

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

DISSERTATION

Multiparametrische MRT und MRT-gestützte Biopsie
bei Patienten mit Prostatakarzinomverdacht:
Nachweisgenauigkeit und Akzeptanz der MRT-gestützten Biopsie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Nina Egbers
aus Berlin

Datum der Promotion: 09.09.2016

1 Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis	3
2	Abstrakt deutsch	7
3	Abstrakt englisch	9
4	Abkürzungsverzeichnis	11
5	Einleitung	13
5.1	Epidemiologie	13
5.2	Aufbau und Gliederung der Prostata	13
5.3	Diagnostik des Prostatakarzinoms	14
5.3.1	Digital-rektale Tastuntersuchung (DRU)	14
5.3.2	Prostata spezifisches Antigen (PSA)	15
5.3.3	Transrektal-Ultraschall-gestützte Biopsie (TRUS-GB)	15
5.3.4	Transrektale MRT-gestützte Biopsie (MRT-GB)	15
5.4	Diagnostik der Prostata	16
5.4.1	Grundlagen der Magnetresonanztomografie	16
5.4.2	Magnetresonanztomografie der Prostata	16
5.4.3	T1-gewichtete MRT (Longitudinale Relaxation)	17
5.5	Multiparametrische MRT(mpMRT)	18
5.5.1	T2-gewichtete MRT (Transversale Relaxation)	19
5.5.2	Diffusions-gewichtete MRT (DWI)	19
5.5.3	Dynamische Kontrastmittel-verstärkte MRT (DCE-MRI)	20
5.5.4	¹ H-Magnetresonanzspektroskopie (¹ H-MRS)	21
5.6	Stand der publizierten Studien und Literatur	22
5.7	Aufbau der Studie und Fragestellung	23
6	Methodik	25
6.1	Patienten	25
6.2	Ein- und Ausschlusskriterien	25
6.3	Transrektal-Ultraschall-gestützte Biopsie (TRUS-GB)	25
6.4	Morphologische Bildgebung	26
6.4.1	MRT-Untersuchungsbedingungen	27
6.5	Multiparametrische MRT (mpMRT)	27
6.5.1	T2-gewichtete MRT (T2w-MRT)	27
6.5.2	Diffusions-gewichtete-MRT(DWI-MRT)	28

6.5.3	Dynamische-Kontrastmittel-gestützte MRT (DCE-MRI)	29
6.5.4	(¹ H-Magnetresonanztomographie (¹ H-MRS)	30
6.6	Auswahl der suspekten und zu biopsierenden Areale	31
6.6.1	Auswahl der suspekten Areale	31
6.6.2	Auswahl der zu biopsierenden Areale	33
6.7	MRT- gestützte Stanzbiopsie (MRT-GB)	35
6.7.1	Vorbereitung des Patienten	35
6.7.2	MRT-Untersuchung	35
6.7.3	Durchführung der Biopsie	36
6.8	Telefonisches Interview	37
6.9	Fragebogen	37
6.10	Statistische Auswertung	39
6.10.1	Statistische Auswertung der mpMRT	39
6.10.2	Statistische Auswertung des Telefoninterviews mittels Fragebogen . .	39
7	Ergebnisse	41
7.1	Nachweisgenauigkeit der mpMRT	41
7.1.1	Histologische Auswertung	41
7.1.2	Detektionsraten	41
7.1.3	Läsionbasierte Auswertung	43
7.1.4	Patientenbasierte Auswertung	44
7.1.5	Quantitative Auswertung der karzinomsuspekten Areale in Abhängig- keit der Histologie	45
7.2	Ergebnisse des Fragebogens	48
7.2.1	Fragebogen	48
7.2.2	Vergleich der Nebenwirkungen von MRT-GB und TRUS-GB	48
7.2.3	Schmerzen	48
7.2.4	Blutungen nach der Biopsie	49
7.2.5	Korrelationsanalyse	50
7.2.6	Hämaturie	51
7.2.7	Hämospermie	51
7.2.8	Rektale Hämorrhagie	51
7.2.9	Fieber und Schüttelfrost	51
7.2.10	MRT- spezifische Auswertungen	53
7.2.11	Schmerzlokalisierung bei der MRT-GB	53
7.2.12	Empfinden der Endorektalspule und Antibiotikaeinnahme	53
7.2.13	Retrospektive Kategorie- Auswertung der Verfahrensbegründung . . .	53

8 Diskussion	55
8.1 Nachweisgenauigkeit der mpMRT	55
8.2 Vergleich von Nebenwirkungen und Akzeptanz bei MRT-GB und TRUS-GB	59
8.3 Kritik und Limitationen	60
8.4 Fazit	63
9 Literaturverzeichnis	65
10 Abbildungsverzeichnis	74
11 Tabellenverzeichnis	75
12 Eidesstattliche Versicherung	76
12.1 Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen	77
13 Lebenslauf	79
14 Publikationsliste	81
15 Danksagung	82

2 Abstrakt deutsch

Einleitung: Bei Patienten mit persistierendem Prostatakarzinomverdacht wurden durch die multiparametrischen MRT(mpMRT)-Verfahren suspekte Areale detektiert und anschließend MRT-gestützt stanziopsiert. Mit dem Ziel die Nachweisgenauigkeit der multiparametrischen MRT-Verfahren zu bewerten, wurde diese prospektive Studie konzipiert. Im gleichen Zuge sollten die Nebenwirkungen, Komplikationen und die Akzeptanz der MRT-gestützten Prostatastanziopsie bei Patienten mit erhöhtem PSA-Wert und mindestens einer negativen TRUS-GB untersucht werden.

Methodik: 54 Männer zwischen 49-78 Jahren wurden mit der mpMRT bestehend aus T2-gewichteter-, DWI(Diffusions-gewichtete)-, DCE-MRT(Dynamisch-Kontrastmittel-gestützte MRT) und 1H-MRS(1H-Magnetresonanzspektroskopie) untersucht. Es wurden quantitative Parameter ($\frac{\text{Cholin}+\text{Kreatin}}{\text{Citrat}}$ -Quotient, Apparent diffusion coefficient (ADC) und die Austauschkonstanten volumen transfer constant (K^{trans}) und exchange rate constant(k_{ep})) kalkuliert. Die Prostata wurde in Segmente unterteilt, die Areale wurden klassifiziert nach benigne, inconclusive oder karzinomverdächtig. Ein Areal wurde biopsiert, wenn es auf den T2w Bildern karzinomsuspekt war, oder auf den T2w Bildern inconclusive und zusätzlich in mindestens einer weiteren Methode als karzinomsuspekt gewertet wurde. Eine Woche nach erfolgter MRT-GB wurden die Patienten anhand eines Fragebogens zur Erfassung von Schmerzen, Blutungen (Hämaturie, Hämospemie, rektale Hämorrhagien), Fieber und Schüttelfrost sowie Komplikationen im Vergleich zur TRUS-GB telefonisch befragt. Zusätzlich sollte das für die Patienten bevorzugte Biopsie-Verfahren (MRT-GB vs. TRUS-GB) bewertet werden. Die statistische Auswertung erfolgte mittels modifizierten Chi-Quadrat-Test, Clopper-Pearson Ansatz, Wilcoxon Rang Test, logistischer und multinominaler Regressionsanalyse. Die Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver und negativer prädiktiver Wert wurden läsionsabhängig und patientenabhängig für alle Kombinationen der mpMRT-Verfahren berechnet.

Ergebnisse: Jeder Patient hatte im Median 3(Spannweite 1-8) karzinomsuspekta Areale. Biopsiert wurden insgesamt 178 Läsionen, 53 davon waren positiv für ein Prostatakarzinom bei insgesamt 21/54 Patienten. Die Detektionsraten und Ergebnisse des negativen prädiktiven Wertes waren wie folgend: T2w: 70%/50%; T2w+1H-MRS: 81%/32%; T2w+DCE-MRT: 83%/29%; T2w+DWI: 85%/30%; T2w+1H-MRS+DCE-MRT: 91%/13%; T2w+1H-MRS+DWI+DCE-MRT: 100%/0%. Die MRT-GB wählten 65% (35/54) der Patienten als die bevorzugte Methode. 82% (44/54) der Patienten würden sich einer erneuten MRT-GB unterziehen. Die Schmerzintensität lag bei der MRT-GB signifikant niedriger (2,0) als bei der TRUS-GB (3,2) (p= 0,005). Die häufigste Nebenwirkung war Hämaturie (MRT-GB: 51% (23/45), TRUS-GB: 79% (34/44)). Als Komplikationen traten bei der MRT-GB eine arterielle Blutung und eine Infektion auf. Bei der TRUS-GB kam eine Epididymitis sowie in zwei Fällen eine Infektion vor.

Schlussfolgerung: Nur die Kombination von T2w mit allen drei anderen mpMRT-Verfahren

identifizierte alle Prostatakarzinome. Eine Zweierkombination mit DWI und MRS oder DCE-MRT verfehlte 6% der Läsionen, während die Anzahl an zu biopsierenden Arealen um 13% reduziert werden könnte. Die MRT-GB der Prostata wurde aufgrund geringerer Nebenwirkungen von den Patienten der TRUS-GB vorgezogen.

3 Abstrakt englisch

Introduction: For patients with persistent suspicion of prostate cancer suspected areas will be detected by multiparametric MRI-modalities (mpMRI) and subsequent undertake MRI-guided biopsy (MRI-GB). This prospective survey was conducted to estimate the multiparametric MRI-modalities. For patients with elevated PSA (prostate-specific antigen) after at least one negative TRUS-GB (Transrectal-ultrasound-guided biopsy) side effects, complications and acceptance of MRI-GB of prostate were evaluated.

Methods: 54 patients aged 49-78 years were examined by multiparametric, consisting of T2WI-(T2weighted-), 1H-MRS(MR spectroscopy), DW(diffusion- weighted)Imaging- and DCE(contrast material-enhanced) MR imaging. Quantitative parameters were calculated: (choline+creatine)/citrate ratio, apparent diffusion coefficient, volume transfer constant and exchange rate constant. The prostate was divided in standardised areas, each area was classified as benign, inconclusive, or suspicious for cancer. Areas were selectively sampled using MRI-GB if they are suspicious for cancer on T2WI, or on T2WI classified inconclusive and at least one of the techniques classified as suspicious for cancer. Subsequent telephone interviews were conducted one week after outpatient MRI-GB and TRUS-GB in comparison, asking patients about pain, bleeding (hematuria, hemospermia, rectal bleeding), fever, chills and complications of the two biopsy procedures and which of the two procedure they preferred. Statistical Analysis were done by using a modified adjusted Chi-Quadrat-Test, Clopper-Pearson Approach, Wilcoxon rank sum test and logistic and multinomial regression analysis. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values were calculated on a lesion and patient basis for all combinations of T2WI and multiparametric MRI.

Results: Each patient had a median of 3(range 1-8) suspicious lesions. Biopsy was performed in 178 lesions, 53 were positive for prostate cancer demonstrated in 21 of 54 patients. Detection rates and test negative results, respectively, were as follows: T2WI: 70%/50%; T2WI+1H-MRS: 81%/32%; T2WI+DCE-MRI: 83%/29%; T2WI+DWI: 85%/30%; T2WI+1H-MRS+DCE-MRI: 91%/13%; T2WI+1H-MRS+DWI: 94%/15%; T2WI+DWI+DCE-MRI: 94%/13%; T2WI+1H-MRS+DWI+DCE-MRI: 100%/0%. MRI-GB was preferred by 65% of patients (35/54) and 82% (44/54) would undergo MRI-GB again. Pain intensity and bleeding duration were significantly lower for MRI-GB compared with TRUS-GB ($p < 0.01$). Hematuria was the most common side effect (MRI, 51% (23/45); TRUS, 79% (34/44)). There were two complications after MRI-GB (arterial bleeding and infection) and three after TRUS-GB (1 epididymitis and 2 infections).

Conclusion: Only the combination of T2w with all three multiparametric MRI techniques depicts identifiable prostate cancers; a double combination with DWI and 1H-MRS or DCE misses 6%, while reasonably reducing the number of areas needing biopsy about 13%. MRI-GB of the prostate has fewer side effects than TRUS-GB and is preferred by high-risk patients.

4 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AIF	Averaged arterial input Function
ADC	apparent diffusion coefficient
ASS	Acetylsalicylsäure
DCE	dynamic-contrast-enhanced = dynamische Kontrastmittelverstärkte
DRU	digital- rektale Untersuchung
DWI	diffusion-weighted Imaging = diffusions- gewichtete Bildgebung
EPI	Echo Planar Imaging = ebenflächige Echo Bildgebung
FoV	Field of View = Bildfeld
GE	Gradient Echo = Gradienten Echo
GRAPPA	GeneRALized Autocalibrating Partial Parallel Acquisition = parallele Bildgebungstechnik
INR	international normalized ratio, Internationaler WHO-Standard
KM	Kontrastmittel
¹ H-MRS	¹ H-Magnetic Resonance-Spectroscopy = Magnetresonanz-Spektroskopie
mpMRT	multiparametrische MRT
MRI/MRT	MRI = Magnetresonanztomografie
MRI-GB	MRI-guided biopsy
MRT-GB	MRT-gestützte Biopsie
NRS	Numeric Rating Scale = numerische Rating Skala
PSA	prostate specific antigen = Prostata spezifisches Antigen
PRSS	Point-resolved spectroscopic sequence
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
RARE	Rapid Acquisition with Relaxation Enhancement, Rapid Spin Echo-Sequenz
SAR	Specific Absorption Rate = spezifische Absorptionsrate
T	Tesla (SI-Einheit für magnetische Flussdichte)
T1w	T1-gewichtet
T2w	T2-gewichtet
TE	Time of Echo = Echozeit
TSE	Turbo-Spin-Echosequenz
TR	Time of Repetition = Repetitionszeit
TRUS	transrectal ultrasound = Transrektaler-Ultraschall
TRUS-GB	TRUS-guided biopsy = TRUS-gestützte Biopsie
VIBE	Volume Interpolated Breathhold Examination

5 Einleitung

5.1 Epidemiologie

Das Prostatakarzinom ist bei Männern die häufigste Krebserkrankung und liegt in Deutschland an dritter Stelle der Mortalität. Im Jahr 2010 war die Inzidenzrate weiter angestiegen auf 65.830 Neuerkrankungen. Die altersstandardisierte Erkrankungsrate war seit fast zwei Jahrzehnten konstant. Die altersstandardisierte Sterberate war seit Mitte der 1990er Jahre rückläufig. Bei der altersstandardisierten Erkrankungsrate wurde die ansteigende Lebenserwartung der Bevölkerung berücksichtigt, so dass viele Menschen in Deutschland ihre Krebserkrankung buchstäblich noch "erlebten". Die Tatsache, dass die alterstandardisierte Sterberate sank, liegt an der guten Früherkennung, die bereits ab dem 45. Lebensjahr beim Mann beginnt. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate für das Prostatakarzinom lag im Jahr 2010 bei 93% und war im Vergleich zum Vorjahr von 78% deutlich angestiegen [1]. Dies war ebenfalls auf die verbesserte frühzeitige Erkennung der Tumoren zurückzuführen. So werden die Mehrzahl der Tumoren in frühen Stadien T1 und T2 (77%) entdeckt. In den USA lag die relative 5-Jahres-Überlebensrate für das Prostatakarzinom in den Jahren 1999 bis 2005 bei annähernd 100% [2]. Im internationalen Vergleich machte in den USA das Prostatakarzinom 26% aller Krebserkrankungen beim Mann aus und war damit das häufigste Karzinom bei Männern. Die standardisierte Erkrankungsrate lag in den USA im Jahre 2015 bei 220 je 100.000 Einwohner. Im Vergleich dazu, war sie in Deutschland mit 111 je 100.000 Einwohner geringer. Bei der Altersstandardisierung bezüglich der Mortalität hatten die USA eine gegenüber Deutschland gering erhöhte Rate [2]. Durch die weltweit ansteigende Inzidenzrate des Prostatakarzinoms, begründet durch die Zunahme der Altersstruktur, wird eine frühzeitige Diagnosestellung immer wichtig, um möglichst frühzeitig eine kurative Therapie durchzuführen und die Prognose der Erkrankung weiter zu verbessern. Das mediane Erkrankungsalter für ein Prostatakarzinom liegt in Deutschland derzeit bei 70 Jahren [1].

5.2 Aufbau und Gliederung der Prostata

Pathologisch-anatomisch wird die Prostata in vier Zonen unterteilt:

- Periphere Zone (PZ)
- Transitionalzone (TZ)
- Zentrale Zone (ZZ)
- Periurethrale Drüsenregion

Die periurethrale Drüsenregion befindet sich um die Urethra herum. Sie besteht aus Schleimhautdrüsen, die aus Divertikeln der Urethra hervorgegangen waren. Die zentrale Zone und die Transitionalzone befinden sich im inneren Bereich der Prostata. Sie macht ca. 25%

des Prostatavolumens aus. Sie umschließt den Ductus ejaculatorii. Die sogenannte Innenzone besteht aus verzweigten Drüsen und ihr sehr dichtes Stroma enthält auch glatte Muskelzellen. Die Außenzone der Prostata ist die periphere Zone. Sie macht 75% des Prostatavolumens aus. Sie besteht aus 30-50 tubuloalveolären Drüsen, die in einen Drüsenkörper, bestehend aus elastischen Fasern und glatten Muskelzellen, eingebettet sind [3]. Die periurethrale Zone und die Innenzone beginnen sich ab dem 40. Lebensjahr zu vergrößern. Dies nennt man benigne Prostatahyperplasie. Prostatakarzinome gehen vermehrt von der Außenzone aus [3]. Bei jungen Männern verteilen sich 70% des Prostatavolumens auf die periphere Zone, 25% auf die zentrale Zone und 5% auf die Transitionalzone als Übergangszone mit den periurethralen Drüsen. Mit zunehmendem Alter verändern sich die prozentualen Anteile und es erfolgt insgesamt eine Größenzunahme [4]. Ein Prostatakarzinom (histologisch vom Typ Adenokarzinom) liegt in 75% in der peripheren Zone, zu 20% in der Transitionalzone und zu 5% in der zentralen Zone [5], [6].

In Autopsien fand man neben dem Prostatakarzinom zu 35% eine Prostatitis. Die Häufigkeit des Auftretens nahm mit steigendem Alter und dem Auftreten einer Prostatahyperplasie zu [7]. Die akute Form der Prostatitis trat in 12% der Fälle auf und wurde wahrscheinlich am häufigsten durch Chlamydien, Mykoplasmen, Trichomonaden und Viren verursacht. Bei der bakteriellen Prostatitis wurde E.coli als ursächlich verantwortlich für die Entzündung der Prostata gemacht. Die Infektion war meistens ascendierend aus der Urethra durch Harnreflux in die Prostatagänge und lymphogen aus dem Rektum. Sehr selten trat sie auch hämatogen verursacht auf. Die häufigere Form der Prostatitis war in 77% der Fälle eine chronische, die durch bakterielle Mischinfektion bei Sekretstau, ausgelöst wurde. Man unterschied noch die granulomatöse (4%) und die tuberkulöse Form. Die granulomatöse entstand nach einer Ruptur der Gänge, wodurch Sekret in das Interstitium entleert wurde oder nach transurethraler Elektroresektion (TUR). Die tuberkulöse Form war meist die Folge einer Zystitis und/oder Nierentuberkulose [7].

5.3 Diagnostik des Prostatakarzinoms

5.3.1 Digital-rektale Tastuntersuchung (DRU)

Die initiale Methode bei der Früherkennung des Prostatakarzinoms in Deutschland ist eine digital-rektale Tastuntersuchung (DRU). Als die einfachste Methode ermöglicht sie eine Aussage über Größe und Beschaffenheit der Prostata zu treffen. Jedoch konnten nur größere Tumore und jene, die im hinteren Prostataanteil lokalisiert sind, festgestellt werden [8]. Durch die jährliche Tastuntersuchung wurden nur 2% bis 5% der Prostatakarzinome erkannt. Sollte ein suspekter Tastbefund vorliegen, wäre eine Prostatabiopsie unabhängig vom PSA-Wert (Prostata-spezifisches Antigen) indiziert.

5.3.2 Prostata spezifisches Antigen (PSA)

Zusätzlich zur DRU könnte die Bestimmung des PSA-Wertes sinnvoll sein. Prostatakarzinome produzierten statistisch gesehen höhere PSA-Mengen, die im Blut mit höheren Konzentrationen zu messen sind. Jedoch könnten auch Metastasen, Radfahren vor der Blutabnahme oder andere Erkrankungen zu erhöhten Werten führen. Daher sollten erhöhte Werte immer kontrolliert werden. Allerdings können beim Prostatakarzinom auch Werte < 4 ng/ml, die als nicht pathologisch gesehen werden, auftreten [8]. Zur weiteren Klärung werden zusätzliche Methoden zur Testoptimierung wie z.B. altersangepasste PSA-Werte, PSA-Unterformen und PSA-Anstiegsgeschwindigkeit herangezogen [8].

5.3.3 Transrektal-Ultraschall-gestützte Biopsie (TRUS-GB)

Bei suspektem Tastbefund oder erhöhtem PSA-Wert (> 4 ng/ml) wurde nach der aktuellen S3-Leitlinie eine systematische TRUS-GB 10- bis 12-fach Prostatastanzbiopsie zum Tumorauschluss angeschlossen [8], [9]. Die Rate der initial negativen Biopsien lag bei 66% bis 71% [10], [11]. Bei negativem Befund erfolgte nach ungefähr drei Monaten eine erneute systematische Stanzbiopsie. Diese Wiederholungsbiopsien zeigten geringere positive Raten als die der Erstbiopsie [10], [11]. Bei der systematischen Stanzbiopsie wurden aus beiden Prostatahälften fünf bis sechs dünne Gewebezyylinder über den Enddarm (transrektal) oder seltener über den Damm (perineal) entnommen. War bei sehr kleinem Prostatavolumen die erforderliche Zahl von Proben nicht zu gewinnen, sollten insgesamt mindestens sechs Biopsien entnommen werden [8]. Tumore der zentralen und Transitionalzone waren aufgrund ihrer Lage für den Untersucher oft schwer zu erreichen [12]. Die TRUS-GB ist ein Verfahren mit einer geringeren Sensitivität als die MRT-GB. Auch die Spezifität ist deutlich niedriger [13]. Es kommt häufig zu Mehrfachbiopsien, da trotz erhöhtem PSA-Wert kein Tumor gefunden wurde. Die Trefferquote, ein Karzinom zu finden, liegt bei der Erstbiopsie mittels TRUS-GB unter 60% und für die Rebiopsie zwischen 16-29% [14], [15]. Die Patienten erhielten durch die TRUS-GB kein sicheres Ergebnis und es blieb eine, unter Umständen über Jahre bestehende, Restunsicherheit.

5.3.4 Transrektale MRT-gestützte Biopsie (MRT-GB)

Die MRT-GB hat ihren Wert zum Einen in der Detektion und Lokalisation suspekter Areale, zum Anderen für die Charakterisierung von Tumorgrößen über $0,2 \text{ cm}^3$ [16]. Eine gute Alternative bei Patienten mit Karzinomverdacht ist die gezielte transrektale MRT-GB der Prostata [17]. Mittels der MRT-GB wurden in 38%- 55% der Fälle ein Prostatakarzinom nachgewiesen [18], [19], [20]. Durch die MRT-GB könnten suspekte karzinomverdächtige Areale im Vergleich zur standardisierten TRUS-GB gezielt fokal mit einer Sensitivität von $>70\%$ biopsiert werden [20]. Sie verbessert die Reproduzierbarkeit und erhöhte somit ihre Genauigkeit [16]. Mittlerweile verwendet man zur Detektion von karzinomverdächtigen

Arealen die kombinierte MRT-/US-Fusionsbiopsie [16].

5.4 Diagnostik der Prostata

5.4.1 Grundlagen der Magnetresonanztomografie

Die Magnetresonanztomographie nutzt die Kerne von Wasserstoffatomen (^1H) zur Bildgebung. Aufgrund seiner positiven elektrischen Ladung besitzt ein Wasserstoffatom (Proton) auch die Eigenschaft des Spins (engl. to spin = sich drehen). Da es eine rotierende elektrische Ladung ist, induziert es einen Strom, so dass sich das Wasserstoffatom wie ein kleiner Magnet verhält. Das Wasserstoffatom kann von Magnetfeldern und elektromagnetischen Wellen beeinflusst werden. Dieses Prinzip wird zur Bildgebung verwendet. Wirkt eine äußere Kraft auf das Wasserstoffatom, macht es eine Ausweichbewegung, die als Präzessionsbewegung bezeichnet wird. Durch Reibung werden den Wasserstoffatomen Energie entzogen und diese abgebremst, so dass sich die Achse der Wasserstoffatome immer mehr neigen bis sie schließlich umfallen. Wirkt ein äußeres Magnetfeld auf die Wasserstoffatome, richten sie sich entlang des Magnetfeldes aus, indem sie mit einer Präzessionsbewegung/-frequenz reagieren. Diese Bewegung der Spins erfolgt in der sogenannten Larmorfrequenz, welche proportional zur Stärke des Magnetfeldes ist. Wird in das Spin System mit einer elektromagnetischen Welle Energie eingebracht, die genau der Larmorfrequenz entspricht, so wird dieser Zustand als Resonanzbedingung bezeichnet. Die Folge ist, dass die Achsen der Spins durch die Energiezufuhr kippen und dies wird als „angeregt“ bezeichnet. Durch einen Hochfrequenzimpuls (HF-oder RF(Radiofrequency)- Impuls) kann eine Auslenkung um genau 90° erreicht werden (90° - Impuls). Damit wird die gesamte Magnetisierung umgeklappt und als Transversalmagnetisierung bezeichnet. Das Kreisen in Transversalmagnetisierung erzeugt in der Empfängerspule das MR-Signal. Zwei unabhängige Vorgänge bewirken zum Einen, dass die transversale Magnetisierung abnimmt und somit auch das MR-Signal und zum Anderen, dass der stabile Ausgangszustand vor der Anregung wieder erreicht wird. Dies geschieht als Spin-Gitter-Wechselwirkung und als Spin-Spin-Wechselwirkung. Beide Vorgänge werden als T1- und T2- Relaxation bezeichnet [21].

5.4.2 Magnetresonanztomografie der Prostata

Bevor die MRT-gestützte Stanzbiopsie der Prostata durchgeführt werden kann, ist eine genaue Lokalisation der zu biopsierenden Areale nötig. Bei Geräten mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla (T) wird eine Endorektalspule eingesetzt. Mit Hilfe dieser Endorektalspule in Kombination mit der Körperspule, zur Gewährleistung eines hohen Signal-zu-Rausch-Verhältnis im Prostatabereich, wird der Patient auf suspekt Areale mit der T1- und T2-gewichteten (T1w- und T2w) Bildgebung im Magnetresonanztomographen untersucht. In der aktuellen S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom werden standardmäßig 3 mm dicke Schichten gefordert. Die Sequenzen sollen T2-gewichtete (Turbo-) Spin-Echo bzw. (Fast-) Spin-Echo-Sequenzen

in mindestens zwei (axial und coronar, ausgerichtet am sagittalen Verlauf der dorsalen, rektumnahen Prostataseite), besser drei Ebenen (zusätzlich sagittal) sein. Zusätzlich werden T1-gewichtete oder Protonendichte-gewichtete Turbo-Spin-Echo- bzw. Fast-Spin-Echo-Sequenzen mit axialer Schichtführung mit 3-4 mm Schichtdicke im Bereich der Prostata, sowie mit Schichtdicken bis 6 mm im Bereich der Lymphabflusswege, bis zur Aortenbifurkation eingesetzt. Zur Reduktion der Darmperistaltik werden die Applikation von Butylscopolamin oder Glucagon empfohlen [8], [22]. Verwendete man für die Prostatadiagnostik ein Gerät mit einer höheren Feldstärke (3 Tesla), erreicht man ein verbessertes Signal-zu-Rausch-Verhältnis, eine höhere räumliche Auflösung, sowie eine Verkürzung der Untersuchungszeit. Nachteile von Hochfeld-Geräten sind die Zunahme der Feldinhomogenitäten, die Zunahme der Suszeptibilitätsartefakte und die Zunahme der Signal Absorption Rate(SAR) [21], [23]. In ersten Veröffentlichungen zu 3 Tesla Geräten zeigte sich, dass unter Verwendung einer Endorektalspule die Abbildungsqualität und die Lokalisation des Prostatakarzinoms, im Vergleich zu einer Untersuchung bei 1,5 Tesla, mit Einsatz der Endorektalspule, besser war [24].

Die MRT-Untersuchungen können frühestens nach 4- 8 Wochen nach der letzten TRUS-GB erfolgen, da es zu postinterventionellen Einblutungen im Gewebe kommen kann. Diese würden zu falsch positiven Ergebnissen führen [8], [25], [26]. Man benutzt zur Diagnostik des Tumornachweises hauptsächlich MRT-Geräte mit einer Feldstärke von 1,5 T und verwendet für die Messungen eine Endorektalspule, die im Rektum des Patienten platziert wird und zusätzlich eine Körper-Phased-Array-Spule [27], [28], [29]. Studien zur Benutzung von nur einer Spule zeigten signifikant schlechtere Ergebnisse in der Bildqualität. Auch wurden Studien an Geräten mit einer Feldstärke von 3 T durchgeführt mit dem Ergebnis, dass es auf die Verwendung der Spule ankäme, mit der gemessen wurde [28], [29]. Die Bildqualität von 3 T-Geräten hat sich weiter verbessert, so dass auch sehr kleine Tumoren lokalisierbar sind. Ein Vorteil der 3 T-Geräte ist das erhöhte Signal-zu-Rausch-Verhältnis. Man kann ohne Verlust an Bildqualität, auch ohne Endorektalspule arbeiten und eine bessere räumliche Auflösung erreichen [27], [29].

Nachteile bei der Kombination von mehreren Untersuchungstechniken, wie z. B. die konventionelle T1w- mit der mpMRT, könnte die lange Gesamtuntersuchungsdauer sein, die durch die Patientenlagerung, Kontrastmittelinjektion und der einzelnen Messungen mit Shimming-Verfahren zustande kommt. Bei Stanzbiopsien wird grundsätzlich empfohlen, eine prophylaktische orale antibiotische Therapie bereits präinterventionell zu beginnen und diese postinterventionell fortzuführen [8], [30], [31], [32].

5.4.3 T1-gewichtete MRT (Longitudinale Relaxation)

Als T1-Relaxation bezeichnet man das Zurückklappen der Transversalmagnetisierung in die Ausgangsrichtung vor der Anregung der Spins, indem Energie an die Umgebung weitergegeben wird. Als Folge wird das MR- Signal kleiner. Es baut sich langsam die Längsmagne-

tisierung wieder auf, auch als longitudinale Relaxation bezeichnet. Da bei diesem Vorgang an die Umgebung (das "Gitter") Energie abgegeben wird, bezeichnet man diese Relaxation als Spin-Gitter-Relaxation. Die Zeitkonstante dieses Vorgangs, die Zeit, die es brauche bis dieser Zustand erreicht ist, heißt T1 und ist abhängig von der Stärke des äußeren Magnetfeldes sowie der inneren Bewegung der Moleküle. Die T1-Zeit eines Gewebes bestimmt, wie schnell sich die Spins von der Anregung in den Ausgangszustand zurückversetzt haben ("erholt") und erneut anregbar werden. Damit wird indirekt die Signalintensität beeinflusst. Bilder, deren Kontrast hauptsächlich von T1 bestimmt wird, nennt man T1-gewichtete Bilder (T1w). Um ein MRT-Bild zu bekommen, muss eine Schicht viele Male nacheinander angeregt werden und die Zeit gemessen werden. Die Zeit, die zwischen zwei aufeinander folgenden Anregungen derselben Schicht verstreicht, nennt man Repetitionszeit(TR). Der T1- Kontrast werde durch die TR beeinflusst. Eine starke T1- Wichtung ist durch eine kurze TR (<600ms) gekennzeichnet, während eine geringe T1- Wichtung durch eine lange TR (>1500ms) charakterisiert ist. Gewebe mit kurzem T1 erschienen auf T1w- Bildern hell, weil sich eine raschere Erholung einstellt und mehr Signal abgegeben wird. Gewebe mit langem T1 erschienen auf T1w- Bildern dunkel, weil sie weniger rasch relaxierten und auch weniger Signal abgeben können. Bei einer T1w- Sequenz wird der Bildkontrast durch eine kurze TR und eine kurze Echozeit(TE) charakterisiert. Die Echozeit(TE) ist die Zeitspanne, die nach der Anregung bis zur Messung des MR-Signals verstreicht [21]. Die T1-gewichtete Bildgebung spielt bei der Diagnostik der Prostata nur eine untergeordnete Rolle. Um zu differenzieren ob postbiopische Hämorrhagien vorliegen, wird ergänzend eine T1w- Messung durchgeführt. Eine postbiopische Hämorrhagie kann noch Wochen nach erfolgter Stanzbiopsie im Prostatagewebe nachgewiesen werden. Es wird daher empfohlen, eine erneute MRT- Diagnostik erst nach einer Zeit von 6-8 Wochen postinterventionem durchzuführen [25], [8]. Diese postbiopischen Hämorrhagien stellen sich in der T1w-Spin-Echo-Sequenz hyperintens dar, während sie in T2w-Sequenzen meistens hypo-, seltener hyperintens, zur Darstellung kommen und von einem hypointensen Prostatakarzinom nicht abgrenzbar sind [8], [26].

5.5 Multiparametrische MRT(mpMRT)

Laut publizierter retrospektiver Studien konnte die Detektionsgenauigkeit für Prostatakarzine mit T2w-Sequenzen durch Kombination mit mpMRT-Bildgebung erhöht werden. Dadurch stieg die Spezifität von 68% auf über 87% [33], [34], [35]. Zu der multiparametrischen MRT-Bildgebung gehören die im Folgenden vorgestellten vier Verfahren:

- T2-gewichtete MRT
- DWI- Diffusions-gewichtete MRT
- DCE-MRI Dynamische kontrastmittel-verstärkte MRT
- ¹MRS- Magnetresonanzspektroskopie

5.5.1 T2-gewichtete MRT (Transversale Relaxation)

Um das Prinzip der transversalen Relaxation zu verstehen, ist es wichtig den Begriff "Phase" zu verstehen. Das Wort "Phase" bezeichnet einen Winkel, den die Spins haben, wenn sie sich in unterschiedlichen Drehbewegungen gegeneinander bewegen. Bewegen sich alle Spins synchron, sind sie "in Phase" von 0° , was als Phasenkohärenz bezeichnet wird. Die transversale Relaxation ist ein Verlust der transversalen Magnetisierung durch Außer-Phase-Geraten (Dephasierung) der Spins. Hierbei wurde im Gegensatz zu der longitudinalen Magnetisierung keine Energie an die Umgebung abgegeben, sondern die Spins tauschten die Energie untereinander aus, was als Spin-Spin-Wechselwirkung bezeichnet wird. Sie ist durch einen 180° -Impuls nicht beeinflussbar. Ihre Zeitkonstante ist T2, welche unabhängig von der Stärke des Magnetfeldes ist. Durch zusätzliche Inhomogenitäten des äußeren Magnetfeldes (z.B. die Maschine selber, der Körper des Patienten) wird eine zusätzliche Dephasierung bewirkt, so dass das MR-Signal schneller als T2 zerfällt und diese Zeitkonstante als T2* bezeichnet wird. Sie ist in der Regel kürzer als T2. Das mit T2* abklingende MR-Signal nennt man Free Induction Decay (FID). Bilder, deren Kontrast hauptsächlich von T2 bestimmt wird, nennt man T2-gewichtete Bilder (T2w). Vor der Messung müssen diese Effekte der Dephasierung rückgängig gemacht werden, damit die Spins wieder in Phase kommen. In diesem Moment, indem dies geschieht, ist das Signal wiederhergestellt und man spricht von einem Echo. Die Echozeit (TE), ist diejenige Zeitspanne, die man nach der Anregung bis zur Messung des MR-Signals verstreichen lässt. Die Echozeit bestimmt den Einfluss von T2 auf den Bildkontrast. Ist die TE kurz ($< 30\text{ms}$), so ist das Bild nur gering T2w. Wird die TE lang ($> 60\text{ms}$), so ist die T2w stark. Gewebe mit einem langen T2 erscheinen auf einem T2w-Bild hell, da sie viel Signal aufweisen. Gewebe mit kurzem T2 erscheinen auf den T2w-Bildern dunkel. T2w-Bilder sind durch eine lange TR und TE gekennzeichnet [21].

5.5.2 Diffusions-gewichtete MRT (DWI)

Bei der DWI wird das Prinzip der Diffusion auf Grundlage der Brown'schen Molekularbewegung von Wassermolekülen zur Bildgebung genutzt. Es wird die pro Zeiteinheit verschobene mittlere Distanz eines Wassermoleküls über die Wasser-Selbstdiffusion gemessen. Die Verschiebung der Moleküle führt zu einem Signalverlust, der umso größer ist, je schneller sich die Wassermoleküle in der Richtung eines vom MR-Tomographen angelegten Gradientenfeldes bewegen. Das Ausmaß der Verschiebung der Wassermoleküle wurde über die Diffusionskonstante erfasst. Die Diffusionskonstante wurde quantitativ aus mehreren Messungen mit unterschiedlichen "b"-Faktoren bestimmt (b-Faktoren = Werte, z.B.: 0,100,200,400,500,800,1000 mm^2/s). In der Literatur wird die gemessene Diffusionskonstante als ADC (Apparent diffusion coefficient) bezeichnet [21]. Der Apparent diffusion coefficient (ADC) ist im Prostatakarzinom niedriger als in normalem Prostatagewebe [34]. Der ADC-Wert ist jedoch abhängig vom Signal-zu-Rausch-Verhältnis und von den b-Faktoren, mit denen er berechnet wurde, sowie

von den verwendeten Spulen. Die Vergleichbarkeit war bei unterschiedlichem Gebrauch verschiedener MRT-Geräte sehr eingeschränkt [23]. Studien hatten gezeigt, dass die ADC-Werte des Prostatakarzinoms mit dem Gleason-Score korrelierten. Dies ermöglichte eine qualitative und quantitative Beurteilung der Aggressivität des Prostatakarzinoms [36].

5.5.3 Dynamische Kontrastmittel-verstärkte MRT (DCE-MRI)

Bei der DCE-MRI wird ein gadoliniumhaltiges Kontrastmittel zur Verbesserung der Kontraste in der Bildgebung eingesetzt. Bei der DCE-MRI wird der zeitliche Verlauf der Signalintensitäten gemessen. Die Konversion der Signalintensitäten in Kontrastmittelkonzentrationen ermöglicht die Anwendung pharmakokinetischer Modelle. Die gebräuchlichen pharmakokinetischen Austauschkonstanten K^{trans} (transfer constant) und k_{ep} (rate constant) sind eine Funktion der Perfusion und des Oberflächenpermeabilitätsprodukts, deren Werte nicht nur vom jeweiligen Gewebe und dessen Gefäße, sondern auch von der Injektionsgeschwindigkeit des Kontrastmittels, abhängen [37], [38].

Bei der DCE-MRI wird dem Patienten das gadoliniumhaltige Kontrastmittel (KM) (0,1 mMol Gd/kg Körpergewicht), mit einem Flow von 2,5 ml/s mittels eines Injektors, in die Kubitalvene injiziert. Es werden T1w-Signalintensitäts-Zeit-Verläufe im Gewebe nach Kontrastmittelapplikation gemessen. Für jedes Voxel können diese Signalintensitäts-Zeit-Kurven anhand von verschiedenen phenomologischen Parameter beschrieben werden:

- "start of enhancement, Zeit bis zum Beginn der Kontrastmittelanreicherung",
- "time to peak, Zeit bis zur maximalen Anreicherung"
- "peak enhancement, maximale Anreicherung"
- "wash out, Auswasch Effekt"

Beim Prostatakarzinom ist aufgrund der Neovaskularisation eine erhöhte Gefäßpermeabilität vorhanden. Dies erklärt das Phänomen der früheren und stärkeren Enhancement und des Abfalls der Signalintensitäts-Zeit-Kurve im Vergleich zu normalem Gewebe. Zur Beurteilung der Vaskularisation verwendet man verschiedene pharmakologische Modelle, die auf histologischem und physiologischem Wissen basieren und die Gewebemikrozirkulation mittels mathematischer Funktionen beschreiben. Hierfür müssen gemessene Signalintensitäten in Kontrastmittelkonzentrationen konvertiert werden.

Nach dem offenen Zwei-Kompartiment-Modell von Tofts [37] und einer AIF (Averaged arterial input Function) werden die pharmakokinetischen Parameterkarten für die Austauschkonstanten (k_{ep} und K^{trans}) berechnet. Die AIF konnte standardisiert oder individuell für jeden einzelnen Patienten berechnet werden. Sie ist abhängig von dem Herz-Zeit-Volumen des Patienten, seiner Nierenfunktion und dessen Hämatokrit-Wertes [23]. Das offene Zwei-Kompartimente-Modell basiert auf Diffusionsprozessen zwischen dem zentralen Kompartiment (Blutplasma) und dem peripheren Kompartiment (Interstitium). Das Interstitium wird

auch als EES = Extrazelluläres, Extravaskuläres Volumen bezeichnet. Die Diffusion wird über Austauschkonstanten beschrieben. Die Austauschkonstante zwischen Blutplasma und EES wird als volume transfer constant (K^{trans}) bezeichnet. Die Austauschkonstante zwischen EES und Blutplasma wird als exchange rate constant (k_{ep}) bezeichnet [37]. In den bisher veröffentlichten Arbeiten hatte sich gezeigt, dass der Mittelwert der pharmakokinetischen Austauschkonstanten im Prostatakarzinom doppelt so groß wie im normalen Prostatagewebe war [39], [40], [41].

5.5.4 ^1H -Magnetresonanzspektroskopie (^1H -MRS)

Die Magnetresonanzspektroskopie ist ein Verfahren, welches durch semiquantitative Bestimmung von Stoffwechselprodukten eine Differenzierung zwischen benignem und malignem Gewebe erlaubt. Die für die Diagnostik wichtigen Stoffwechselmetabolite Cholin, Kreatin und Citrat werden in Volumenelementen (Voxel) gemessen. Die Metaboliten liegen in unterschiedlich hohen Konzentrationen bei gesunden und tumorverdächtigen Zellen vor. Die ^1H -MRS ermöglicht die Messung von Stoffwechselmetabolitenkonzentrationen in der Prostatazelle. Dies geschah orts aufgelöst in einem Voxel. Es können verschiedene chemische Substanzen (Metaboliten) aufgrund der sogenannten „chemical shift“ identifiziert und quantifiziert werden. Ganz allgemein wurde ein Frequenzspektrum aufgezeichnet, was mit Hilfe der Fourier-Transformation in einzelne Spektren zerlegt wird. Da im menschlichen Körper viele Inhomogenitäten auftreten, werden die Spektren als "Peaks" dargestellt. In der Prostadiagnostik verwendet man folgende Metaboliten (die Einheit wird in Hertz [$\text{Hz} = 1/\text{s}$] oder in ppm = parts per million angegeben; letztere ist unabhängig vom externen Magnetfeld und wird häufiger benutzt):

- Cholin 3,2 ppm
- Citrat 2,6 ppm
- Kreatin 3,0 ppm
- Polyamine 3,1 ppm
- Lipide 0,9-1,3 ppm

Die ^1H -MRS eignet sich zur Beurteilung der Aggressivität eines Tumors. In einer publizierten Studie wurde herausgefunden, dass sowohl der $\frac{\text{Cholin}+\text{Kreatin}}{\text{Citrat}}$ -Quotient als auch das Tumolvolumen mit den Gleason-Score korrelierten [42].

Der Vorteil der ^1H -MRS liegt in der Genauigkeit der Beurteilung der Transitionalen Zone. Auch erweist sie sich nützlich als Ergänzung für die Planung der Biopsie und Behandlung (z. B. für 3-D-Volumen-Erstellung bei der Planung von Bestrahlungen) sowie zur Ermittlung der therapeutischen Effektivität [27], [43]. Ein Nachteil dieser Methode ist die schlechte Darstellung des periprostatatischen Gewebes. Somit beurteilten einige Autoren die ^1H -MRS

für das Staging als nicht geeignet, da es zu falsch-positiven oder negativen Befunden bei sehr kleinem Tumolvolumen ($< 0,5\text{cm}^3$) kommen konnte [44], [45], [46], [47]. Ein Autor beschrieb die ^1H -MRS als eine indirekte Methode und so wurde diese Methode nicht für die klinische Routine empfohlen. In dieser Studie wurde bei Patienten in manchen Voxeln normale metabolische Raten gefunden, obwohl histologisch ein bewiesenes Prostatakarzinom vorlag [48]. Die langen Aufnahmezeiten und die hohe Anfälligkeit für Artefakte sowie viele nicht auswertbare Voxel waren Gründe, eine Weiterentwicklung der Methode zu fordern. Mittlerweile wurde die ^1H -MRS in weiteren Studien als geeignet beschrieben, eine gute ergänzende Methode als Monitoring in der Tumornachsorge, sowie zur Detektion beim Wiederauftreten von Prostatakarzinom zu sein [49]. Aufgrund der schlechten räumlichen Auflösung wurde sie zum Staging nicht eingesetzt [50].

In der Prostatadiagnostik verwendet man hauptsächlich die Metaboliten Citrat, Kreatin und Cholin. Da Cholin ein Zellwandbestandteil ist, kann man bei Tumoren eine erhöhte Konzentration messen. Die Citratkonzentration ist in Tumorzellen erniedrigt, so dass eine Differenzierung zwischen normaler Prostatazelle und Tumorzelle erfolgen kann. Man verwendet zur Beurteilung der ^1H -MRS einen errechneten Quotienten aus den Konzentrationen von Cholin plus Kreatin geteilt durch Citrat ($\frac{\text{Cholin}+\text{Kreatin}}{\text{Citrat}}$). Aufgrund der nah beieinander liegenden Resonanzfrequenz von Cholin und Kreatin, waren sie schwer zu differenzieren und wurden deshalb addiert und ins Verhältnis zu Citrat gesetzt. Die Wahrscheinlichkeit für ein Prostatakarzinom nimmt mit steigendem Verhältnis von $\frac{\text{Cholin}+\text{Kreatin}}{\text{Citrat}}$ zu [51]. Dieser errechnete Quotient gilt als tumorsuspekt wenn er größer als 0,73 in der peripheren Zone der Prostata und größer als 0,83 in der Zentral- oder Transitionalzone ist [20], [52]. In der Multizenterstudie IMAPS wurden für den Quotienten andere Werte als karzinomsuspekt berechnet für die Periphere Zone: 0,58 und für die Zentrale Zone: 0,66 [53].

5.6 Stand der publizierten Studien und Literatur

Bisher gab es zwei veröffentlichte Studien einer Arbeitsgruppe, die sich mit der MRT-GB der Prostata bei Patienten mit zwei negativen TRUS-GB beschäftigte, welche zur Planung die T2w-Bilder in Kombination mit der DWI- und DCE-MRI einsetzten, jedoch ohne die ^1H -MRS zu berücksichtigen [54].

Eine andere Studie betrachtete die Kombination von ^1H -MRS und DCE-MRI bei Patienten mit vorausgehenden negativen TRUS-GB und zeigte das Potential der kombinierten Methoden [55].

Viele Studien thematisierten eine Zweierkombination der mpMRT-Verfahren zur Verbesserung der Sensitivität und Spezifität bezüglich der Detektion des Prostatakarzinoms. Eine Untersuchung der Dreierkombination der mpMRT-Verfahren wurde zum Zeitpunkt der Konzeption dieser Studie nicht publiziert.

Ein Problem bei der Diagnostik des Prostatakarzinoms stellte die Tatsache dar, dass bei

einigen Patienten zwar der PSA-Wert erhöht oder weiter ansteigend war, jedoch sich histologisch kein Karzinom nachweisen ließ. Die Frage war, ob möglicherweise ein falsch-negatives Biopsieergebnis vorliegen würde. In der Literatur wurde beschrieben, dass bei einer Zweitbiopsie nur 21-34% der Karzinome und bei einer Dritt- bzw. Viertbiopsie nur noch 4-5% der Karzinome detektiert wurden [56]. Diese Patientengruppe stellte für die behandelnden Urologen eine Problemgruppe dar, da die Patienten sich oftmals keiner weiteren Biopsie unterziehen mochten und der Karzinomverdacht weiterhin persistierte. In dieser, für den Patienten nicht zufriedenstellenden Situation, stellt die mpMRT-Bildgebung als nichtinvasives Verfahren eine gute Alternative zur ergänzenden Diagnostik hinsichtlich karzinomsuspekter Areale dar.

In der zugrunde liegenden Studie dieser Promotionsarbeit sollte nachgewiesen werden, dass mittels der mpMRT-Bildgebung die Detektion des Prostatakarzinoms verbessert werden kann. Es sollte gezeigt werden, dass eine kombinierte Anwendung der mpMRT-Bildgebung den Nachweis des Prostatakarzinoms, im Vergleich zum solitären Einsatz nur einer multiparametrischen Methode, erhöht. Mit der konventionellen MRT, bestehend aus T1w- und auch T2w-MRT der Prostata, wiesen Autoren bei einem erhöhten PSA-Wert ($> 4\text{ng/ml}$) vor einer erstmaligen Stanzbiopsie ein Prostatakarzinom mit einer Genauigkeit von 64% nach. Mit einer Kombination aus T2w mit DWI- und DCE-MRI konnte diese, nicht zufriedenstellende Genauigkeit, auf 86% erhöht werden [57].

In einer Patientengruppe, wie die unserer Studie, mit mindestens einer negativen TRUS-GB und fortbestehendem Verdacht auf ein Prostatakarzinom, konnten mittels der T2w-Bildgebung in Kombination mit der ^1H -MRS bei 55% der Patienten karzinomsuspekte Areale nachgewiesen werden. Die Detektionsgenauigkeit betrug nur 67% und konnte durch eine Dreierkombination aus T2w- mit ^1H -MRS- und DCE-MRI auf 91% gesteigert werden. Die Autoren waren der Meinung, dass die mpMRT-Verfahren der Prostata das Potenzial zeigen, als diagnostische Grundlage zu dienen, um eine gezielte TRUS-GB oder MRT-GB der Prostata zur Karzinomdetektion durchzuführen [55], [58].

5.7 Aufbau der Studie und Fragestellung

Die Inhalte der Promotionsarbeit basieren auf einer klinischen Studie mit Patienten, bei denen der Verdacht auf ein Prostatakarzinom bestand. Die Arbeit wurde hinsichtlich ihrer Fragestellung in zwei Abschnitte aufgeteilt. Im ersten Teil der Arbeit ging es um die Nachweisgenauigkeit eines Prostatakarzinoms mit Hilfe der mpMRT. Das Ziel war, herauszufinden, ob die Kombination der mpMRT im Vergleich zu einer Zweier- oder Dreierkombination der einzelnen Methoden der mpMRT- Bildgebung für die Detektion von prostatakarzinomverdächtigen Arealen für dieses Patientenkollektiv notwendig war. Es sollte zusätzlich ermittelt werden, ob eine Kombination aus allen mpMRT eingesetzt werden müsste, um ein Prostatakarzinom zu detektieren. Sollte eine Dreierkombination hinsichtlich der Detektions-

rate zufriedenstellende Ergebnisse liefern, sollte herausgefunden werden, welche Methode als essenziell erachtet werden konnte. Anhand von Sensitivität und Spezifität sowie der Ermittlung der Genauigkeit, sollten Aussagen zur Nachweisgenauigkeit des Prostatakarzinoms im MRT getroffen werden.

Im zweiten Teil der Arbeit sollte es um die Akzeptanz der MRT-GB gehen. Da bei vielen Patienten im Laufe der Jahre immer wieder erneute TRUS-GB der Prostata bei weiter persistierendem Prostatakarzinomverdacht durchgeführt wurden, konnten anhand unserer prospektiven klinischen Studie zunächst die suspekten Areale detektiert und anschließend in einer zweiten Sitzung MRT-gestützt stanzbioptisch gesichert werden [59], [60]. Die MRT-GB ist eine Methode, die ermöglicht, ein Karzinom gezielt zu lokalisieren und anschließend stanzbioptisch zu sichern [61], [62]. Da bisher in der publizierten Literatur nur Studien zu Komplikationen und Schmerzwahrnehmung bei TRUS-GB zu finden waren [30], [63], jedoch keine Studien zur Akzeptanz und Nebenwirkungen der MRT-GB der Prostata, sollte die Akzeptanz der Methode nach erfolgter MRT-GB prospektiv als ein Teil dieser klinischen Studie zur Bedeutung der mpMRT für die Detektion des Prostatakarzinoms bei Patienten mit mindestens einer negativen TRUS-GB untersucht werden [20], [64].

Dieser Teil der Arbeit thematisiert die aufgetretenen Nebenwirkungen nach erfolgter MRT-GB der Prostata sowie die aufgetretenen Komplikationen im Vergleich zur TRUS-GB anhand eines Fragebogens. Es wurde die Schmerzintensität anhand einer Schmerzskala (Numerische Rating Skala = NRS) ermittelt. Diese Schmerzskala eignet sich gut, da sie auch mündlich abgefragt werden kann. In vielen publizierten Studien wurde oft die Visuelle Analoge Skala (VAS) verwandt, die jedoch ausschließlich schriftlich ermittelt werden konnte. Desweiteren sollten Blutungen, deren Vorkommen und Dauer nach erfolgter Biopsie ermittelt werden. Ferner ging es darum, herauszufinden, welche Biopsiemethode (MRT- versus TRUS-GB) die Patienten bevorzugten. Gegenstand dieser Arbeit war eine telefonische Befragung bei dem vorliegenden Patientenkollektiv mit mindestens einer negativen TRUS-GB, deren Prostata aufgrund von karzinomsuspekter Areale in der mpMRT einer MRT-GB unterzogen wurde. Es sollten anhand der Befragung und den ermittelten Symptomen Risikopatienten identifiziert werden, die eine besondere klinische Betreuung oder andere Interventionen brauchen, um adäquat biopsiert werden zu können.

6 Methodik

6.1 Patienten

Die Patienten stammten aus einer im Jahr 2009 durchgeführten prospektiven klinischen Studie. Es wurden 54 Männer im Alter von 49 bis 78 Jahren (im Median 68 Jahre) im Zeitraum von Oktober 2008 bis Dezember 2009 zur Datenaufnahme und Untersuchung in die Studie eingeschlossen. Die Studie wurde zur Bedeutung der mpMRT für die Detektion des Prostatakarzinoms konzipiert, bei der die Patienten in einer ersten Sitzung mittels der mpMRT untersucht und in einer zweiten Sitzung einer MRT-GB unterzogen wurden [20]. Ein positives Ethikvotum und eine Einverständniserklärung aller Patienten zur Teilnahme an der Studie lagen schriftlich vor. Die Patienten wurden von ihren behandelnden Urologen an die urologische Klinik unseres Hauses überwiesen und durch den mit uns kooperierenden Urologen der Klinik rekrutiert.

6.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien der Studie waren in 53 Fällen ein karzinomsuspekter PSA-Wert ($>4,0$ ng/ml) oder eine auffällige PSA-Kinetik und in einem Fall ein suspekter digital rektaler Tastbefund, sowie in allen Fällen mindestens ein negatives TRUS-GB Ergebnis für ein Prostatakarzinom. Der mediane PSA-Wert lag bei 12,1 ng/ml (3,3- 65,2 ng/ml). Für die MRT-GB musste die Blutgerinnung (PTT, INR) im Normbereich liegen (PTT 28-40 s, INR 0,9-1,15) und durfte nicht älter als 7 Tage sein, und eine Thrombozytenaggregationshemmer (z.B. ASS)- Einnahme sollte 10 Tage vorher pausiert werden. Für die Biopsie war es wichtig, dass der Patient das verordnete orale Antibiotikum bereits am Vortag der Biopsie, am Biopsietag sowie für mindestens weitere drei Tage nach der Biopsie, wie ärztlich angeordnet, eingenommen hatte. Die Ausschlusskriterien der Studie waren alle Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung (Herzschrittmacher, Elektronische Implantate, berichtete Klaustrophobie) und eine bekannte Allergie gegen gadoliniumhaltige Kontrastmittel sowie das Verwehren der schriftlichen Zustimmung. Kein Patient wurde aus der Studie ausgeschlossen.

6.3 Transrektal-Ultraschall-gestützte Biopsie (TRUS-GB)

Die TRUS-GB wurden durch die behandelnden Urologen der Patienten durchgeführt. Es wurden im Median 10 Stanzen (6-14 Stanzzylinder) transrektal unter prophylaktischer oraler Antibiotikaeinnahme entnommen. Die Einnahme des Antibiotikums begann bereits am Vortag der Biopsie und wurde mindestens drei Tage nach der Biopsie fortgesetzt. [8], [20], [31]. Die Antibiotikawirkstoffe waren zu 59% (32/54) Ciprofloxacin 500 mg, welches über 5 Tage eingesetzt wurde und zu 6% (3/54) Ciprofloxacin 250 mg zweimal täglich, welches über drei bis fünf Tage eingenommen werden sollte. Mit 24% (13/54) wurde Levofloxacin 500 mg über

fünf Tage und zu 2% (1/54) Levofloxacin 250 mg über 10 Tage von den Urologen verordnet. In 9% (5/54) der Fälle wurden sonstige Antibiotika, die nicht mehr eruierbar waren, verschrieben. Die Lagerung für die TRUS-GB erfolgte in 46 Fällen in Linksseitenlage, in sieben Fällen in Rückenlage und in einem Fall in Rechtsseitenlage. Die Lokalanästhesie erfolgte in 66% (36/54) mit Lidocaingel, mit 11% (6/54) durch Xylocaingel und in 16% (9/54) ohne Anästhesie. In 3 von den 54 Fällen (entspricht je 1,9 %) erfolgte eine unterschiedlich-kombinierte Anästhesie in Form eines periprostatistischen Blockes mit

- a) Xylocainspritze mit einem rektal eingebrachten Diclofenac-Zäpfchen
- b) Xylocainspritze und die Gabe von Midazolam intravenös
- c) einer Spritze Mervacain (1%) und Lokalanästhesie durch Lidocaingel

Nach entsprechender Lagerung und Applikation des Anästhetikums erfolgte die Entnahme der Stanzbiopsie unter Ultraschall-Kontrolle, wobei der Schallkopf rektal eingeführt wurde. Dieser beinhaltete eine gleichzeitige Nadelführung über die die Entnahme der Stanzungen erfolgen konnte. Die Empfehlung zur Stanzentnahme lautete, je nach Volumen der Prostata, 10-12 Gewebezyylinder, die standardisiert aus den apikalen, mittleren und basisnahen Anteilen auf beiden Seiten entnommen wurden. Auch die laterale periphere Region sollte miterfasst werden. Bei einer Erstbiopsie ist die Entnahme aus der Transitionalzone nicht empfohlen, dies galt nicht für die Rebiopsie [65]. Die durchschnittliche Dauer der Biopsie lag bei 15 min (Spannweite 10-20 min). Die Patienten hatten im Median zwei (Spannweite 1-6) TRUS-GB.

6.4 Morphologische Bildgebung

In der T1w-MRT stellte sich die Prostata bei Normalgewebe homogen signalarm dar, eine zonale Unterteilung war nicht sichtbar. Diese Messung diente zur Detektion von postbiopsischen Einblutungen nach Stanzbiopsien, da diese einen Tumor vortäuschen könnten. Sie sollte 4-6 Wochen nach einer Stanzbiopsie durchgeführt werden [23].

Die zonale Anatomie der Prostata ließ sich durch die T2w-MRT gut abbilden. Das normale Prostatagewebe stellte sich in der T2w-MRT im Bereich der peripheren Zone signalreich dar. Die Zentrale Zone und Transitionalzone zeigen gehäuft keinen Unterschied im Signalverhalten. Die Urethra zeigte in der T2w-MRT ein signalreiches Zentrum, welches von signalärmeren periurethralem Gewebe umgeben wurde [23].

In der Studie wurde zwischen Prostatitis und einem Prostatakarzinom bildmorphologisch unterschieden. Die Prostatitis stellte sich in der T2w-MRT als diffuse Signalintensitätsanhebung dar. Die chronische Prostatitis wurde auf den T2w-Sequenzen als flächig-streifige, entzündliche Veränderung abgegrenzt. Diese fanden sich zum Teil auch bei Karzinomen. Die Spezifität war in der konventionellen (T1w und T2w-MRT) Bildgebung bezüglich des Prostatakarzinoms gering [66].

Das Prostatakarzinom stellte sich in der T2w-MRT als hypointense fokale Läsion dar, in der T1w-MRT war es isointens zum umliegenden Gewebe. Karzinome, die in der zentralen Zone lagen, waren meist nicht detektierbar [23].

In der Literatur wird definitionsgemäß zwischen low-grade und high-grade Prostatakarzinomen unterschieden. Karzinome bis zu einem Gleason-Score 3+3 werden als low-grade Karzinome und ab einem Gleason-Score über 3+4 als high-grade Karzinome klassifiziert [67].

6.4.1 MRT-Untersuchungsbedingungen

In dieser Studie erfolgte sowohl die mpMRT-Untersuchung als auch die MRT-GB der Prostata in einem geschlossenen 1,5 Tesla Ganzkörpertomographen (Avanto®; Siemens, Erlangen, Deutschland). Alle diagnostischen Untersuchungen wurden durch einen Radiologen, mit mehr als 4 Jahren Erfahrung in der MRT der Prostata, geleitet. Die mediane Zeit zwischen der letzten TRUS-GB und der mpMRT-Untersuchung lag bei 13 Monaten (2-120 Monate). Vor der Untersuchung wurde, nach Ausschluss von Kontraindikationen, dem Patienten 20 mg Butylscopolamin (Buscopan®; Boehringer Ingelheim, Deutschland) intramuskulär appliziert. Dies sollte die Darmtätigkeit reduzieren und Bewegungsartefakte vermindern. Die Prostata des Patienten wurde mit einer Körper-Spule zur Signalausendung, zwei Elementen einer Wirbelsäulen-Spule, allen Elementen einer 6-Kanal Körperspule und einer Endorektalspule (Medrad, Pittsburgh, PA, USA) für den Datenempfang untersucht. Die Untersuchungsdauer für das mpMRT lag bei ca. 70 min. Die mediane Zeit zwischen dem mpMRT und der MRT-GB lag bei 3 Tagen (1-42 Tage).

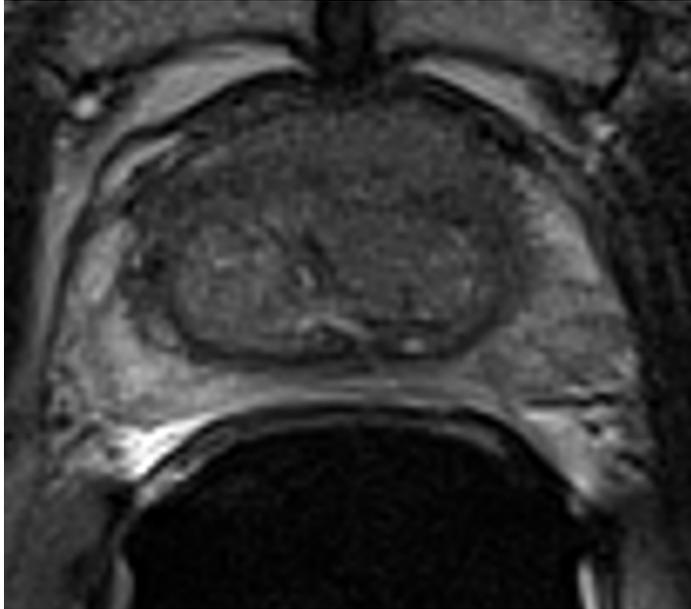
6.5 Multiparametrische MRT (mpMRT)

Unter multiparametrischer MRT-Bildgebung (mpMRT) versteht man die T2-gewichtete MRT, die DWI-(engl. diffusion-weighted Imaging, diffusions-gewichtete Bildgebung)MRT, DCE(engl. dynamic-contrast-enhanced-MRI, dynamische kontrastmittelverstärkte)-MRT und die ¹H-MRS(engl. ¹H- Magnetic Resonance Spectroscopy, ¹H-Magnetresonanzspektroskopie). Durch den Einsatz der mpMRT konnte laut klinischen Studien bei low-risk Patienten das Management der Behandlung verbessert werden, indem die Active Surveillance (AS= aktive Überwachung) und die Tumorchirurgie unterstützt wurden [50].

6.5.1 T2-gewichtete MRT (T2w-MRT)

Die Prostata wurde mittels der konventionellen T1w- und T2w-MRT aufgenommen. Hier wurden Turbo-Spin-Echo(TSE)-Sequenzen in axialer und coronarer Schnittführung akquiriert. Die axiale T2w-Sequenz sollte die gesamte Prostata und die Samenbläschen abbilden und eine orthogonale Winkelung zur Längsachse der Prostata aufweisen. Die sagittale Sequenz wurde zur Körperachse anguliert und die koronare Sequenz sollte in ihrer Angulierung parallel zum Verlauf der Ausführungsgänge der Samenbläschen sein. Die T2w eignete sich

am besten zur Abbildung der zonalen Prostataanatomie sowie zur Beurteilung der Samenbläschen. Durch die hochauflösenden Sequenzen konnte eine Tumorausbreitung, hinsichtlich eines extraprostatatischen Wachstums, beurteilt werden [66]. Die T2w-MRT diente zur Detektion, Lokalisation und Staging des Prostatakarzinom [50]. Die T2w-MRT ist sensitiv aber nicht spezifisch für ein Prostatakarzinom. Durch die Anwendung von mindestens zwei der mpMRT Verfahren sollte die Spezifität verbessert werden [50].



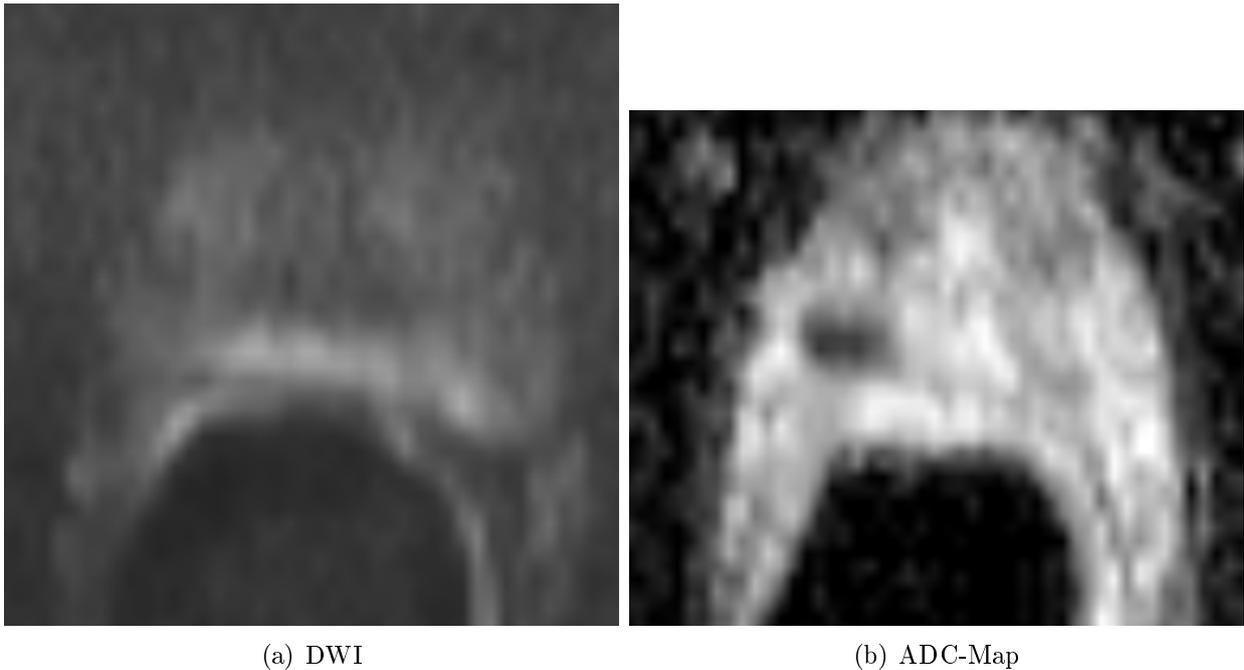
Die Abbildung 1 zeigt ein axiales T2w-TSE-MRT-Bild eines 65-jährigen Patienten mit persistierendem Verdacht auf ein Prostatakarzinom bei erhöhtem PSA-Wert von 21,9 ng/ml und bisher zweifach negativer TRUS-GB.

Abbildung 1: T2w-TSE-MRT-Bild der Prostata

6.5.2 Diffusions-gewichtete-MRT(DWI-MRT)

In dieser Studie erfolgte die Messung der DWI mittels einer EPI (Echo Planar Imaging)-Sequenz mit einer TR von 3200 ms und einer TE von 59 ms. Der FoV lag bei 200 x 200 mm und die Matrix bei 164 x 164. Es wurden drei orthogonal zueinander stehende Diffusionsgradienten (x,y,z) für jeden b-Wert (0, 100, 400 und 800 mm²/s) benutzt. Der b-Wert bestimmte den Signalverlust, der mit dieser Pulssequenz für eine gegebene Diffusionskonstante zu erwarten war. Es wurden mit den b-Werten ADC-Karten (Maps) berechnet [20].

Als ADC-Maps bezeichnete man Bilder, deren Graustufenwerte den mittleren ADC in den abgebildeten Voxeln (Volumenelement) repräsentieren. Eine schlecht durchblutete Region, die sich auf einem diffusionsgewichteten Bild hell kontrastiert (reduzierte Beweglichkeit der Wassermoleküle), zeichnete sich auf der entsprechenden ADC-Karte dunkel ab (verringerte Diffusionskonstante) [21]. Die DWI-MRT erlaubt eine qualitative und quantitative Beurteilung der Aggressivität des Prostatakarzinoms. Die ADC-Werte korrelierten mit dem Gleason-Score [68]. In der Fachliteratur zeigen Prostatakarzinome aufgrund ihrer höheren Zelldichte im Vergleich zu gesundem Gewebe im Allgemeinen niedrigere ADC-Werte und



(a) DWI

(b) ADC-Map

Abbildung 2: DWI-MRT

Die Abbildung 2 (a) zeigt ein axiales DWI-Bild und die Abbildung 2 (b) zeigt eine berechnete ADC-Map ($b = 740 \text{ mm}^2/\text{s}$) der Prostata eines 64-jährigen Patienten mit persistierendem Verdacht auf ein Prostatakarzinom rechts apikal bei erhöhtem PSA-Wert von $5,8 \text{ ng/ml}$ und bisher zweifach negativer TRUS-GB. Die Histologie ergab einen Gleason-Score $3+3$.

höhere Signalintensitäten auf den DWI-Bildern. Das Prostatakarzinom zeigt in der Literatur im Mittel in der peripheren Zone ADC-Werte zwischen $1,02$ und $1,39 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Bei normalem Prostatagewebe lagen die ADC-Werte im Mittel zwischen $1,69$ und $1,80 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ [68], [34]. Für qualitative Bewertungen sollten für die DWI-Bilder hohe b -Werte (800 - $1000 \text{ mm}^2/\text{s}$) verwendet und daraus die ADC-Maps erstellt werden. Für quantitative Aussagen sollten ADC-Werte verwendet werden [50].

6.5.3 Dynamische-Kontrastmittel-gestützte MRT (DCE-MRI)

Bei der DCE-MRI wurden vor Einsatz des Kontrastmittels (KM) vier Volume-Interpolated-Gradient-Echo-Sequenzen mit einer TR von $4,57 \text{ ms}$ und einer TE von $1,63 \text{ ms}$ und vier verschiedenen Flipwinkeln ($2,5,10,15^\circ$) gefahren. Sie dauerte ca. $2,7 \text{ min}$ und hatte ein Bildfeld (Field of View (FoV)) von $260 \times 260 \text{ mm}$ sowie eine Matrix von 256×256 mit einer Schichtdicke von 3 mm . Der Distanzfaktor lag bei $0,2$. Als parallele Bildgebungstechnik wurde GRAPPA eingesetzt [20]. Die Aufnahmen wurden als dynamische gespoilte axiale T1w-Gradienten-Echo-(GE)-Sequenzen unter einem Flip-Winkes von 15° zu 75 Zeitpunkten mit einer zeitlichen Auflösung von $3,9 \text{ s}$ aquiriert. Simultan mit der dritten Aufnahme wurde das Kontrastmittel als Bolus ($0,1 \text{ mmol pro kg Körpergewicht}$) mit einer Injektionsrate

von 2,5 ml/s und anschließender Injektion von 20 ml NaCl-Lösung injiziert. Es wurde ein gadoliniumhaltiges Kontrastmittel Gadopentetat-Dimeglumin (Gd-DTPA) (= Magnevist®), Bayer Schering, Berlin, Deutschland) verwendet. Das KM ist ein ionischer linearer Komplexligand, welcher als extrazelluläres Kontrastmittel wirkt und eine niedermolekulare wasserlösliche Verbindung darstellt. Es verteilt sich nach der intravenösen Applikation in den Gefäßen und im interstitiellen Raum des Körpers. Ausgeschieden wird das Kontrastmittel über die Nieren und ableitenden Harnwege. Die Dauer der dynamischen KM-Aufnahme lag bei ca. 4,9 min [20]. Die Relaxivität $R1$ des Gewebes wurde zu jedem Zeitpunkt aus den gemessenen Signalintensitäten, den Sequenzparametern der Volume-Interpolated-GE-Sequenz und der Relaxivität $R1_0$ vor Kontrastmittelgabe berechnet. Anschließend erfolgte die Auswertung durch Erstellen von pharmakokinetischen Parameterkarten (Austauschkonstante K^{trans} (transfer constant) und k_{ep} (rate constant)) und der AIF (Averaged arterial input Function) [23]. Bei der Anwendung von T1w-Gradienten-Echo-(GE)-Sequenzen ohne Vorimpuls besteht ein komplexer nicht linearer Zusammenhang zwischen den Signalintensitäten und den Kontrastmittelkonzentrationen, so dass ein direkter Rückschluss von der Signalintensität auf die Kontrastmittelkonzentration nicht möglich war. Um einen Zusammenhang herzustellen, wurde die relative Relaxivitätsänderung $\delta R1$ des Gewebes nach KM-Gabe berechnet, da sie direkt proportional über die Relaxivität des verwendeten KM mit der Kontrastmittelkonzentration war. Die AIF beschreibt die arterielle Kontrastmittelkonzentration in Abhängigkeit der Zeit. Beim Prostatakarzinom waren die Werte der Austauschkonstanten K^{trans} und k_{ep} statistisch signifikant größer als im normalen Prostatagewebe [23].

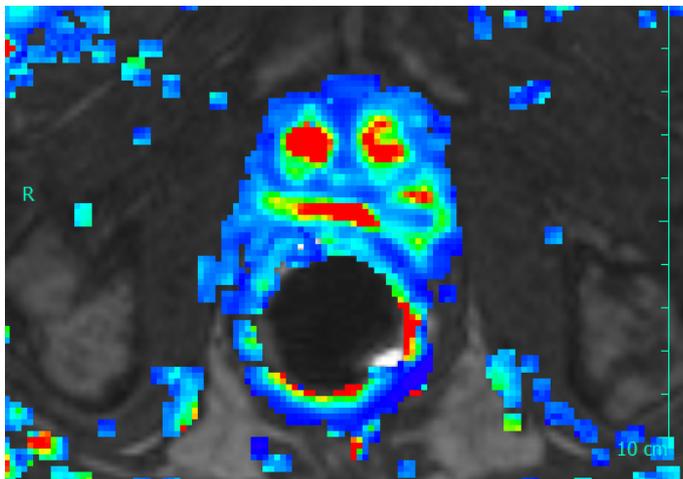


Abbildung 3: Parameterkarte von k_{ep}

Die Abbildung 3 zeigt eine axiale berechnete pharmakokinetische Parameterkarte der Austauschkonstanten k_{ep} eines 64-jährigen Patienten mit Verdacht auf ein rechts apikales Prostatakarzinom bei erhöhtem PSA-Wert von 5,8 ng/ml und bisher zweifach negativer TRUS-GB. Die Histologie ergab einen Gleason-Score 3+3.

6.5.4 (^1H -Magnetresonanzspektroskopie (^1H -MRS))

In dieser Studie wurde, bevor die Spektroskopiemessungen erfolgen konnten, eine Magnetfeldhomogenisierung durch verschiedene, sowohl automatische, als auch manuelle Shimming

Algorithmen, durchgeführt. Nachfolgend erfolgte eine frequenzselektive Fett- und Wasserunterdrückung und dann erfolgte die Spektroskopiemessung, indem das Signal aus sechs Akquisitionen gemittelt wurde, unter Verwendung des Hamming Filters. Es wurde eine Spin-Echo-Sequenz PRESS(point resolved spectroscopy sequence)- Sequenz für die 3-D-Multivoxel-MRS-Messung mit einer Kantenlänge der Voxel von 0,6 bis 0,7 cm benutzt. Die TR lag bei 700 ms und die TE bei 120 ms. Die Flipwinkel waren 90°, 180°, 180°. Die Schichtdicke betrug 6,7 mm. Diese Messung dauerte ca. 12 min. Bei einem Hochfeld-Gerät konnte man bei der 3-D-¹H-MRS eine höhere spektrale Auflösung erreichen, was eine verbesserte Separierung der Frequenzen und eine bessere Quantifizierung der Metaboliten zur Folge hatte [23].

Die MRT-Sequenzen sind in Form einer Tabelle Nr.1 mit allen Bildparametern dargestellt.

Folgende Erklärungen der verwendeten Abkürzungen in der dargestellten Tabelle sind als Fußnoten hinterlegt: TR¹,TE²,ETL³,FoV⁴,ZSA⁵,POS⁶,F-A⁷,z. Aufl.⁸

Tabelle 1: Untersuchungsparameter der mpMRT

Verfahren	Sequenz	Bildmatrix	Schichtdicke (mm)	TR (ms)	TE (ms)	ETL	FoV (mm)	Besonderheiten
T2w	TSE ax	256 x 256	3,0	4850	85	15	160 x 160	ZSA 0,6mm,POS 100%
T1w	TSE ax	256 x 256	3,0	691	12	3	160 x 160	ZSA 0,6mm,POS 100%
T2w	TSE cor	256 x 256	3,0	4000	95	13	200 x 200	ZSA 0,6mm,POS 100%
DWI-MRT	EPI	164 x 164	3,6	3200	59		200 x 200	b-Werte: 0,100,400, 800mm ² /s
¹ H-MRS	PRSS			700	120			Voxel: 6,7 mm ³
	VIBE GE	256 x 256	3,6	4,57	1,3		260 x 260	F-A: 2°, 5°, 10°15°
DCE-MRI	GE	256x 256	3,6	5,19	2,09		260 x 260	F-A: 15°,z.Aufl.3,9s
Erklärung: TR,TE,ETL,FoV,ZSA,POS,F-A,z.Aufl. siehe unten								

6.6 Auswahl der suspekten und zu biopsierenden Areale

6.6.1 Auswahl der suspekten Areale

Die suspekten Areale wurden mittels der mpMRT zusätzlich zur konventionellen T1- gewichteten MRT- Bildgebung detektiert. Zur Anwendung kamen die T2- gewichtete MRT, die Magnetresonanzspektroskopie (MRS), die Diffusions- gewichtete (DWI) MRT sowie die dynamische kontrastmittelgestützte (DCE-MRI) MRT. Anhand dieser Methoden konnten verdächtige Areale zuverlässig detektiert und die bevorstehende Biopsie genauer geplant werden [20].

¹Repetitionszeit

²Echozeit

³Echo Train Length = Echozuglänge

⁴Field of View = Bildfeld

⁵Zwischenschichtabstand

⁶Phasenoversampling

⁷Flip Angle = Flipwinkel, Pulswinkel

⁸zeitliche Auflösung

Die Analyse der T2w- Bilder, der ^1H -MRS und der aus den DWI berechneten ADC-Maps erfolgte an einer handelsüblichen Workstation (Syngo workplace Leonardo®, Siemens, Erlangen, Deutschland). Die Analyse der DCE-MRI und Erstellen der pharmakokinetischen Parameterkarten K^{trans} und k_{ep} erfolgte an einer separaten Workstation mit einem Software Prototyp (DCE Taskcard; Siemens, Erlangen, Deutschland). Zur anatomischen Orientierung wurden die entsprechenden T2w- Bilder den ^1H -MR Spektren, den ADC-Maps und den pharmakokinetischen Parameterkarten unterlegt.

Im Anschluss an die Untersuchung wertete jedes Mal derselbe Radiologe die einzelnen Methoden aus. Er stufte auf den T2w-Bildern nach den in der Literatur veröffentlichten Merkmalen und unter Beachtung der korrespondierenden T1w-Bilder die Prostataareale als "benigne", "inconclusive " oder "karzinomsuspekt" ein. Alle karzinomsuspekten Areale mussten im kleinsten axialen Durchmesser $\geq 5\text{mm}$ sein, da kleinere Areale zum einen klinisch nicht signifikant [69] und zum anderen nicht mit der notwendigen Sicherheit zu biopsieren sind [18], [70]. Als benigne wurden in der Peripheren Zone der Prostata Areale klassifiziert, die sich gleichmäßig hyperintens in T2 oder leicht hypointens mit diffuser oder gefiederter Erscheinung darstellten. Als inconclusive wurden Areale in der peripheren Zone eingestuft, die als ungenau definiertes Gebiet mit diffuser und inhomogener leichter Hypointensität gewertet wurden. Als karzinomsuspekt wurden Regionen in der peripheren Zone eingestuft, die sich als zusammenfließendes hypointenses Areal darstellten. In der Transitionalzone oder zentralen Zone wurden runde, gut definierte Knoten, mit einer sichtbaren Kapsel und gemischt mit hoher und geringer Signalintensität auf T2w- Bildern als benigne gewertet. Als inconclusive in der Transitionalzone oder zentralen Zone, wurden Gebiete mit homogen hypointenser T2-Signalintensität mit sichtbarer Kapsel gewertet. Als karzinomsuspekt wurden Regionen in der Transitionalzone oder zentralen Zone eingeteilt, die mit homogen hypointenser T2-Signalintensität, mit linsenförmiger Ausprägung oder dem Fehlen einer Kapsel und ungenauer Begrenzung auffielen. In der Tabelle Nr. 2 sind alle Werte übersichtlich dargestellt.

Tabelle 2: Prospektives Klassifikationsschema nach Werten für $\frac{\text{Cholin}+\text{Kreatin}}{\text{Citrat}}$ - Quotient, ADC, K^{trans} , k_{ep}

Klassifikation	$\frac{\text{Cholin}+\text{Kreatin}}{\text{Citrat}}$ -Quotient		ADC($\times 10^{-3}$ mm ² /s)		K^{trans} - und k_{ep} -Werte*(%)	
	PZ	TZ	PZ	TZ	PZ	TZ
Benigne	$\leq 0,44$	$\leq 0,52$	$> 1,74$	$> 1,33$	0-49	-
Inconclusive	$> 0,44-0,72$	$> 0,52-0,80$	1,40-1,74	0,95-1,33	49-99	-
Karzinomverdächtig	$> 0,72$	$> 0,80$	$\leq 1,39$	$\leq 0,94$	≥ 100	-

Erklärung: PZ= Periphere Zone, TZ= Transitionalzone/Zentrale Zone
*1. Werte sind verglichen mit dem niedrigsten Wert der Areale mit einem Durchmesser von 5 mm oder größer.
*2.Keine Angaben von K^{trans} und k_{ep} -Werten für die TZ, da keine signifikanten Unterschiede zwischen Prostatakarzinom und zentralen normalen Drüsenanteilen beschrieben wurden.

Die auf den T2w Bildern als karzinomsuspekt oder inconclusive eingestuften Areale wurden weiterführend mittels des Quotienten aus $\frac{\text{Cholin}+\text{Kreatin}}{\text{Citrat}}$ in der ^1H -MRS, mit dem ADC-Wert der DWI und den Austauschkonstanten K^{trans} und k_{ep} der pharmakokinetischen

Parameterkarten beurteilt. Hierfür wurden im weiteren Text folgende Abkürzungen verwendet: T2w+¹H-MRS für die Diagnostik mit den T2w Bildern und dem Quotienten aus $\frac{\text{Cholin}+\text{Kreatin}}{\text{Citrat}}$, T2w+DWI für die Diagnostik mit den T2w-Bildern und den ADC Karten, T2w+DCE-MRI für die Diagnostik mit den T2w-Bildern und den Parameterkarten für K^{trans} und k_{ep} . Im Unterschied zu bisherigen Studien, in denen eine subjektive Beurteilung der Parameterkarten hinsichtlich des Vorliegens eines Prostatakarzinoms erfolgte, wurde in dieser Studie die Beurteilung der K^{trans} - und k_{ep} -Werte durch Verwendung relativer Werte objektiviert. Die Festlegung dieser Werte orientierte sich an den in der Literatur veröffentlichten Ergebnissen für K^{trans} und k_{ep} . Aufgrund fehlender signifikanter Unterschiede zwischen den K^{trans} und k_{ep} -Werten im Prostatakarzinom und in den zentralen normalen Drüsenanteilen, wurden die in den zentralen Drüsenanteilen gelegenen karzinomsuspekten und inconclusiven Areale subjektiv beurteilt.

6.6.2 Auswahl der zu biopsierenden Areale

Ein Areal wurde biopsiert, wenn es auf den T2w Bildern karzinomsuspekt war, oder auf den T2w Bildern inconclusive und zusätzlich in mindestens einer weiteren Methode als karzinomsuspekt gewertet wurde. Für die Biopsieplanung und die spätere Korrelation mit der Histologie als Goldstandard, erfolgte die Lokalisationsangabe der zu biopsierenden Areale innerhalb der Prostata standardisiert und nach einem festen Schema. Hierfür wurde in einem ersten Schritt die Prostata in jeweils vier gleich große Höhenabschnitte (siehe Abbildung Nr. 4)- basal (A), basisnah(B), apexnah(C) und apikal(D) - mit einer rechten und linken Hälfte (als Trennlinie dient die Urethra(blau eingefärbt)) unterteilt. In jeder Abschnittshälfte wurde zwischen den zentralen Drüsenanteilen (zentrale Zone und Transitionalzone hier rot eingefärbt) und der peripheren Zone (hier gelb eingefärbt) unterschieden. Die periphere Zone der basisnahen und apexnahen Abschnitte wurde nochmals in einen intermediären und einen lateralen Anteil unterteilt. Insgesamt wurde damit die Prostata in 20 Segmente (siehe Abbildung 4) eingeteilt:

- 4 x basal,
- 6 x basisnah,
- 6 x apexnah,
- 4 x apikal.

Die Transitionalzone existierte nicht bei allen Patienten aufgrund von Größenunterschieden der Prostata. In einem zweiten Schritt und als spätere Lokalisationshilfe für die Biopsie, wurde jedes karzinomsuspekten Areal auf dem entsprechenden axialen T2w-Bild eines Ausdrucks markiert. Zur Höhenlokalisierung diente ein sagittales T2w-Bild mit den axialen Schichtpositionen.

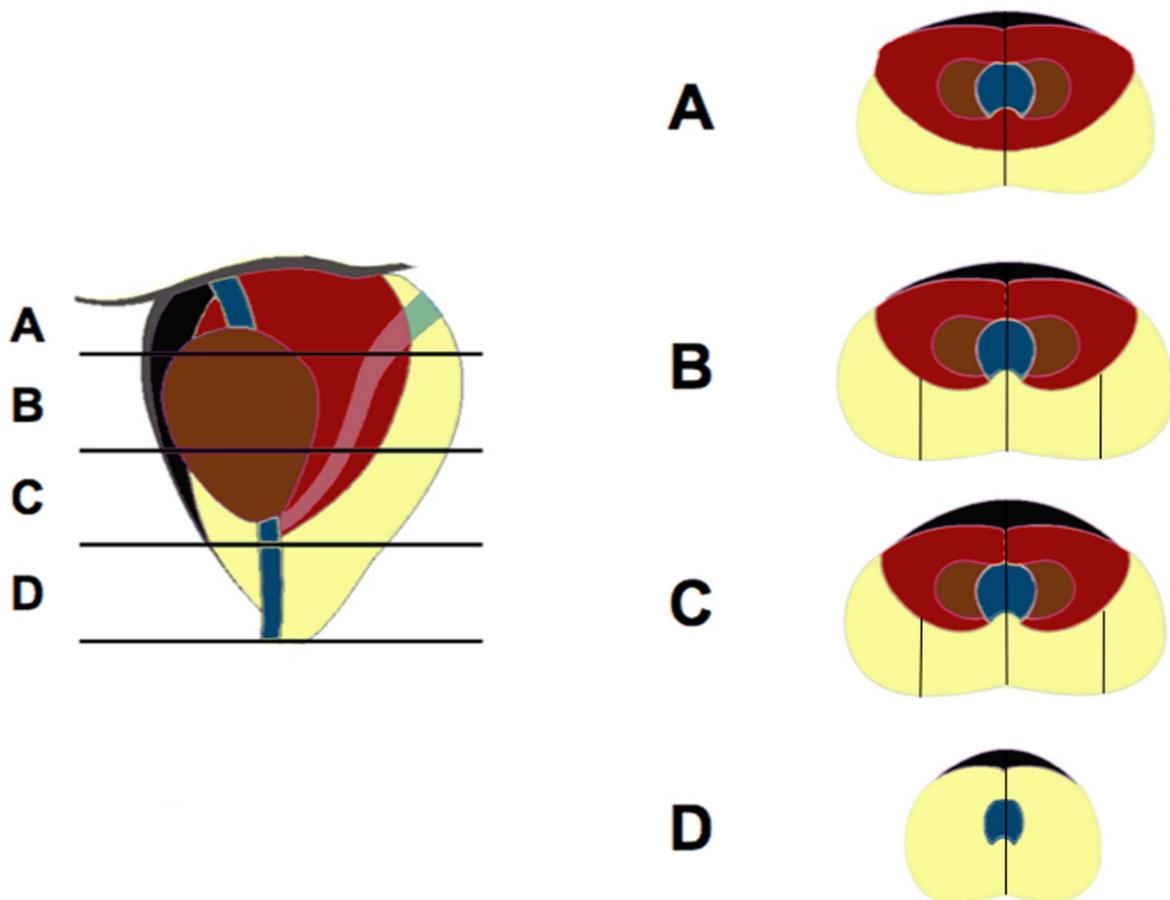


Abbildung 4: Prostatasegmente

Die Abbildung 4 zeigt ein Diagramm der 20 Segmente, in welche die Prostata eingeteilt wurde. Auf der linken Seite wurde die Prostata in vier gleichdicke Segmente auf unterschiedlichen Höhen unterteilt: A Basis, B Basisnah C Apexnah und D Apex. Die rechte Seite zeigte die unterschiedlichen Höhen A-D und die weitere Unterteilung in rechts und links sowie in laterale und intermediale Abschnitte. Die Abbildung 4 wurde mit freundlicher Genehmigung von RSNA ©aus der Veröffentlichung: T. Franiel, C. Stephan, A. Erbersdobler, et al. Areas Suspicious for Prostate Cancer: MR-guided Biopsy in Patients with at Least One Transrectal US- guided Biopsy with a Negative Finding- Multiparametric MR Imaging for Detection and Biopsy Planning, Radiology, 2011, 259(1): 162-172 entnommen.

6.7 MRT- gestützte Stanzbiopsie (MRT-GB)

6.7.1 Vorbereitung des Patienten

Die behandelnden Urologen der Patienten verordneten sowohl für die MRT-GB die benötigten oralen Antibiotika als auch für die TRUS-GB, da sie die TRUS-GB selbst durchgeführt hatten. Zu 59% (32/54) wurde von den Urologen für die MRT-GB Ciprofloxacin 500 mg über 5 Tage und zu 6% (3/54) Ciprofloxacin 250 mg zweimal täglich über 3 bis 5 Tage verordnet. Mit 24% (13/54) wurde Levofloxacin 500 mg über 5 Tage und zu 2% (1/54) Levofloxacin 250 mg über 10 Tage von den Urologen verordnet. In 9% (5/54) der Fälle wurden sonstige Antibiotika, die nicht mehr eruierbar waren, verschrieben. Die mediane Einnahmedauer des Antibiotikums lag bei 5 Tagen (Spannweite 3- 10 Tage). Alle Patienten wurden im Aufklärungsgespräch angehalten, die prophylaktische orale Antibiotikatherapie nach ärztlicher Anordnung einzunehmen [32].

6.7.2 MRT-Untersuchung

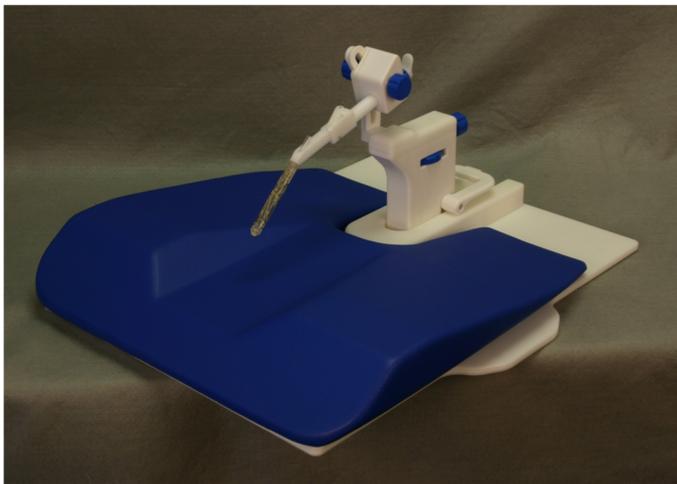
Für die Biopsie wurde der Patient auf dem Bauch gelagert. Rektal wurde ein lidocainhaltiges Gel (Instillagel®, Farco-Pharma, Köln, Deutschland) zur Oberflächenanästhesie appliziert und anschließend rektal die Positionierung der Führungshülse mit nachfolgender Konnektion der Biopsiekonstruktion (Prostate Biopsy Device®, Invivo, Schwerin, Deutschland) eingebracht. Alle Untersuchungen wurden unter Verwendung einer auf dem lumbosakralen Bereich positionierten 4-Kanal Körper-Spule und zwei Elementen der im Untersuchungstisch eingebauten Wirbelsäulenspulen durchgeführt. Untersucht wurde die Prostata zunächst mit einer 3D-T2w-TSE-Sequenz (alle Parameter der verwendeten Sequenzen siehe Tabelle Nr. 3). Für die Planung der optimalen Biopsierichtung ermöglichten die isotropen Bildvoxel die Simulation von Führungshülsenverläufen in Bezug zu den karzinomsuspekten Arealen. Nach Ausrichtung der Führungshülse wurden sagittale und nach Verlauf der Führungshülse gewinkelte RARE-Sequenzen durchgeführt. Sie dienen zur Visualisierung der Führungshülse in Bezug zu den karzinomsuspekten Arealen und wurden auf einem Monitor im Untersuchungsraum sichtbar gemacht. Konnten die karzinomsuspekten Areale mit der RARE-Sequenz nicht sicher dargestellt werden, wurde eine T2w-TSE-Sequenz zusätzlich akquiriert.

Tabelle 3: Untersuchungsparameter der MRT-GB

Sequenz	Bildmatrix	Schichtdicke (mm)	TR (ms)	TE (ms)	ETL	FoV (mm)	Besonderheiten
T2w TSE	256 x 256	0,9	1500	79	-	240 x 240	-
RARE	320 x 288	5	∞	79	-	340 x 306	-
T2w TSE	512 x 512	4	3802	102	16	340 x 340	Zusatzsequenz

6.7.3 Durchführung der Biopsie

Die MRT-GB der Prostata wurde von einem Radiologen mit anderthalb Jahren Erfahrung in der MRT-GB der Prostata durchgeführt. Die Stanzbiopsie erfolgte mit Hilfe einer MRT-kompatiblen Stanzbiopsievorrichtung. Diese bestand aus einer im MRT sichtbaren Nadelführung, einem Haltearm mit diversen Justiermöglichkeiten, einer Grundplatte, sowie einem Lagerungskissen. Die Führungshülse wurde transrektal eingeführt und mit dem Haltearm verbunden. Der Haltearm erlaubte eine Rotation der Nadelführung und eine Bewegung nach vor- und rückwärts, sowie eine Verstellung der Höhe. Zusätzlich konnte der Insertionswinkel verändert werden. Die Rotationsbewegung sowie die Vor- und Rückwärtsbewegung erfolgten von außen durch eine Teleskopstange. Die Nadelführung konnte so unter MRT- Kontrolle auf die gewünschte Region innerhalb der Prostata ausgerichtet werden [17].



Die Abbildung 5 zeigt ein Bild der MRT- tauglichen Biopsievorrichtung. Sie besteht aus einem Lagerungskissen mit Grundplatte, einem Haltearm mit Justiermöglichkeiten in allen Raumebenen, sowie der Nadelführung.

Abbildung 5: Biopsievorrichtung

Unmittelbar vor jeder einzelnen Biopsie wurde der Patient über die Entnahme der Stanze informiert und angehalten, die Beckenbodenmuskulatur während der Prozedur nicht zu kontrahieren. Die Stanzentnahme erfolgte mittels einer 150 mm halbautomatischen MRT-kompatiblen 16- oder 18- Gauge Biopsienadel, die über ein 17 mm lange Aussparung für das Biopsat verfügte (Semi-Automatic Biopsy Gun®), Invivo, Schwerin, Deutschland). Die entnommenen Stanzzyylinder wurden gesondert in ein mit Formaldehyd gefülltes, mit den Patientendaten und der Entnahmestelle beschriftetes Röhrchen zur histologischen Auswertung in die Pathologie versendet. Durchschnittlich wurden pro Patient vier Stanzzyylinder entnommen (Spannweite 1- 9). In der Pathologie wertete ein Pathologe mit mehr als 10 Jahren Erfahrung in der pathologischen Diagnostik des Prostatakarzinoms die Stanzzyylinder histologisch aus. Die mediane Dauer der Biopsiesitzung lag bei 55 Minuten (34- 80 Minuten). Insgesamt wurden 178 karzinomsuspekte Areale biopsiert, 64% (114/178) befanden sich in der peripheren Zone und 36 % (64/178) waren in der zentralen Zone der Prostata lokalisiert. Die weitere klinische Betreuung der Patienten nach der Biopsie erfolgte durch die zuweisenden Urologen.

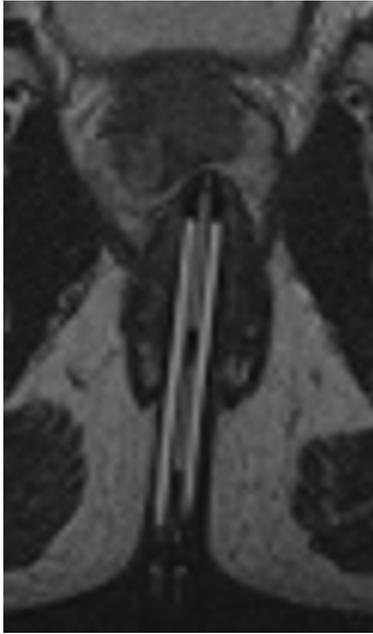


Abbildung 6: MRT-GB der Prostata

Die Abbildung 6 zeigt ein korrespondierendes, im Verlauf der Führungshülse gewinkeltes T2w-TSE-Bild, bei dem die Führungshülse auf das karzinom-suspekte Areal ausgerichtet ist. Die histopathologische Aufarbeitung des Stanzbiopsats ergab ein mittelgradiges differenziertes Adenokarzinom mit einem Gleason-Score 3+4.

6.8 Telefonisches Interview

Eine Woche nach erfolgter MRT-GB führte eine, bisher für den Patienten unbekannte, wissenschaftliche Mitarbeiterin das telefonische Interview mit den Patienten durch. In 53 Fällen erfolgte die Befragung telefonisch, in einem Fall gab es ein persönliches Gespräch anlässlich einer Wiederholungsbiopsie. Das Telefongespräch dauerte durchschnittlich 10 Minuten. Zu Beginn des Gesprächs wurde die Einverständniserklärung des Patienten zur Teilnahme an dieser Befragung eingeholt. Dann wurden dem Patienten 23 standardisierte Fragen des vorliegenden unten beschriebenen Fragebogens nacheinander gestellt und die Antworten auf dem Fragebogen notiert. Die Patienten kannten die Ergebnisse ihrer Stanzbiopsien zu diesem Zeitpunkt nicht.

6.9 Fragebogen

Im ersten Abschnitt des Fragebogens ging es um eine Einschätzung der Schmerzintensität nach der durchgeführten MRT-GB und dazu im Vergleich nach erfolgten früheren TRUS-GB. Der Patient sollte anhand der numerischen Ratingskala (NRS) die für ihn erreichte Schmerzintensität auf einer Skala von Null bis Zehn einordnen. Anhand dieser Zahlen konnte der Patient seine Schmerzstärke einschätzen. Die Zahl Null bedeutet, keinen Schmerz, die Zahl Zehn bedeutet die stärksten, vorstellbaren Schmerzen. [71], [72]. Um die Lokalisation der Schmerzen nach erfolgter Biopsie genauer zu erfassen, wurde zusätzlich der Schmerzort mittels drei vorgegebener Bereiche erfragt.

- Bereich I: Prostata

- Bereich II: Raum um die Prostata herum
- Bereich III: alle anderweitig liegenden Lokalisationen

Zusätzlich wurde erfragt, ob der Patient im Anschluss an die Biopsie eine Blutung hatte und wie lange sie andauerte. Ein weiterer Aspekt war die Compliance des Patienten in Bezug auf die prophylaktische orale Antibiotikaeinnahme. Es sollte überprüft werden, ob der Patient die Anweisung des Arztes befolgt hatte. Dazu wurden Name, Dosierung und Einnahmedauer des Antibiotikums erfragt.

Der zweite Abschnitt des Fragebogens thematisierte die aufgetretenen Nebenwirkungen und Komplikationen. Es wurde das Vorkommen von Hämaturie, Hämospermie, rektale Hämorrhagie, Fieber und Schüttelfrost, im Zeitraum nach der Biopsie bis zum telefonischen Interview erfragt. Trat eine dieser Nebenwirkungen auf, wurde zusätzlich die Dauer und Intensität dieser Nebenwirkungen anhand von vorgegebenen Kategorien erfragt, sofern der Patient dazu Angaben machen konnte. Für die TRUS-GB wurden dieselben Daten erhoben. Zum Schluss wurde der Patient aufgefordert, mögliche Komplikationen und deren Behandlung zu nennen. Der letzte Abschnitt des Fragebogens erfragte das subjektive Empfinden der beim mpMRT verwendeten Endorektalspule. Der Patient konnte anhand von vier vorgegebenen Kategorien:

- unangenehm
- tolerabel
- ablehnend
- keine Angaben

sein persönliches Empfinden bezüglich dieser Spule beschreiben. Anschließend wurde der Patient gebeten, eine Einschätzung über die Beurteilung des Verfahrens der MRT-GB und der TRUS-GB abzugeben. Der Patient wurde gebeten, zu entscheiden, welches Verfahren er bevorzugen würde. Eine Begründung der Entscheidung wurde aktiv nicht erfragt, jedoch erklärte jeder Patient von sich aus seine Entscheidung. In einem zweiten Schritt wurden retrospektiv die Ergebnisse der genannten Begründungen in vier Kategorien eingeteilt:

- Kategorie I: besseres Untersuchungsergebnis
- Kategorie II: Untersuchungsumstände (Liegedauer, Geräusche, Geräteenge, Lagerung (Bauchlage))
- Kategorie III: weniger Nebenwirkungen (Schmerzen, Blutungen)
- Kategorie IV: nicht klassifizierbare Antworten

Auch Mehrfachnennungen waren hier möglich. Zum Schluss des Interviews wurde gefragt, ob der Patient sich abermals dieser Prozedur unterziehen würde. Am Ende des Telefonats hatte der Patient kurz die Gelegenheit offen gebliebene Fragen zu stellen oder auch Anregungen zu geben, sowie Kritik zu äußern. Diese Aussagen gingen nicht in die Auswertung des Fragebogens ein.

6.10 Statistische Auswertung

6.10.1 Statistische Auswertung der mpMRT

Die statistischen Auswertungen der Studie über die Nachweisgenauigkeit der mpMRT-Verfahren erfolgten mit dem Programm SPSS Statistics der Version 16.0 (SPSS Incorporation, Chicago, Illinois, USA) für das Betriebssystem Windows und dem Programm SAS der Version 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Die fortlaufenden Patientendaten wurden durch Mediane und deren Spannweite wiedergegeben. Die kategorialen Daten wurden als absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Die diagnostischen Parameter Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert (Vorhersagewert), wurden bestimmt für die Läsionen und patientenbasierend für alle Kombinationen von T2w mit DWI, DCE-MRI und MRS. Das 95% Konfidenzintervall (Vertrauensbereich) für die Werte wurde unter Verwendung des modifizierten erweiterten Chi-Quadrat-Tests (X^2) errechnet, um Korrelationen der verschiedenen Größen (Biopsierate) mit demselben Patienten für die läsionsbasierte Analyse zu erfassen und unter Verwendung des Clopper-Pearson Ansatzes für die patientenbasierte Analyse [73]. Die logistische Regressionsanalyse wurde für alle Läsionen eingesetzt, um die Vorhersage der Ergebnisse von der DWI, der DCE und MRS mit Betrachtung der Differenzierung als benigne oder maligne festzustellen und Genauigkeiten zu berechnen. Durch eine Rückwärtsselektion, bei der viele unterschiedliche Variablen, in unserem Fall die Verfahren T2w, DWI, DCE-MRI und MRS, auf Signifikanz getestet wurden, um zwischen benignen und malignen Läsionen zu unterscheiden. Mit Hilfe des Youden Index (Summe der Sensitivität und Spezifität) als Selektionskriterium, konnte der optimale Cutpoint ("Schnittpunkt") zwischen benigne und maligne ermittelt werden. Eine statistisch signifikante Differenz wurde angenommen bei einem zweiseitigen p-Wert kleiner als 0,05 ($p < 0,05$).

6.10.2 Statistische Auswertung des Telefoninterviews mittels Fragebogen

Die statistischen Auswertungen des Fragebogens wurden mit dem Programm SAS in der Version 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) und ebenfalls mit dem Programm SPSS Statistics der Version 19.0 (SPSS Incorporation, Chicago, Illinois, USA) für das Betriebssystem Windows durchgeführt. Daher waren keine Korrekturen der Daten erforderlich. Hierbei wurden die kategorialen Daten als absolute und relative Häufigkeiten wiedergegeben. Die

kontinuierlichen Werte wurden als Median mit einer Spannweite angegeben. Die Vergleiche der TRUS-GB und der MRT-GB wurden als multinominale Regression für kategoriale Daten gemischt mit Symmetrien, berechnet. Für Korrelationen erfolgte die Betrachtung mit demselben Patienten durch den Spearman Korrelationskoeffizient. Der Wilcoxon Rank Test wurde für die Differenzen der kontinuierlichen Daten benutzt. Die Intensitäten für Schmerz und Blutung, als auch die Dauer für Schmerz, wurden als kategoriale Daten analysiert. Es wurde keine Abschätzung des Probenumfangs in dieser orientierenden Studie durchgeführt, auch wurden keine Basisdaten für jede andere Leistungsfähigkeit verfügbar gemacht. Alle Resultate implizierten die Hypothesen und bieten eine Grundlage für weitere Planungen weiterführender klinischer Studien.

7 Ergebnisse

7.1 Nachweisgenauigkeit der mpMRT

Insgesamt wurden mit Hilfe der mpMRT-Verfahren 178 suspekte Areale detektiert und auch alle diese wurden erfolgreich MRT-gestützt biopsiert. Die Auswertung erfolgte getrennt zum Einen läsionsabhängig, zum Zweiten patientenabhängig und Drittens quantitativ in Abhängigkeit der histologischen Befunde.

7.1.1 Histologische Auswertung

Bei 21 von den 54 Patienten (39%) wurde ein Prostatakarzinom nachgewiesen. Die Verteilung des Gleason-Scores zeigte sich wie folgt: Der Gleason-Score 3+3 trat in 11 Fällen auf, ein Gleason-Score 3+4 war in vier Fällen zu finden, der Gleason-Score 4+3 in zwei Fällen, der Gleason-Score 4+4 in einem Fall, der Gleason-Score 3+5 in zwei Fällen und der Gleason-Score 5+5 in einem Fall. In der histologischen Auswertung der Stanzbiopsien wurde bei 33 von 54 Patienten (61%) kein Tumor detektiert. Hiervon zeigte sich in drei Fällen (5,5%) normales Prostatagewebe als histologisches Resultat. In 12 von 54 Fällen (22,2%) zeigte sich eine Prostatitis und in 18 von 54 Fällen (33,3%) wurden die Patienten einer heterogenen Gruppe zugeordnet, die zystisch-hyperplastische Veränderungen, atrophisch-hyperplastische Veränderungen, entzündlich-atrophische Veränderungen, mit und ohne Konkrementen oder fibromuskuläres Stromagewebe aufwies. In unserer Studie wurden etwa zur Hälfte 52% (11/21) low-grade Prostatakarzinome und high-grade Prostatakarzinome 48% (10/21) gefunden. Patienten, die in den mpMRT-Verfahren negativ für ein Prostatakarzinom blieben, sollten nach Empfehlungen der S3-Leitlinie [8] nach 6 Monaten erneut einer TRUS-GB unterzogen werden, wenn folgende Befundkonstellationen vorlagen:

- ausgedehnte High-Grade PIN (Nachweis in mindestens 4 Gewebeproben)
- Atypical Small Acinar Proliferation (ASAP)
- suspekter PSA-Wert bzw. PSA-Verlauf

7.1.2 Detektionsraten

Die Biopsien wurden entnommen, wenn sie auf den T2w Bildern karzinomsuspekt waren, oder auf den T2w Bildern inconclusive und zusätzlich in mindestens einer weiteren Methode als karzinomsuspekt gewertet wurden. Die Detektionsraten wurden als Sensitivität und Spezifität für die mpMRT angegeben. Sie zeigten bei der Sensitivität ansteigende Werte, je mehr Verfahren in Kombination angewandt wurden. Bei der Kombination von allen vier Verfahren wurde eine 100%-ige Sensitivität erreicht, d. h. es wurden alle 53 Läsionen durch die kombinierte Anwendung der vier Methoden gefunden. In der T2w-Bildgebung allein lag

die Sensitivität bei 70%, d.h. es wurde von insgesamt 53 detektierten Läsionen 37 durch die T2w-Bildgebung identifiziert. Für die Kombination aus T2w- und MRS lag die Sensitivität bei 81%, d.h. es wurden von 53 Läsionen durch die kombinierte Anwendung der Methoden 43 Läsionen detektiert. Bei der Kombination von T2w und DWI lag die Sensitivität bei 85%. Es wurde von den 53 Läsionen 45 durch die kombinierte Anwendung detektiert. Bei der Kombination von T2w und DCE-MRI lag die Sensitivität bei nur 83%, d.h., es wurden von den 53 Läsionen nur 44 detektiert. Bei der Dreierkombination von T2w, MRS und DWI erreichte man eine Sensitivität von 94%. Es wurde von den 53 Läsionen 50 durch die kombinierte Anwendung gefunden. Mit der Dreierkombination von T2w, MRS und DCE-MRI wurde eine Sensitivität von nur 91% erreicht. Es wurden von den 53 Läsionen nur 48 Läsionen detektiert. Während die Dreierkombination von T2w, DWI und DCE-MRI ebenfalls eine Sensitivität von 94% erreicht hatte und auch 50 von 53 Läsionen detektiert werden konnte. Die Spezifität verhielt sich gegenläufig und nahm ab, je mehr Verfahren miteinander kombiniert wurden. Die Ergebnisse der Spezifität gingen von 58% bei der Tw2- Bildgebung alleine und sanken bereits auf 38% bei der Zweierkombination von T2w mit MRS, bei der Kombination mit DWI auf 37%, und mit der DCE-MRI-Kombination auf 34%. Bei den Dreierkombinationen sanken sie weiter ab auf 19% bei T2w, MRS und DWI, 14% bei T2w, MRS und DCE-MRI und stiegen in der Kombination von T2w, DWI und DCE-MRI leicht an auf 16%. Die Viererkombination zeigte eine Spezifität von 0%. Der NPW (negativer prädiktiver Wert) stieg von 82 bei T2w alleine an auf 89 bei Anwendung von drei mpMRT-Verfahren und lag zwischen 78-89 bei Anwendung von drei mpMRT-Verfahren und bei 82-85 bei zwei kombinierten mpMRT-Verfahren. Die Genauigkeit verhielt sich parallel zur Spezifität. Sie nahm ab bei Verwendung mehrerer kombinierter mpMRT-Verfahren. Die Beurteilbarkeit hinsichtlich des Vorliegens eines Prostatakarzinoms oder eines anderen Befundes wie Prostatitis, wurde ungenauer. In der Tabelle Nr. 4 sind alle Detektionsraten der diagnostischen Parameter zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4: Detektionsraten der diagnostischen Parameter für das Prostatakarzinom für mpMRT

Methode	[%]						
	Sensitivität (53L/21P)	95%-KI*	Spezifität (125L/48P)	95%-KI*	PPW	NPW	TNR G/T (178L/54P)
T2w	70 (37/53)	55, 84	58 (73/125)	49, 67	42 (37/89)	82 (73/89)	50 (89/178)
T2w+MRS	81 (43/53)	70, 92	38 (47/125)	22, 48	36 (43/121)	82 (47/57)	32 (57/178)
T2w+DWI	85 (45/53)	76, 94	37 (46/125)	27, 47	36 (45/124)	85 (46/54)	50 (54/178)
T2w+DCE-MRI	83 (44/53)	72, 94	34 (42/125)	24, 43	35 (44/127)	82 (42/51)	29 (51/178)
T2w+MRS+DWI	94 (50/53)	88, 100	19 (24/125)	11, 27	33 (50/151)	89 (24/27)	15 (27/178)
T2w+MRS+DCE-MRI	91 (48/53)	83, 98	14 (18/125)	7, 22	31 (48/155)	78 (18/23)	13 (23/178)
T2w+DWI+DCE-MRI	94 (50/53)	88, 100	16 (20/125)	7, 25	32 (50/155)	87 (20/23)	13 (23/178)
T2w+MRS+DWI+DCE-MRI	100 (53/53)	93, 100	0 (0/125)	0, 3	30 (53/178)	NB	0 (0/178)

G= Genauigkeit, KI= Konfidenzintervall, L= Läsionen, NB= nicht berechnet, P= Patienten, PPW= positiver prädiktiver Wert, NPW= negativer prädiktiver Wert, T= Trennschärfe, TNR= Test Negative Result, *Clopper-Pearson exakt 95%-Konfidenzintervall ohne Einheit

7.1.3 Läsionbasierte Auswertung

Im Median hatten die Patienten drei (Spannweite 1-8) karzinomverdächtige Areale, die mit Hilfe der mpMRT-Verfahren detektiert wurden. Von den insgesamt 178 biopsierten karzinomsuspekten Arealen lagen 64% (114/178) in der peripheren Zone und 36% (64/178) in der zentralen Zone. Von den 178 biopsierten karzinomsuspekten Arealen waren 53 positiv für ein Prostatakarzinom. Hiervon waren 53% (28/53) in der peripheren Zone und 47% (25/53) in der Zentral- oder Transitionalzone der Prostata lokalisiert. Die Medianwerte für die ermittelten Parameter ($\frac{\text{Cholin}+\text{Kreatin}}{\text{Citrat}}$ -Quotient, ADC-Wert, K^{trans} - und k_{ep} -Werten) zeigten für das Prostatakarzinom in der peripheren Zone folgende Werte: $\frac{\text{Cholin}+\text{Kreatin}}{\text{Citrat}}$ -Quotient: 0,55, für ADC: $1,03 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, K^{trans} : $0,14 \text{ min}^{-1}$ und k_{ep} : $0,43 \text{ min}^{-1}$. Für die Transitional Zone ergaben sich für das Prostatakarzinom folgende Werte: $\frac{\text{Cholin}+\text{Kreatin}}{\text{Citrat}}$ -Quotient: 0,93, für ADC: $0,76 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, K^{trans} : $0,14 \text{ min}^{-1}$ und k_{ep} : $0,54 \text{ min}^{-1}$.

Bei der multivariablen logistischen Regressionsanalyse zeigte sich, dass die DWI (ADC) als die geeignetste Methode identifiziert wurde, eine Unterscheidung zwischen malignen und benignen Läsionen in der peripheren Zone im Vergleich zu allen Läsionen möglich war. Es lag ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) vor. In der Transitionalzone zeigte sich für die DWI ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,0015$), bei k_{ep} -Werten waren die Unterschiede statistisch nicht signifikant ($p = 0,155$).

Durch die DWI konnten 105 Läsionen identifiziert werden. Davon 67 als maligne und 38 als benigne ($p < 0,001$). Die Genauigkeit lag bei 0,83. Läsionen mit Werten über $971,5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ in der ADC wurden als maligne eingestuft. Der optimale Cutpoint lag bei 0,44, die Sensitivität lag bei 0,69 und Spezifität lag bei 0,85. Es konnten 16 Läsionen als falsch positiv und 15 als falsch negativ identifiziert werden. Somit ergaben sich ein positiv prädiktiver Wert von 0,68 und ein negativ prädiktiver Wert von 0,86.

In der peripheren Zone konnten durch die DWI 103 Läsionen, 25 als maligne und 78 als benigne, identifiziert werden ($p < 0,001$). Die Genauigkeit lag bei 0,80. Läsionen mit Werten über $1159,5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ in der ADC wurden als maligne eingestuft. Der optimale Cutpoint lag bei 0,31, die Sensitivität lag bei 0,64 und die Spezifität lag bei 0,80. Es konnten 15 Läsionen als falsch positiv und 9 als falsch negativ identifiziert werden. Somit ergaben sich ein positiv prädiktiver Wert von 0,52 und ein negativ prädiktiver Wert von 0,88.

In der Transitionalzone konnten durch die DWI 55 Läsionen, 24 als maligne und 31 als benigne, identifiziert werden ($p = 0,0005$). Die Genauigkeit lag bei 0,87. Läsionen mit Werten über $841,5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ in der ADC wurden als maligne eingestuft. Der optimale Cutpoint lag bei 0,50, die Sensitivität lag bei 0,83 und die Spezifität lag bei 0,80. Es konnten 6 Läsionen als falsch positiv und 4 als falsch negativ identifiziert werden. Somit ergaben sich ein positiv prädiktiver Wert von 0,77 und ein negativ prädiktiver Wert von 0,86.

In der Transitionalzone konnten bei k_{ep} 54 Läsionen, 24 als maligne und 30 als benigne, identifiziert werden ($p = 0,0094$). Die Genauigkeit lag bei 0,72. Läsionen mit Werten über

0,33 in der k_{ep} -Werte wurden als maligne eingestuft. Der optimale Cutpoint lag bei 0,30, die Sensitivität lag bei 0,92 und die Spezifität lag bei 0,46. Es konnten 16 Läsionen als falsch positiv und 2 als falsch negativ identifiziert werden. Somit ergaben sich ein positiv prädiktiver Wert von 0,58 und ein negativ prädiktiver Wert von 0,88. Für die anderen Variablen ergaben sich keine Signifikanzen, so dass keine logistische Regressionsanalyse durchgeführt wurde. In der Tabelle Nr. 5 werden alle Werte noch einmal zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 5: Univariate logistische Regressionsanalyse für ADC- und k_{ep} - Werte

Variable	Läsion (Lage)	Odds Ratio	95%KI	AU ROC-Curve	Cutpoint	Sensitivität	Spezifität	p-Wert
ADC	178	0,995	0,993; 0,997	0,83	0,92*	0,69	0,85	<0,001
	114 (PZ)	0,995	0,992; 0,997	0,80	1,16*	0,64	0,81	<0,001
	64 (TZ)	0,991	0,986; 0,996	0,87	0,84*	0,83	0,81	0,005
k_{ep}	64 (TZ)	41,91	2,50; 702	0,72	0,33**	0,92	0,47	0,0094

(Lage: PZ= Periphere Zone, TZ = Transitional Zone), KI = Konfidenzintervall
 AU ROC-Curve = Area under the receiver operating characteristic Curve, *($\times 10^{-3} mm/s$), **(min^{-1})

Wurde bei der läsionsbasierten Auswertung eine Läsion als suspekt auf dem T2w-Bild eingestuft, dann wurde sie auch als maligne gewertet. Wenn eine Läsion auf dem T2w-Bild nicht als suspekt klassifiziert, aber in einem anderen mpMRT-Verfahren als suspekt eingestuft wurde, dann wurde die Läsion abschließend als maligne gewertet. Die Sensitivität stieg mit der Anzahl der verwendeten kombinierten Methoden an. Die Spezifität sank bei Verwendung von mehreren kombinierten Methoden ab. Man konnte eine 100%-Sensitivität mit allen angewandten kombinierten Methoden sowohl in der peripheren Zone, als auch in der Transitionalzone erreichen. Die Spezifität war null, d.h. zwischen allen benignen Läsionen ließ sich keine Unterscheidung zu anderen Befunden machen. Die absoluten Zahlen wurden der Vollständigkeit halber in Tabellen dargestellt. Siehe Tabelle Nr. 6 und Nr. 7.

Tabelle 6: Läsionenbasierte diagnostische Parameter für das PCA für mpMRT der PZ

Methode	Periphere Zone				
	Sensitivität(%)*	Spezifität(%)	95%-KI	PPW (%)	NPW (%)
T2w	57 (16/28)	58 (50/86)	48, 68	31 (16/52)	81 (50/62)
T2w+MRS	75 (21/28)	36 (31/86)	25, 47	28(21/38)	82 (31/38)
T2w+DWI	75 (21/28)	43 (37/86)	32, 54	30 (21/70)	84 (37/44)
T2w+DCE-MRI	75 (21/28)	34 (29/86)	21, 47	27 (21/78)	81 (29/36)
T2w+MRS+DWI	93 (26/28)	21 (18/86)	12, 30	28 (26/94)	90 (18/20)
T2w+MRS+DCE-MRI	86 (24/28)	13 (11/86)	5, 21	24 (24/99)	73 (11/15)
T2w+DWI+DCE-MRI	89 (25/28)	21 (18/86)	9, 33	27 (25/93)	86 (18/21)
T2w+MRS+DWI+DCE-MRI	100 (28/28)	0 (0/86)	0, 4	25 (28/114)	NB

KI=Konfidenzintervall, PPW=positiver prädiktiver Wert, NPW=negativer prädiktiver Wert, NB=nicht berechnet
 * <20 Patienten: zur Berechnung des Konfidenzintervalls wurden die viele Einzelmessungen pro Patient berücksichtigt

7.1.4 Patientenbasierte Auswertung

Im Median hatten die Patienten drei suspekte Areale (Spannweite 1-8) nach der Beurteilung der T2w-Bildgebung und den Ergebnissen aller mpMRT-Verfahren. Wurde eine Läsion in

Tabelle 7: Läsionenbasierte diagnostische Parameter für das PCA für mpMRT der TZ

Transitional Zone					
Methode	Sensitivität(%)*	Spezifität(%)	95%-KI	PPW (%)	NPW (%)
T2w	84 (21/25)	59 (23/39)	38, 79	57 (21/37)	85 (23/27)
T2w+MRS	88 (22/25)	41 (16/39)	22, 60	49 (22/45)	84 (16/19)
T2w+DWI	96 (24/25)	23 (9/39)	8, 38	44 (24/54)	90 (9/10)
T2w+DCE-MRI	92 (23/25)	33 (13/39)	16, 50	47 (23/49)	87 (13/15)
T2w+MRS+DWI	96 (24/25)	15 (6/39)	1, 29	42 (24/57)	86 (6/7)
T2w+MRS+DCE-MRI	96 (24/25)	18 (7/39)	6, 30	43 (24/56)	86 (7/8)
T2w+DWI+DCE-MRI	100 (25/25)	5 (2/39)	0, 12	40 (25/62)	100 (2/2)
T2w+MRS+DWI+DCE-MRI	100 (25/25)	0 (0/39)	0, 9	39 (25/64)	NB

KI=Konfidenzintervall, PPW=positiver prädiktiver Wert, NPW=negativer prädiktiver Wert, NB=nicht berechnet
 * < 20 Patienten: zur Berechnung des Konfidenzintervalls wurden die viele Einzelmessungen pro Patient berücksichtigt

T2w als suspekt oder als inconclusive in T2w klassifiziert, aber als suspekt in einer anderen Methode eingestuft, so wurde die Läsion als maligne gewertet. Bei der Auswertung zeigten sich hohe Sensitivitätsraten und geringe Spezifitätsraten. Es wurde festgestellt, dass eine Kombination, mit diffusionsgewichteter Bildgebung, alle Patienten mit Prostatakarzinom richtig detektierte. Dies war bei allen vier Kombinationsmöglichkeiten mit DWI der Fall. Die Ergebnisse waren der Übersicht halber in Form einer Tabelle als absolute Zahlen der Sensitivität und deren 95%-Konfidenzintervall, Spezifität und deren 95%-Konfidenzintervall sowie der positive und negative prädiktive Wert dargestellt. Siehe Tabelle Nr. 8.

Tabelle 8: Patientenbasierte diagnostische Parameter für das PCA für T2w- und mpMRT

Methode	Sensitivität(%)	95%-KI	Spezifität(%)	95%-KI	PPW (%)	NPW (%)
T2w	86 (18/21)	64, 97	33 (11/33)	18, 52	44 (18/40)	79 (11/14)
T2w+MRS	95 (20/21)	76, 100	24 (8/33)	11, 42	44 (20/45)	89 (8/9)
T2w+DWI	100 (21/21)	84, 100	3 (1/33)	0, 16	40 (21/53)	100 (1/1)
T2w+DCE-MRI	86 (18/21)	64, 97	9 (3/33)	2, 24	38 (18/48)	50 (3/6)
T2w+MRS+DWI	100 (21/21)	84, 100	3 (1/33)	0, 16	40 (21/53)	100 (1/1)
T2w+MRS+DCE-MRI	95 (20/21)	76, 100	9 (3/33)	2, 24	40 (20/50)	75 (3/4)
T2w+DWI+DCE-MRI	100 (21/21)	84, 100	0 (0/33)	0, 11	39 (21/54)	NB
T2w+MRS+DWI+DCE-MRI	100 (21/21)	84, 100	0 (0/33)	0, 11	39 (21/54)	NB

KI=Konfidenzintervall, PPW= positiver prädiktiver Wert, NPW= negativer prädiktiver Wert, NB=nicht berechnet

7.1.5 Quantitative Auswertung der karzinomsuspekten Areale in Abhängigkeit der Histologie

Die Ergebnisse der wertesspezifischen Analyse zeigten Werte, die sich in ihrer Streuweite stark überschneiden. Der Vollständigkeit halber, wurden sie im folgenden Text benannt und darunter noch einmal zur besseren Übersicht in Form einer Tabelle abgebildet. Die Ergebnisse für die wertesspezifische Analyse nach $\frac{\text{Cholin}+\text{Kreatin}}{\text{Citrat}}$ -Quotient, ADC-Wert, K^{trans} - und k_{ep} -Werten ergab, je nach histologischem Befund, folgende Zahlen (Alle Werte sind als Median angegeben mit der Streuweite in Klammern): $\frac{\text{Cholin}+\text{Kreatin}}{\text{Citrat}}$ - Quotient: Für die periphere Zone

ergaben sich folgende Werte, bei normalem Prostatagewebe 0,34 (0,03-1,38), für Prostatitis 0,78 (0,02-2,38) und für ein Prostatakarzinom 0,55 (0,08-1,86). Für die Transitional Zone zeigten sich für normales Prostatagewebe 0,63 (0,06-1,34), für Prostatitis 0,60 (0,24-1,75), für ein Prostatakarzinom 0,93 (0,16-1,54). ADC-Wert (Einheit: $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$): In der peripheren Zone zeigten sich für normales Prostatagewebe 1,42 (0,93-2,12), für Prostatitis 1,26 (0,93-1,88) und für ein Prostatakarzinom 1,03 (0,69-1,88). Für die Transitional Zone zeigte sich für normales Prostatagewebe ein Wert von 0,96 (0,72-1,45), für Prostatitis 1,06 (0,76-1,50) und für ein Prostatakarzinom 0,76 (0,59-1,30). K^{trans} (Einheit: min^{-1}): In der peripheren Zone zeigten sich folgende Werte für normales Prostatagewebe 0,09 (0,03-0,42), für Prostatitis 0,11 (0,03-0,26) und für ein Prostatakarzinom 0,14 (0,06-0,26). Für die Transitional Zone gab es folgende Werte für normales Prostatagewebe 0,13 (0,03-0,33), für Prostatitis 0,13 (0,04-0,26) und für ein Prostatakarzinom 0,14 (0,02-0,20). k_{ep} (Einheit: min^{-1}): In der peripheren Zone zeigten sich für normales Prostatagewebe folgende Werte 0,30 (0,12-1,15), für Prostatitis 0,28 (0,14-1,04) und für Prostatakarzinom 0,43 (0,18-0,78). Für die Transitional Zone zeigten sich Werte für normales Prostatagewebe von 0,29 (0,14-0,80), für Prostatitis von 0,44 (0,19-0,98) und für ein Prostatakarzinom von 0,54 (0,08-1,23). Zur besseren Übersicht wurden die Zahlen in Form einer Tabelle Nr. 9 dargestellt.

Verfahren	Wert [Einheit]	Lage	Gewebeart		
MRS	$\frac{\text{Cholin}+\text{Kreatin}}{\text{Citrat}}$ -Quotient		Normales Gewebe	Prostatitis	Prostatakarzinom
	[ohne]	PZ	0,34 (0,03-1,38)	0,78 (0,02-2,38)	0,55 (0,08-1,86)
		TZ	0,63 (0,06-1,34)	0,60 (0,24-1,75)	0,93 (0,16-1,54)
DWI	ADC				
	$[\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}]$	PZ	1,42 (0,93-2,12)	1,26 (0,93-1,88)	1,03 (0,69-1,88)
		TZ	0,96 (0,72-1,54)	1,06 (0,76-1,75)	0,76 (0,59-1,30)
DCE-MRI	K^{trans}				
	$[\text{min}^{-1}]$	PZ	0,09 (0,03-0,42)	0,11 (0,03-0,26)	0,14 (0,06-0,26)
		TZ	0,13 (0,03-0,33)	0,13 (0,04-0,26)	0,14 (0,02-0,20)
DCE-MRI	k_{ep}				
	$[\text{min}^{-1}]$	PZ	0,30 (0,12-1,45)	0,28 (0,14-1,04)	0,43 (0,10-0,78)
		TZ	0,29 (0,14-0,80)	0,44 (0,19-0,98)	0,54 (0,08-1,23)
Alle Zahlen sind Mediane mit der Spannweite in Klammern; PZ = Periphere Zone, TZ = Transitionalzone					

Tabelle 9: Läsionsbasierende Werte für drei mpMRT-Verfahren

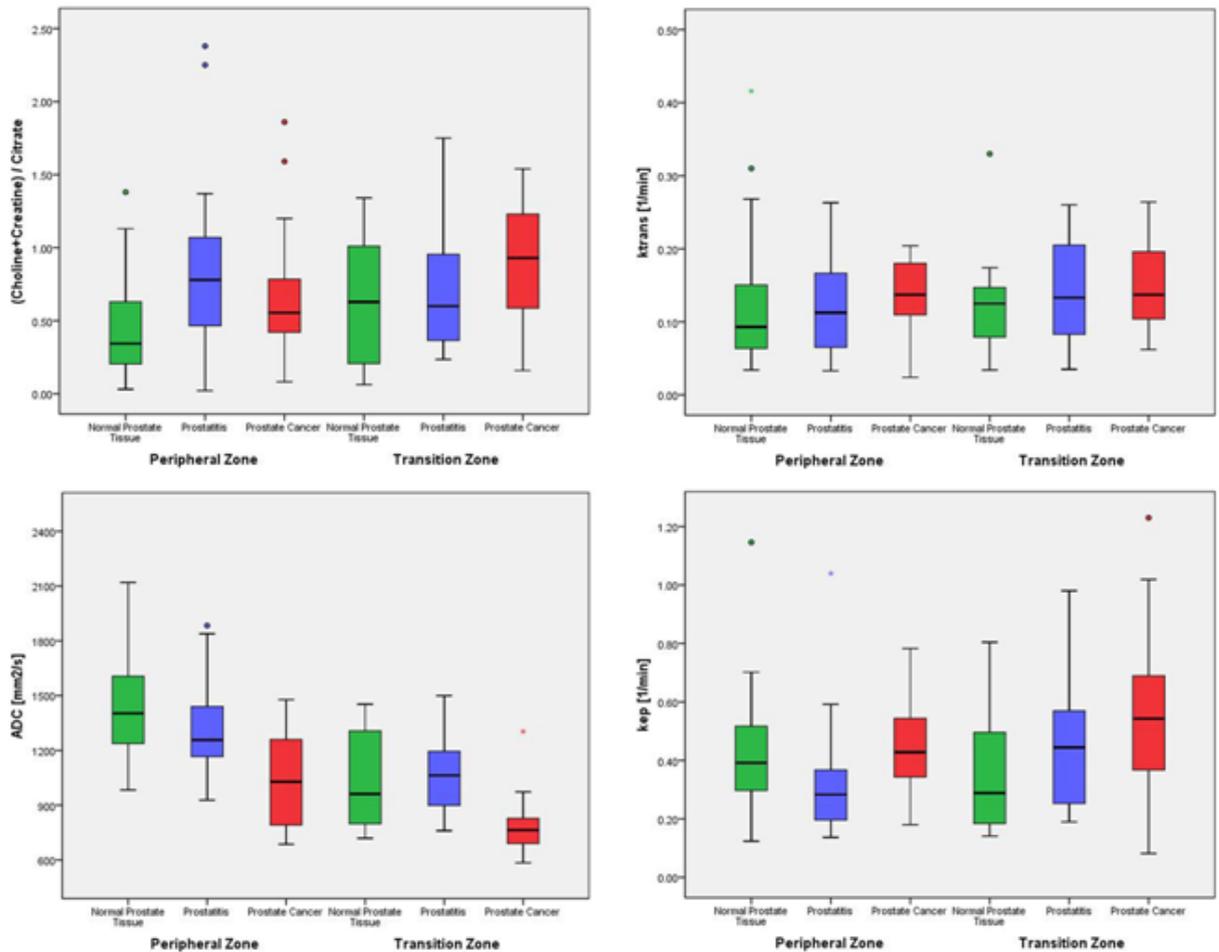


Abbildung 7: Boxplot aller Parameter mit histologischen Befunden im Vergleich

Die Abbildung 7 zeigt ein Bild der Übersicht der Boxplot-Darstellungen im Vergleich aller Parameter ($\frac{Cholin+Kreatin}{Citrat}$ -Quotient, ADC-Wert, K^{trans} - und k_{ep}) nach histologischer Differenzierung nach normalem Prostatagewebe, Prostatitis und Prostatakarzinom getrennt für die Periphere- und Transitional- Zone. Die Punkte und Sterne stellen Ausreißer dar, die mehr als eineinhalb einer Boxenlänge vom 75% Quartile entfernt liegen sowie Ausreißer, die mehr als der dreifachen Länge der Box vom 75% Quartile entfernt liegen. Die horizontale Linie entspricht dem Median.

Die Abbildung wurde mit freundlicher Genehmigung von RSNA© aus der Veröffentlichung von Tobias Franiel, Carsten Stephan, Andreas Erbersdobler, et al. Areas Suspicious for Prostate Cancer: MR-guided Biopsy in Patients with at Least One Transrectal US-guided Biopsy with a Negative Finding- Multiparametric MR Imaging for Detection and Biopsy Planning, Radiology, 2011, 259(1):162-172 entnommen.

7.2 Ergebnisse des Fragebogens

7.2.1 Fragebogen

Die Teilnahmequote der Befragung lag bei 100%. Alle Patientenmeinungen wurden in die statistische Auswertung bezüglich der Verfahren eingeschlossen. Auf die Frage welches Verfahren die Patienten bevorzugten, entschieden sich 65% (35/54) der befragten Patienten für die MRT-GB als die für sie bessere Methode. 28% (15/54) der Patienten wählten die TRUS-GB und 7% (4/54) konnten sich für kein Verfahren entscheiden. Die letzte Frage des Fragebogens zielte auf die wiederholte Teilnahme an einer MRT-GB ab. 82% (44/54) der Patienten würden sich dieser Prozedur bei entsprechender Indikation erneut unterziehen 9% (5/54) würden keine MRT-GB mehr durchführen lassen und 9% (5/54) enthielten sich der Antwort.

7.2.2 Vergleich der Nebenwirkungen von MRT-GB und TRUS-GB

Um die Nebenwirkungen zwischen MRT-GB und TRUS-GB vergleichbarer zu machen, wurden alle 9 Patienten, die keine Lokalanästhesie erhalten haben, aus der Berechnung ausgeschlossen. Aufgrund des langen zeitlichen Abstandes zwischen der letzten TRUS-GB und der MRT-GB konnten einige Patienten keine Angaben zu den einzelnen Nebenwirkungen machen. Es ergaben sich daher unterschiedliche Häufigkeiten, die je nach einzelner Nebenwirkung verschieden hoch waren. Zum Thema Schmerzen konnten insgesamt 42/45 Patienten Auskunft geben. Bei der Blutungsdauer waren es 44/45. Bei der Nebenwirkung Hämaturie konnten 44/45 Patienten Angaben machen. Zur Hämospemie waren es 21/45 Patienten, die Angaben machen konnten und bei der rektalen Hämorrhagie waren es 25/45 Patienten.

7.2.3 Schmerzen

Die Frage nach der Schmerzintensität ergab für die MRT-GB im Vergleich zur TRUS-GB eine geringere mediane Schmerzintensität (MRT-GB = 2 (Spannweite (0- 7), TRUS-GB = 3 (Spannweite 0- 9). Die Unterschiede waren statistisch signifikant ($p = 0,005$). Die Schmerzdauer zeigte im Vergleich beider Verfahren einen signifikanten Unterschied ($p < 0,01$). Die Schmerzdauer wurde bei der MRT-GB mit 40% (18/45) und bei der TRUS-GB mit 62% (26/42) als kurz (1- 3 Tage) eingestuft. Mit 11% (5/45) gaben die Patienten bei der MRT-GB eine längere Schmerzdauer (> 4 Tage) und mit 21% (9/42) bei der TRUS-GB längere Schmerzdauer an. 31% (14/45) der Patienten hatten bei der MRT-GB keine Schmerzen, bei der TRUS-GB waren 29% (12/42) schmerzfrei.

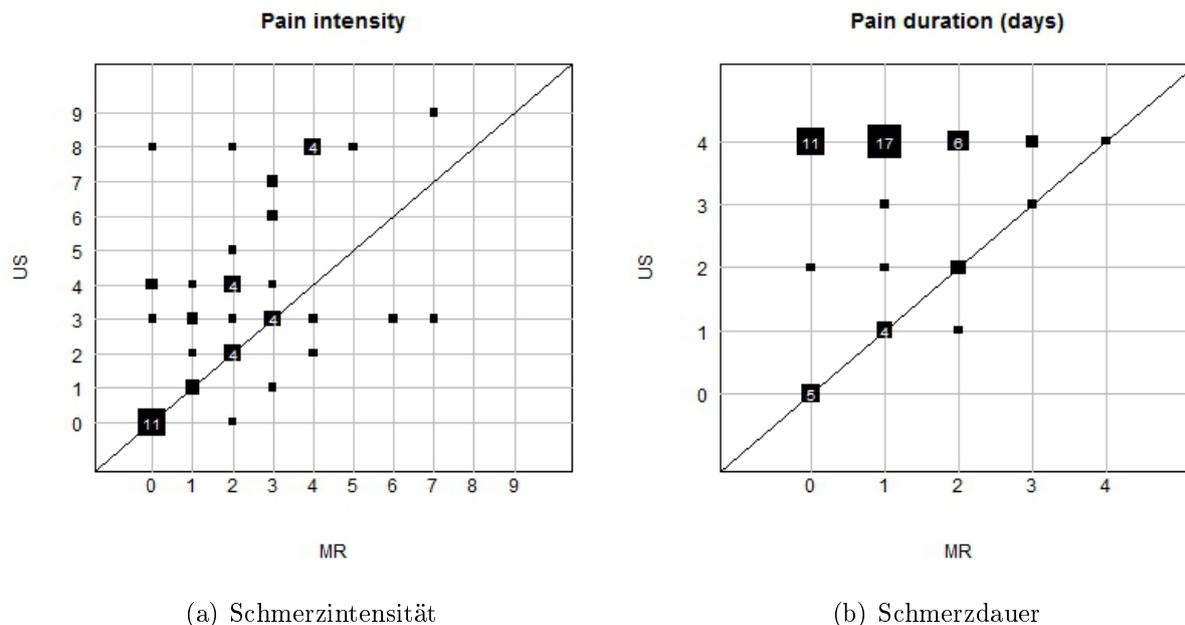


Abbildung 8: Nebenwirkung Schmerzen

Die Abbildung 8 (a) zeigt eine Graphik, die die Schmerzintensität mit der NRS im Vergleich von MRT-GB und TRUS-GB darstellt. Die Abbildung 8 (b) zeigt eine Graphik, die die Schmerzdauer in Tagen wiedergibt. Beide Variablen wurden anhand gepaarter Daten der Patienten mit kompletten Daten für beide Verfahren abgebildet. Die Größe der Quadrate an einem Punkt ist relativ zur Größe der Anzahl Patienten mit dem Wertepaar. Ab vier Patienten wird die Anzahl der Patienten in dem Quadrat angegeben. (MR = MRT-GB, US = TRUS-GB) Die Abbildung wurde mit freundlicher Genehmigung von DIR© aus der Veröffentlichung von N. Egbers, C. Schwenke, A. Maxeiner et al. MRI-guided core needle biopsy of the prostate: acceptance and side effects, *Diagn Interv Radiol* 2015; 21:215-221 entnommen.

7.2.4 Blutungen nach der Biopsie

37% (17/45) der Patienten hatten nach der MRT-GB keine Blutung, bei der TRUS-GB waren es 20% (9/45). Die Blutungsintensität zeigte beim Vergleich beider Verfahren einen signifikanten Unterschied ($p < 0,01$). Eine leichte Blutung verzeichneten bei der MRT-GB 51% (23/45) der Patienten, bei der TRUS-GB waren es 44% (20/45). 7% (3/45) der Patienten gaben bei der MRT-GB eine mittelmäßige Blutungsintensität an, bei der TRUS-GB waren es 16% (7/45) der Patienten. Eine starke Blutung trat bei der MRT-GB zu 2% (1/45) auf, während es bei der TRUS-GB 18% (7/45) waren. Die mediane Blutungsdauer lag bei der MRT-GB bei einem Tag (0- 4 Tage), bei der TRUS-GB lag sie bei zwei Tagen (0-14 Tage). Der Vergleich beider Gruppen war signifikant ($p < 0,01$). Die Blutungsdauer wurde in Kategorien angegeben. Eine kurze Blutungsdauer (1- 3 Tage) hatten bei der MRT-GB 40% (18/45) der Patienten, während es bei der TRUS-GB 59% (26/44) waren. Eine mittlere Blutungsdauer (4-10 Tage) hatten bei der TRUS-GB 18% (8/44), bei der MRT-GB waren es 11% (5/45).

Eine lange Blutungsdauer (> 10 Tage) kam bei der MRT-GB nicht vor, während es bei der TRUS-GB 2% (1/44) waren. Die Unterschiede waren statistisch signifikant ($p = 0,004$).

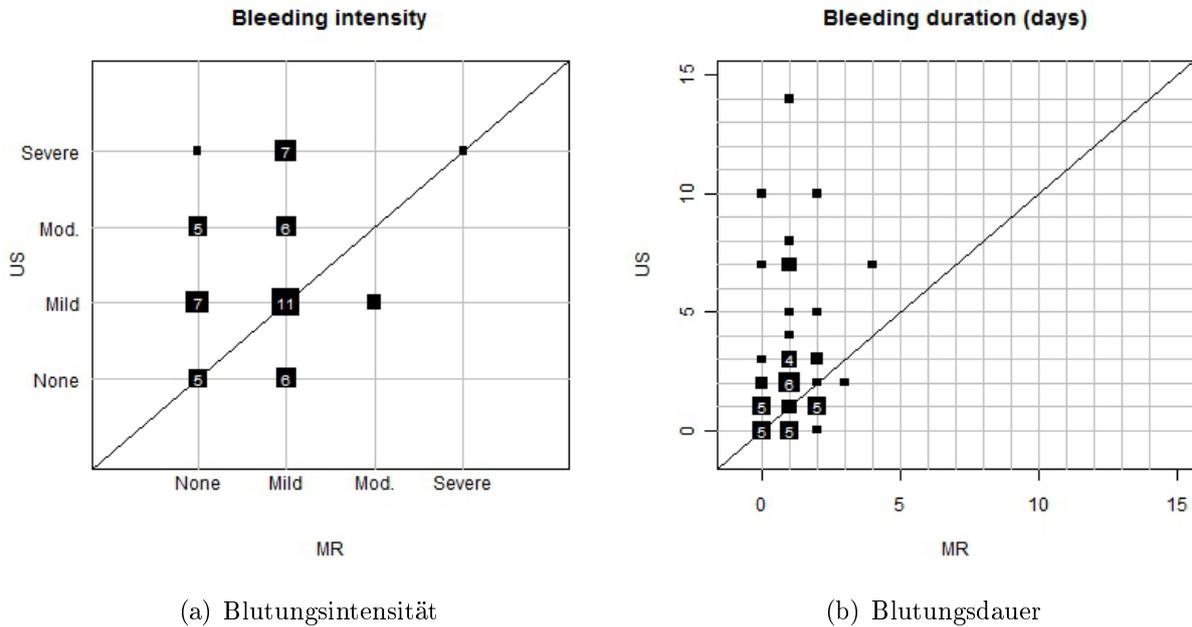


Abbildung 9: Nebenwirkung Blutungen

Die Abbildung 9 (a) zeigt eine Graphik, die die Blutungsintensität anhand gepaarter Daten der Patienten mit kompletten Daten für MRT-GB und TRUS-GB im Vergleich darstellt. Die Abbildung 9 (b) zeigt eine Graphik, die die Blutungsdauer in Tagen anhand gepaarter Daten der Patienten mit kompletten Daten für MRT-GB und TRUS-GB im Vergleich veranschaulicht. Die Größe der Quadrate an einem Punkt ist relativ zur Größe der Anzahl Patienten mit dem Wertepaar. Ab vier Patienten wird die Anzahl der Patienten in dem Quadrat angegeben. (MR = MRT-GB, US = TRUS-GB) Die Abbildung wurde mit freundlicher Genehmigung von DIR@aus der Veröffentlichung von N. Egbers, C. Schwenke, A. Maxeiner et al. MRI-guided core needle biopsy of the prostate: acceptance and side effects, *Diagn Interv Radiol* 2015; 21:215-221 entnommen.

7.2.5 Korrelationsanalyse

Bei der Betrachtung der Zusammenhänge (Korrelationen) zeigte sich bei der Schmerzintensität und der Blutungsintensität sowohl bei der MRT-GB als auch bei der TRUS-GB ein geringer Zusammenhang (MRT: 0,09, TRUS: 0,32). Bei der Schmerzintensität und Blutungsdauer war der Zusammenhang bei der MRT-GB negativ (-0,10) und bei der TRUS-GB zeigt sich ein mäßiger Zusammenhang (0,40). Bei der Schmerzintensität und Blutungsdauer in der Kategorieinteilung war bei der MRT-GB ein negativer Zusammenhang und bei der TRUS-GB lag er bei 0,37. Die Zusammenhänge für Schmerzintensität und Stanzen als Kategorieauswertung lag bei der MRT-GB bei 0,17 und für die Blutungsintensität mit der Stanzenauswertung bei 0,45. Für die TRUS-GB waren diese zwei Korrelationen nicht aus-

wertbar, da bei allen Patienten in der Kategorie die gleiche Stanzenanzahl vorlag.

7.2.6 Hämaturie

Eine leichte Hämaturie gaben bei der MRT-GB 51% (23/45) der Patienten an. Bei der TRUS-GB waren es 79% (34/44) der Patienten. Der Unterschied zwischen den beiden Methoden war statistisch signifikant ($p = 0,006$). Keine Hämaturie hatten bei der MRT-GB 49% (22/45) der Patienten und 21% (9/44) bei der TRUS-GB. Die Blutungsdauer lag im Median bei beiden Verfahren bei einem Tag und sistierte von selbst.

7.2.7 Hämospemie

Über Hämospemie wurde zu 35% (16/45) bei der MRT-GB und zu 33% (7/21) bei der TRUS-GB berichtet. Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant ($p = 0,82$). Keine Hämospemie zeigten bei der MRT-GB 64% (29/45) und bei der TRUS-GB 67% (14/21).

7.2.8 Rektale Hämorrhagie

Makroskopisch erkennbare rektale Hämorrhagien wurden bei der MRT-GB zu 15% (7/45) und bei der TRUS-GB zu 24% (6/25) berichtet, wobei diese durchschnittlich einen Tag andauerten und von selbst sistierten. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,29$). Bei der MRT-GB hatten 84% (38/45) keine rektale Blutung und nach erfolgter TRUS-GB waren es 76% (19/25). Als Komplikation gab es in einem Fall nach der MRT-GB eine arterielle Blutung des Rektums, die eine operative Versorgung unter stationärer Aufnahme notwendig machte.

7.2.9 Fieber und Schüttelfrost

Fieber trat mit 2% (1/45) bei der MRT-GB und 4% (2/45) bei der TRUS-GB auf. Schüttelfrost trat bei beiden Verfahren bei je 4% (2/45) der Patienten auf. Die Unterschiede waren bei beiden Nebenwirkungen statistisch nicht signifikant (Fieber: $p = 0,57$; Schüttelfrost: $p > 0,99$). Als Komplikation trat bei einem Fall nach der MRT-GB drei Tage anhaltendes Fieber bis 40° mit Schüttelfrostattacken, Schweißausbrüchen, Kopfschmerzen und Schwächegefühl auf. Auch dieser Patient mit bekanntem Diabetes mellitus wurde fünf Tage stationär mit einer antibiotischen Therapie mittels Ceftriaxon auf intravenösem Wege behandelt. Darüber hinaus berichtete ein Patient über Dysurie. Nach den TRUS-GB trat in einem Fall eine Epididymitis auf, in zwei Fällen berichteten die Patienten von Fieber und Schüttelfrost.

In der Tabelle Nr. 10 sind alle Häufigkeiten sämtlicher Nebenwirkungen beider Biopsieverfahren dargestellt.

Tabelle 10: Häufigkeiten der Nebenwirkungen beider Verfahren

		MRT-GB %(n/N)	TRUS-GB %(n/N)	p*
NRS	0	31,1(14/45)	28,6(12/42)	0,005
	1	11,1(5/45)	9,5(4/42)	
	2	20,9(9/45)	9,5(4/42)	
	3	17,8(8/45)	14,3(6/42)	
	4	11,1(5/45)	9,5(4/42)	
	5	2,2(1/45)	0(0/42)	
	6	2,2(1/45)	4,8(2/42)	
	7	4,5(2/45)	4,8(2/42)	
	8	0(0/45)	16,7(7/42)	
	9	0(0/45)	2,3(1/42)	
	10	0(0/45)	0(0/42)	
Schmerzdauer (d)	1-3	40(18/45)	62(26/42)	<0,01
	>4	11(5/45)	21(9/42)	
Blutungsintensität Kategorie	Keine	37,8(17/45)	20(9/45)	<0,01
	Leicht	51,1(23/45)	44,4(20/45)	
	Mittel	6,7(3/45)	15,6(7/45)	
	Stark	2,2(1/45)	17,6(7/45)	
Blutungsdauer (d)	0(Keine)	48,9(22/45)	20,5(9/44)	0,004
	1-3	40,0(18/45)	59,1(26/44)	
	>4	11,1(5/45)	18,1(8/44)	
	>10	0(0/45)	2,3(1/44)	
Hämaturie Intensität	Keine	48,9(22/45)	20,9(9/44)	0,006
	Leicht	51,1(23/45)	79,1(34/44)	
	Mäßig	0(0/45)	0(0/44)	
	Stark	0(0/45)	0(0/44)	
Hämospemie Intensität	Keine	64,4(29/45)	66,7(14/21)	0,82
	Leicht	35,6(16/45)	33,3(7/21)	
	Mäßig	0(0/45)	0(0/21)	
	Stark	0(0/45)	0(0/21)	
Rekt.Hämorrhagie Intensität	Keine	84,4(38/45)	76(19/25)	0,29
	Leicht	15,6(7/45)	24(6/25)	
	Mäßig	0(0/45)	0(0/25)	
	Stark	0(0/45)	0(0/25)	
Fieber		2,2(1/45)	4,4(2/45)	0,57
Schüttelfrost		4,4(2/45)	4,4(2/45)	>0,99
*Multinominale Regression, NRS = Numerische Rating Skala				

7.2.10 MRT- spezifische Auswertungen

7.2.11 Schmerzlokalisierung bei der MRT-GB

31% (17/54) der Patienten gaben keine Schmerzen an. Am häufigsten 50% (27/54) empfanden die Patienten die Schmerzen im Bereich der Prostata, zu 17% (9/54) im Bereich um die Prostata herum und zu 2% (2/54) in anderen Regionen (Darm und Beckenbereich).

7.2.12 Empfinden der Endorektalspule und Antibiotikaeinnahme

74% (40/54) der Patienten tolerierten die Endorektalspule, 20% (11/54) der Patienten empfanden die Spule unangenehm und 4% (2/54) werteten die Spule als ablehnend, 2% (1/54) konnten sich nicht erinnern und somit keine Angaben machen. Bei 3 der 54 Patienten waren Hämorrhoiden bekannt. Zwei dieser Patienten beschrieben die Endorektalspule als ablehnend und unangenehm, während einer die Spule tolerierte.

Die mediane Einnahmedauer des Antibiotikums lag bei 5 Tagen (3-10 Tage). An den Namen des Antibiotikums konnten sich 19% (10/54) der Patienten bei der MRT-GB erinnern und in welcher Dosierung es eingenommen wurde, gaben 9% (5/54) der Patienten bei der MRT-GB an. Zusammenfassend zeigt die Tabelle Nr. 11 die Ergebnisse der MRT-spezifische Auswertungen.

Tabelle 11: MRT-spezifische Auswertungen

		%(n/N)
Schmerzort	Keine	31(17/54)
	Prostata	50(27/54)
	Um die Prostata herum	17(9/54)
	Anderer Regionen	2(1/54)
Endorektalspule	tolerieren	74(40/54)
	unangenehm	20(11/54)
	ablehnend	4(2/54)
	keine Angaben	2(1/54)
Antibioseerinnerung	Name	19(10/54)
	Dosierung	9(5/54)

7.2.13 Retrospektive Kategorie- Auswertung der Verfahrensbeurteilung

Die Tabelle Nr. 12 zeigt zusammengefasst die Ergebnisse der retrospektiven Auswertung der Kategorien.

Die Kategorie I stand für ein besseres Untersuchungsergebnis, die Kategorie II beschrieb die Untersuchungsumstände (Liegedauer, Geräusche, Geräteenge, Lagerung (Bauchlage)), die Kategorie III stand für weniger Nebenwirkungen (Schmerzen, Blutungen) und die Kategorie IV enthielt alle nicht klassifizierbaren Antworten. Es war eine Mehrfachauswahl der Antworten möglich. Die Kategorie I wurde zu 33% (22/66) genannt, die Kategorie II zu 35% (23/66), die Kategorie III zu 27% (18/66) und Kategorie IV zu 5% (3/66).

Tabelle 12: Retrospektive Auswertung der Kategorieauswahl

	Kategorie I	Kategorie II	Kategorie III	Kategorie IV
	Ergebnis	Umstände	Nebenwirkungen	nicht einzuordnen
	[%(n/N)]			
Gesamt*	33,3 (22/66)	34,8 (23/66)	27,3 (18/66)	4,6 (3/66)
Bevorzugt MRT-GB*	45 (20/45)	13 (6/45)	40 (18/45)	2 (1/45)
Bevorzugt TRUS-GB*	6 (1/16)	88 (14/16)	0 (0/16)	6 (1/16)
		Liegedauer 75 (12/16) Geräusche 12,5 (2/16) Bauchlage 12,5 (2/16) Enge 0 (0/16)		

* Mehrfachauswahl ist möglich

Bei der Auswertung der Kategorieinteilung zeigte sich, dass 15 von 54 der Patienten, die TRUS-GB als das für sie bevorzugte Verfahren gewählt hatten, zu 88% (14/16) eine Begründung der Kategorie II (Untersuchungsumstände) genannt hatten. In dieser Kategorie fanden 75% (12/16) der Patienten die lange Liegedauer als am meisten belastend. Die Geräusche wurden von 13% (2/16) der Patienten als belastend beschrieben und die Lagerung von 13% (2/16) der Patienten als anstrengend beurteilt. Die Enge des MRT-Gerätes wurde nicht als störend beschrieben. Patienten die sich für die MRT-GB als das bevorzugte Verfahren entschieden haben, wählten zu jeweils 45% (20/45) Kategorie I (besseres Untersuchungsergebnis) und zu 40% Kategorie III (weniger Nebenwirkungen).

8 Diskussion

8.1 Nachweisgenauigkeit der mpMRT

Die Ergebnisse unserer prospektiven Studie deuten darauf hin, dass für die Detektion des Prostatakarzinoms die Kombination aus morphologischen Bildern und ^1H -MRS, DWI- und DCE-MRT am aussichtsreichsten ist, da sie mehr Prostatakarzinomareale als eine Zweier- oder Dreierkombination aufzeigt. Auch wenn bei patientenweiser Betrachtung die DWI für eine positive Diagnose auszureichen schien, sollte für Patienten mit mindestens einer negativen TRUS-GB und persistierendem Verdacht auf ein Prostatakarzinom, bis zum Vorliegen von Studien mit größeren Fallzahlen, alle Methoden der mpMRT für die Detektion karzinomsuspekter Areale eingesetzt werden. Kann aus zeitlichen oder technischen Gründen nur eine Zweier- oder Dreierkombination zur Anwendung kommen, sollte die DWI integraler Bestandteil sein, da es beim Vergleich der 95% Konfidenzintervalle der Detektionsraten aller Prostatakarzinomareale bei Anwendung der DWI keine Überschneidungen im Vergleich zu T2w alleine oder einer Einerkombination gab. Die am geeignetste Zweierkombination scheinen zusätzlich zur T2w die Kombination aus DWI und DCE-MRI oder MRS und DWI zu sein, da sie beide 94% aller Prostatakarzinomareale identifizieren konnten und die zu biopsierenden Areale um 15% bis 13% reduziert werden könnten [20]. Die DCE-MRI kann zur Verbesserung der Tumorlokalisierung und zum Staging eingesetzt werden. Als alleinige Methode eignete sie sich nicht, da eine Abgrenzung zwischen Prostatitis, benigner Prostatahyperplasie und Prostatakarzinom in der Transitionalzone schwierig ist [50].

Die hier vorgestellten Ergebnisse differierten zu den Ergebnissen zur Anwendung der mpMRT bei Patienten mit histologisch gesichertem Prostatakarzinom und vor Prostatektomie. Für diese Patienten zeigte sich zwar ein signifikanter Vorteil in der Lokalisation der Prostatakarzinome bei Anwendung von zwei Methoden gegenüber der Anwendung nur einer Methode der mpMRT-Bildgebung, jedoch konnte bei Anwendung einer dritten Methode keine weitere signifikante Verbesserung nachgewiesen werden [41], [74]. Der zeitliche Zusatzaufwand für die Durchführung aller Methoden der mpMRT-Bildgebung könnte durch den Einsatz von den zunehmend verfügbarer werdenden 3 Tesla- Geräten reduziert werden. Das im Vergleich zu 1,5 Tesla verbesserte Signal-zu-Rausch-Verhältnis konnte neben einer Verkürzung der Untersuchungszeit auch für eine erhöhte räumliche, zeitliche und spektrale Auflösung benutzt werden [53]. Eine weitere Reduktion der Untersuchungszeit würde durch den Einsatz der parallelen Bildgebung oder durch eine Reduktion des Flipwinkels zwar zu einer Reduktion des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses führen, könnte aber aufgrund reduzierter Bewegungsartefakte die Bildqualität wiederum verschlechtern [75]. Bei der Diskussion der zeitlichen Dauer der diagnostischen MRT sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass die Prozedur der MRT-GB ebenfalls zeitintensiv war [17], [19]. Eine anzustrebende Dauer von ca. einer halben Stunde für die MRT-GB der Prostata wurde bisher nur von einer Arbeitsgruppe berichtet [54, 60]. Die Ursache der Diskrepanz zu den gemessenen 55 min der hier

vorgestellten Studie lässt sich nicht sicher klären. Anzuführen war jedoch, dass in der zitierten Studie nach unserem Verständnis die Interventionsdauer gemessen wurde, während in der hier vorgestellten Studie die gesamte Belegungszeit des MRT-Raums, inklusive dem Auf- und Abbau, sowie den Lagerungszeiten der Patienten, angegeben wurde. Eine Möglichkeit, die Interventionszeit zu verkürzen, war die 2008 vorgestellte Methode der automatischen, passiven Zielführung der endorektalen Nadelführung mittels Phasen-Kreuz-Korrelation, da das manuelle Ausrichten der Nadelführung auf die zu biopsierende Läsion zeitaufwendig war. [70]. Für die Planung der Stanzbiopsien war es wichtig zu beachten, dass die Form der Prostata und hiermit auch die Lage der karzinomsuspekten Areale durch das Nichtbenutzen der Endorektalspule und durch eine von der diagnostischen MRT abweichenden Beinlagerung verändert wurde [76]. Die exakte automatische Registrierung der Bilder der diagnostischen mpMRT-Verfahren auf die in der Lage veränderten Bilder der Stanzbiopsie könnte helfen, die Interventionszeit weiter zu verkürzen.

Eine weitere Methode zur Verkürzung der Interventionszeit ist die MRT/US- Fusionsbiopsie. Durch die vorherige Fusionierung der MRT- mit den US-Bildern ließe sich die Untersuchungszeit weiter absenken. Die MRT/US- Fusionsbiopsie kann als rigide (nicht deformierbar) computergestützte oder elastisch (deformierbar) computergestützte Fusion erfolgen. Die elastische Fusionsform ist dadurch definiert, dass eine automatische Korrektur der Prostataform erfolgt, die durch Druck der Ultraschallsonde verändert sein kann. Bei der rigiden Variante wäre die Prostataform starr festgelegt. Beide Formen sind computergestützt und werden automatisch korrigiert. Dem gegenübergestellt ist die untersuchergestützte visuelle Fusionierung der MRT mit den US-Bildern. In einer weiteren Studie wurde herausgefunden, dass durch die gezielte MRT/US-Fusionsbiopsie im Vergleich zur standardisierten TRUS-GB mehr hochgradige Prostatakarzinome detektiert und identifiziert wurden und durch die gezielte MRT/US-Fusionsbiopsie weniger aggressive Prostatakarzinome übersehen wurden als durch die TRUS-GB [77].

47,2% der in dieser Studie nachgewiesenen Prostatakarzinomareale waren in den zentralen Prostataanteilen lokalisiert. Berücksichtigt man die Tatsache, dass maximal 32% der Prostatakarzinome ihren Ursprung in den zentralen Anteilen haben [6], so legen die Ergebnisse dieser Studie nahe, dass der durch die TRUS-GB Nachweis der Prostatakarzinome, insbesondere in den zentralen Drüsenanteilen, limitiert war. Daher wäre für Patienten mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom in den zentralen Drüsenanteilen die auf der mpMRT-Verfahren der Prostata basierende gezielte MRT-GB eine Alternative zu der empfohlenen TRUS-GB- Wiederholungsbiopsie von mindestens 14 Einzelstanzen oder einer Sättigungsbiopsie bei Patienten mit wiederholt negativen TRUS-GB [12]. Eine Sättigungsbiopsie umfasst mindestens 20 -30 Einzelstanzen, die meist unter operativen Bedingungen in Narkose entnommen werden. Es fehlten dazu genauere Studien, die geeignete Entnahme-Schemata festlegten. Es wurde errechnet, dass je Milliliter Prostata eine Stanze entnommen werden musste, um einen vorhandenen Tumor mit nur 52%-iger Sicherheit nachzuweisen, während

für einen Nachweis mit 96%-iger, bzw. 100%-iger Sicherheit sogar zwei, bzw. drei Stenzen je Milliliter nötig wären [65].

Die in unserer Studie zugrunde liegenden Grenzwerte wurden zu Beginn der Studie im Jahr 2008 festgelegt. Um die Anzahl der Biopsien möglichst gering zu halten, wurden Werte gewählt, die entsprechend der Literatur, gleichzeitig hohe Sensitivitäten und Spezifitäten ermöglichen. Bei diesem Vorgehen war es möglich, dass einige wenige Prostatakarzinome dem Nachweis entgehen konnten. Vergleicht man die in dieser Studie gefundenen Werte der einzelnen Methoden der mpMRT-Verfahren für das Prostatakarzinom, so entsprachen sie in etwa denen in der Literatur veröffentlichten, wenn man berücksichtigte, dass jedes biopsierte Areal in mindestens einer Methode karzinomsuspekt war [41], [74], [78]. Bei einem Vergleich der ADC-Werte sollte jedoch beachtet werden, dass der ADC-Wert mit abnehmendem Signal-zu-Rausch-Verhältnis, ansteigenden b-Werten und ansteigenden ADC-Werten, unterschätzt wurde [79]. Um diesen Fehler so gering wie möglich zu halten, wurde darauf geachtet, dass die referenzierten Werte bei 1,5 Tesla mit b-Werten von 0 bis 800 unter Benutzung einer Endorektalspule und einer 4-Kanal Körperspule berechnet wurden. Der mediane ADC-Wert für Prostatakarzinome in unserer Arbeit zeigte Werte von $1,03 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ und $0,76 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, welche niedriger waren als vergleichbare, die in anderen Studien publiziert wurden [74], [78]. Ein direkter Vergleich der Werte für K^{trans} und k_{ep} war ebenfalls nur bedingt möglich, da in dieser Studie eine standardisierte und keine individuelle AIF [80], [81] benutzt wurde. Publierte Werte für K^{trans} und k_{ep} im Median im Prostatakarzinom lagen bei $0,29 \text{ min}^{-1} \pm 0,08$ (Standardabweichung) und $0,90 \text{ min}^{-1} \pm 0,17$ entsprechend $0,36 \text{ min}^{-1}$ [74], [78]. In unserer Studie lagen die Werte für K^{trans} bei $0,14 \text{ min}^{-1}$ und für k_{ep} bei $0,43 \text{ min}^{-1}$.

Insgesamt zeigten die ermittelten medianen Werte für die einzelnen mpMRT-Verfahren starke Überschneidungen sowohl für normales Gewebe, als auch für Prostatitis und das Prostatakarzinom. In der DWI könnten mögliche Gründe für die Überschneidungen der Werte darin begründet liegen, dass in entzündlichem Gewebe wie einer Prostatitis und einem Prostatakarzinom eine Anreicherung von Entzündungszellen und einem erhöhten interstitiellen Druck die Diffusionsrestriktion erhöht sein kann. Bei der MRS waren die Werte für Prostatitis und Prostatakarzinom ebenfalls mit erhöhten Werten von Cholin- und erniedrigten Citratkonzentrationen gekennzeichnet. Eine Unterscheidung zwischen den Befunden war schwer möglich [82]. Auch bei der DCE-MRT gab es ähnliche Signalintensitäts-Zeit-Verläufe bei Prostatakarzinom und chronischer Prostatitis. Beim Prostatakarzinom waren die Austauschkonstanten K^{trans} und k_{ep} und die Perfusion statistisch signifikant größer als bei normalem Gewebe [66], [23].

Für die ^1H -MRS Auswertung könnten zusätzlich die Polyamine zur besseren Unterscheidung zwischen Prostatakarzinom und benignem Prostatagewebe berücksichtigt und mittels der DCE-MRT, anstatt der Austauschparameter K^{trans} und k_{ep} , die Perfusion als eigenständiger Parameter berechnet werden [83], [84]. Des weiteren könnten die ADC- Werte mittels

einer biexponentiellen anstatt einer monoexponentiellen Funktion berechnet werden, da diese in der Praxis besser für die Beurteilung des Signalintensitätsabfalls geeignet waren [85].

Zur Evaluation von suspekten Läsionen wurde 2012 ein standardisiertes Klassifikationsschema eingeführt. Die Prostate Imaging- Reporting and Data System (PI-RADS)- Klassifikation ist ein strukturiertes Befundungsschema für die mpMRT der Prostata. Es dient zum Einen zur standardisierten und einfachen Kommunikation des Befundes an die zuweisenden und behandelnden Kollegen und zum Anderen zur Qualitätssicherung. In der Klassifikation wird für jede suspekte Läsion und für jede verwendete mpMRT-Methode ein Punktwert auf einer Likert-Skala von 1-5 vergeben, der die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms anzeigt: 1 = benigne, 2 = wahrscheinlich benigne, 3 = unklar, 4 = wahrscheinlich maligne, 5 = hochwahrscheinlich maligne. Die addierten Punktwerte bilden den Gesamtscore, der in den PI-RADS-Score konvertiert wird. Er drückt die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines klinisch relevanten Karzinoms aus und ist bei Werten von 1-2 gering, bei Werten von 3 unklar. Bei Werten von 4-5 liegt wahrscheinlich ein Karzinom vor. Der PI-RADS-Score ist unabhängig von der Anzahl der verwendeten Methoden (3-15 bei 3 Methoden, 4-20 bei 4 Methoden). Die Lokalisationsbeschreibung der suspekten Areale soll anhand eines topographischen Diagramms (16er-Teilung, besser 27er Teilung) erfolgen [86], [66]. Anhand der Klassifikation der Läsionen werden Empfehlungen zum weiteren Vorgehen mit erneuter Biopsie oder Verlaufsbeobachtungen nach 6 Monaten herausgegeben [66]. Mittlerweile liegt die (PI-RADS)- Klassifikation in der zweiten Version vor und muss noch abschließend validiert werden.

Eine gute diagnostische Modalität sollte eine hohe Sensitivität mit einem hohen negativen prädiktiven Wert verbinden. In der Literatur wurden Sensitivitäten als gut beschrieben, die zwischen 60 und 80% lagen. Der negative prädiktive Wert wurde als gut beschrieben wenn er zwischen 76 und 79% lag. Als hoch wurden die Werte bezeichnet, wenn sie je über 80% lagen [33], [36], [87]. In unserer Studie zeigte sich eine gute Sensitivität von 70% für die T2w-MRT alleine. Mit zunehmenden Kombinationen stieg die Sensitivität weiter an, so dass man bei Anwendung aller vier Methoden, alle Läsionen detektieren konnte. Die Werte für den negativen prädiktiven Wert waren über 80% bei abnehmender Spezifität. Man kann durch diese Studie sagen, dass ein Prostatakarzinom mit mehreren kombinierten mpMRT-Verfahren zuverlässig detektiert werden konnte, jedoch eine Differenzierung zwischen Prostatakarzinom und Prostatitis, oder anderen Befunden mit zystisch-hyperplastische Veränderungen, atrophisch-hyperplastische Veränderungen, entzündlich-atrophische Veränderungen, mit und ohne Konkrementen oder fibromuskuläres Stromagewebe, erschwert war [50]. Somit waren auch die abnehmenden Genauigkeiten der mpMRT- Methoden zu erklären.

8.2 Vergleich von Nebenwirkungen und Akzeptanz bei MRT-GB und TRUS-GB

Die Teilnahmequote an der Befragung lag in unserer Studie bei 100%. Bei schriftlich gestellten Fragebögen, bei denen der Patient den Bogen zu Hause ausfüllen sollte, gab es geringere Rückgabequoten von 69- 90% [88], [89], [90], [91]. Der Patient brauchte bei selbstständiger Bearbeitung der Fragebögen eine hohe Eigenmotivation, was nach einer schmerzhaften Stanzbiopsie oft ein Hinderungsgrund sein könnte. Bei dieser Art von inhaltlich intimen Fragen war eine anonyme Gesprächssituation, wo sich der Fragende und der Befragte nicht unmittelbar gegenüber sitzen, durchaus hilfreich, um ein unverfälschtes Ergebnis zu erhalten, da der Befragte eher reale Antworten gab, die nicht durch sein Schamgefühl manipuliert werden. Durch mündliche Zusatzerläuterungen bei unklarem Verständnis einer Frage konnte ein gutes inhaltliches Verständnis der Fragen beim Patient erreicht werden, was gegenüber einer schriftlichen Form der Befragung einen Vorteil darstellt. Ein weiterer wichtiger Aspekt einer persönlichen oder telefonischen Befragung war, dass dem Patienten ein Gefühl der Nachbetreuung vermittelt wurde, was einerseits einen indirekten Einfluss auf die Aussagen der Befragung und zum anderen sich auch auf den weiteren Therapieverlauf positiv auswirken konnte. Der Patient hatte am Ende des Interviews die Möglichkeit, Anregungen oder Kritik zu äußern, was von den Patienten ohne Aufforderung getan wurde und sehr erwünscht war, um weitere Verbesserungen der Prozedur und deren Ablauf, vornehmen zu können. Die Patienten äußerten sich zufrieden mit dem Ablauf der Untersuchung und der Biopsie und bedankten sich für die gute Betreuung durch den Radiologen.

Um die Schmerzen zu objektivieren, wurde die NRS eingesetzt. Sie ist die bekannteste Schmerzskala. Anhand von Zahlen (0-10) kann der Patient seine Schmerzintensität angeben. Die Skala kann mündlich und schriftlich verwendet werden und eignet sich daher sehr gut für dieses telefonische Interview. Sie wurde auch bei sehbehinderten Menschen und nach operativen Eingriffen zur Schmerzevaluation eingesetzt [71], [72]. Bei der MRT-GB traten geringere Schmerzintensitäten auf (MRT: Median 2, TRUS: Median 3). Ebenfalls war die Nachblutungsrate im Vergleich zur TRUS-GB geringer, so dass die Mehrheit der Patienten (65%) sich für die MRT-GB als präferierte Methode entschieden hatte. In einer anderen Studien lag das Ergebnis der medianen Schmerzintensität bei 3 [92] und damit auf gleichem Niveau wie in unserer Studie.

Für die Patienten war die MRT-GB das angenehmere Verfahren, trotz langer Liegezeiten und der lauten Geräusche. Auch wurde die Endorektalspule von zweidrittel der Patienten gut toleriert. Die MRT-GB wurde insgesamt als ein komplikationsarmes Verfahren, ebenso wie die TRUS-GB gesehen, was auch in der prophylaktischen oralen Antibiose begründet lag [31], [32], [93]. Dies konnte in unserer Studie anhand der geringen Komplikationsrate <6% (3/54) bei beiden Methoden bestätigt werden.

Ein Fragebogen eignet sich als gutes Mittel um festzustellen, welche Nebenwirkungen in welcher Häufigkeit auftreten und mit welchen Komplikationen zu rechnen ist. Er gab Hinweise, welche Patientengruppen (Risikopatienten) im Aufklärungsgespräch besondere Beachtung finden sollten. Das waren vor allem Patienten mit bekannten Hämorrhoiden und Diabetes mellitus. Diese beiden Patientengruppen brauchten zusätzliche Maßnahmen vor und während der Biopsie, da es zum einen bei Hämorrhoiden zu vermehrten Schmerzen und Blutungen, zum anderen bei Diabetes mellitus zu größerer Infektionsneigung kommen konnte [32], [94]. Darüber hinaus gab es beim MRT eine zusätzliche Risikogruppe, nämlich die Patienten mit Ängsten vor der Enge und Geräuschen. Sie benötigten eine einfühlsame Betreuung durch den Arzt und die medizinisch-technischen Radiologieassistenten. Die retrospektive Auswertung der Methodenbewertung und deren Begründung zeigte, dass die lange Liegedauer das am häufigsten genannte Problem war und nicht die Enge oder die lauten Geräusche. In unserer Studie war Klaustrophobie ein Ausschlusskriterium, so dass unsere Patienten mit der Enge des Gerätes kein Problem hatten.

8.3 Kritik und Limitationen

Eine Limitation dieser Studie war die Tatsache, dass derselbe Radiologe sowohl die mpMRT-Bilder hinsichtlich der Einstufung der karzinomverdächtigen Areale in benigne, inconclusive und karzinomsuspekt bewertet, als auch die MRT-GB durchgeführt hatte.

Falsch positive suspekte Areale konnten bei der Prostatitis gefunden werden. Ein möglicher Grund dafür könnte sein, dass der Befund einer Prostatitis in allen mpMRT-Verfahren Überschneidungen der Werte zeigte und bildmorphologisch in der ^1H -MRS auch durch erhöhte Cholin- und erniedrigte Citratkonzentrationen gekennzeichnet war [82]. Bei der DWI waren die ADC-Werte nicht eindeutig von denen des Prostatakarzinoms zu unterscheiden, da die Diffusionsrestriktion im Vergleich zu normalem Gewebe erhöht war aufgrund des erhöhten interstitiellen Druckes durch Anreicherung von Entzündungszellen im Gewebe. Bei der DCE gab es große Überschneidungen der Werte für normales Gewebe, Prostatitis und Prostatakarzinom bei pharmakokinetischen Parametern [95]. Für die diagnostische Genauigkeit bedeutet dies, dass sie gering war und wir in unserer Studie nur Werte zwischen 13 und 50 % erzielen konnten.

In dieser klinischen Studie gab es einen weiteren Aspekt, der betrachtet werden sollte. Die lange Dauer zwischen TRUS-GB und MRT-GB stellte für die Befragung der Patienten ein Problem dar. Teilweise konnten sich die Patienten an die eigentliche Prozedur bei der TRUS-GB nicht mehr erinnern und wenige oder keine Angaben zu Nebenwirkungen, Komplikationen und ihrem subjektiven Empfinden äußern, so dass die Ergebnisse zum Teil unvollständig waren und ein direkter Vergleich der beiden Methoden schwierig war. Für die Evaluation der Akzeptanz der MRT-GB war es unerheblich, wie lange der zeitliche Abstand zwischen den Biopsien war, da es hier um die Patientenbewertung der Methode und deren

vorhandenen Nebenwirkungen ging und diese auch erhoben werden konnten. Ein gewisser zeitlicher Abstand zwischen TRUS-GB und mpMRT-Bildgebung war wichtig einzuhalten, da eine postinterventionelle Blutung zu falsch positiven Resultaten bei der Detektion des Prostatakarzinoms führen kann. Es wurde in der Literatur ein zeitlicher Abstand von 6-8 Wochen zwischen TRUS-GB und mpMRT-Bildgebung empfohlen [8], [25], [26]. In unserer Studie lag die mediane Zeit zwischen TRUS-GB und mpMRT bei 13 Monaten (2-120).

In einer veröffentlichten Studie aus dem Jahr 2011 wurde der Einfluss der Wartezeit auf eine Prozedur und das Angstniveau in Bezug auf die Schmerzwahrnehmung bei Patienten, die sich einer TRUS-GB unterzogen haben, untersucht. Mit Hilfe des State-Trait Anxiety Inventory Scale-1 (STAI-1) Fragebogens und der Visuell analogen Skala (VAS) wurden die Patienten zu drei verschiedenen Zeitpunkten (Anmeldung, vor der Prozedur, vor der Ergebnisbesprechung) befragt und sollten ihr Angstniveau und die Schmerzintensität angeben. Die Patienten wurden in zwei Gruppen unterteilt. Jene, die innerhalb von 10 Tagen ihre Biopsie erhielten und jene, die ihre Biopsie nach 10 bis 55 Tagen erhielten. In der Gruppe der kürzeren Wartezeit bis zur Biopsie lag der VAS bei $1,49 \pm 0,95$ und in der Gruppe die über 10 Tage Wartezeit hatten bei $2,35 \pm 1,12$. Die Unterschiede waren statistisch signifikant ($p = 0,003$). Auch die Auswertung der Angstlevel (LSA = Level of state anxiety) waren statistisch signifikant höher in der Gruppe mit der längeren Wartezeit. In der Studie konnte gezeigt werden, dass eine längere Wartezeit auch zu einem größeren Schmerzempfinden bei einer TRUS-GB führte [96]. Dieser Aspekt könnte auch in unserer Studie Einfluss gehabt haben. Dies betrifft aber nicht die MRT-GB, da die Wartezeit zwischen mpMRT und der MRT-GB im Median bei 3 Tagen (1-42) lag. Eine retrospektive Auswertung der Wartezeit zwischen mpMRT und der MRT-GB in unserer Studie zeigte, dass 14/54 Patienten über 7 Tage warten mussten und eine mediane Schmerzintensität von 1 angaben, während die Wartezeit unter 7 Tagen bei 30/54 Patienten eine mediane Schmerzintensität von 2 zeigte.

Die hohe Akzeptanz der MRT-GB könnte auch ihre Ursache in der subjektiven Haltung der Patienten, ein definitives Ergebnis zu erhalten, haben. Dies könnte auch den großen Zuspruch der Patienten erklären, sich erneut einer MRT-GB zu unterziehen. Dennoch überzeugt die Methode durch die geringeren Raten an Hämaturie, rektaler Hämorrhagie sowie Fieber bei der MRT-GB im Vergleich zur TRUS-GB. Die häufigste Nebenwirkung war die Hämaturie mit 51 % bei der MRT-GB und 79% bei der TRUS-GB. In vergleichbarer Literatur wurden Hämaturieraten von 11-57% angegeben [88], [92], [97].

Kritisch kann angemerkt werden, dass bei weniger entnommenen Proben auch weniger Nebenwirkungen, wie Blutungen, entstehen. Dies ist richtig, unterstreicht aber den Vorteil der MRT-GB. Der Einsatz der Methoden unterscheidet sich ebenfalls in der klinischen Anwendung. Die TRUS-GB wurde bei Karzinomverdacht und/oder erhöhtem PSA-Wert durchgeführt, während die mpMRT-Bildgebung erst zur Detektion von verdächtigen Lä-

sionen eingesetzt wurde, um dann eine zielgerichtete MRT-GB der verdächtigen Herde zu ermöglichen. Da es in dieser Studie um die aufgetretenen Nebenwirkungen, deren Häufigkeit und Dauer ging, war ein Vergleich durchaus möglich. Ein positiver Bias (Verzerrung) gab es in Bezug auf die Bewertung der Verfahren durch die subjektive Haltung der Patienten, ein für sie besseres Ergebnis zu erhalten. Das Bias ist ein Begriff aus der Statistik und bedeutet Verzerrung, eine nicht erwartungstreue Schätzfunktion. Es wird eine Abweichung vom wahren Wert beschrieben und drückt den systematischen Fehler des Schätzens aus [98].

Die Größe der entnommenen Proben spielte bezüglich der Schmerzintensität, wie in einer Studie herausgefunden wurde, keine Rolle [99]. Dies wurde auch in einer anderen Studien unterstrichen, die in einer randomisierten prospektiven Erhebung 187 Patienten transperineal biopsiert und im Anschluss die Schmerzraten und Komplikationen evaluiert hatte. In dieser Studie wurden die Nadelkaliber 16 G und 18 G in Bezug auf Nebenwirkungen miteinander verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass die Nadelgröße keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen aufwies und auch in Bezug auf die frühen und späten Komplikationen keinen signifikanten Unterschied ergab. In dieser Arbeit publizierten die Autoren, dass die Nadelkaliber keinen Einfluss auf die Schmerzintensität und die Komplikationsrate hatten [100].

Ein weiterer Aspekt, der angesprochen werden sollte, war der Unterschied der Patientenlagerung zwischen TRUS-GB und MRT-GB. Für die MRT-GB wurden die Patienten in Bauchlage positioniert, während die TRUS-GB in 46 Fällen in Linksseitenlage, in 7 Fällen in Rückenlage (Steinschnittlage) und in einem Fall in Rechtsseitenlage stattfand. In zwei publizierten Studien zur TRUS-GB wurde untersucht, welchen Einfluss die Lagerung des Patienten auf die Schmerzwahrnehmung hatte. Beide Studien verglichen die Linksseitenlage mit der Steinschnittlage (Rückenlage). Beide Studien zeigten, dass die Werte der Schmerzskala (Visuell analog Skala, VAS) in der Linksseitenlage niedriger waren als die in der Steinschnittlage [101], [102]. Darüber hinaus zeigte sich, dass die Verwendung von 2%- lidocainhaltigem Gel die Schmerzwahrnehmung nicht zu beeinträchtigen scheint [102]. In unserer Studie wurden bei der TRUS-GB unterschiedliche Anästhesiemöglichkeiten verwendet. Die Mehrheit der Patienten (42/54) erhielt ebenso wie bei der MRT-GB, ein Lokalanästhetikum in Form von Lidocain oder Xylocain. Nur 3/54 Patienten erhielten eine kombinierte Anästhesie mittels eines periprostatiches Block's und Lokalanästhesie. In einer publizierten Studie wurde die Rolle verschiedener Anästhesieverfahren mittels der VAS bei TRUS-GB zu drei verschiedenen Zeitpunkten evaluiert [103]. Es gab vier Patientengruppen, die eine unterschiedliche Anästhesie erhalten hatten. Die erste Gruppe erhielt keine Anästhesie, die zweite Gruppe erhielt eine perineale Lidocaininjektion, die dritte Gruppe erhielt eine periprostatiches Lidocaininjektion und der vierten Gruppe wurde eine Kombination aus perianaler-intrarektaler Lidocain-Prilocain Creme verabreicht. Mittels der VAS wurde während der Probenentnahme, 15 Minuten nach erfolgter Biopsie und 2 Wochen nach erfolgter Biopsie die Schmerzintensität untersucht. Die Ergebnisse zeigten eine gleiche durchschnittliche Schmerzintensität von 2,48

bis 2,81 ($p = 0,38$) während der Probenentnahme, bei der postinterventionellen Messung nach 15 Minuten zeigte sich ein signifikanter Unterschied in den vier Gruppen mit der höchsten Intensität ohne Anästhesie von 2,97. Bei Gruppe 3 (periprostatiche Lidocaininjektion) lag die Schmerzintensität am niedrigsten mit 1,39 ($p = 0,002$). Die Ergebnisse nach 2 Wochen postinterventionem zeigten in allen Gruppe gleiche durchschnittliche Schmerzintensitäten ($p = 0,33$) [103]. Die Tatsache, dass Patienten, die sowohl mit Anästhesie als auch ohne Anästhesie stanzbiopsiert wurden, nach bereits 2 Wochen die gleichen Schmerzintensitäten zeigten, suggerierte, dass bereits Mechanismen der Schmerzverarbeitung eingesetzt haben müssen. Dies könnte hypothetisch als Ursache für die geringen Schmerzintensitäten in der TRUS-GB in unserer Studie zu sehen sein. Eine andere Erklärung könnte sein, dass man in einer prospektiven Studie zu interventionellen radiologischen Prozeduren herausgefunden hatte, dass die erfahreneren Patienten bezüglich der durchgeführten Prozedur weniger ängstlich waren und auch eine höhere Zufriedenheit der Prozedur gegenüber zeigten. In der Studie war die Ängstlichkeit im Vergleich zu unerfahreneren Patienten geringer, das Verständnis gegenüber der Prozedur größer, der erwartete und auch akute Schmerzempfindung geringer, sowie die Zufriedenheit mit der Medikation größer. Bestimmt wurde dies anhand der VAS [104]. Die Patienten unserer Studie hatten im Median zwei TRUS-GB (Spannweite 1-6), so dass man sie als erfahren der Methode gegenüber bezeichnen konnte. Dies implizierte in unserer Arbeit, dass die Erwartung der Patienten an eine "bessere Methode" (gemeint war die MRT-GB) auch mit einer geringeren Schmerzintensität verbunden war. In den Ausschlusskriterien war Klaustrophobie enthalten, somit spielte für die Patienten die Enge des Gerätes auch keine Rolle bei der Kategorienauswahl und es betonte den Umstand, dass, wenn keine Angst vorlag, die Patienten auch eine geringere Schmerzempfindung erlebten. Dies könnte ein Grund für die niedrigere mediane Schmerzintensität bei der MRT-GB im Vergleich zur TRUS-GB gewesen sein.

8.4 Fazit

Zusammenfassend ließ sich festhalten, dass bei Patienten mit mindestens einer negativen TRUS-GB und persistierendem Verdacht auf ein Prostatakarzinom die Anwendung aller mpMRT-Methoden mehr Prostatakarzinomareale als eine Zweier- oder Dreierkombination detektierte. Während der Gebrauch von einer oder zwei mpMRT-Verfahren, die Anzahl zu biopsierender Areale um mindestens 13% reduzierte, blieb eine variable Anzahl an Prostatakarzinomen, abhängig der verwendeten Kombination der Verfahren, unentdeckt. Die anschließende gezielte MRT-GB dieser Areale ermöglichte den Nachweis des Prostatakarzinoms mit weniger Stanzbiopsien als mit der empfohlenen Anzahl einer systematischen TRUS-GB. Die DWI eignet sich als kombiniertes Verfahren zur T2w, um die Sensitivität der mpMRT-Bildgebung zu steigern und sollte ein essenzieller Bestandteil jeder Kombination sein.

Die Befragung der Patienten hatte gezeigt, dass die MRT-GB der Prostata im Vergleich

zur TRUS-GB, aufgrund der niedrigeren Schmerzintensität, die bevorzugte Methode der Patienten darstellte. Zusätzlich zu den geringen Nebenwirkungs- und Komplikationsraten war die MRT-GB ein ideales Verfahren, karzinomsuspekte Areale in der Prostata zielgerichtet zu biopsieren. Dadurch konnte die Diagnostik bei Prostatakarzinomverdacht entscheidend verkürzt werden. Diese Methode könnte in Zukunft dazu beitragen, den Patienten schneller einer definitiven Therapie zuzuführen und damit maßgeblich die Prognose verbessern. Die Akzeptanz der MRT-GB wurde durch die Tatsache unterstrichen, dass 82% der befragten Patienten sich erneut, bei entsprechender Indikation, einer MRT-Untersuchung und MRT-GB unterziehen würden.

9 Literaturverzeichnis

Literatur

- [1] Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. In *Kapitel 3.18 Prostata S. 88-91*. Robert Koch Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.(Hrsg). Berlin, 2010.
- [2] Siegel R.L. Miller K.D. Jemal A. Cancer statistics,2015. *CA Cancer J Clin*, 65:5–29, 2015.
- [3] Schiebler T.H. Schmidt W. *Anatomie*. Springer Medizin Verlag, Berlin, 8. edition, 2003.
- [4] Coakley F.V. Hricak H. Radiologic anatomy of the prostate gland: a clinical approach. *Radiol Clin North Am*, 38:15–30, 2000.
- [5] McNeal J.E. Normal and pathologic anatomy of prostate. *Urology*, 17:11–16, 1981.
- [6] McNeal J.E. Redwine E.A. Freiha F.S. Stamey T.A. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma: correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Path*, 12(12):897–906, 1988.
- [7] Böcker W. Denk H. Heitz P.U. *Pathologie*. Urban und Fischer, München, 3. edition, 2004.
- [8] Wirth M. Weißbach L. Ackermann R. et al. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe,AWMF), Langversion 3.1- Oktober 2014 AWMF Registernummer: 034/022OL, <http://leitlinienprogrammonkologie.de/Leitlinien.7.0.html>.
- [9] Ito K. Kobota Y. Yamamoto T. et al. Long term follow- up of mass screening of prostate carcinoma in men with initial prostate specific antigen level of 0.4 ng/ml or less. *Cancer*, 91:744–751, 2001.
- [10] Keetch D.W. Catalona W.J. Smith D.S. Serial Prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J Urol*, 151(6):1571–1574, 1994.
- [11] Roehl K.A. Antenor J.A. Catalona W.J. Serial biopsy results in prostate cancer screening study. *J Urol*, 167(6):2435–2439, 2002.
- [12] Presti J.C. Repeat prostate biopsy: when, where, and how. *Urol Oncol*, 27(3):312–314, 2009.

- [13] Eichler K. Hempel S. Wilby J. et al. Diagnostic Value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *The journal of Urology*, 175:1605–1612, 2006.
- [14] Quinlan M.R. Casey R.G. Flynn R. et al. A review of repeat prostate biopsies and the influence of technique on cancer detection: our experience. *Ir J med Sci*, 178:287–290, 2009.
- [15] Roehrborn C.G. Pickens G.J. Sanders J.S. Diagnostic yield of repeated transrectal ultrasound- guided biopsies stratified by specific histopathologic diagnoses and prostate specific antigen levels. 47(3):437–452, 1996.
- [16] Delongchamps N.B. Peyromaure M. Schull A. et al. Prebiopsy magnetic resonance imaging and prostate cancer detection: Comparison of random and targeted biopsies. 189:493–499, 2013.
- [17] Beyersdorff D. Winkel A. Hamm B. et al. MR imaging- guided prostate biopsy with a closed MR unit at 1.5 T: initial results. *Radiology*, 234(2):576–581, 2005.
- [18] Engelhard K. Hollenbach H.P. Kiefer B. et al. Prostate biopsy in the supine position in a standard 1.5-T scanner under real time MR- imaging control using a MR- compatible endorectal biopsy device. *European Radiology*, 16(6):1237–1243, 2006.
- [19] Anastasiadis A.G. Lichy M.P. Nagele U. et al. MRI-Guided Biopsy of the Prostate Increases Diagnostic Performance in Men with Elevated or Increasing PSA Levels after Previous Negative TRUS Biopsies. *European Urology*, 50(4):738–749, 2006.
- [20] Franiel T. Stephan C. Erbersdobler A. et al. Areas Suspicious for Prostate Cancer: MR-guided Biopsy in Patients with at Least One Transrectal US- guided Biopsy with a Negative Finding- Multiparametric MR Imaging for Detection and Biopsy Planning. *Radiology*, 259(1):162–172, 2011.
- [21] Weishaupt D. Köchli V.D. Marincek B. *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanztomographie*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 5. edition, 2006.
- [22] Heidenreich A. Bolla M. Joniau S. et al. European guidelines on prostate cancer. European Association of Urology (EAU), 2011.
- [23] Franiel T. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging of the Prostate- Technique and Clinical Applications. *Fortschr Röntgenstr*, 183:607–617, 2011.
- [24] Heijmink S.W. Fütterer J.J. Hambrock T. et al. Prostate cancer: body-array versus endorectal coil MR imaging at 3T- comparison of imaging quality, localization, and staging performance. *Radiology*, 244:184–195, 2007.

- [25] Ikonen S. Kivisaari L. Vehmas T. et al. Optimal timing of post-biopsy MR imaging of the prostate. *Acta Radiol*, 42(1):70–73, 2001.
- [26] White S. Hricak R. Forstner et al. Prostate Cancer: effect of postbiopsy hemorrhage on interpretation of MR Images. *Radiology*, 195(2):385–390, 1995.
- [27] Choi Y.J. Kim J.K. Kim N. et al. Functional MR imaging of prostate cancer. *Radiographics*, 27(1):63–75, 2007.
- [28] Beyersdorff D. Taymoorian K. Knösel T. et al. MRI of prostate cancer at 1.5 and 3.0 T: comparison of image quality in tumor detection and staging . *AJR Am J Roentgenol*, 185(5):1214–1220, 2005.
- [29] Kurhanewicz J. Vigneron D. Carroll P. Coakley F. Multiparametric magnetic resonance imaging in prostate cancer: present and future. *Curr Opin Urol*, 18(1):71–77, 2008.
- [30] Eggert T. Hammerer P. Graefen M. et al. Komplikationen der TRUS- gesteuerten systemischen Sexantenbiopsie der Prostata. *Urologe*, 39:217–220, 1999.
- [31] Aron M. Rajeev T.P. Gupta N.P. Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. *BJU International*, 85(6):682–685, 2000.
- [32] Sieber P.R. Rommel F.M. Agusta V.E. et al. Antibiotic prophylaxis in ultrasound guided transrectal prostate biopsy. *The Journal of Urology*, 157:2199–2200, 1997.
- [33] Beyersdorff D. Taupitz M. Winkelmann B. et al. Patients with a history of elevated prostate-specific antigen levels and negative transrectal US-guided quadrant or sextant biopsy results: value of MR imaging. *Radiology*, 224:701–706, 2002.
- [34] Mazaheri Y. Shukla-Dave A. Hricak H. et al. Prostate cancer: identification with combined diffusion-weighted MR imaging and 3D 1H MR spectroscopic imaging– correlation with pathologic findings. *Radiology*, 246:480–488, 2008.
- [35] Puech P. Potiron E. Lemaitre L et al. Dynamic contrast-enhanced-magnetic resonance imaging evaluation of intraprostatic prostate cancer: correlation with radical prostatectomy specimens. *Urology*, 74:1094–1099, 2009.
- [36] Vargas H.A. Akin O. Franiel T. et al. Diffusion-weighted endorectal MR imaging at 3 T for prostate cancer: tumor detection and assessment of aggressiveness. *Radiology*, 259:775–784, 2011.
- [37] Tofts P.S. Brix G. Buckley D. L. et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols. *J Magn Reson Imaging*, 10:223–232, 1999.

- [38] Brix G. Kissling F. Lucht R. et al. Microcirculation and microvasculatur in breast tumors: pharmacokinetic analysis of dynamic MR image series. *Mag Reson Med*, 52:420–429, 2004.
- [39] Franiel T. Hamm B. Hricak H. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging and pharmacokinetic models in prostate cancer. *Eur Radiol*, 21:616–626, 2011.
- [40] Buckley D.L. Roberts C. Parker G.J. et al. Prostate Cancer: evaluation of vascular characteristics with dynamic constrast-enhanced T1-weighted MR-imaging- initial experience. *Radiology*, 233(3):709–715, 2004.
- [41] Van Dorsten F.A. Van der Graaf M. Engelbrecht M.R. et al. Combined quantitative dynamic contrast-enhanced MR imaging and (1) H MR spectroscopic imaging of human prostate cancer. *J Magn Reson Imaging*, 20:279–287, 2004.
- [42] Zakian K.L. Sircar K. Hricak H. et al. Correlation of proton MR spectroscopic imaging with gleason score based on step-section pathologic analysis after radical prostectomy. *Radiology*, 234(3):804–814, 2005.
- [43] Taneja S.S. Prostate biopy: targeting cancer for detection and therapy. *Rev Urol*, 8(4):173–182, 2006.
- [44] Kurhanewicz J. Swanson M.G. Nelson S.J. Vigneron D.B. Combined magnetic resonance imaging and spectroscopic imaging approach to molecular imaging of prostate cancer. *J Magn Reson Imaging*, 16(4):451–463, 2002.
- [45] Zakian K.L. Eberhardt S. Hricak H. et al. Transition zone prostate cancer: metabolic characteristics at 1H MR spectroscopic imaging–initial results. *Radiology*, 229(1):241–247, 2003.
- [46] Yu K.K. Scheidler J. Hricak H. et al. Prostate cancer: prediction of extracapsular extension with endorectal MR imaging and three-dimensional proton MR spectroscopic imaging. *Radiology*, 213(2):481–488, 1999.
- [47] Costouros N.G. Coakley F.V. Westphalen A.C. et al. Diagnosis of prostate cancer in patients with an elevated prostatic-specific antigen level: role of endorectal MRI and MR spectroscopic imaging. *AJR Am J Roentgenol*, 188(3):812–816, 2007.
- [48] Wetter A. Engl T.A. Nadjmabadi D. et al. Combined MRI and MR spectroscopy of the prostate before radical prostectomy. *AJR Am J Roentgenol*, 187(3):724–730, 2006.
- [49] Pickett B. Kurhanewicz J. Coakley F. et al. Use of MRI and spectroscopy in evaluation of external beam radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 60:1047–1055, 2004.

- [50] Barentsz J.O. Richenberg J. Clements R. et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol*, 22:746–757, 2012.
- [51] Kurhanewicz J. Vigneron D. B. Hricak H. et al. Three-dimensional H-1 MR spectroscopic imaging of the in situ human prostate with high ($0.24 - 0.7\text{cm}^3$) spatial resolution. *Radiology*, 198:795–805, 1996.
- [52] Futterer J.J. Scheenen T.W. Heijmink S.W. et al. Standardized threshold approach using three-dimensional proton magnetic resonance spectroscopic imaging in prostate cancer localization of the entire prostate. *Invest Radiol*, 42:116–122, 2007.
- [53] Scheenen T. Weiland E. Fütterer J. et al. *Proceedings of the Thirteenth Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. International Society of Magnetic Resonance in Medicine, Berkeley Calif, 2005.
- [54] Hambrock T. Futterer J.J. Huisman H. J. et al. Thirty-two-channel coil 3T magnetic resonance- guided biopsies of prostate tumor suspicious regions identified on multimodality 3T magnetic resonance imaging: technique and feasibility. *Radiol*, 43:686–694, 2008.
- [55] Sciarra A. Panebianco V. Ciccariello M. et al. Value of Magnetic Resonance Spectroscopy Imaging and Dynamic Contrast-Enhanced Imaging for Detection Prostate Cancer Foci in Men With Prior Negative Biopsy. *Clin Cancer Res*, 16(6):1875–1883, 2010.
- [56] Djavan B. Ravery V. Zlotta A. et al. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1,2,3, and 4: when should we stop? *J Urol*, 166:1679–1683, 2001.
- [57] Tanimoto A. Nakashima J. Kohno H. et al. Prostate cancer screening: the clinical value of diffusion-weighted imaging and dynamic MR imaging in combination with T2-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging*, 25:146–152, 2007.
- [58] Prando A. Kurhanewicz J. Borges A.P. et al. Prostatic biopsy directed with endorectal MR spectroscopic imaging findings in patients with elevated prostate specific antigen levels and prior negative biopsy findings: early experience. *Radiology*, 236:903–910, 2005.
- [59] Kim J.K. Jang Y-J. Cho G. Multidisciplinary Functional MR imaging for Prostate Cancer. *Korean J Radiol*, 10:535–551, 2009.
- [60] Hambrock T. Somford D.M. Hoeks C. et al. Magnetic Resonance Imaging Guided Prostate Biopsy in Men With Repeat Negative Biopsies and Increased Prostate Specific Antigen. *The Journal of Urology*, 183(2):520–528, 2010.

- [61] Bolbach U. Püttmann P. Brinkmann R. et al. MRT- gesteuerte Prostatastanzbiopsie: Eine innovative diagnostische Option. *Blickpunkt der Mann- Wissenschaftliches Journal für Männergesundheit*, 8(1):10–13, 2010.
- [62] Pondman K.M. Fütterer J. ten Haken B. et al. MR-Guided Biopsy of the Prostate: An Overview of Techniques and a Systematic Review. *European Urology*, 54(3):517–527, 2008.
- [63] Kreutzer N. Wolter S. Haupt G. Engelmann U. Schmerzwahrnehmung und Komplikationen bei der transrektalen Prostatabiopsie. *Aktuel Urol*, 33:277–282, 2002.
- [64] Egbers N. Schwenke C. Maxeiner A. et al. MRI-guided core needle biopsy of the prostate: acceptance and side effects. *Diag Interv Radiol*, 21:215–221, 2015.
- [65] Machtens S. Roosen A. Stief C.G. Truß M.C. Biopsie der Prostata Update zu Indikation, Durchführung und zukünftige Entwicklung. *der Urologe*, 53:1046–1051, 2014.
- [66] Franiel T. Eckardt N. Waginger M. Horstmann M. Prostatakarzinom. *Der Radiologe*, 54:491–508, 2014.
- [67] Gleason D.F. Mellinger G.T. and the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group. Prediction of Prognosis for Prostatic Adenocarcinoma by combined histological Grading and clinical Staging. *J Urol*, 111:58–64, 1974.
- [68] Tamada T. Sone T. Jo Y. et al. Apparent diffusion coefficient values in peripheral and transition zones of the prostate: comparison between normal and malignant prostatic tissues and correlation with histologic grade. *J Magn Reson Imaging*, 28:720–726, 2008.
- [69] Stamey T. A. Freiha F.S. McNeal J.E. et al. Localized prostate cancer. Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer identification with combined diffusion-weighted MR imaging and 3D 1H MR spectroscopic imaging-correlation with pathologic findings. *Cancer*, 71:933–938, 1993.
- [70] De Oliveira A. Rauschenberg J. Beyersdorff D. et al. Automatic passive tracking of an endorectal prostate biopsy device using phase-only cross-correlation. *Magn Reson Med*, 59:1043–1050, 2008.
- [71] Breivik E.K. Bjornsson G.A. Skovlund E. A comparison of Pain Rating Scales by Sampling From Clinical Trial Data. *The Clinical Journal of Pain*, 16(1):22–28, 2000.
- [72] Neugebauer E. Laubenthal H. Becker M. et al. S3- Leitlinie Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen. AWMF- Register- Nr. 041/001, Stand 21.05.2007 inkl. Änderung vom 20.04.2009.

- [73] Schwenke C. Busse R. Analysis of differences in properties from clustered data with multiple measurements in diagnostic studies. *Methods of Inf Med*, 45(5):548–552, 2007.
- [74] Riches S.F. Payne G.S. Morgan V.A. et al. MRI in the detection of prostate cancer: combined apparent diffusion coefficient, metabolite ratio, and vascular parameters. *AJR Am J Roentgenol*, 196(6):1583–1591, 2009.
- [75] Tamada T. Sone T. Toshimitsu S. et al. Age-related and zonal anatomical changes of apparent diffusion coefficient values in normal human prostatic tissues. *J Magn Reson Imaging*, 27(3):552–556, 2008.
- [76] Hirose M. Bharatha A. Hata N. et al. Quantitative MR imaging assessment of prostate gland deformation before and during MR imaging-guided brachytherapy. *Acad Radiol*, 9:906–912, 2002.
- [77] Siddiqui M.M. Rais-Bahrami S. Truong H. et al. Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound-Fusion Biopsy Significantly Upgrades Prostate Cancer Versus Systematic 12-core Transrectal Ultrasound Biopsy. *European Urology*, 64:713–719, 2013.
- [78] Langer D.L. van der Kwast T.H. Evans A.J. et al. Prostate tissue composition and MR measurements: investigating the relationships between ADC, T2, K^{trans} , V_e , and corresponding histologic features. *Radiology*, 255(2):485–494, 2010.
- [79] Walker-Samuel S. Orton M. McPhail L.D. Robinson S.P. Robust estimation of the apparent diffusion coefficient (ADC) in heterogeneous solid tumors. *Magn Reson Med*, 62(2):420–429, 2009.
- [80] Rijpkema M. Kaanders J.H. Joosten F.B. et al. Method for quantitative mapping of dynamic MRI contrast agent uptake in human tumors. *J Magn Reson Imaging*, 14(4):457–463, 2001.
- [81] Port R.E. Knopp M.V. Brix G. Busse R. Dynamic contrast-enhanced MRI using Gd-DTPA: interindividual variability of the arterial input function and consequences for the assessment of kinetic in tumors. *Magn Reson Med*, 45(6):1030–1038, 2001.
- [82] Skukla-Dave A. Hricak H. Eberhardt S.C. et al. Chronic prostatitis: MR imaging and ^1H MR spectroscopic imaging findings- initial observations. *Radiology*, 231:717–724, 2004.
- [83] 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*, 252(1):101–108, 2009.

- [84] Skukla-Dave A. Hricak H. Moskowitz C et al. Detection of prostate cancer with MR spectroscopic imaging: an expanded paradigm incorporating polyamines. *Radiology*, 245(2):400–506, 2007.
- [85] Mulkern R.V. Barnes A.S. Haker S.J. et al. Biexponential characterization of prostate tissue water diffusion decay curves over an extended b-factor range. *Magn Reson Imaging*, 24(5):563–568, 2006.
- [86] Röhke M. Blondin D. Schlemmer H.P. Franiel T. PI-RADS-Klassifikation: Strukturier-tes Befundungsschema für die MRT der Prostata. *Fortschr Röntgenstr*, 185:253–261, 2013.
- [87] Mueller-Lisse U. Mueller-Lisse U. Scheidler j. et al. Reproducibility of image interpre-tation in MRI of the prostate: application of the sextant framework by two different radiologists. *Eur Radiol*, 15:1826–1833, 2005.
- [88] Crundwell M.C. Cooke P.W. Wallace D.M.A. Patients´tolerance of transrectal ultrasound- guided prostatic biopsy: an audit of 104 cases. *BJU International*, 83:792–795, 1999.
- [89] Tarrant C. Baker R. Colman A.M. et al. The Prostate Care Questionnaire for Pati-ents (PCQ.P): Reliability, Validity and Acceptability. *BMC Health Service Research*, 9(199):1– 8, 2009.
- [90] Mäkinen T. Auvinen A. Hakama M. et al. Accetability and Complications of Pro-state Biopsy in Population- Based PSA Screening versus Routine Clinical Practice: A Prospective Conctolled Study. *Urology*, 60(5):846– 850, 2002.
- [91] Ghani K. R. Dundas D. Patel U. Bleeding after transrectal ultrasonography- guided prostate biopsy: a study of 7- day morbidity after a six-, eight- and 12- core biopsy protocol. *BJU International*, 94:1014– 1020, 2004.
- [92] Peyromaure M. Ravery V. Messas A. et al. Pain and morbidity of an extensive prostate 10-biopsy protocol: A prospective study in 289 patients. *J Urol*, 167(1):218–221, 2002.
- [93] Chopra S. Rowe E.W. Laniado M. Patel A. A prospective study analysing the effect of pain on probe insertion, and the biopsy strategy, on the patients´perception of pain during TRUS-guided biopy of the prostate. *N Z Med J*, 121(1287):39– 43, 2008.
- [94] Aus G. Ahlgren G. Bergdahl S. et al. Infection after transrectal core biopsies of the prostate- risk factors and antibiotic prophylaxis. *Br J Urol*, 77(6):851–855, 1996.
- [95] Franiel T. Lüdemann L. Rudolph B. et al. Evaluation of normal prostate tissue, chro-nic prostatitis, and prostate cancer by quantitative perfusion analysis using a dynamic

- contrast-enhanced inversion-prepared dual-contrast gradient echo sequence. *Invest Radiol*, 43:418–487, 2008.
- [96] Saracoglu T. Ünsal A. Taskin F. et al. The impact of pre-procedural waiting period and anxiety level on pain perception in patients undergoing transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. *Diag Interv Radiol*, DOI 10.4261/1305-3825.DIR.4643-11.1:1–5, 2011.
- [97] Palisaar J. Eggert T. Graefen M. et al. Transrectal ultrasound-guided punch biopsies of the prostate. Indication, technique, results, and complications. *Urologe A*, 42(9):1188–1195, 2003.
- [98] Kauermann G. and Küchenhoff H. *Stichproben: Methoden Und Praktische Umsetzung mit R*. Springer Medizin Verlag, Berlin Heidelberg, 1. edition, 2011.
- [99] Koprulu S. Cevik I. Unlu N. Size of the transrectal ultrasound probe makes no difference in pain perception during TRUS-GB under adequate local anaesthesia. *Int Urol Nephrol*, 44:29–33, 2012.
- [100] Giovanni S. Sighinolfi M.C. Francesco F. et al. Does needle calibre affect pain and complication rates in patients undergoing transperineal prostate biopsy? A prospective, randomized trial. *Asian J Androl*, 11(6):678–682, 2009.
- [101] Kilciler M. Demir E. Bedir S. et al. Pain scores and early complications of transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy: effect of patient position. *Uol Int.*, 79(4):361–363, 2007.
- [102] Lodeta B. Lodeta M. Prostate Biopsy in the Left Lateral Decubitus Position is Less Painful than Prostate Biopsy in the Lithotomy Position: A Randomized Controlled Trial. *Korean J Urol*, 53:87–91, 2012.
- [103] Gurbuz C. Canat L. Bayram G. et al. Visual pain score during transrectal ultrasound-guided prostate biopsy using no anaesthesia or three different types of local anaesthetic application. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, 44:212–216, 2010.
- [104] Mueller P.R. Biswal S. Halpern E. et al. Interventional Radiologic Procedures: Patient Anxiety, Perception of Pain, Understanding of Procedures, and Satisfaction with Medication- A Prospective Study. *Radiology*, 215:684–688, 2000.

10 Abbildungsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

1	T2w-TSE-MRT-Bild der Prostata	28
2	DWI-MRT	29
3	Parameterkarte von k_{ep}	30
4	Prostatasegmente	34
5	Biopsievorrichtung	36
6	MRT-GB der Prostata	37
7	Boxplot aller Parameter mit histologischen Befunden im Vergleich	47
8	Nebenwirkung Schmerzen	49
9	Nebenwirkung Blutungen	50

11 Tabellenverzeichnis

Tabellenverzeichnis

1	Untersuchungsparameter der mpMRT	31
2	Prospektives Klassifikationsschema nach Werten für $\frac{Cholin+Kreatin}{Citrat}$ - Quotient, ADC, K^{trans} , k_{ep}	32
3	Untersuchungsparameter der MRT-GB	35
4	Detektionsraten der diagnostischen Parameter für das Prostatakarzinom für mpMRT	42
5	Univariate logistische Regressionsanalyse für ADC- und k_{ep} - Werte	44
6	Läsionenbasierte diagnostische Parameter für das PCA für mpMRT der PZ .	44
7	Läsionenbasierte diagnostische Parameter für das PCA für mpMRT der TZ .	45
8	Patientenbasierte diagnostische Parameter für das PCA für T2w- und mpMRT	45
9	Läsionsbasierende Werte für drei mpMRT-Verfahren	46
10	Häufigkeiten der Nebenwirkungen beider Verfahren	52
11	MRT-spezifische Auswertungen	53
12	Retrospektive Auswertung der Kategorieauswahl	54

12 Eidesstattliche Versicherung

Ich, Nina Egbers, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

*Multiparametrische MRT und MRT- gestützte Biopsie
bei Patienten mit Prostatakarzinomverdacht:
Nachweisgenauigkeit und Akzeptanz der MRT-gestützten Biopsie*

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe Uniform Requirements for Manuscripts (URM) des ICMJE -www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Einleitung, Methodik, Ergebnisse und Diskussion (insbesondere Abbildungen und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer un-wahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Berlin, den

Unterschrift von Nina Egbers

12.1 Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Nina Egbers geb. Hell hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Tobias Franiel, Carsten Stephan, Andreas Erbersdobler, Ekkehart Dietz, Andreas Maxeiner, Nina Hell, Alexander Huppertz, Kurt Miller, Ralph Strecker, Bernd Hamm, *Areas Suspicious for Prostate Cancer: MR-guided Biopsy in Patients with at Least One Transrectal US- guided Biopsy with a Negative Finding- Multiparametric MR Imaging for Detection and Biopsy Planning, Radiology, 2011, 259(1):162-172*

Beitrag im Einzelnen:

- Auswertung der Bilddaten,
- Durchführung von Messungen,
- Vorbereitung und Aufbereitung der Daten für die statistische Auswertung,
- Beschaffung medizinischer Daten und Befundermittlung
- Literaturrecherche,
- Organisations- und Koordinationsaufgaben,
- Manuskriptkorrektur- und Bearbeitung

Publikation 2:

Nina Egbers, Carsten Schwenke, Andreas Maxeiner, Ulf Teichgräber, Tobias Franiel. *MRI-guided core needle biopsy of the prostate: acceptance and side effects, Diagnostic and Interventional Radiology, 2015, 21(2):215-221 DOI 10.5152/dir.2014.14372*

Beitrag im Einzelnen:

- Konzeption und Durchführung der Patientenbefragung,
- Auswertung der Fragebögen,
- Vorbereitung und Aufbereitung der Daten für die statistische Auswertung,
- Durchführung von statistischen Berechnungen,

- Ermittlung von medizinischen Daten- und Befunden,
- Literaturrecherche,
- Organisations- und Koordinationsaufgaben,
- Verfassen des Manuskriptes,
- Manuskriptkorrektur- und Bearbeitung

Datum, Unterschrift und Stempel des Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

13 Lebenslauf

Lebenslauf von Nina Egbers

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

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

14 Publikationsliste

1. Publikation:

Tobias Franiel, Carsten Stephan, Andreas Erbersdobler, Ekkehart Dietz, Andreas Maxeiner, Nina Hell, Alexander Huppertz, Kurt Miller, Ralph Strecker, Bernd Hamm, *Areas Suspicious for Prostate Cancer: MR-guided Biopsy in Patients with at Least One Transrectal US-guided Biopsy with a Negative Finding- Multiparametric MR Imaging for Detection and Biopsy Planning*, *Radiology*,2011,259(1):162-172

Impact factor: 6,339

2. Publikation:

Nina Egbers, Carsten Schwenke, Andreas Maxeiner, Ulf Teichgräber, Tobias Franiel. *MRI-guided core needle biopsy of the prostate: acceptance and side effects*, *Diagnostic and Interventional Radiology*,2015,21:215-221 DOI 10.5152/dir.2014.14372

Impact factor: 1,427

15 Danksagung

Bei meinem Betreuer Herrn **PD Dr. med. Tobias Franiel** möchte ich mich für die jahrelange Unterstützung und die dauerhafte Motivation, die er mir stetig und sehr ausdauernd entgegengebracht hat, außerordentlich bedanken. Auch bei der Publikation hat er mich maßgeblich in aller Form mit Rat und Tat unterstützt, wofür ich ihm sehr dankbar bin.

Im besonderen Maße möchte ich mich bei Herrn **Dr. med. Andreas Maxeiner** für unsere schöne Zeit der Zusammenarbeit während der Planung, Durchführung und Auswertung unserer gemeinsamen Studie ganz herzlich bedanken. Er hat es mit seiner humorvollen Art geschafft, auch schwierige Zeiten zu unterstützen und die Motivation nie verloren, so dass auch ich daraus neue Kraft für die Fortsetzung dieser Arbeit schöpfen konnte.

Herr **Dr. Carsten Schwenke** hat durch seine Kompetenz und die nötigen Programme seinen wesentlichen Beitrag an der statistischen Auswertung der Daten geleistet und ich möchte mich für die gute und komplikationslose kurze Zusammenarbeit bei ihm herzlich bedanken.

Bei Herrn **Dr. med. Tahir Durmus** möchte ich mich für die Hilfe bei der Beschaffung von Bildmaterial und sein offenes Ohr bei Problemen ganz herzlich bedanken.

Bei Frau **Dr. med. Maria Gernbauer** möchte ich für ihre Arbeit als Lektorin ganz herzlich bedanken. Sie hat durch ihr gutes, sowohl inhaltliches Verständnis, als auch durch ihre sehr guten Kenntnisse in der Rechtschreibung und Grammatik wesentlich zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen.

Auch bei meiner Freundin **Kirsten Westphal** möchte ich mich, für ihre konstruktive Kritik zum Inhalt der Arbeit und Lektortätigkeit, ganz herzlich bedanken.

Bei meiner Familie, besonders bei beiden **Großmüttern Renate Hell und Reinhild Egbers**, möchte ich mich herzlich bedanken, dass sie zahlreiche Stunden mit meiner kleinen Tochter Sophie verbracht haben, um mir zu ermöglichen, diese Promotionsarbeit fertig zu stellen.

Zuletzt möchte ich meinem geliebten Ehemann **Dipl. Ing. Michael Egbers** von tiefstem Herzen für seine Unterstützung sowohl bei der Benutzung des Programmes LaTeX als auch für seine jahrelange mir entgegengebrachte tiefe Liebe bedanken. Er hat in den Jahren der Entstehung, Durchführung und Vollendung dieser Arbeit auf viele gemeinsame Stunden mit mir verzichten müssen.