (1997)
 24. Gettman MT, Bergstralh EJ, Blute M, Zincke H, Bostwick DG. Prediction of patient outcome in pathologic stage T2 adenocarcinoma of the prostate: Lack of significance for microvessel density analysis. *Urology* 51 (1), 1998, pages 79-85
 25. Sinha AA, Quast BJ, Pranav KR et al. Microvessel density as a molecular marker for identifying high-grade prostatic intraepithelial neoplasia precursors to prostate cancer. *Experimental and Molecular Pathology* 77 (2004) 153-159

7. Literaturverzeichnis

26. Rubin MA, Buyyounouski M, Bagiella E et al. Microvessel density in prostate cancer: Lack of correlation with tumor grade, pathologic stage and clinical outcome. *Urology* 53 (3)1999, Pages 542-547
27. Haag P, Hanhart N, Müller M: Gynäkologie und Urologie Für Studium und Praxis. Medizinische Verlagsdienste, Breisach, 2007/2008 Seite 337-343
28. Maßmann J, Funk A, Altwein J, Praetorius M. Prostatakarzinom (PC)-eine organspezifische Neoplasie aus der Sicht der Pathologie. *Radiologe* 2003-43:423-431
29. Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Modern Pathology* (2004) 17, 292-306
30. Tribukait B. Nuclear deoxyribonucleic acid determination in patients with prostate carcinomas: clinical research an application. 1993 *Eur Urol* 2:64-76
31. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)(besucht am 20.10.2010 (<http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/ll/043-022.pdf>))
32. Lopez-Beltran A, Mikuz G, Luque RJ, Mazzuchelli R, Montironi R. Current practice of gleason grading of prostate carcinoma. *Virchows Arch* (2006) 448: 111-118
33. Porter CR, Kodama K, Gibbons RP et al. 25-year prostate cancer control and survival outcomes: a 40-year radical prostatectomy single institution series. *J Urol* 2006 Aug;176(2):569-74.
34. Littrup PJ, Goodman AC, Mettlin CJ, Murphy GP. Cost analysis of prostate cancer screening: frameworks for discussion. Investigators of the American Cancer Society-National Prostate Cancer Detection Project. *J. Urol.*1994 152(5 Pt 2):1873-7
35. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009 Mar 26;360(13):1320-8. Epub 2009 Mar 18
36. Beyersdorff D, Hamm B. MRT zur Problemlösung beim Nachweis des Prostatakarzinoms. *Fortschr Röntgenstr* 2005; 177:788-795 Georg Thieme Verlag KG Stuttgart-New York
37. Beyersdorff D, Taupitz M, Winkelmann B et al. Value of MR Imaging in Patients with a History of Elevated Prostate-Specific Antigen Levels and Negative Transrectal US-guided Quadrant or Sextant Biopsy. *Radiology* 2002;224:701-706

7. Literaturverzeichnis

38. Ellis JH, Tempany C, Sarin MS, Gatsonis C, Rifkin MD, McNeil BJ. MR imaging and sonography of early prostatic cancer: pathologic and imaging features that influence identification and diagnosis. *AJR* 1994 Apr;162(4):865-72.
39. Luboldt H, Rübber H. PSA-based early detection of prostate cancer. *Urologe A*. 2000 Jan;39(1):22-6.
40. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994 May;151(5):1283-90.
41. Hoedemaker RF, Rietbergen JBW, Kranse R, Schroeder FH, van der Kwast TH. Histopathological prostate cancer characteristics at radical prostatectomy after population based screening. *J Urol* 2000; 164(2):411-415.
42. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009 Mar 26;360(13):1310-9. Epub 2009 Mar 18.
43. Stamey TA, Yang H, Hay AR et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987 Oct 8;317(15):909-16.
44. Berger AP, Volgger H, Rogatsch H et al. Screening with low PSA cutoff values results in low rates of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *Prostate* 2002 Nov 1;53(3):241-5.
45. Haese A, Graefen M, Palisaar J, Huland E, Huland H. Serummarker in der Früherkennung und dem Staging des Prostatakarzinoms- ein Bestandsaufnahme aktueller und zukünftiger Marker. *Urologe* 2003-42:1172-1187
46. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA* 1997 May 14;277(18):1452-5
47. Semjonow A, Schmid HP. The rise and fall of PSA: clinical implications of prostate specific antigen kinetics. *Urol Res* 2002 May;30(2):85-8.
48. Frauscher F, Klauser A, Berger AP et al. Sonographie des Prostatakarzinoms. *Radiologie* 2003 43:455-463
49. Carter HB, Hamper UM, Sheth S, Sanders RC, Epstein JI, Walsh PC. Evaluation of transrectal ultrasound in the early detection of prostate cancer. *J Urol* 1989

7. Literaturverzeichnis

- Oct;142(4):1008-10.
50. Borkley N, Feneley MR. Prostate cancer: diagnosis and staging. *Asian Journal of Andrology* (2009) 11:74-80
 51. Collins GN, Lloyd SN, Hehir M, McKelvie GB. Multiple transrectal ultrasound-guided prostatic biopsies--true morbidity and patient acceptance. *Br J Urol.* 1993 Apr;71(4):460-3.
 52. Shukla-Dave A, Hricak H, Scardino PT. Imaging low-risk prostate cancer. *Current opinion. Urology* 2008, 18:78-86
 53. Hricak H, Wang L, Wei L et al. The role of preoperative endorectal magnetic resonance imaging in the decision regarding whether to preserve or resect neurovascular bundles during radical retropubic prostatectomy. *Cancer* 2004; 100:2655-63
 54. Aus G, Pileblad E, Hugosson J. Impact of competing mortality on the cancer-related mortality in localized prostate cancer. *Urology* 1995 46(5):672-5.
 55. Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, Leibel SA, Scardino PT. Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective. *Radiology* Volumen 243, Number 1, April 2007, pp 28-53
 56. Pegios W, Bentas L, Wittmann MG et al. Kernspintomographisches Staging des Prostatakarzinoms mittels kombinierter Endorektal-Body-Phased-Array-Spule und histopathologischer Korrelation. *Fortschr Röntgenstr* 2003;175: 1600-1666, Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York
 57. Mazaheri Y, Shukla-Dave A, Muellner A, Hricak H. MR Imaging of the prostate in clinical practice. *Magn Reson Mater Phy* (2008) 21:379-392
 58. Fuchsjäger M, Shukla-Dave A, Akin O, Barentsz J, Hricak H. Prostate Cancer Imaging. *ACTA Radiologica* 2008 (1) 107-120
 59. Macura KJ. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging of the prostate: Current status in prostate cancer detection, localization and staging. *Seminars in Roentgenology* 2008 pages 303-313
 60. White S, Hricak H, Forstner R et al. Prostate cancer: effect of postbiopsy hemorrhage on interpretation of MR images. *Radiology* 1995;195(2):385-90.
 61. Heuck A, Scheidler J, Sommer B, Graser A, Müller-Lisse UG, Maßmann J. MR Tomographie des Prostatakarzinoms. *Der Radiologe* 6 2003-43:464-473
 62. Beyersdorff D, Darsow U, Stephan C, Schnorr D, Loening S, Taupitz M. MRT des

7. Literaturverzeichnis

- Prostatakarzinoms mit drei verschiedenen Spulensystemen: Abbildungsqualität des Tumors und Staging. Fortschr Röntgenstr 2003;175:799-805 Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York
63. Mullerad M, Hricak H, Wang L et al. Prostate cancer: Detection of extracapsular extension by genitourinary and general body radiologist at MR Imaging. Radiology 2004 232:140-46
 64. Ikonen S, Kivisaari L, Tervahartiala P, Vehmas T, Taari K, Ranniko S. Prostatic MR Imaging-Accuracy in differentiating cancer from other prostatic disorders. Acta Radiologica 42 (2001) 348-354
 65. Hricak H, White S, Vigneron D et al. Carcinoma of the prostate gland: MR Imaging with pelvic phased-array Coils versus integrated endorectal-pelvic phased-array coils. Radiology 1994; 193:703-709
 66. Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. NEJM 2003, 348:2491-2499
 67. Beyersdorff D, Winkel A, Hamm B, Lenk S, Loening SA, Taupitz M. MR imaging-guided prostate biopsy with a closed MR unit at 1.5 T: initial results. Radiology 2005; 234(2):576-81.
 68. Kurhanewicz J, Vigneron D, Carroll P, Coakley F. Multiparametric magnetic resonance imaging in prostate cancer: present and future. Urology Vol 18 (1), January 2008, pp71-77
 69. Sato C, Naganawa S, Nakamura T et al. Differentiation of noncancerous tissue and cancer lesions ba apparent diffusion coefficient values in transitional and peripheral zones of the prostate. J. Magn.Reson.Imaging 21(3):258-262
 70. Nitz WR, Runge VM, Schmeets SH et al. Praxiskurs MRT, Anleitung zur MRT Physik über klinische Bildbeispiele. Georg Thieme Verlag KG, 2007, Seiten 166; 167; 170-177.
 71. Prochnow D, Beyersdorf D, Warmuth C, Taupitz M, Gemeinhardt O, Lüdemann L. Implementation of a rapid inversion-prepared dual-contrast gradient echo sequence for quantitative dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the human prostate. Magnetic Resonance Imaging 23 (2005) 983-990
 72. Aigner F, Pallwein L, Pelzer A et al. Value of magnetic resonance imaging in prostate cancer diagnosis. Word J Urol (2007) 25:351-359

7. Literaturverzeichnis

73. Alonzi R, Padhani AR, Allen C. Dynamic contrast enhanced MRI in prostate cancer. *European Journal of Radiology* 63 (2007) 335-350
74. Jager GJ, Ruijter E, vd Kaa CA et al. Dynamic TurboFlash Subtraction Technique for contrast-enhanced MR imaging of the prostate: Correlation with histopathologic results. *Radiology* 1997, 203:645-652
75. Kim JK, Hong SS, Choi YJ et al. Wash-in rate on the basis of the dynamic contrast-enhanced MRI: Usefulness for prostate cancer - Detection and Localization. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* (2005) 22:639-646
76. Hara N, Okuizumi M, Koike H, Kawaguchi M, Bilim V. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) is a useful modality for the precise detection and staging of early prostate cancer. *The Prostate* (2005) 62:140-147
77. Muramoto S, Uematsu H, Kimura H et al. Differentiation of prostate cancer from benign prostatic hyperplasia using dual-echo dynamic contrast MR imaging. *EJR*; 2002, 44:52-58
78. Lüdemann L, Prochnow D, Rohlfing T et al. Simultaneous Quantification of Perfusion and Permeability in the Prostate Using Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging with an inversion prepared Dual-Contrast Sequenz. *Annals of Biomedical Engineering* (2009) 37(4):749-62. Epub 2009 Jan 24.
79. Buckley DL, Roberts C, Parker GJ, Logue JP, Hutchinson CE. Prostate Cancer: Evaluation of vascular characteristics with dynamic contrast-enhanced T1-weighted MR Imaging – Initial Experience. *Radiology* 2004;233(3): 709-15. Epub 2004 Oct 21
80. Barth PJ, Weingärtner K, Köhler HH, Bittinger A. Assessment of the Vascularization in Prostatic Carcinoma. *Human Pathology* Vol27, no.12 (December 1996) pages 1306-1310
81. Franiel T, Lüdemann L, Taupitz M, Rost J, Asbach P, Beyersdorff D. Pharmakokinetische MRT der Prostata: Parameter zur Unterscheidung von Low-grade- und High-grade-Prostatakarzinomen. *Fortschr Röntgenstr* 2009; 181:536-542
82. Sobotta Lehrbuch Histologie, 2. Ausgabe, Ulrich Welsch, Elsevier, Urban und Fischer, 2006, Seite 6
83. Rogatsch H, Hittmair A, Reissigl A, Mikuz G, Feichtinger H. Microvessel density in core biopsies of prostatic adenocarcinoma: a stage predictor? *Journal of Pathology* (1997), Vol 182, 2005-210
84. Sebastian Eulenstein. Automatische Patientenpositionierung durch den Vergleich von

7. Literaturverzeichnis

- Portal Images und Digital Rekonstruierten Röntgenbildern (DRR)“ aus der technischen Universität Berlin, Diplomarbeit Fachgebiet Computer Graphics, Juni 2000
85. Lüdemann L, Grieger W, Wurm R, Wust P, Zimmer C. Comparison of dynamic contrast-enhanced MRI with WHO tumor grading for gliomas. *Eur Radiol* 2001;11(7): 1231-41
 86. Bostwick DG, Grignon DJ, Hammond ME. Prognostic factors in prostate cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000 Jul; 124(7):995-1000
 87. Kiessling F, Lichy M, Grobholz R et al. Simple models improve the discrimination of prostate cancers from these peripher gland by T1-weighted dynamic MRI. *Eur Radiol* (2004)14:1793-1801
 88. Nicholson B, Schaefer G, Theodorescu D. Angiogenesis in prostate cancer: biology and therapeutic opportunities. *Cancer Metastasis Rev* 2001; 20(3-4):297-319
 89. Ocak I, Bernardo M, Metzger G et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of prostate cancer at 3 T: a study of pharmacokinetic parameters. *AJR* 2007;189(4):849.
 90. Schlemmer HP, Merkle J, Grobholz et al. Can pre-operative contrast-enhanced dynamic MRI imaging for prostate cancer predict microvessel density in prostatectomy specimens? *Eur Radiol* (2004) 14:309-317
 91. Kiessling F, Lichy M, Grobholz R et al. Detektion von Prostatakarzinomen mit T1-gewichteter Kontrastmittel-unterstützter dynamischer MRT-Wertigkeit des Zweitkompartimentmodells. *Radiologe* 2003-43:474-480
 92. Franiel T, Lüdemann L, Rudolph B et al. Evaluation of normal prostate tissue, chronic prostatitis and prostate cancer by quantitative perfusion analysis using a dynamic contrast-enhanced inversion-prepared dual-contrast gradient echo sequenz. *Investigative Radiology* July 2008 , Vol 43, Number 7:481-7.
 93. Franiel T, Lüdemann L. Rudolph B et al. Prostate MR imaging: tissue characterization with pharmacokinetic volume and blood flow parameters and correlation with histologic parameters. *Radiology* 2009;252(1):101-8.
 94. Kershaw LE, Buckley DL. Precision in measurement of perfusion and microvessel permeability with T1-weighted dynamic contrast-enhanced MRI. *Magnetic Resonance in Medicine* (2006) 56:986-992
 95. Calamante F, Gadian DG, Connell A. Delay and dispersion effects in dynamic

7. Literaturverzeichnis

- susceptibility contrast MRI: simulations using singular value decomposition. *Magn Reson Med* 2000; 44(3): 466-73
96. Padhani AW, Gapinski CJ, Macvicar DA et al. Dynamic contrast enhanced MRI of prostate cancer: Correlation with morphology and tumour stage, histological grade and PSA. *Clinical Radiology* (2000) 55:99-109
97. de Bazelaire C, Rofsky NM, Duhamel G et al. Combined T2* and T1 measurements for improved perfusion and permeability studies in high field using dynamic contrast-enhancement. *Eur Radiol* (2006) 16:2083-2091
98. Heidemann RM, Özsarlak Ö, Parizel PM et al. A brief review of parallel magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* (2003) 13:2323-2337
99. Inaba T. Quantitative measurements of prostatic blood flow and blood volume by positron emission tomography. *J. Urol* 1992;148(5):1457-60.
100. Franiel T, Lüdemann L, Rudolph B et al. Differentiation of Prostate Cancer From Normal Prostate Tissue: Role of Hotspots in Pharmacokinetic MRI and Histologic Evaluation. *AJR* 2010; 194:1-7

8. Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle herzlich bei meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Beyersdorff für die freundliche Überlassung des Themas, die gute Betreuung und die ausführliche Besprechung der Arbeit bedanken.

Herzlich bedanken möchte ich mich außerdem bei Herrn PD. Dr. rer. nat. Lüdemann und Frau Dr. med. Rudolph sowie Hagen Rehbein für die gute Zusammenarbeit und die jederzeit große Bereitschaft sich meiner Fragen anzunehmen.

Zudem möchte ich mich bei Frau Meier-Kankel für ihre nette Hilfe bei der Auswahl der Patienten bedanken.

Des Weiteren danke ich meinem Betreuer Dr. med. Franiel für die Zusammenarbeit während der Datenerhebung.

Ich möchte mich an dieser Stelle außerdem bei Denis Moebus bedanken, der seit Jahren mein Leben bereichert. Auch bei der Fertigstellung dieser Arbeit und während meines Studiums gab er mir viel Kraft.

Ein ganz besonderer Dank gebührt meinen Eltern und auch meinen Großeltern. Ihre Unterstützung, ihr allzeit offenes Ohr und ihr Glaube an mich erleichterten mir meinen bisherigen Lebensweg unheimlich. Danke.

9. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

10. Publikationsliste

Franiel T., Lüdemann L., Rudolph B., Lutterbeck E., Hamm B., Beyersdorff D.:
“Differentiation of Prostate Cancer From Normal Prostate Tissue: Role of Hotspots in
Pharmacokinetic MRI and Histologic Evaluation” AJR 2010: 194:1-7

11. Selbstständigkeitserklärung

„Ich, Eva Maria Lutterbeck erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Rolle von „Hotspots“ in der Korrelation von Histologie und Parameterkarten der pharmakokinetischen MRT des Prostatakarzinoms“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift