

Aus dem CharitéCentrum 6
für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin,
Klinik für Radiologie mit dem Bereich Kinderradiologie
Direktor: Professor Dr. med. Bernd Hamm

Habilitationsschrift

Qualitative und quantitative Magnetresonanztomographie zur Diagnostik und biologischen Gewebecharakterisierung von Nierenzellkarzinomen

zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach
Experimentelle Radiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Lisa Christine Adams

Eingereicht: Juli 2019
Dekan: Professor Dr. med. Axel R. Pries
1. Gutachter: Professor Dr. med. David Maintz
2. Gutachter: Professor Dr. med. Ernst Rummeny

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	4
1 EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNGEN	5
1.1 Diagnostik und Therapie von Nierenzellkarzinomen	5
1.2 Die MRT des Abdomens zur Detektion von Nierenzellkarzinomen	7
1.3 Anwendung Gadolinium-haltiger Kontrastmittel	8
1.4 Bildgebende Diagnostik in der operativen Planung	9
1.5 Technische Aspekte, Fortschritte und Chancen der quantitativen MRT	10
1.6 Struktur und Fragestellungen dieser Arbeit	12
2 EIGENE ARBEITEN	13
2.1 Beurteilung venöser Tumorthromben bei Nierenzellkarzinomen: Erste Ergebnisse für die MRT-basierte native 3D-SSFP (Originalarbeit 1)	13
2.2 Nierenzellkarzinome mit venöser Ausdehnung: Vorhersage der Wandinfiltration der Vena cava inferior mittels MRT (Originalarbeit 2)	27
2.3 Verwendung der quantitativen T2-Kartierung zur Beurteilung von Nierenzellkarzinomen: Erste Ergebnisse (Originalarbeit 3)	38
2.4 Die native T1-Kartierung als in vivo Biomarker zur Identifizierung höhergradiger Nierenzellkarzinome: Korrelation mit histopathologischen Befunden (Originalarbeit 4)	51
2.5. Beurteilung der extrazellulären Volumenfraktion zur Graduierung klarzelliger Nierenzellkarzinome: Erste Ergebnisse und histopathologische Befunde (Originalarbeit 5)	64
3 DISKUSSION	78
3.1 Grundlagen und Anwendungen der qualitativen MRT	78
3.2 Grundlagen und Anwendungen der quantitativen MRT	81
3.3 Klinischer Nutzen innovativer Sequenzen in der MRT	86
3.4 Weiterentwicklung und künftige Anwendungen quantitativer MRT-Kartierungsverfahren	89
4 ZUSAMMENFASSUNG	90
5 LISTE DER IN DIESER HABILITATIONSSCHRIFT ZUSAMMENGEFASSTEN VERÖFFENTLICHUNGEN	95

6 LITERATURVERZEICHNIS	96
7 DANKSAGUNG	104
8 ERKLÄRUNG	105

Abkürzungsverzeichnis

AUC	Area under the curve, Fläche unter der Kurve
bSSFP	balanced Steady-State-Free-Precession
CE-MRI	Contrast-enhanced magnetic resonance imaging, kontrastmittelverstärkte MRT
CKD	Chronic kidney disease
CNR	Contrast-to-noise ratio, Kontrast-Rausch-Verhältnis
CSI	Chemical shift imaging, Multivoxelspektroskopie
CT	Computertomografie
DWI	Diffusion-weighted imaging, Diffusions-gewichtete Bildgebung
EZV	Extrazelluläre Volumenfraktion
EKG	Echokardiogramm
EZV	Extrazelluläres Volumen
EZM	Extrazelluläre Matrix
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
FDA	Food and Drug Administration, Lebensmittelüberwachungs- und Arzneimittelbehörde
eGFR	Estimated glomerular filtration rate, Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ICC	Intraclass correlation coefficient, Intraklassenkorrelationskoeffizient
ISUP	International Society of Urological Pathology
KI	Konfidenzintervall
MOLLI	Modified Look-Locker Inversion-Recovery
MRT	Magnetresonanztomographie
NSF	Nephrogen systemische Fibrose
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROI	Region of interest
SSFP	Steady-State Free Precession
TI	Time of inversion, Inversionszeit
T1WI	T1-weighted imaging, T1-gewichtete Bildgebung
T2WI	T2-weighted imaging, T2-gewichtete Bildgebung
TrueFISP	True fast imaging with steady-state precession
WHO	World Health Organisation

1 Einleitung und Fragestellungen

Nierenzellkarzinome bilden 80 bis 85 Prozent der primären Neoplasien der Niere und finden ihren Ursprung im Epithel der Nephrone (1). Bezogen auf alle Tumorerkrankungen beläuft sich ihr Anteil auf 3%, mit der höchsten Inzidenz in den westlichen Ländern (2). Zu den Risikofaktoren zählen Nikotinabusus, Adipositas, Hypertonus, Diabetes mellitus sowie seltene genetische Prädispositionen (3).

Der häufigste histologische Subtyp ist das klarzellige Nierenzellkarzinom mit einem Anteil von ca. 80%, gefolgt von dem papillären Nierenzellkarzinom mit ca. 10% und dem chromophoben Nierenzellkarzinom mit ca. 5% (4, 5). Die Prognose ist abhängig vom histopathologischen Subtyp, von der Größe des Tumors bzw. der lokalen Ausdehnung sowie vom Vorhandensein einer Metastasierung. Ein weiterer wichtiger Prognoseparameter ist der histologische Tumorgrad, wie durch den Konsens der *International Society of Urological Pathology* (ISUP) und der *World Health Organisation* (WHO) Klassifikation des Jahres 2016 anerkannt wurde (4). Hierbei löst das im Jahre 2015 von der WHO auf einer Konsensuskonferenz empfohlene und bereits für klarzellige und papilläre Nierenzellkarzinom validierte WHO-ISUP Graduierungssystem zunehmend die auf der Kerngröße basierende Einteilung des Differenzierungsgrads nach Fuhrmann ab. Die WHO-ISUP Graduierung beruht auf der Beurteilung der Nukleolen: Grad 1 ist definiert als bei 400-facher Vergrößerung nicht oder kaum sichtbare und basophile Nukleolen. Grad 2 beschreibt Nukleolen, die bei 400-facher Vergrößerung eindeutig sichtbar und eosinophil sind. Bei Grad 3 sind Nukleolen bereits bei 100-facher Vergrößerung klar zu erkennen und bei Grad 4 zeigen die Tumoren ausgeprägte Zellpolymorphien, eine rhabdoide und/oder sarkomatoide Differenzierung (6).

Der histologische Tumorgrad ist dabei ein unabhängiger Prädiktor für das krankheitsspezifische Überleben bei Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinom (7). Die Prognose höhergradiger Tumoren (Grad 3 und 4) ist signifikant schlechter als bei niedriggradigen Tumoren (Grad 1 und 2). Während die 10-Jahres-Überlebensrate in ersterem Fall bei lediglich 15% bis 48% liegt, erreicht diese in letzterem Fall 84%-89% (6).

1.1 Diagnostik und Therapie von Nierenzellkarzinomen

Aufgrund einer verbesserten Detektion von Nierenzellkarzinomen durch Sonografie, Computertomografie (CT) und Magnetresonanztomografie (MRT) ist die Anzahl der zufällig diagnostizierten Nierenzellkarzinome in den letzten Jahren angestiegen. Diese frühzeitig entdeckten Tumoren sind im Vergleich kleiner und weisen ein weniger fortgeschrittenes

Tumorstadium auf (8, 9). Daraus können differentialdiagnostische Schwierigkeiten resultieren, da insbesondere kleinere solide Nierentumoren teils überlappende bildgebende Charakteristika zeigen. Auch die Unterscheidung zwischen benignen komplexen Zysten und Nierenzellkarzinomen kann eine Herausforderung bieten (10).

Eine Möglichkeit zur Differenzierung der Nierentumore stellt die Nierenbiopsie dar. Indikationen für eine Nierenbiopsie sind beispielsweise unklare Raumforderungen der Niere bei extrarenalem Primum oder erhöhter Komorbidität, inoperable Nierenzellkarzinome zur Subtyppdifferenzierung vor Immuntherapie, renale Raumforderungen vor Ablation und generell kleine solide Nierenläsionen (< 3 cm) in Abhängigkeit von patientenspezifischen Faktoren (11). Aufgrund periprozeduraler Risiken sollte eine invasive Diagnostik indes möglichst nur vorgenommen werden, wenn das Biopsieergebnis die therapeutische Entscheidung zu beeinflussen vermag. Angesichts eindeutiger Zeichen von Malignität oder im Falle einer guten Operabilität ist es oft sinnvoller, die Patientin oder den Patienten unmittelbar einem operativen oder interventionellen Verfahren zuzuführen. Gleiches gilt für klare Charakteristika einer Benignität, da bestimmte gutartige Raumforderungen wie zart septierte Nierenzysten oder fettreiche Angiomyolipome bereits bildgebend mit hoher diagnostischer Genauigkeit identifiziert werden können (12). Bestenfalls könnte die präoperative Biopsie dazu beitragen, einen benignen Befund vor der geplanten Operation zu sichern und infolgedessen die Anzahl an Operationen bei nichtmalignen Tumoren, wie beispielsweise Onkozytomen, zu reduzieren (13). Hiergegen abzuwägen ist jedoch das Risiko einer unzureichenden Therapie aufgrund einer falsch negativen Diagnostik (14). Bei hinreichendem Verdacht auf ein Nierenzellkarzinom ist die chirurgische Resektion die Therapie der Wahl, da Nierenzellkarzinome eine hohe Resistenz gegenüber klassischer Chemotherapeutika aufweisen. Abhängig von der lokalen Ausdehnung wird eine partielle oder radikale Nephrektomie durchgeführt. Insbesondere im Falle eines geringen Tumorgrades bzw. Stadiums wird die partielle Nephrektomie der radikalen Nephrektomie vorgezogen (15).

Während sich die CT in den letzten beiden Jahrzehnten zu der am weitesten verbreiteten Bildgebungstechnik der Diagnostik von Nierenzellkarzinomen entwickelt hat, erweist sich die MRT zunehmend als wertvolle Alternativmethode ohne ionisierende Strahlung mit mindestens gleichwertiger diagnostischer Genauigkeit (16). Bei sehr jungen Patientinnen und Patienten, Unverträglichkeiten gegen CT-Kontrastmittel, unklaren Befunden in der CT oder auch zur Darstellung von Tumorthromben mit Ausbreitung in die Nierenvenen oder die Vena cava inferior ist die MRT die Methode der Wahl.

1.2 Die MRT des Abdomens zur Detektion von Nierenzellkarzinomen

Grundsätzlich ermöglicht die MRT durch die genaue anatomische Darstellung, das Aufzeigen unterschiedlicher Gewebekontrastierungen und funktioneller Gewebeformen eine umfassende Beurteilung von Raumforderungen der Niere. Derzeit wird die klinische Bildgebung von Raumforderungen der Niere sowohl mit Feldstärken von 1,5 Tesla oder 3 Tesla mit Body-Phased-Array-Spulen durchgeführt. Dabei enthalten Standard-MRT-Protokolle zur Nierendiagnostik eine Kombination aus T1-gewichteten (englisch: T1-weighted imaging, T1WI), T2-gewichteten (englisch: T2-weighted imaging, T2WI) und üblicherweise auch kontrastmittelverstärkten (englisch: contrast-enhanced magnetic resonance imaging, CE-MRI) Sequenzen in transversaler und koronarer Ebene. T1-gewichtete Sequenzen erlauben mitunter die Detektion von Blutungen und proteinreichen Anteilen innerhalb von Raumforderungen der Niere. Sie sollten dementsprechend stets ergänzend zu T2WI-Sequenzen akquiriert werden (17). T2WI-Sequenzen sind besonders hilfreich, um zwischen typischen Zysten und anderen soliden Läsionen zu differenzieren. Mit Hilfe von Chemical Shift Imaging (CSI)-Sequenzen lassen sich darüber hinaus auch Fettanteile im Gewebe nachweisen, was beispielsweise nützlich für die Diagnostik von Angiomyolipomen ist, die einen hohen Anteil an Fettgewebe aufweisen (18). Die routinemäßige präoperative MRT sollte zudem kontrastmittelgestützte Sequenzen, inklusive der Darstellung der arteriellen Versorgung und des venösen Abflusses, beinhalten. Der Nachweis einer im Vergleich zum umliegenden Gewebe vermehrten Kontrastmittelaufnahme ist dabei das zuverlässigste Kriterium, um Zysten von Nierenzellkarzinomen abzugrenzen.

Die Mehrheit der Nierenzellkarzinome stellen sich, sofern keine Einblutung besteht, in der T1WI iso- bis hypointens dar, während sich die Darstellung von Karzinomsubtypen in der T2WI teilweise unterscheidet. So erscheinen klarzellige Nierenzellkarzinome in der T2WI typischerweise inhomogen hyperintens, während sich papilläre Nierenzellkarzinome hypointens darstellen. Nach Kontrastmittelgabe zeigen klarzellige Nierenzellkarzinome oft eine kräftige, inhomogene Kontrastmittelanreicherung mit teilweise nekrotischen Arealen und zystischer Degeneration. Papilläre Nierenzellkarzinome hingegen reichern aufgrund ihrer Hypovaskularität meist nur diskret Kontrastmittel an. Schließlich metastasieren klarzellige Nierenzellkarzinome häufiger als die papillären und chromophoben Subtypen. Bei aggressiveren klarzelligen Nierenzellkarzinomen in fortgeschrittenen Stadien ist sogar ein Tumorwachstum in die Nierenvene bzw. die Vena cava inferior möglich. Die kontrastmittelverstärkte MRT erlaubt hier eine genaue Beurteilung der Beteiligung der Nierenvene und der Vena cava inferior.

Insgesamt gibt es in der konventionellen MRT aber auch variable und unspezifische Bildgebungsmerkmale, wodurch eine zuverlässige bildgestützte Differenzierung renaler Raumforderungen nicht in allen Fällen möglich ist. Übergangszellkarzinome, renale Metastasen oder Lymphome sowie benigne Nierentumoren wie renale Onkozytome oder fettarme Angiomyolipome können, vor allem wenn sie klein sind, überschneidende Bildcharakteristika aufweisen und sind somit nicht in allen Fällen einer bildbasierten Differenzierung zugänglich (12). Insbesondere Onkozytome lassen sich präoperativ nicht sicher von Nierenzellkarzinomen unterscheiden, weil sie überschneidende Bildcharakteristika und sogar ähnliche histologische Eigenschaften aufweisen können (12). Sie werden deshalb oft reseziert, womit sie aktuell etwa 5% aller resezierten Nierentumoren ausmachen (19).

1.3 Anwendung Gadolinium-haltiger Kontrastmittel

Zu den häufigsten in der MRT verwendeten Kontrastmitteln gehören Gadolinium-Chelate. Aufgrund der paramagnetischen Eigenschaften von Gadolinium führen sie zu einer Verkürzung der Relaxationszeiten im Gewebe und bieten hierdurch eine zusätzliche Möglichkeit der Kontrasterzeugung. Während die Verträglichkeit aller zugelassenen Gadolinium-haltigen Kontrastmittel insgesamt als sehr gut bewertet werden kann, stellten insbesondere Patientinnen und Patienten mit Niereninsuffizienz in den vergangenen Jahren eine wichtige Anwendungsbeschränkung dar. Bei diesen ist die Ausscheidung des Kontrastmittels über die Nieren verzögert. Insbesondere bei wiederholter Applikation kann es daher zur Akkumulation von Kontrastmittel kommen. Konsekutiv können Ablagerungen von Gadolinium im Gewebe entstehen, wodurch in sehr seltenen Fällen eine nephrogene systemische Fibrose (NSF) ausgelöst wird (20). Es handelt sich hierbei um eine Erkrankung, welche gekennzeichnet ist durch Indurationen von Haut oder Gelenken und zu starken Schmerzen und erheblichen Bewegungseinschränkungen führt. Betroffen waren dabei in der Vergangenheit insbesondere Patientinnen und Patienten, denen ältere Gadolinium-haltige Kontrastmittel mit linearer Struktur verabreicht wurden. Diese Art von Kontrastmitteln befindet sich jedoch heute fast nicht mehr im Einsatz.

Darüber hinaus können sich Gadolinium-haltige Kontrastmittel auch im Gehirn ablagern, wobei es derzeit kein klinisch-pathologisches Korrelat für diese Ablagerungen gibt (21). Für neuere makrozyklische Präparate, die eine deutlich höhere kinetische Stabilität aufweisen, sind aktuell weder Ablagerungen von Gadolinium im Gehirn noch eine Auslösung der NSF nachgewiesen (22).

Im Gegensatz zu der europäischen Arzneimittelagentur (EMA), die im Jahre 2017 die Empfehlungen für bestimmte lineare Gadolinium-haltige Kontrastmittel einschränkte und die Zulassung anderer Gadolinium-haltiger Kontrastmittel aussetzte, limitiert die US-amerikanische Arzneimittelbehörde Food and Drug Administration (FDA) den Einsatz nicht.

Die weiterhin nicht ausreichend erforschten langfristigen Folgen möglicher Gadoliniumablagerungen im Gehirn und anderen Geweben – vornehmlich nach repetitiver Gabe Gadolinium-haltiger Kontrastmittel – geben jedoch Anlass, deren Applikation bei Patientinnen und Patienten mit höhergradiger Niereninsuffizienz kritisch zu hinterfragen.

Da Diabetes und Hypertonie unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung von Nierenzellkarzinomen sind, treten bei Patientinnen und Patienten mit diesem Befund häufig eine diabetische Nephropathie oder hypertensive Nephrosklerose auf (23). Ferner konnte gezeigt werden, dass Patientinnen und Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung (chronic kidney disease, CKD) und einer deutlich reduzierten glomerulären Filtrationsrate (GFR) ein erhöhtes Risiko für Nierenzellkarzinome zeigen (24). Somit ist die Prävalenz der Niereninsuffizienz im Zusammenhang mit Nierenzellkarzinom erhöht. Die Applikation Gadolinium-haltiger Kontrastmittel bedarf in diesen Fällen folglich einer besonderen Evaluation (23).

1.4 Bildgebende Diagnostik in der operativen Planung

Für die standardmäßige Resektionsplanung eines Nierentumors wird aktuell, aufgrund ihrer hohen Ortsauflösung, primär die CT verwendet. Die MRT gilt derzeit vor der CT als Modalität der Wahl, um eine Gefäßinvasion und die Ausdehnung des Tumorthrombus nach kranial zu beurteilen (25-28).

Dabei sollte die MRT-Untersuchung neben hochaufgelösten axialen T1WI und T2WI-Sequenzen eine koronare Angiografiesequenz in nativer, früharterieller und venöser Phase beinhalten, da sich hierauf basierend die lokale Ausdehnung des Nierenzellkarzinoms sowie die Ausbreitung in die Nierenvenen und die Vena cava inferior gut darstellen lassen.

Speziell die Infiltration der Gefäßwand, die einen wichtigen negativen prognostischen Faktor darstellt, lässt sich durch die MRT gut visualisieren (29). Ferner erlaubt die MRT Aussagen hinsichtlich des Vorhandenseins eines Tumorthrombus sowie zu dessen Ausdehnung im Gefäßsystem.

Die Entfernung des Tumorthrombus ist Voraussetzung für eine erfolgreiche operative Therapie. Hierbei ist die genaue Bestimmung der kranialen Ausdehnung essenziell für die operative

Planung. Eine supradiaphragmale Ausdehnung ist mit einer erhöhten operativen Mortalität assoziiert und erfordert ein interdisziplinäres Vorgehen mit der Kardiochirurgie, weil aufwändige Operationsverfahren mit Einsatz von Herz-Lungen-Maschinen, tiefer Hypothermie und zeitweisem Kreislaufstillstand erforderlich werden. Zudem findet die kraniale Thrombusausdehnung auch in den Stagingkriterien des *American Joint Committee on Cancer* und der aktuellen Version der TNM-Klassifikation Berücksichtigung, wobei sie ein Stadium T3b im Falle einer supradiaphragmalen Ausdehnung zu einem Stadium T3c erhöht (30, 31). Eine tumoröse Infiltration der Venenwand resultiert ebenfalls in Komplikationen bei der Operation, da eine segmentale Resektion oder sogar ein prothetischer Ersatz der Vene erforderlich werden kann (32).

Gemäß der *Neves*-Klassifikation können unterschiedliche Level der Thrombusausdehnung in die Vena cava inferior unterschieden werden. Level I bezieht sich auf Thromben, die weniger als 2 cm proximal der Nierenvene enden. Level II beschreibt Thromben, die mehr als 2 cm proximal der Nierenvene, aber unterhalb der Lebervenen enden. Level III umfasst Thromben, die proximal der Lebervenen, allerdings noch subdiaphragmal enden und Level IV beschreibt Thromben mit supradiaphragmaler Ausdehnung, die bis in den rechten Vorhof reichen können (33).

Die bildbasierte Evaluation der Ausdehnung des Tumorthrombus sowie einer möglichen Infiltration der Venenwand können somit helfen, die präoperative Planung zu verbessern.

1.5 Technische Aspekte, Fortschritte und Chancen der quantitativen MRT

Die technologischen Fortschritte der letzten Jahre hatten eine Steigerung der computerisierten Rechenleistung zur Folge, die den Weg für neue Möglichkeiten der Datenverarbeitung mittels immer schneller werdenden Bildakquisitionen ebneten. Darüber hinaus erwuchs hieraus eine Verbesserung der Bildqualität wie auch eine Methodenvielfalt. Neben der konventionellen Bildgebung mit einer anatomisch-morphologischen Darstellung gewinnt die funktionelle Bildgebung an Bedeutung, die pathophysiologische Prozesse *in vivo* widerzuspiegeln vermag. Neue quantitative MRT-Kartierungen (wie das T1- und T2-Mapping) gestatten die objektivierbare Messung biologischer Gewebeeigenschaften. Dabei entsprechen die Signalintensitäten der einzelnen Pixel in den parametrisch rekonstruierten Karten den Relaxationszeiten der korrespondierenden Gewebevoxel.

In der T2WI wird der Bildkontrast durch die transversale Relaxationszeit bestimmt (Spin-Spin-Relaxation), die in biologischen Geweben von dem jeweiligen Wassergehalt abhängig ist. Die konventionelle morphologische T2WI weist verschiedene Limitationen auf. Dazu gehören

regionale Schwankungen des Gewebesignals durch Phased-Array-Spulen, Verlust von Signal durch Herzbewegung oder Blutfluss und insbesondere die qualitative Natur dieser Bildgebung, bei der die Interpretation von regionalen Unterschieden auf der Signalintensität des Gewebes basiert, die nach Sequenzparametern (unter anderem Echozeiten und Schichtdicke) variieren kann (34). Demgegenüber ermöglichen neue quantitative T2-Kartierungen eine Voxel-basierte Auswertung der transversalen Relaxationszeiten und eine nicht-invasive Visualisierung und Quantifizierung der Gewebezusammensetzung (35). Eine reduzierte Akquisitionszeit pro Schicht gestattet zudem die Verminderung von Bewegungsartefakten. Die T2-Kartierung ist dabei besonders sensitiv für den Wassergehalt im Gewebe, wobei die quantitativen T2-Werte (in *ms*) die Wechselwirkung von Wasser in der extrazellulären Matrix auf molekularer Ebene widerspiegeln und weitgehend unabhängig von Sequenzparametern sind.

Die T1WI basiert auf der longitudinalen bzw. der Spingitter-Relaxationszeit. Sie ist gekennzeichnet durch eine kurze Repetitionszeit sowie eine kurze Echozeit. Quantitative Verfahren der T1-Bestimmung gründen sich auf der sukzessiven Datenerfassung nach einem Inversionspuls und erlauben die Quantifizierung der T1-Signalintensität mit einem absoluten Maßstab (36). Dabei hat die T1-Kartierung beispielsweise das Potential, einen erhöhten Kollagengehalt der extrazellulären Matrix bzw. eine diffuse Fibrosierung frühzeitig nachzuweisen und zu quantifizieren (37). Die derzeit am meisten verwendete Sequenz ist die Modified Look-Locker Inversion-Recovery (MOLLI) Sequenz (36). Die MOLLI-Sequenz ermöglicht eine präzise und reproduzierbare *in vivo* Messung des Zielgewebes mit hoher räumlicher Auslösung innerhalb eines einzigen Atemzugs, wobei sie bisher insbesondere für die Myokardbildgebung validiert wurde (38).

Des Weiteren gestatten quantitative Kartierungsverfahren die Bestimmung der Kontrastmittelkonzentration im Zielgewebe. Gemäß der Relaxationsgleichung bedarf es hierfür der Messung der longitudinalen Relaxationszeit T1 sowohl vor als auch nach der Applikation des Kontrastmittels. Wenn zusätzlich die quantitative longitudinale Relaxationszeit im Blut bestimmt wird, kann das extrazelluläre Volumen (EZV) abgeleitet werden (39).

Angesichts der fehlenden Invasivität und der Möglichkeit der *in vivo* Evaluation birgt die Nutzung radiologischer Bildinformationen als Biomarker große Chancen für die Charakterisierung unterschiedlicher Pathologien. Quantitative T1 und T2-Kartierungsverfahren könnten in Zukunft dazu beitragen, histopathologische Gewebeeigenschaften zeiteffizient und nicht-invasiv zu bestimmen

1.6 Struktur und Fragestellungen dieser Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wird der Nutzen qualitativer und quantitativer Verfahren der MRT zur Diagnostik von Nierenzellkarzinomen untersucht. Dabei werden zwei Originalarbeiten vorgestellt, die sich mit der Anwendung nativer und Kontrastmittel-gestützter qualitativer MRT-Sequenzen zur Diagnostik venöser Tumorthromben, insbesondere der Vena cava inferior, beschäftigen und sich unterschiedlichen Fragestellungen widmen:

1. Ermöglicht die kontrastmittelverstärkte MRT mit einer Feldstärke von 1.5 Tesla, basierend auf morphologischen Parametern wie einer Kontaktstelle von Thrombus und Venenwand, die zuverlässige Beurteilung der Wandinfiltration der Vena cava inferior?
2. Gelingt durch die Implementierung einer dreidimensionalen, EKG-getriggerten und für Atembewegungen korrigierten Steady-State Free Precession (SSFP)-Sequenz eine präzise Darstellung des Tumorthrombus in der Vena cava inferior bei Nierenzellkarzinomen ohne die Notwendigkeit einer Kontrastmittelgabe?

In drei weiteren Originalarbeiten werden Fragestellungen zur Evaluation neuartiger, quantitativer MRT-Messverfahren zur objektivierbaren Evaluation von Nierentumoren behandelt:

3. Kann mit einer nativen T2-Kartierung, basierend auf einer True Fast Imaging with Steady-State Precession (TrueFISP)-Sequenz, zwischen niedriggradigen und höhergradigen klarzelligen Nierenzellkarzinomen differenziert werden?
4. Ermöglicht die native T1-Kartierung mittels einer MOLLI-Sequenz die Unterscheidung zwischen niedriggradigen und höhergradigen klarzelligen Nierenzellkarzinomen und zeigen die ermittelten absoluten T1-Werte eine Korrelation mit der histopathologischen Kollagenvolumenfraktion?
5. Könnte die kontrastmittelverstärkte T1-Kartierung mit Ermittlung der extrazellulären Volumenfraktion als neuer *in vivo* Biomarker für die Graduierung von Nierenzellkarzinomen gemäß der ISUP-Klassifikation dienen?

2 Eigene Arbeiten

2.1 Beurteilung venöser Tumorthromben bei Nierenzellkarzinomen: Erste Ergebnisse für die MRT-basierte native 3D-SSFP (Originalarbeit 1)

Adams LC, Ralla B, Engel G, Diederichs G, Hamm B, Busch J, Fuller F, Makowski MR.

Assessing venous thrombus in renal cell carcinoma: Preliminary results for magnetic resonance noncontrast-enhanced 3D-SSFP.

Clinical Radiology. August 2018. 73(8):757. <http://doi.org/10.1016/j.crad.2018.04.003>

Bei bis zu 10% aller klarzelligen Nierenzellkarzinome kommt es zur Ausbildung eines Tumorthrombus in die Vena cava inferior (40). Eine supradiaphragmale Ausdehnung erfordert einen thorakoabdominalen Zugangsweg mit einer erhöhten operationsassoziierten Letalität und ein interdisziplinäres Vorgehen mit der Kardiochirurgie (25). Dementsprechend ist die diagnostische Bildgebung ein bedeutender Eckpfeiler der präoperativen Planung, wobei die MRT derzeit vor der CT als Modalität der Wahl gilt, um eine Gefäßinvasion und die Ausdehnung des Tumorthrombus nach kranial zu beurteilen (25). Sowohl in der CT als auch in der MRT werden standardmäßig Kontrastmittel eingesetzt, um eine zuverlässige Unterscheidung zwischen Thrombus und umgebendem Blut sicherzustellen. CT-Kontrastmittel sind neben dem allgemeinen Risiko allergischer Reaktionen insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz mit einem erhöhten Risiko für ein akutes Nierenversagen verbunden, während MRT-Kontrastmittel insbesondere nach wiederholter Applikation zu Ablagerungen von Gadolinium im Gehirn und anderen Körpergeweben und in seltenen Fällen zu einer nephrogen systemischen Fibrose führen können (20). Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinomen weisen ein erhöhtes Risiko für diese Komplikationen auf, da sie regelmäßig unter einer beeinträchtigten Nierenfunktion leiden (23). Fortschritte in der MRT-Technik haben in diesem Kontext den Weg für die Entwicklung kontrastmittelunabhängiger Sequenzen geebnet. Dazu gehören die navigatorgesteuerten und EKG-getriggerten SSFP-Sequenzen, die sowohl für Herz- als auch für Atembewegungen korrigiert sind und die Akquisition hochaufgelöster dreidimensionaler Datensätze ermöglichen.

Die der *Originalarbeit 1* zugrundeliegende Hypothese war, dass die Anwendung einer nativen 3D-SSFP Sequenz bei Nierenzellkarzinomen mit Tumorthrombus in der Vena cava inferior die Evaluation der Thrombusausdehnung und des Thrombusvolumens mit einer gleichwertigen oder

sogar höheren diagnostischen Genauigkeit und Bildqualität als die kontrastmittelverstärkte MRT oder CT ermöglicht. Dementsprechend wurde die diagnostische Genauigkeit von 3D-SSFP mit konventionellen, kontrastmittelverstärkten MRT- bzw. CT-Bildern sowie den intraoperativen Befunden zum Zeitpunkt der erweiterten Nephrektomie verglichen. Zu diesem Zweck wurden retrospektiv 18 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die zwischen Juni 2015 und Dezember 2017 eine kontrastmittelverstärkte MRT sowie eine ergänzende 3D-SSFP bei einer Feldstärke von 1,5 Tesla erhalten hatten. Anschließend wurden die diagnostische Genauigkeit der 3D-SSFP bei der Evaluation der Thrombusausdehnung, des Kontrast-Rausch-Verhältnisses (CNR) und der Bildqualität mit den konventionellen MRT und CT-Bildern sowie mit intraoperativen und histopathologischen Resultaten verglichen, wobei letztere als Referenzstandard dienten. Die Bildanalysen – vorgenommen von der Autorin und einem weiteren Radiologen – waren bezüglich der intraoperativen bzw. pathologischen Befunde verblindet. Der Intraklassenkorrelationskoeffizient (ICC) wurde verwendet, um die Übereinstimmung zwischen den beurteilenden Radiologen und Kontrastmittel-CT, Kontrastmittel-MRT, nativer 3D-SSFP und den operativen sowie pathologischen Ergebnissen (z.B. der Bestimmung des Thrombusvolumens) zu untersuchen. Basierend auf einer 100%igen Übereinstimmung zwischen beiden Radiologen, zeigte sich eine 100%ige Übereinstimmung zwischen 3D-SSFP, eine 83,3%ige Übereinstimmung zwischen der kontrastmittelverstärkten MRT und eine 71,4%ige Übereinstimmung zwischen der kontrastmittelverstärkten CT und den intraoperativen Befunden bezüglich der Ausdehnung des Tumorthrombus. Darüber hinaus erzielte die 3D-SSFP eine etwas bessere Einschätzung des Thrombusvolumens. Zur Beurteilung der Unterschiede zwischen kontrastmittelverstärkter CT, MRT und 3D-SSFP für die Thrombusabgrenzung wurde der *Wilcoxon*-Test mit Kontinuitätskorrektur verwendet. Sowohl in der supra- als auch in der infrarenalen Vena cava inferior erreichte die 3D-SSFP höhere CNR-Werte als die morphologische T2WI und die verschiedenen Phasen der kontrastmittelverstärkten MRT. So ergaben sich für die 3D-SSFP signifikant höhere CNR-Werte in der infrarenalen Vena cava inferior (durchschnittliche CNR-Werte von $10,09 \pm 5,74$ verglichen mit $4,21 \pm 2,33$ in der Spätphase, $p \leq 0,001$) und in der suprarenalen Vena cava inferior (durchschnittliche CNR-Werte von $9,22 \pm 4,11$ verglichen mit $4,84 \pm 5,74$ in der spärarteriellen Phase, $p \leq 0,05$). Die kontrastmittelverstärkte CT erreichte ebenfalls signifikant kleinere CNR-Werte verglichen mit der 3D-SSFP ($p \leq 0,01$) und geringfügig kleinere CNR-Werte verglichen mit der kontrastmittelverstärkten MRT (p -Wert $> 0,05$). Der Score für die Thrombusabgrenzung mittels 3D-SSFP war mit $4,38 \pm 0,67$ höher als für die kontrastmittelverstärkte MRT mit $3,76 \pm 0,56$, was einen signifikanten Unterschied darstellte ($p \leq 0,01$).

Die Ergebnisse von *Originalarbeit 1* zeigen, dass die 3D-SSFP eine zuverlässige Evaluation von Tumorthromben der Vena cava inferior bei Nierenzellkarzinomen ermöglicht ohne eine Kontrastmittelgabe zu erfordern. Dabei scheint die 3D-SSFP der konventionellen kontrastmittelverstärkten MRT bei der Beurteilung der Thrombusausdehnung, des Thrombusvolumens sowie der qualitativen und quantitativen Bildqualität sogar überlegen zu sein. Insbesondere die Unterscheidung zwischen Level II und III kann basierend auf der konventionellen kontrastmittelverstärkten MRT eine Herausforderung sein und könnte durch den Einsatz der nativen 3D-SSFP verbessert werden.

2.2 Nierenzellkarzinome mit venöser Ausdehnung: Vorhersage der Wandinfiltration der Vena cava inferior mittels MRT (Originalarbeit 2)

Adams LC*, Ralla B*, Bender YY, Bressemer K, Hamm B, Busch J, Fuller F, Makowski MR.

* geteilte Erstautorenschaft.

Renal cell carcinoma with venous extension: prediction of inferior vena cava wall invasion by MRI.

Cancer Imaging. May 2018; 18(1):17. <http://doi.org/10.1186/s40644-018-0150-z>

Klarzellige Nierenzellkarzinome zeigen insbesondere bei geringer Karzinomdifferenzierung eine Neigung zur Gefäßinvasion und können Tumorthromben in die Nierenvenen und die Vena cava inferior ausbilden (41). Die chirurgische Resektion ist derzeit die einzige kurative Option mit einem 5-Jahres-Überleben von bis zu 65% im Falle eines bestehenden Tumorthrombus (42-44). Neben der in *Originalarbeit 1* thematisierten kranialen Thrombusausdehnung ist die Möglichkeit der tumorösen Wandadhärenz bzw. Wandinfiltration ein weiterer wichtiger prognostischer Faktor, der das operative Verfahren erschweren und sogar eine partielle Resektion der Vena cava inferior mit prothetischem Gefäßersatz erfordern kann. Da die Notwendigkeit einer segmentalen Resektion bzw. eines prothetischen Ersatzes typischerweise intraoperativ ermittelt wird, wäre die Möglichkeit der präoperativen Einschätzung hinsichtlich einer möglichen Wandinfiltration von klinischer Relevanz sowohl in Bezug auf die Operationsplanung als auch hinsichtlich einer gezielteren Patienteninformation. Allerdings sind die Daten aus klinischen Studien zur bildbasierten Prädiktion einer Wandadhärenz bzw. Wandinfiltration derzeit noch spärlich. Es liegt lediglich eine kleinere Anzahl publizierter Studien vor, die meisten davon mit Scannern älterer Generationen, die die klinische Anwendbarkeit der CT bzw. MRT für die Evaluation der Tumorausdehnung in die Vena cava inferior bzw. eine mögliche venöse Wandinfiltration prüfen (26, 45, 46). Während eine tumoröse Überschreitung der Venenwand mit Tumorsubstrat auf beiden Seiten der Gefäßwand als sicheres Zeichen der tumorösen Wandinfiltration gilt, konnte eine Kontaktstelle des Tumorthrombus zur Venenwand bislang nicht als zuverlässiger Prädiktor etabliert werden (25). Ziel der vorliegenden *Originalarbeit 2* war es dahingehend, die diagnostische Genauigkeit der kontrastmittelverstärkten MRT für die Beurteilung der Vena cava-Wandinfiltration durch einen Tumorthrombus bei Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinomen zu evaluieren. Als

Referenzstandard für die Wandinfiltration diente der intraoperative Befund. Im Rahmen einer retrospektiven Analyse wurden 48 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die zwischen Februar 2008 und November 2017 eine radikale Tumornephrektomie sowie eine Thrombektomie der Vena cava inferior erhalten hatten. Die Autorin und ein weiterer Radiologe, die bezüglich der intraoperativen bzw. pathologischen Befunde verblindet waren, evaluierten die präoperativen MRT-Sequenzen nach bildmorphologischen Zeichen einer Wandinfiltration. Im Falle einer Kontaktstelle des Tumorthrombus mit der Venenwand und/oder einer visuellen Überschreitung der Venenwand wurde eine Wandinfiltration angenommen. Basierend auf der visuellen Einschätzung der Wandinfiltration wurden Sensitivität, Spezifität sowie die positiven und negativen Vorhersagewerte für die präoperative MRT berechnet. *Cohens Kappa* wurde angewendet, um die Übereinstimmung zwischen den beiden evaluierenden Radiologen für kategoriale Variablen („Wandinfiltration“ gegenüber „keine Wandinfiltration“) zu messen. Um festzustellen, ob ein Zusammenhang zwischen intraoperativer Wandhaftung und IVC-Durchmesser besteht, wurde ferner ein logistisches Regressionsmodell verwendet.

Im Falle einer visuellen Kontaktstelle des Thrombus mit der Venenwand und/oder einer tumorösen Überschreitung der Gefäßwand konnte die Vena cava inferior-Wandinfiltration anhand präoperativer MRT-Sequenzen mit einer Sensitivität von 92,3% (95%-Konfidenzintervall (KI): 75%-99%) und einer Spezifität von 86,4% (95%-KI: 65%-97%) bestimmt werden. Der positive Vorhersagewert betrug 88,9% (95%-KI: 71%-98%) und der negative Vorhersagewert 90,5% (95%-KI: 70%-99%).

Die Übereinstimmung zwischen den beiden auswertenden Radiologen hinsichtlich der präoperativen Evaluation der Wandinfiltration war ausgezeichnet (Kappa-Koeffizient = 0,90; 95%-KI: 0,79-1). Darüber hinaus zeigte sich, dass eine Zunahme des Vena cava inferior-Durchmessers (in mm) mit einer höheren Wahrscheinlichkeit der Wandinfiltration verbunden war, wobei der β -Koeffizient für den Vena cava inferior-Durchmesser 0,41 betrug (Standardfehler \pm 0,13).

Andererseits konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Wandinfiltration der Vena cava inferior und der kranialen Ausdehnung des Thrombus beobachtet werden ($p > 0,05$).

Originalarbeit 2 zeigt, dass die kontrastmittelverstärkte, präoperative MRT-Bildgebung verwendet werden kann, um die Wandinfiltration der Vena cava inferior zu beurteilen, basierend auf morphologischen Merkmalen wie einer visuell abgrenzbaren Kontaktstelle zwischen Thrombus und Venenwand und/oder der tumorösen Überschreitung der Venenwand.

2.3 Verwendung der quantitativen T2-Kartierung zur Beurteilung von Nierenzellkarzinomen: Erste Ergebnisse (Originalarbeit 3)

Adams LC, Bressemer KK, Jurmeister P, Fahlenkamp UL, Ralla B, Engel G, Hamm B, Busch J, Makowski MR.

Use of quantitative T2 mapping for the assessment of renal cell carcinomas: First results.

Cancer Imaging. June 2019. <http://doi.org/10.1186/s40644-019-0222-8>

Der Tumorgrad kennzeichnet den Malignitätsgrad von Nierenzellkarzinomen und ist neben einer möglichen Gefäßinvasion ein weiterer prognostischer Faktor bei Nierenzellkarzinomen. Die *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms* von April 2017 in der Langversion 1.2. bestätigt die prognostische Relevanz des Tumorgrads und empfiehlt die Graduierung gemäß WHO-ISUP (47). Niedriggradige Nierenzellkarzinome haben eine deutlich bessere Prognose als höhergradige Nierenzellkarzinome (6). Derzeit ist die partielle oder radikale Nephrektomie mit einer anschließenden postoperativen Tumorgraduierung die Therapie der Wahl. Eine individualisierte Therapie wäre insbesondere bei Patientinnen und Patienten, bei denen die Indikationen für eine Operation überdacht werden müssen, von Vorteil. Eine solche könnte beispielweise eine Nephrektomie bei höhergradigen Nierenzellkarzinomen und ein konservativeres Management mit aktiver Überwachung oder lokalisierter Therapie bei niedriggradigen Nierenzellkarzinomen beinhalten (48). Eine nicht-invasive Alternative der *in vivo* Graduierung mit der Unterscheidung zwischen niedriggradigen und höhergradigen Nierenzellkarzinomen wäre hier von Vorteil (49). MRT-basierte quantitative Verfahren wie die native T2-Kartierung ermöglichen mit einer per Voxel Auswertung transversaler Relaxationszeiten eine nicht-invasive Visualisierung und Quantifizierung der Gewebezusammensetzung (35). Dabei spiegeln die sich daraus ergebenden T2-Werte (in ms) die Gewebezusammensetzung, zum Beispiel hinsichtlich der Interaktion von freiem Wasser mit der extrazellulären Matrix (EZM) bzw. des Wasseranteils, wider (50, 51). Während quantitative MRT-Verfahren ursprünglich für die kardiovaskuläre Bildgebung entwickelt wurden und bereits Einsatz in der Quantifizierung des Myokardödems oder als Frühprädiaktor für Myokardverletzungen fanden, werden Verfahren der T2-Kartierung zunehmend auch für andere Organanwendungen implementiert. Beispielsweise für die Bildgebung der Leber oder der

Nieren, um pixelbasierte Karten für die jeweiligen quantitativen T2-Werte bereitzustellen und eine *in vivo* Gewebecharakterisierung zu ermöglichen (52, 53).

Die im Rahmen von *Originalarbeit 3* vorgestellte und von der Autorin durchgeführte prospektive klinische Studie umfasste 27 Patientinnen und Patienten (davon 8 Frauen und 19 Männer, Durchschnittsalter \pm Standardabweichung von $61,3 \pm 14,2$) mit histopathologisch gesicherten klarzelligen Nierenzellkarzinomen, die gemäß der ISUP-Klassifikation graduiert wurden. Bei allen Patientinnen und Patienten wurde eine native Sequenz zur T2-Kartierung bei einer Feldstärke von 1,5 Tesla durchgeführt, basierend auf einer Serie von balanced Steady-State-Free-Precession (bSSFP)-Akquisitionen. Die Messung der quantitativen T2-Werten (in ms), die von der Autorin und einem weiteren Radiologen durchgeführt wurden, erfolgte mittels Platzierung von kreisförmigen 2D-Region of Interests sowohl in einem soliden Tumoranteil als auch im gesunden Nierenparenchym (unterteilt in Kortex und Mark). Um den optimalen T2-Schwellenwert für die Identifizierung niedriggradiger Nierenzellkarzinome zu errechnen, wurden eine Receiver Operating Characteristic (ROC)-Analyse durchgeführt und Sensitivität und Spezifität ermittelt. Um Unterschiede der Mittelwerte für kontinuierliche und normalverteilte Variablen zu evaluieren, wurden t-Tests durchgeführt, während *Mann-Whitney-U-Tests* für unabhängige und nicht normalverteilte Stichproben verwendet wurden. *Originalarbeit 3* zeigte signifikante Unterschiede zwischen den quantitativen T2 Werte (in ms) für niedriggradige klarzellige Nierenzellkarzinome (entsprechend den ISUP-Graden 1 und 2) und höhergradige klarzellige Nierenzellkarzinome (entsprechend den ISUP-Graden 3 und 4) mit einem Signifikanzniveau von p-Wert $\leq 0,001$. Dabei ergaben sich für niedriggradige klarzellige Nierenzellkarzinome höhere absolute T2-Relaxationszeiten als für höhergradige Tumoren. Sensitivität und Spezifität für die Unterscheidung zwischen niedrig- und höhergradigen Tumoren betragen 83,3% (95%-KI: 59%-96%) bzw. 88,9% (95%-KI: 52%-100%) bei einem Schwellenwert von ≥ 110 ms. Die korrespondierende Fläche unter der Kurve (eng. Area Under the Curve, Abk. AUC) betrug 0,93.

Aus *Originalarbeit 3* ergibt sich, dass die native T2-Kartierung auf der Grundlage einer bSSFP-Sequenz eine nicht-invasive, bildbasierte Unterscheidung zwischen niedriggradigen und höhergradigen klarzelligen Nierenzellkarzinomen erleichtern und eine hilfreiche Ergänzung zur multiparametrischen Bildgebung bieten könnte.

2.4 Die native T1-Kartierung als in vivo Biomarker zur Identifizierung höhergradiger Nierenzellkarzinome: Korrelation mit histopathologischen Befunden (Originalarbeit 4)

Adams LC, Ralla B, Jurmeister P, Bressen KK, Fahlenkamp UL, Hamm B, Busch J, Makowski MR.

Native T1 mapping as an in vivo biomarker for the identification of higher-grade renal cell carcinoma: correlation with histopathological findings.

Investigative Radiology. February 2019. 54(2):118-128.

<http://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000515>

Die bedeutendsten Determinanten für eine Zunahme des nativen T1-Signals sind neben ödematösen Veränderungen (Zunahme des Wassergehalts im Gewebe) eine Zunahme des Interstitiums bzw. der EZM. T1-Kartierungsverfahren können somit neben der T2-Kartierung nichtinvasiv und bildbasiert Informationen über Pathologien des Gewebes, des Interstitiums und der EZM bereitstellen. Die EZM stellt eine die Zellen umgebende dreidimensionale Matrix dar, die für die Strukturgebung von Geweben grundlegend ist und deren wichtigste makromolekulare Bestandteile Kollagenfasern, Elastin, Fibrin, Glykoproteine, Glykosaminoglykane und Proteoglykane sind. Dementsprechend ist die EZM auch eine wichtige Strukturkomponente klarzelliger Nierenzellkarzinome mit Kollagen als einem der Hauptproteine (54). Der Zusammenhang zwischen der Hochregulation der Kollagensynthese und einer Tumorprogression wurde bereits für verschiedene Tumorentitäten untersucht (55). Eine vorangegangene Studie zu klarzelliger Nierenzellkarzinomen zeigte, dass die Hochregulation von Kollagen Typ IV mit einer schlechteren Prognose und einem erhöhten Tumorwachstum assoziiert war (56). Ein wichtiger prognostischer Faktor für Nierenzellkarzinome ist außerdem der histologische Grad (57). Ziel von *Originalarbeit 4* war es, basierend auf der nativen T1-Kartierung quantitative T1-Werte für klarzellige Nierenzellkarzinome und das gesunde Nierenparenchym zu evaluieren und mit Hilfe eines nativen T1-Kartierungsverfahrens zwischen niedriggradigen und höhergradigen klarzelliger Nierenzellkarzinomen differenzieren zu können. Die ermittelten quantitativen T1-Werte sollten mit der anhand von histologischen Schnitten ermittelten Kollagenvolumenfraktion korreliert werden. Zu diesem Zweck wurden zwischen Januar 2017 und Juli 2018 in einer prospektiven Studie 68 Patientinnen und Patienten

mittels abdomineller MRT und einer ergänzenden Sequenz zur T1-Kartierung (MOLLI) bei einer Feldstärke von 1,5 Tesla untersucht. Dieses Patientenkollektiv beinhaltet 30 Patientinnen und Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom (davon 10 Frauen und 20 Männer, Durchschnittsalter \pm Standardabweichung, $61,9 \pm 13,1$ Jahre), die eine partielle oder radikale Nephrektomie mit konsekutiver histopathologischer Graduierung nach ISUP erhielten sowie eine separate Gruppe von 30 Individuen ohne Raumforderungen der Niere (davon 14 Frauen und 16 Männer, Durchschnittsalter \pm Standardabweichung, $59,7 \pm 14,6$ Jahre). Die Ermittlung der quantitativen T1-Werte (in ms) erfolgte anhand von ROI-Messungen in den T1-Karten. Dabei wurden die T1-Karten von der Autorin und einem weiteren Radiologen in zufälliger Reihenfolge und in unterschiedlichen Sitzungen evaluiert, wobei beide Betrachter gegenüber den Einschätzungen des jeweils anderen und bezüglich der identifizierenden und histopathologischen Daten verblindet waren. Die Quantifizierung der histopathologischen Kollagenvolumenfraktion erfolgte anhand von histologischen Schnitten, die zuvor mit einer kollagenspezifischen Picosiriusfärbung angefärbt worden waren. Es zeigte sich, dass sich die nativen T1-Werte für niedriggradige klarzellige Nierenzellkarzinome (bestehend aus den ISUP-Graden 1 und 2) signifikant von höhergradigen klarzelligen Nierenzellkarzinomen unterschieden (bestehend aus den Graden 3 und 4) ($p \leq 0,001$). Basierend auf einem Schwellenwert von 1101 Millisekunden gelang eine Unterscheidung zwischen niedriger- und höhergradigen Tumoren mit einer Sensitivität von 100% (95%-KI: 69%-100%), einer Spezifität von 85% (95%-KI: 62%-97%) und einer diagnostischen Genauigkeit von 90% (95%-KI: 73%-98%). Die korrespondierende AUC betrug 0,95. Darüber hinaus zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen den quantitativen T1-Werten (in ms) und der histologischen Kollagenvolumenfraktion (Korrelationskoeffizient $r = 0,71$; $p \leq 0,05$). Für die T1-Messungen im gesunden Nierenparenchym zeigte sich eine sehr gute Übereinstimmung zwischen beiden auswertenden Radiologen.

Zusammenfassend ergibt sich aus *Originalarbeit 4*, dass die native T1-Kartierung einen über die qualitative Bildinformation hinausgehenden, inkrementellen diagnostischen Wert bietet und eventuell als neuer *in vivo* Biomarker für die Differenzierung zwischen niedriger- und höhergradigen klarzelligen Nierenzellkarzinomen fungieren könnte.

2.5 Beurteilung der extrazellulären Volumenfraktion zur Graduierung klarzelliger Nierenzellkarzinome: Erste Ergebnisse und histopathologische Befunde (Originalarbeit 5)

Adams LC, Jurmeister P, Ralla B, Bressemer KK, Fahlenkamp UL, Guenther E, Siepmann S, Wagner M, Hamm B, Busch J, Makowski MR.

Assessment of the extracellular volume fraction for grading of clear cell carcinoma: First results and histopathological findings.

European Radiology. March 2019. <http://doi.org/10.1007/s00330-019-06087-x>

Kontrastmittelverstärkte T1-Kartierungsverfahren ermöglichen die bildgestützte Berechnung einer extrazellulären Volumenfraktion (EZV). Gadolinium-haltige Kontrastmittel sind im gesamten Extrazellularraum verteilt und verkürzen die T1-Relaxationszeiten des Gewebes proportional zur lokalen Konzentration des Gadoliniums (58). Der Hämatokrit repräsentiert den zellulären Anteil des Bluts. Eine Bestimmung der EZV erfordert Messungen der T1-Relaxationszeit im Gewebe und im Blut vor und nach Applikation des Kontrastmittels sowie die Berücksichtigung des patientenspezifischen Hämokrits (59).

Im Rahmen von *Originalarbeit 5* wurde der mögliche Nutzen einer auf der kontrastmittelverstärkten T1-Kartierung basierenden extrazellulären Volumenfraktion (EZV) für die Identifizierung höhergradiger klarzelliger Nierenzellkarzinome untersucht, wobei der histologisch gesicherte ISUP-Grad als Referenzstandard diente. Zu diesem Zweck erhielten in einer prospektiven Studie zwischen Januar 2017 und Juni 2018 27 Patientinnen und Patienten mit histologisch gesicherten klarzelligen Nierenzellkarzinomen (davon 10 Frauen, 17 Männer, Mittelwert \pm Standardabweichung, $62 \pm 12,4$ Jahre) abdominelle MRT-Untersuchungen bei einer Feldstärke von 1,5 Tesla und unter Verwendung nativer und kontrastmittelgestützter MOLLI-Sequenzen. Anhand von ROI-Messungen wurden die quantitativen T1-Werte in den nativen und kontrastmittelgestützten T1-Karten in übereinstimmender Positionierung bestimmt. Die zirkulären 2D-ROI-Messungen wurden auf Grundlage der visuellen Darstellung in den kontrastmittelverstärkten T1-Sequenzen jeweils mit dem größtmöglichen Durchmesser im homogensten und signalreichsten Anteil des soliden Tumorgewebes durchgeführt. Anschließend wurde die jeweilige ROI mit einem semiautomatischen Koregistrierungswerkzeug und durch visuelle Adaptation im Falle von Atemartefakten in die nativen und kontrastmittelverstärkten

T1-Karten kopiert. Dabei wurde stets darauf geachtet, dass der gesunde Nierencortex, das Nierenparenchym sowie das perirenale Fett nicht in die ROI-Messungen miteinbezogen wurden. Ebenfalls vermieden wurden makroskopisch sichtbare Areale von Nekrosen, zystischer Degeneration oder Blutungen, die durch fehlende Kontrastmittelanreicherung in den kontrastmittelverstärkten Sequenzen identifiziert werden konnten. Die Quantifizierung des EZV erfolgte zum einen MRT-gestützt basierend auf der Konzentration des extrazellulären Kontrastmittels im Tumorgewebe und im Blut (60, 61) und zum anderen histologisch anhand mit Hämatoxylin-Eosin gefärbter Gewebeschnitte.

Die Ergebnisse von *Originalarbeit 5* zeigen, dass von den gewonnenen bildbasierten Parametern sowohl die Reduktion der quantitativen T1-Werte nach Verabreichung des gadoliniumhaltigen Kontrastmittels als auch die MRT-basierte EZV zuverlässige Prädiktoren für die Differenzierung zwischen höhergradigen und niedriggradigen klarzelligen Nierenzellkarzinomen waren. Die Reduktion der quantitativen T1-Werte nach Kontrastmittelapplikation wurde mit $T1_{diff}$ benannt und entsprach der errechneten Differenz der T1-Werte zwischen nativer und nephrogener Kontrastmittelphase. Sowohl die $T1_{diff}$ -Werte als auch die MRT-basierte EZV waren für höhergradige klarzellige Nierenzellkarzinome (entsprechend den Graden ISUP 3 und 4) signifikant höher als für niedriggradige klarzellige Nierenzellkarzinome (entsprechend den Graden 1 und 2) (p -Wert $\leq 0,001$). Für $T1_{diff}$ konnte ein Schwellenwert von 700 ms definiert werden, der in dem oben genannten Kollektiv eine Identifizierung höhergradiger Tumoren mit einer 100%igen Sensitivität (95%-KI: 69%-100%) und einer 82%igen Spezifität (95%-KI: 57%-96%) ermöglichte. Des Weiteren offenbarte sich eine starke, positive Korrelation zwischen der MRT-basierten und der histologisch ermittelten EZV mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,88$ ($p \leq 0,01$). Schließlich war auch die Übereinstimmung der gemessenen T1-Werte zwischen den beiden auswertenden Radiologen sehr gut.

Aus den Ergebnissen von *Originalarbeit 5* kann gefolgert werden, dass die kontrastmittelverstärkte T1-Kartierung mit EZV-Bestimmung einen neuen Biomarker für die Graduierung klarzelliger Nierenzellkarzinomen darstellen und darüber hinaus auch als Erweiterung multiparametrischer Modelle dienen könnte.

15 Diskussion

3.1 Grundlagen und Anwendungen der qualitativen MRT

Die MRT hat während der letzten zwei Dekaden einen wichtigen Stellenwert bei der weiterführenden Diagnostik von Nierenzellkarzinomen erlangt. Eine präoperative bildgebende Diagnostik ist bei Nierenzellkarzinomen von besonderer Bedeutung, da die chirurgische Resektion aktuell der einzige kurative Ansatz ist. Verglichen mit der CT ist der Vorteil der MRT ein überlegener Weichteilkontrast und das Erheben funktioneller Gewebeparameter, wodurch zunehmend auch ohne die Notwendigkeit einer Kontrastmittelgabe diagnostische Informationen über die morphologische Darstellung des Gewebes hinaus gewonnen werden können.

In der nativen MRT-Bildgebung stellt die 3D-SSFP-Sequenz aufgrund ihres hohen Bildkontrasts und der weitgehenden Unabhängigkeit vom Blutfluss sowie der vergleichsweise kurzen Akquisitionszeiten eine Alternative zu konventionellen, kontrastmittelabhängigen MRT-Angiografien dar. In *Originalarbeit 1* wurde sie bei 18 Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinomen und zusätzlich bestehendem venösen Thrombus der Vena cava inferior für die präoperative Darstellung der Thrombusausdehnung genutzt. Die 3D-SSFP-Sequenz, auch TrueFISP genannt, basiert auf einer Gradientenecho-Sequenz, welche die stationäre Longitudinal- und Transversalmagnetisierung durch Anlage einer Reihe von abstandsgleichen Radiofrequenzpulsen aufrechterhält, wobei das Blut unabhängig von der Flussgeschwindigkeit eine hohe Signalintensität zeigt (62-64). Den SSFP-Sequenzen liegt dabei eine phasensynchrone Behandlung aller Spins zugrunde mit einem Gradientenintegral von 0 zwischen zwei Hochfrequenzimpulsen. Hierdurch entsteht ein aus Gradientenecho-Komponente (frisch erzeugtes Signal) und Spinecho-Komponente (während der vorherigen Anwendung erzeugtes Signal) zusammengesetztes T2/T1-Signal mit einem Kontrast, der proportional zu einem Quotienten aus T2 und T1 ist (65). Während in der konventionellen, kontrastmittelgestützten MRT Atem-, Pulsations- und Flussartefakte die Evaluation der kranialen Thrombusausdehnung beeinträchtigen können (66), erlauben 3D-SSFP-Sequenzen durch die Anwendung von EKG- und Atemtriggerung eine Kompensation für Atem- und Herzbewegungen. In der klinischen Anwendung ergibt sich dadurch die Möglichkeit der Darstellung venöser und arterieller Pathologien mit hohen Kontrast- und Signal-zu-Rausch-Verhältnissen wie auch vergleichsweise kurzen Akquisitionszeiten unabhängig von einer Kontrastmittelgabe (67).

Die Ergebnisse von *Originalarbeit 1* zeigen, dass die Anwendung der 3D-SSFP im Vergleich zur konventionellen, kontrastmittelgestützten MRT insbesondere die Unterscheidung zwischen den Thrombus-Leveln II und III verbessern kann. Darüber hinaus scheint auch die Beurteilung

einer supradiaphragmalen Thrombusausdehnung mittels 3D-SSFP erleichtert zu werden, da Pulsations- und Atemartefakte durch eine kombinierte EKG- und Atemtriggerung kompensiert werden.

Bezogen auf die Ergebnisse vorangegangener Studien können die Beobachtungen von *Originalarbeit 1* als Erweiterung der Arbeit von *Raj et al.* betrachtet werden, die eine 2D-SSFP-Sequenz für die Evaluation von Vena cava-Thromben validierten (68). Während *Raj et al.* durch Anwendung einer 2D-SSFP eine 87.8%ige Übereinstimmung zwischen der Ausdehnung des Vena cava inferior in der MRT und der intraoperativen Thrombusausdehnung erzielten, zeigte sich in *Originalarbeit 1* basierend auf einer 3D-SSFP für die 18 betrachteten Fälle eine 100%ige Übereinstimmung. Verglichen mit der 2D-SSFP ist die Akquisitionszeit von 3D-SSFP-Aufnahmen trotz paralleler Bildgebung zwar länger, ermöglicht aber eine Reformation in drei Ebenen und somit eine vollständige Volumenabdeckung. Die Ergebnisse von *Originalarbeit 1* deuten darauf hin, dass dadurch eine weitere Optimierung der diagnostischen Genauigkeit hinsichtlich der Evaluation von Thromben in der Vena cava inferior gelingen könnte (69). Die in *Originalarbeit 1* vorgestellte Studie ist die erste veröffentlichte Studie, die die klinische Anwendbarkeit der 3D-SSFP-Sequenz für die Evaluation der Thrombusausdehnung in der Vena cava inferior validiert hat.

Da aber auch die 3D-SSFP von patientenspezifischen Vitalparametern abhängig ist, könnten Einschränkungen der Anwendbarkeit beispielsweise bei Patientinnen und Patienten mit Herzrhythmusstörungen entstehen. Zudem sind SSFP-Sequenzen anfällig für dunkle Bandartefakte, die durch lokale Feldinhomogenitäten verursacht werden, beispielsweise durch Luft-Gewebe-Grenzflächen oder Metallimplantate (64). In *Originalarbeit 1* wurde durch einen verbesserten Feldabgleich (Shimming) eine Reduktion dieser Artefakte angestrebt.

Neben der Ausdehnung eines möglichen Vena cava-Thrombus ist das Vorhandensein einer tumorösen Wandinfiltration der Venenwand ein entscheidender prognostischer Faktor (26, 32). So wird gemäß der Stagingkriterien des *American Joint Committee on Cancer* und in einer aktuellen Version der TNM-Klassifikation die direkte Infiltration der Vena cava inferior gesondert als Stadium T3c beschrieben (30, 31). Da das operative Vorgehen sich im Falle einer Wandinfiltration erschwert, wäre eine zuverlässige, präoperative Evaluation hinsichtlich des Vorhandenseins bzw. des Fehlens einer Wandinfiltration von klinischer Relevanz. Dementsprechend wurden in *Originalarbeit 2* im Rahmen einer retrospektiven Analyse 48 Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinomen und venösem Thrombus hinsichtlich einer venösen Wandinfiltration untersucht. Dabei wurde überprüft, ob die konventionelle,

kontrastmittelverstärkte MRT-Bildgebung mit einem modernen 1,5 Tesla Magnetresonanztomographen zur präoperativen Evaluation einer venösen Wandinfiltration bei Nierenzellkarzinomen geeignet ist, wobei sich eine hohe Sensitivität für das Erkennen einer bestehenden Wandinfiltration zeigte. Die hohe Sensitivität impliziert, dass das Vorhandensein einer venösen Wandinfiltration der Vena cava inferior selten übersehen wird, während der hohe negative Vorhersagewert von 90,5% darauf hindeutet, dass bei fehlender Kontaktstelle von Tumorthrombus und Gefäßwand eine Wandinfiltration zuverlässig ausgeschlossen werden kann. Dagegen zeigt die vergleichsweise geringere Spezifität an, dass eine in der MRT sichtbare Kontaktstelle zwischen Thrombus und Venenwand nicht immer einer intraoperativen Wandinfiltration entspricht. Während in *Originalarbeit 2* als definierende Bildmerkmale für das Vorliegen einer Wandinfiltration eine Kontaktstelle zwischen Thrombus und Venenwand bzw. die tumoröse Überschreitung der Venenwand festgelegt wurden, definierten *Raj et al.* das Fehlen einer Wandinfiltration durch das Vorhandensein eines zirkumferentiellen Flusssignals um den Thrombus bzw. den Nachweis einer Beweglichkeit des Thrombus zwischen den verschiedenen Phasen des Herzzyklus (68). In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von *Originalarbeit 2* erzielten auch *Raj et al.* eine überzeugende Sensitivität (bis 95%) (68). Andere vorangegangene Studien, vorwiegend mit kleineren Fallzahlen, bestärken ferner die Beobachtung von *Originalarbeit 2*, dass die visuelle, tumoröse Überschreitung der Venenwand einen der zuverlässigsten Indikatoren für das Vorliegen einer Wandinfiltration darstellt (26, 45, 70). *Sohaib et al.* schlugen darüber hinaus vor, eine Kontrastmittelaufnahme des Thrombus oder der Venenwand als Kriterium für einen Tumorthrombus zu nutzen unter der Annahme, dass die Neovaskularisation eines Tumorthrombus eine venöse Wandinfiltration begünstigen würde (26, 45). Für die in *Originalarbeit 2* betrachtete Patientengruppe ließ sich diese Annahme indes nicht bestätigen; die Kontrastmittelaufnahme des Thrombus erwies sich nicht als zuverlässiger Prädiktor für eine Wandinfiltration, da eine Kontrastmittelanreicherung des Thrombus auch in 60% der Fälle beobachtet werden konnte, in denen sich intraoperativ keine Wandinfiltration zeigte.

Als Limitation von *Originalarbeit 2* muss ferner auch angeführt werden, dass das Vorhandensein mikroskopischer Wandinfiltration in den Fällen ohne sichtbare Wandinfiltration nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann, da lediglich der intraoperative Befund als Referenzstandard diene. Des Weiteren sollte abschließend betont werden, dass eine bildbasierte Evaluation einer möglichen venösen Wandinfiltration die chirurgische Exploration derzeit nicht ersetzen kann. Allerdings könnte die präoperative Evaluation hinsichtlich einer tumorösen Wandinfiltration in

Zukunft möglicherweise schon frühzeitig die Einschätzung des TNM-Stadiums verbessern und die präoperative Planung ergänzen.

3.2 Grundlagen und Anwendungen der quantitativen MRT

Neben der im vorangegangenen Kapitel beschriebenen Möglichkeit nativer Gefäßdarstellungen, die für die Diagnostik der venösen Gefäßinvasion bei Nierenzellkarzinomen genutzt werden können, und dem hohen Weichteilkontrast der anatomisch-morphologischen Bildgebung, den man sich bei der kontrastmittelbasierten Darstellung einer tumorösen Wandinfiltration zu Nutze machen kann, erlaubt die MRT auch die Evaluation funktioneller Parameter, mit Hilfe derer pathophysiologische Veränderungen *in vivo* dargestellt werden können. Diese sogenannten funktionellen Bildgebungsmethoden ergänzen in den letzten Jahren zunehmend die morphologisch-anatomische Bildgebung und halten zunehmend Einzug in die klinische Routine. Ein Beispiel für eine funktionelle Sequenz, die bereits seit einigen Jahren in der klinischen Routine genutzt wird, daneben aber auch für die Diagnostik von Nierenzellkarzinomen evaluiert wurde, ist die diffusionsgewichtete Bildgebung (49). Sie stützt sich auf die Restriktion der zufälligen Diffusion von Wassermolekülen im Gewebe und ermöglicht die Quantifizierung dieser anhand von Karten des apparenten Diffusionskoeffizienten (englisch: Apparent Diffusion Coefficient, ADC) (71). Die Berechnung der ADC-Karten resultiert aus der Anwendung nichtlinearer Regressionsmodelle auf die DWI-Datensätze mit unterschiedlichen Diffusionswichtungen, die als b-Werte bezeichnet werden. Vorangegangene Studien haben das Potential der Nutzung der DWI zur Unterscheidung zwischen benignen und malignen Läsionen aufgezeigt (72). Bezogen auf die DWI-Bildgebung von Nierenzellkarzinomen gibt es eine heterogene und relativ breite Palette vorbeschriebener ADC-Werte, wobei dies vorrangig auf die Anwendung verschiedener MRT-Scanner und Sequenzparameter zurückzuführen ist (73). Insgesamt konnte gezeigt werden, dass die ADC-Werte im Tumorgewebe der Nierenzellkarzinome niedriger sind verglichen mit gesundem Nierengewebe, wobei einige Studien auch das Vorliegen von Unterschieden in den gemessenen ADC-Werten zwischen Nierenzellkarzinomen und anderen renalen Malignomen postulierten (12, 72, 74). Einzelne Autoren schlugen vor, die DWI für die Graduierung von klarzelligen Nierenzellkarzinomen zu nutzen, ähnlich der Gleason-Graduierung für Prostatakarzinome. Eine systematische Übersichtsarbeit von Kang *et al.* zeigte diesbezüglich eine moderate Genauigkeit der DWI für die Vorhersage von Malignität und höhergradigen Nierenzellkarzinomen, während die Genauigkeit der DWI zur Graduierung von Nierenzellkarzinomen als unklar beschrieben wurde

(75). Diese Beobachtungen wurden ergänzt durch eine Metaanalyse von *Woo et al.*, die eine moderate diagnostische Genauigkeit der DWI zur Differenzierung niedrig- und höhergradiger Nierenzellkarzinome beschrieb (76). Bisher gibt es nur wenige Forschungsergebnisse bezüglich eines Vergleichs von DWI- und MRT-Kartierungsverfahren (77, 78).

MRT-basierte T1- und T2-Kartierungsverfahren stellen in diesem Kontext einen anderen konzeptionell überzeugenden Ansatz der funktionellen MRT dar und wurden zuerst im Rahmen der kardialen MRT entwickelt und validiert, um die Zusammensetzung des Myokardgewebes beurteilen und quantifizieren zu können (58, 79). Dabei wurde gezeigt, dass diese Verfahren im klinischen Setting mit einer hohen Reproduzierbarkeit genutzt werden können (38). In neueren Studien wurde die Anwendung quantitativer MRT-Verfahren über die kardiovaskuläre Bildgebung hinaus auf andere Organsysteme erweitert, wie beispielsweise die Beurteilung des hepatozellulären Karzinoms (80) oder die Charakterisierung von Gewebeeigenschaften nach Nieren- oder Lungentransplantation (81, 82).

Verfahren der T1-Kartierung basieren auf der Messung der longitudinalen Spinnitter-Relaxationszeit, die durch die Geschwindigkeit der Protonen bestimmt wird, ihre Drehungen nach Anregung durch einen Hochfrequenzimpuls wieder ins Gleichgewicht zu bringen. Verfahren der T2-Kartierung beruhen dagegen auf der Relaxation der transversalen Magnetisierung, wobei möglichst lange T1-Repetitionszeiten gewählt werden, um den T1-Einfluss zu reduzieren. Beide quantitativen Verfahren ermöglichen die Akquisition wichtiger diagnostischer Informationen, die unabhängig von externen Einflussgrößen wie dem Gerätehersteller oder den Sequenzparametern sind und sich interindividuell und im Verlauf vergleichen lassen (36).

In den *Originalarbeiten 3,4 und 5* wurden die Durchführbarkeit und das Potential von T1- und T2-Kartierungsverfahren im Rahmen prospektiver Studien erstmals sowohl für native als auch für kontrastmittelgestützte, onkologische Anwendungen an den Nieren validiert.

Für die T2-Kartierung wurden in *Originalarbeit 3* T2-präparierte TrueFISP-Sequenzen verwendet, wodurch eine Erzeugung T2-gewichteter Bilder in Single-Shot-Technik mit jeweils unterschiedlichen T2-Präparationszeiten gelang (83). Um Bewegungen in einer Ebene zwischen den Bildern zu kompensieren, wurde ein voreingestellter Registrierungsalgorithmus verwendet. Die Sequenzen wurden in Abständen von drei Herzschlägen aufgenommen, um eine Wiederherstellung der Magnetisierung zwischen den Aufnahmen zu ermöglichen. Für jedes Bild befand sich das Aufnahme Fenster in der gleichen enddiastolischen Phase. Schließlich wurde

automatisiert eine voxelweise T2-Anpassung unter der Annahme eines monoexponentiellen Signalabfalls durchgeführt, die als T2-Karten ausgegeben wurden.

Ein Vorteil T2-präparierter TrueFISP-Sequenzen ist das hohe Signal-zu-Rausch-Verhältnis und eine relative Robustheit gegenüber Atemartefakten, was für die renale Bildgebung angesichts der Atemverschieblichkeit der Nieren von Vorteil ist. Ein möglicher Nachteil von TrueFISP-basierten T2-Kartierungsverfahren mit T2-Präparationspuls ergibt sich aus der verglichen mit anderen Techniken, wie beispielsweise Multi Echo Spin Echo-Verfahren kleinen Anzahl erfasster Echos mit dementsprechend weniger Datenpunkten entlang der Relaxationskurve (84). Vorangegangene Studien belegten, dass Verfahren der T2-Kartierung zur parametrischen Evaluation von Regionen ödematösen Myokardgewebes geeignet seien (34). Im Bereich der onkologischen Bildgebung wurden T2-Kartierungsverfahren bereits für verschiedene Malignome, wie beispielsweise kolorektale Karzinome, Mammakarzinome, Ovarialkarzinome, Prostatakarzinome, Glioblastome und Metastasen untersucht (85-90). Bisher veröffentlichte Studien zu renalen Anwendungen von T2-Mappingverfahren beschäftigten sich vorrangig mit generalisierten Veränderungen des Nierenparenchyms: Beispielsweise hinsichtlich eines Vergleichs der quantitativen T2-Werte im gesunden Nierenparenchym zur Etablierung von Referenzwerten, einer Evaluation von Veränderungen des Nierenparenchyms nach Nierentransplantation oder zur Beurteilung der Diagnose und des Verlaufs von polyzystischen Nierenerkrankungen im Frühstadium (52, 91, 92). Übereinstimmend mit den Ergebnissen von *Originalarbeit 3* zeigten sich in der Medulla im Vergleich zum Cortex verlängerte T2-Relaxationszeiten (92). Grundsätzlich muss bemerkt werden, dass die quantitativen T2-Werte vom Wassergehalt des Gewebes und somit auch von vom Hydratationsstatus der Patientin oder des Patienten abhängen. Obwohl den Patientinnen und Patienten in der *Originalarbeit 2* zugrundeliegenden Studie vorab geraten wurde, am Morgen vor der MRT ausreichend Wasser zu trinken, wurde dies vor der MRT-Untersuchung nicht explizit kontrolliert und es wurde keine bestimmte Menge an Wasser unmittelbar vor der Untersuchung verabreicht. Daher ist eine mögliche Limitation, dass Schwankungen des Hydratationsstatus nicht ausgeschlossen werden können, die sich auf die T2-Messungen im gesunden Nierenparenchym und möglicherweise auch im Tumorgewebe ausgewirkt haben könnten.

In *Originalarbeit 2* zeigten sich im Rahmen eines zweistufigen Differenzierungssystems (ISUP Grad 1+2 gegenüber ISUP Grad 3+4) signifikante Unterschiede der parametrischen T2-Relaxationszeiten. Dennoch gab es deutliche Überschneidungen der Relaxationszeiten zwischen

ISUP Grad 1 und 2 und ISUP Grad 3 und 4-Tumoren, wodurch eine bildbasierte Unterscheidung zwischen den ISUP-Graden 1 und 2 bzw. 3 und 4 nicht möglich war.

Eine Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit hinsichtlich der bildbasierten Graduierung von Nierenzellkarzinomen konnte mit der T1-Kartierung erzielt werden, deren Verwendung *Originalarbeit 4* zugrunde lag. In *Originalarbeit 4* wurde für die T1-Kartierung eine MOLLI-Sequenz genutzt, die derzeit zu den am häufigsten verwendeten T1-Kartierungsmethoden gehört (93). MOLLI-Sequenzen beruhen auf einer initialen Inversion der longitudinalen Magnetisierung mittels eines 180°-Inversionspulses und der konsekutiven Messung multipler T1-Relaxationszeiten in einem einzigen Atemzug über mehrere aufeinanderfolgende Herzschläge, wonach das Auslesen des Signals erfolgt (93). Um die Bildakquisition an den Herzzyklus anzupassen, erfolgt diese EKG-getriggert in der Enddiastole (36). Durch die Kombination mehrerer Inversionen mit leicht verschobenen Inversionszeiten (TI) wird die Relaxationskurve verschachtelt aufgenommen, was zu einer ausreichenden Anzahl von Punkten für eine parametrische Kartierung der T1-Zeiten führt (36). Statt wie bei konventionellen Inversion Recovery-Methoden eine vollständige Relaxation der Magnetisierung abzuwarten und das folgende Auslesen versetzt an einen erneuten Inversionspuls zu koppeln wird das Signal direkt im Anschluss an den initialen Inversionspuls mehrfach ausgelesen.

In vorangegangenen Studien zur kardiovaskulären Bildgebung konnte gezeigt werden, dass sich mittels T1-Kartierung nichtinvasiv fokale und diffuse Myokardfibrosen bestimmen lassen (94). In der nativen MRT ist die longitudinale T1-Relaxationszeit im Falle einer Fibrose mit einem vergrößerten Extrazellulärraum bei vermehrter Kollagenablagerung vergrößert (37). Ähnliches konnte in *Originalarbeit 5* für höhergradige klarzellige Nierenzellkarzinome beobachtet werden, wobei dies histologisch mit einer größeren EZV und einem erhöhten Kollagengehalt korrelierte. Dies wurde in Zusammenhang mit sarkomatoiden Entdifferenzierung höhergradiger Nierenzellkarzinome, insbesondere bei ISUP-Grad-4-Tumoren, gesehen, was eine Erhöhung des EZV mit Kollagenablagerungen bedingt. Unterstützt wird diese Theorie von *Delahunt et al.*, die eine abnorme Kollagensynthese im Rahmen einer sarkomatoiden Transformation bei Nierenzellkarzinomen beschrieben (95). Dagegen bestehen histologisch gut differenzierte cRCC aus relativ großen Tumorzellen mit klarem Zytoplasma und engen Interzellularräumen, was als Erklärung für die vergleichsweise niedrigen absoluten nativen T1-Werte und die kleinere ECV dienen könne (96). Während die Ergebnisse der T1-Kartierung im Gegensatz zu der T2-Kartierung auch signifikante Unterschiede der parametrischen T1-Werte zwischen den ISUP-Graden 1 und 2 bzw. 3 und 4 zeigten, gab es gleichwohl Überschneidungen der gemessenen

Relaxationszeiten zwischen den ISUP-Graden. So zeigte sich in einer visuellen Analyse durch Boxplots insbesondere eine Überschneidung des 4. Quartils der für ISUP-Grad 2 gemessenen T1-Werte mit dem 1. und 2. Quartil der für ISUP-Grad 3 errechneten Werte, was einer bildbasierten Überschätzung des Tumorgrads in bis zu 12,5% der Fälle entspricht. Andererseits gelang durch Anwendung der T1-Kartierung die Detektion höhergradiger klarzelliger Nierenzellkarzinome, entsprechend den ISUP-Graden 3 und 4, mit einer 100%igen Sensitivität. Eine mögliche Erklärung für falschpositive Resultate könnte beispielsweise die nicht gänzlich auszuschließende Einbeziehung makroskopisch nicht abgrenzbarer, mikroskopischer Nekroseareale und Areale zystischer Degenerationen in die ROI-Messungen für die T1-Werte und gleichsam die T2-Werte sein.

Anders als die T2-Kartierung eröffnet die T1-Kartierung auch die Möglichkeit, die Gewebekonzentration Gadolinium-haltiger Kontrastmittel quantitativ zu untersuchen, was zusätzliche Einsichten in die Gewebezusammensetzung zulässt. In *Originalarbeit 4*, wurde überprüft, ob die diagnostische Genauigkeit der T1-Kartierung für die Graduierung von klarzelligem Nierenzellkarzinomen durch die zusätzliche Akquisition kontrastmittelverstärkter T1-Karten verbessert werden könne. Dem liegt zugrunde, dass die Gabe Gadolinium-haltiger Kontrastmittels zu einer Verkürzung vor allem der T1-Relaxationszeit im Vergleich zu gesundem Gewebe führt und daraus zusätzliche Rückschlüsse auf die Gewebeeigenschaften gezogen werden können (37).

Eine spezielle Anwendungsmöglichkeit für die kontrastmittelverstärkte T1-Kartierung stellte in der Vergangenheit die Äquilibriummethode dar, bei der durch kontinuierliche, niedrig-dosierte Infusion eines Gadolinium-haltigen Kontrastmittels eine genaue Bestimmung der EZV möglich wird (97). Unter der Annahme, dass sich regelhaft innerhalb von ca. zehn Minuten ein Äquilibriumzustand zwischen Gewebe und Blut einstellt, kann bei Patientinnen und Patienten mit regelrechtem Herzzeitvolumen die kontinuierliche Kontrastmittelgabe durch eine Bolusgabe ersetzt werden (98). Aufgrund der besseren klinischen Durchführbarkeit wurde diese Annahme auch *Originalarbeit 5* zugrunde gelegt, könnte jedoch verglichen mit Techniken der kontinuierlichen Kontrastmittelgabe zu einer relativen Überschätzung der EZV geführt haben (39). Andererseits zeigt sich eine überzeugende Korrelation mit der histologisch bestimmten EZV mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,88$.

Verglichen mit der nativen T1-Kartierung ließ sich mit der kontrastmittelgestützten T1-Kartierung mit MRT-gestützter Bestimmung der EZV keine weitere Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit hinsichtlich einer bildbasierten ISUP-Graduierung erzielen.

Offenbar wurde sogar eine etwas größere Überschneidung zwischen ISUP-Grad 2 und ISUP-Grad 3-Tumoren. So trat in der Boxplot-Analyse eine Überschneidung zwischen dem vierten Quartil von ISUP Grad 2-Tumoren und dem ersten bis vierten Quartil von ISUP Grad 3-Tumoren auf. Dies zeigt eine bildbasierte Überschätzung des Tumorgrads in bis zu einem Viertel der Fälle an und spiegelt sich auch wieder in der Sensitivität von 82% verglichen mit der Sensitivität von 85% bei der nativen T1-Kartierung. Übereinstimmend mit der nativen T1-Kartierung konnten höhergradige klarzellige Nierenzellkarzinome mit einer 100%igen Sensitivität erkannt werden. Die Analyse der *Originalarbeiten 3,4 und 5* wurde auf klarzellige Nierenzellkarzinome beschränkt, statt die ganze Bandbreite von Nierenmalignomen wie Nierenzellkarzinome aller Subtypen, Urothelkarzinome oder auch benigne Raumforderungen wie Onkozytome oder atypische Angiomyolipome abzubilden. Aufgrund zu kleiner Fallzahlen der einzelnen Subgruppen konnte im Rahmen der vorgestellten Arbeiten keine erweiterte Analyse erfolgen, gleichsam stellt dies eine wichtige Limitation dar.

3.3. Klinischer Nutzen innovativer Sequenzen in der MRT

Die aktuellen Leitlinien der *European Society of Urogenital Radiology* empfehlen vor Verwendung Gadolinium-haltiger Kontrastmittel die Beurteilung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) (99). Nach den Empfehlungen dieser Richtlinien sollte Gadolinium bei Patientinnen und Patienten mit einer eGFR von weniger als 30 ml/min/1,73m² nur mit Vorsicht verwendet werden, um die Möglichkeit einer NSF zu vermeiden (20, 99). Auch bei Patientinnen und Patienten, die bereits dialysepflichtig sind, kann die begrenzte Anzahl noch vorhandener funktionsfähiger Nephrone, die zwischen den Dialysesitzungen helfen, weiteren Schaden nehmen. In diesen Fällen sind Möglichkeiten der nativen MRT-basierten Gefäßdarstellung besonders reizvoll. Die 3D-SSFP bietet hier somit eine Alternative und überwindet zusätzlich zwei weiteren Limitationen der konventionellen, kontrastmittelverstärkten Angiografie: Zum einen hängt die diagnostische Qualität der konventionellen MRT von der Fähigkeit der Patientinnen und Patientin ab, den Atem anzuhalten, um atmungsbedingte Bewegungsartefakte zu vermeiden, und zum anderen ist die Standardisierung der konventionellen, kontrastmittelverstärkten MRT aufgrund der patientenspezifischen Boluszeit erschwert (100). EKG-getriggerte 3D-SSFP-Sequenzen ermöglichen durch EKG- und Atemtriggerung den Verzicht auf Atemhaltekommandos und stattdessen ein freies Atmen, was bei Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinomen und Vena cava-Thromben aufgrund des oftmals reduzierten Allgemeinzustands von Vorteil sein kann (39).

Mit einem Anteil von mehr als 80% an den primären renalen Malignomen stellt das klarzellige Nierenzellkarzinom den mit Abstand häufigsten Subtyp dar, der verglichen mit dem papillären oder dem chromophoben Nierenzellkarzinom mit einer erhöhten Inzidenz von Metastasen und vergleichsweise schlechteren Überlebensraten assoziiert ist (101, 102). Weil neben dem Subtyp auch der Tumorgrad ein entscheidender prognostischer Faktor ist, ist die Tumorgraduierung von klinischer Bedeutung für die Prognoseevaluation von Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinomen, wobei ein höherer Tumorgrad mit einem signifikant größeren Risiko für Metastasen und einem kürzeren Überleben assoziiert ist verglichen mit einem niedrigeren Tumorgrad (73, 103). Derzeit unterstreichen sowohl die kontinuierlich zunehmende, oft inzidentelle, Detektion kleinerer Raumforderungen der Niere als auch ein Paradigmenwechsel hin zu minimalinvasiven Behandlungsmöglichkeiten den klinischen Nutzen potenzieller nichtinvasiver Methoden der Graduierung und Subtyppdifferenzierung. Insbesondere bei Patientinnen und Patienten, die aufgrund von Alter oder Komorbiditäten nicht für eine operative Behandlung in Frage kommen, können palliative Therapieoptionen wie eine arterielle Embolisation, eine Thermoablation oder eine externe Strahlentherapie erwogen werden (4). Auch das Konzept der aktiven Überwachung gewinnt bei Patientinnen und Patienten mit hoher Komorbidität und/oder begrenzter Lebenserwartung an Bedeutung, insbesondere bei kleinen, lokal beschränkten Raumforderungen der Niere (T1a-Stadium) (104).

Obwohl die meisten kleinen Tumoren im lokalisierten Stadium gutartig oder niedriggradig sind, weisen etwa 20% einen höheren Tumorgrad mit niedrigerer Differenzierung bzw. eine ausgeprägte lokale Invasion auf (104). Vor der Durchführung einer lokalisierten Therapie wie beispielsweise der arteriellen Embolisation oder der Ablation erfolgt bei unklaren lokalisierten Raumforderungen der Niere die histopathologische Sicherung eines Nierenzellkarzinoms und des Subtyps mit Hilfe einer Biopsie, wobei eine Stanzzyylinderbiopsie aktuell präferiert wird. Allerdings beinhalten Biopsien immer auch das Risiko von Komplikationen, wie beispielsweise Blutungen oder Infektionen, und ferner von nichtdiagnostischen Biopsien oder einer unzureichenden Therapie aufgrund einer falsch negativen Diagnostik (105-107). In vorangegangenen Studien wurde die Rate nichtdiagnostischer renaler Biopsien mit 11%-14% angegeben, während *Patel et al.* eine Gesamt-Falsch-Negativ-Rate von 3,1% und eine Gesamt-Falsch-Positiv-Rate mit 4% beschrieben (105-107). Allerdings zeigten *Patel et al.* auch, dass Patientinnen und Patienten, die trotz eines negativen Biopsiebefundes, eine Teilresektion der Niere erhielten, in 36,7% der Fälle (n = 29 von 79) eine Malignität in der histopathologischen Diagnostik zeigten und somit der negative prädiktive Wert einer präoperativen Nierenbiopsie nur bei 63,3% lag (107).

Die Möglichkeit der nichtinvasiven, präoperativen Evaluation des Tumorgrads wäre in diesem Kontext von besonderer klinischer Bedeutung, um die Diagnostik zu verbessern und den Bedarf an Biopsien, eventuell sogar an Operationen, verringern zu können mit dem Ziel, Patientinnen und Patienten der bestmöglichen personalisierten Therapie zuzuführen.

Dabei würde die Auswahl von Patientinnen und Patienten, die für weniger invasive Therapieformen wie lokal-ablative Verfahren oder sogar aktive Überwachung infrage kommen, erleichtert (104). Zudem wäre eine nichtinvasive, bildbasierte Graduierung auch bei Patientinnen und Patienten mit kleineren Raumforderungen der Niere, die schwerer einer Biopsie zugänglich sind, hilfreich und kosteneffizient (49).

Um in Zukunft die Zahl der Biopsien und eventuell auch unnötiger Operationen durch eine bildbasierte Evaluation reduzieren zu können, wäre es allerdings notwendig, die Anwendbarkeit von T1-Kartierungsverfahren nicht nur für klarzellige Nierenzellkarzinome, sondern auch für andere Nierenzellkarzinomsubtypen, für Urothelkarzinome und insbesondere auch für benigne Tumoren wie Onkozytome oder lipidarme Angiomyolipome zu überprüfen. Bezogen auf die klinische Anwendbarkeit wäre ein Vorteil der in den *Originalarbeiten 3,4 und 5* vorgestellten quantitativen MRT-Verfahren, dass sie aufgrund des Fehlens einer komplexen mathematischen Modellierung und einer bereits bestehenden kommerziellen Verfügbarkeit relativ leicht in die klinische Praxis zu integrieren wären. Dies eröffnet die Möglichkeit der zusätzlichen automatischen Akquisition von T1-Karten im Rahmen der diagnostischen Routineprotokolle.

In einem weiteren Kontext könnten quantitative Kartierungsverfahren auch zu einer hilfreichen Ergänzung der multiparametrischen Bildgebung werden. So könnten beispielsweise aus den Kartierungsverfahren gewonnene Parameter in multiparametrische Bildgebungsmodelle integriert werden, um eine Optimierung der diagnostischen Genauigkeit zu erzielen. Auch im Rahmen der radiologischen Grundlagenforschung könnten parametrische T1- und T2-Werte als quantitatives Abbildungsmerkmal in Radiomics-Bilddatenbanken zur Verbesserung prädiktiver Modelle aufgenommen werden. Es ist zu erwarten, dass die Anwendung multiparametrischer Ansätze im Rahmen von großen medizinischen Bilddatenbanken die diagnostische Genauigkeit verglichen mit singulären bildgebenden Parametern weiter verbessern kann. So könnten multiparametrische Ansätze in Zukunft gegebenenfalls eine zuverlässige, nicht-invasive Evaluation von soliden Raumforderungen der Niere ermöglichen.

3.4 Weiterentwicklung und künftige Anwendungen quantitativer MRT-Kartierungsverfahren

Einem routinemäßigen Einsatz quantitativer Kartierungsverfahren stehen derzeit noch die eingeschränkte Verfügbarkeit geeigneter Sequenzen sowie eine große Varianz der Referenzwerte im Wege. Dies ist unter anderem bedingt durch einen Mangel an Richtlinien für die Durchführung quantitativer MRT-Verfahren in unterschiedlichen Organsystemen. Neue MRT-Scanner-Generationen ermöglichen die standardmäßige Akquisition multipler Schichten und somit auch automatisierte Rekonstruktionsfunktionen für T1- und T2-Karten. Da verschiedene Anbieter jedoch unterschiedliche Lookup-Tabellen und Skalen für die T1- und T2-Werte verwenden, erschwert dies den Vergleich von mit unterschiedlichen Scannern akquirierten oder verschiedener Software nachbearbeiteten T1- und T2-Karten. Darüber hinaus ergibt sich die Varianz insbesondere der berichteten T2-Werte auch aufgrund physiologischer Veränderungen des renalen Parenchyms (z.B. Wasserhaushalt bei unterschiedlicher Flüssigkeitszufuhr). Bezogen auf die renale Bildgebung gibt es aktuell bereits Initiativen, die sich um eine Vereinheitlichung und Standardisierung quantitativer MRT-Techniken bemühen, wie das der *European Cooperation in Science and Technology* unterstützte Projekt „*Magnetic Resonance Imaging Biomarkers for Chronic Kidney Disease*“ (92). Neben der Vereinheitlichung von Kartierungsverfahren sind Studien, die den Nutzen quantitativer MRT-Sequenzen für therapeutische Entscheidungen evaluieren, gegenwärtig von besonderer Bedeutung.

Ogleich noch weitere Anstrengungen zu unternehmen sind, um die Auswertung und Interpretation von T1- und T2-Karten zu standardisieren und das Potential quantitativer Kartierungsverfahren gänzlich auszuschöpfen, zeigen aktuelle quantitative T1- und T2-Kartierungsverfahren die Chance einer von Röntgenstrahlen unabhängigen und ohne die Applikation von Kontrastmitteln möglichen quantitativen Bildgebung unterschiedlicher Organsysteme.

Um T1- und T2-Kartierungsverfahren speziell in der renalen Bildgebung als Biomarker etablieren zu können, müssen sie in Zukunft der Validierung gegen anerkannte Referenzstandards, wie beispielsweise histopathologische oder nuklearmedizinische Befunde, standhalten. Es ist anzunehmen, dass letztlich die Integration verschiedener quantitativer renaler MRT-Messungen in einen multiparametrischen Ansatz die beste *in vivo* Evaluation von renalen Pathophysiologien ermöglichen wird.

4 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einsatz innovativer qualitativer und quantitativer Sequenzen hinsichtlich des klinischen Nutzens für die Bildgebung von Nierenzellkarzinomen zu evaluieren. Dabei werden im Rahmen dieser Habilitationsschrift zwei Originalarbeiten vorgestellt, die sich mit der qualitativen MRT-Bildgebung der venösen Ausdehnung von Nierenzellkarzinomen beschäftigen sowie drei Originalarbeiten, die sich der quantitativen Gewebedifferenzierung von Nierenzellkarzinomen widmen.

Im Falle einer Gefäßinvasion und Ausbildung eines Tumorthrombus in die Vena cava inferior ist die kraniale Thrombusausdehnung ein entscheidender prognostischer Faktor. Denn eine supradiaphragmale Ausdehnung erfordert einen thorakoabdominalen Zugangsweg, der mit einer erhöhten operationsassoziierten Letalität verbunden ist (25). Dementsprechend ist die präoperative Bildgebung eine wichtige Grundlage der Operationsplanung (108). Innovative navigatorgesteuerte und EKG-getriggerte SSFP-Sequenzen ermöglichen dabei die Akquisition hochaufgelöster dreidimensionaler Datensätze ohne die Notwendigkeit einer Kontrastmittelgabe. In *Originalarbeit 1* wurden, ergänzend zu einem klinischen Standardprotokoll, das eine kontrastmittelgestützte MRT-Angiografie enthielt, bei 18 Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinomen und venöser Tumorausdehnung in die Vena cava inferior native 3D-SSFP-Sequenzen bei 1,5 Tesla akquiriert. Angestrebt war hierdurch ein Vergleich der diagnostischen Genauigkeit bei der Evaluation der Thrombusausdehnung sowie der Bildqualität der 3D-SSFP-Sequenz mittels semiquantitativer CNR-Beurteilung und qualitativer Scores mit den Ergebnissen der kontrastmittelverstärkten MRT-Angiografie. Der pathologische Befund diente dabei als Referenzstandard für das Volumen des Thrombektomiepräparats, der intraoperative Befund als Referenzstandard für die kraniale Tumorausdehnung. Die Auswertung ergab eine 100%ige Übereinstimmung zwischen der mittels 3D-SSFP bestimmten kranialen Ausdehnung des venösen Tumorthrombus und dem intraoperativen Befund. Zudem demonstrierte die 3D-SSFP verglichen mit der kontrastmittelverstärkten MRT signifikant höhere CNR-Werte für die infra- und suprarenale Thrombusabgrenzung in der Vena cava inferior ($p \leq 0,001$ bzw. $p \leq 0,01$) wie auch einen besseren qualitativen Score der Thrombusabgrenzung für die 3D-SSFP ($4,38 \pm 0,67$ versus $3,76 \pm 0,55$ ($p \leq 0,01$), wobei ein Score von 5 die bestmögliche Abgrenzbarkeit des venösen Tumorthrombus anzeigte). Die Ergebnisse von *Originalarbeit 1* legen nahe, dass durch Anwendung einer 3D-SSFP-Sequenz bei der Beurteilung der kranialen Thrombusausdehnung in die Vena cava inferior auf Gadolinium-haltige Kontrastmittel verzichtet werden kann und die

3D-SSFP überdies der konventionellen kontrastmittelverstärkten MRT bei der Beurteilung der Thrombusausdehnung überlegen zu sein scheint.

Im Falle einer Gefäßinvasion der Vena cava inferior bei Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinomen ist neben der kranialen Thrombusausdehnung das Vorliegen einer venösen Wandinfiltration ein wichtiger prognostischer Faktor, der das operative Verfahren erschweren und sogar eine partielle Resektion der Vena cava inferior mit prothetischem Gefäßersatz erfordern kann (40). Auch hier kommt der präoperativen bildgestützten Evaluation eine wichtige Funktion zu, weil eine präoperative Einschätzung hinsichtlich einer möglichen Wandinfiltration sowohl bezüglich der Operationsplanung als auch der gezielten Patienteninformation vorteilhaft wäre. Anders als bei der Beurteilung der Thrombusausdehnung wird für diese Anwendung allerdings Kontrastmittel benötigt. Derzeit sind die Daten aus klinischen Studien zur bildbasierten Evaluation einer Wandinfiltration der Vena cava inferior allerdings noch begrenzt mit nur wenigen publizierten Studien, von denen die meisten mit älteren MRT-Scannern und einem kleinen Patientenkollektiven durchgeführt wurden (26, 45, 46). Ziel von *Originalarbeit 2* war es dahingehend, die diagnostische Genauigkeit der kontrastmittelverstärkten, qualitativen MRT für die Beurteilung der Vena cava-Wandinfiltration durch einen Tumorthrombus bei Nierenzellkarzinomen zu evaluieren, wobei der intraoperative Befund als Referenzstandard diente. *Originalarbeit 2* beinhaltet eine retrospektive Analyse von 48 Patientinnen und Patienten, die nach einer standardisierten MRT-Bildgebung bei 1,5 Tesla eine radikale Tumornephrektomie sowie eine Thrombektomie des venösen Tumorthrombus erhielten. Zwei Radiologen evaluierten die präoperativen Sequenzen hinsichtlich bildmorphologischer Zeichen einer venösen Wandinfiltration. Diese wurde angenommen im Falle einer Kontaktstelle von Tumorthrombus und Venenwand und/oder einer visuellen Überschreitung der Venenwand. Durch Anwendung dieser Kriterien auf die präoperativen MRT-Sequenzen gelang die präoperative Einschätzung einer venösen Wandinfiltration mit einer Sensitivität von 92,3% (95%-KI: 75%-99%) und einer Spezifität von 86,4% (95%-KI: 65%-97%). Zudem zeigte sich, dass eine Zunahme des Vena cava-Durchmessers mit einer höheren Wahrscheinlichkeit der Wandinfiltration verbunden war (β -Koeffizient für den Vena cava-Durchmesser von $0,41 \pm 0,13$). Kein Zusammenhang konnte hingegen zwischen dem Vorhandensein einer venösen Wandinfiltration und der kranialen Ausdehnung des Tumorthrombus beobachtet werden (p -Wert $> 0,05$). Aus den Ergebnissen von *Originalarbeit 2* lässt sich folgern, dass eine präoperative MRT nutzbar ist, um bei Nierenzellkarzinompatientinnen und -patienten mit Gefäßinvasion der Vena cava inferior das Vorhandensein einer Wandinfiltration zu beurteilen.

Während konventionelle qualitative MRT-Verfahren bereits eine umfangreiche morphologische Evaluation von Nierentumoren und einer möglichen venösen Gefäßinvasion erlauben und im Falle der Anwendung innovativer Sequenzen wie der 3D-SSFP auch dreidimensionale Gefäßdarstellungen ermöglichen, die keiner Applikation Gadolinium-haltiger Kontrastmittel bedürfen, ist eine MRT-basierte Gewebedifferenzierung typischerweise untersucherabhängig und lässt keinen Vergleich zwischen unterschiedlichen untersuchten Individuen und Untersuchungszeitpunkten zu (34).

Sowohl die zunehmende Detektion kleinerer Raumforderungen der Niere als auch ein Fokus auf minimalinvasiven Behandlungsmöglichkeiten unterstreichen den klinischen Nutzen potenzieller nichtinvasiver Methoden der Tumordifferenzierung (48, 109). Im Jahre 2017 bestätigte die *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms* die prognostische Relevanz des Tumorgrads (47).

Quantitative MRT-Kartierungsverfahren (T1- und T2-Mapping) bieten in diesem Zusammenhang das Potential einer nicht-invasiven *in vivo* Charakterisierung der Gewebeeigenschaften, indem sie eine parametrische pixelweise Darstellung der T1- und T2-Relaxationszeiten und konsekutiv die direkte Vergleichbarkeit der Gewebesignalintensität interindividuell oder auch im zeitlichen Verlauf ermöglichen. Dabei spiegeln die T2-Relaxationszeiten die Gewebezusammensetzung, beispielsweise hinsichtlich der Interaktion von freiem Wasser mit der extrazellulären Matrix (EZM) bzw. des Wasseranteils, wider (50, 51). Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden erstmals quantitative Verfahren der T1- und T2-Kartierung für die Graduierung klarzelliger Nierenzellkarzinome evaluiert (*Originalarbeiten 3-5*). In *Originalarbeit 3* wurde im Rahmen einer prospektiven Studie (n = 27) die Anwendung eines quantitativen MRT-basierten T2-Kartierungsverfahrens bei 1,5 Tesla für die Diagnostik von Nierenzellkarzinomen untersucht, wobei der histopathologisch gesicherte ISUP-Grad als Referenzstandard diente. Zur Festlegung eines Schwellenwerts wurde eine ROC-Analyse durchgeführt. In den Ergebnissen wurden signifikante Unterschiede der quantitativen T2-Relaxationszeiten zwischen klarzelligen niedriggradigen (entsprechend den ISUP-Graden 1 und 2) und höhergradigen Nierenzellkarzinomen (entsprechend den ISUP-Graden 3 und 4) offenbar mit signifikant längeren T2-Relaxationszeiten für niedriggradige Nierenzellkarzinome. Bei einem Schwellenwert von ≥ 110 ms betrug die Sensitivität/Spezifität für die Differenzierung zwischen niedrig- und höhergradigen Tumoren 83,3% (95%-KI: 59%-96%) / 88,9% (95%-KI: 52%-100%). Die native T2-Kartierung auf der Grundlage einer bSSFP-Sequenz könnte somit bildbasierte Unterscheidung zwischen niedrig- und höhergradigen klarzelligen

Nierenzellkarzinomen erleichtern und eine hilfreiche Ergänzung der multiparametrischen Bildgebung darstellen.

Ergänzend zu nativen T2-Kartierungsverfahren wurde in *Originalarbeit 4* im Rahmen einer prospektiven Studie mit 68 Patientinnen und Patienten die Anwendung von nativen T1-Kartierungsverfahren bei 1,5 Tesla zur Graduierung klarzelliger Nierenzellkarzinome eruiert, wobei für die Nierenzellkarzinome der histopathologisch gesicherte ISUP-Grad als Referenzstandard fungierte. Die Quantifizierung der histopathologischen Kollagenvolumenfraktion erfolgte durch Auswertung von mit Picrosiriusrot eingefärbten histologischen Schnitten. Die gegründet auf ROI-Messungen in den T1-Karten ermittelten quantitativen T1-Werte waren für niedriggradige klarzellige Nierenzellkarzinom signifikant kleiner als für höhergradige klarzellige Nierenzellkarzinome ($p \leq 0,001$). Anhand eines Schwellenwerts von 1101 ms konnte eine zuverlässige Differenzierung zwischen niedrig- und höhergradigen Nierenzellkarzinomen erreicht werden, wobei die Sensitivität 100% (95%-KI: 69%-100%) und die Spezifität 85% (95%-KI: 62%-97%) betragen. Darüber hinaus zeigten sich eine signifikante Korrelation zwischen den quantitativen T1-Werten und der histologischen Kollagenvolumenfraktion (Korrelationskoeffizient $r = 0,71$; $p \leq 0,05$) und eine sehr gute Übereinstimmung der T1-Messungen im gesunden Nierenparenchym zwischen beiden Betrachtern. Aus den Ergebnissen von *Originalarbeit 4* kann gefolgert werden, dass ähnlich wie die native T2-Kartierung auch die native T1-Kartierung einen über die konventionelle, qualitative Bildinformation hinausgehenden inkrementellen diagnostischen Wert liefert und in Zukunft die bildbasierte Unterscheidung zwischen niedriger- und höhergradigen Nierenzellkarzinomen erleichtern könnte. Bezogen auf die Graduierung klarzelliger Nierenzellkarzinome erscheint die diagnostische Genauigkeit der T1-Kartierung der T2-Kartierung überlegen.

Anders als die T2-Kartierung bietet die T1-Kartierung nach Applikation Gadolinium-haltiger Kontrastmittel auch die Möglichkeit, die Gewebekonzentration des Kontrastmittels quantitativ zu untersuchen. Hieraus lassen sich zusätzliche Informationen der Gewebezusammensetzung gewinnen (59). In *Originalarbeit 5* wurde ein kontrastmittelverstärktes T1-Kartierungsverfahren mit konsekutiver Berechnung der EZV in einer prospektiven Studie zur Graduierung klarzelliger Nierenzellkarzinome validiert ($n = 27$), wobei der histopathologische ISUP-Grad als Referenzstandard diente. Die Berechnung der bildbasierten EZV stützte sich zum einen auf die Messungen der absoluten T1-Werte im Gewebe vor und nach Applikation des Gadolinium-haltigen Kontrastmittels und zum anderen auf die Einbeziehung eines aktuellen patientenspezifischen Hämatokrits (59). Von allen berechneten Parametern waren sowohl die

Differenz der T1-Werte zwischen nativer und nephrogener Kontrastmittelphase ($T1_{diff}$) als auch die MRT-basierte EZV zuverlässige Prädiktoren für die Differenzierung zwischen höhergradigen und niedriggradigen klarzelligen Nierenzellkarzinomen. $T1_{diff}$ -Werte und MRT-basierte EZV waren für höhergradige klarzellige Nierenzellkarzinome signifikant größer als für niedriggradige klarzellige Nierenzellkarzinome ($p \leq 0,001$). Anhand eines Schwellenwerts von 700 ms gelang die Identifizierung höhergradiger Tumore mit einer 100%igen Sensitivität (95%-KI: 69%-100%) und einer 82%igen Spezifität (95%-KI: 57%-96%). Die MRT-basierte EZV korrelierte mit der histologisch anhand von mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Gewebeschnitten bestimmten EZV (Korrelationskoeffizient $r = 0,88$, $p \leq 0,01$), was die Eignung der MRT-basierten ECV als nichtinvasiver Biomarker für den Kollagengehalt von Nierenzellkarzinomen bestätigte. Aus den Ergebnissen dieser Arbeit kann gefolgert werden, dass die kontrastmittelverstärkte T1-Kartierung mit einer bildbasierten EZV-Bestimmung einen neuen Biomarker für die Graduierung klarzelliger Nierenzellkarzinomen darstellen und darüber hinaus in Zukunft auch als Erweiterung multiparametrischer Modelle dienen könnte. Der Schwerpunkt unserer weiteren klinischen Forschung liegt somit auf dem Einsatz quantitativer MRT-Kartierungsverfahren in der renalen Bildgebung.

5 Liste der in dieser Habilitationsschrift zusammengefassten Veröffentlichungen

1. **Adams LC**, Ralla B, Engel G, Diederichs G, Hamm B, Busch J, Fuller F, Makowski MR. Assessing venous thrombus in renal cell carcinoma: Preliminary results for magnetic resonance noncontrast-enhanced 3D-SSFP. *Clinical Radiology*. August 2018. 73(8):757. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.crad.2018.04.003>.
2. **Adams LC***, Ralla B*, Bender YY, Bressemer KK, Hamm B, Busch J, Fuller F, Makowski MR. Renal cell carcinoma with venous extension: prediction of inferior vena cava wall invasion by MRI. *Cancer Imaging*. May 2018; 18(1):17. DOI: 10.1186/s40644-018-0150-z. *geteilte Erstautorenschaft.
3. **Adams LC**, Bressemer KK, Jurmeister P, Fahlenkamp UL, Ralla B, Engel G, Hamm B, Busch J, Makowski MR. Use of quantitative T2 mapping for the assessment of renal cell carcinomas: First results. *Cancer Imaging*. June 2019; DOI: 10.1186/s40644-019-0222-8.
4. **Adams LC**, Ralla B, Jurmeister P, Bressemer KK, Fahlenkamp UL, Hamm B, Busch J, Makowski MR. Native T1 mapping as an in vivo biomarker for the identification of higher-grade renal cell carcinoma: correlation with histopathological findings. *Investigative Radiology*. February 2019. 54(2):118-128. DOI: 10.1097/RLI.0000000000000515.
5. **Adams LC**, Jurmeister P, Ralla B, Bressemer KK, Fahlenkamp UL, Guenther E, Siepmann S, Wagner M, Hamm B, Busch J, Makowski MR. Assessment of the extracellular volume fraction for grading of clear cell carcinoma: First results and histopathological findings. *European Radiology*. March 2019. DOI: 10.1007/s00330-019-06087-x. [Epub ahead of print]

6 Literaturverzeichnis

1. K. Garfield, C. A. LaGrange, in *StatPearls*. (Treasure Island (FL), 2019).
2. C. Global Burden of Disease Cancer *et al.*, The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA Oncol* **1**, 505-527 (2015).
3. B. Ljungberg *et al.*, The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol* **60**, 615-621 (2011).
4. B. Escudier *et al.*, Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, (2019).
5. A. Sankin, A. A. Hakimi, J. J. Hsieh, A. M. Molina, Metastatic non-clear cell renal cell carcinoma: an evidence based review of current treatment strategies. *Front Oncol* **5**, 67 (2015).
6. B. Delahunt *et al.*, A novel grading system for clear cell renal cell carcinoma incorporating tumor necrosis. *Am J Surg Pathol* **37**, 311-322 (2013).
7. B. Delahunt, J. N. Eble, L. Egevad, H. Samaratunga, Grading of renal cell carcinoma. *Histopathology* **74**, 4-17 (2019).
8. M. Kato *et al.*, Natural history of small renal cell carcinoma: evaluation of growth rate, histological grade, cell proliferation and apoptosis. *J Urol* **172**, 863-866 (2004).
9. J. J. Patard, A. Rodriguez, N. Rioux-Leclercq, F. Guille, B. Lobel, Prognostic significance of the mode of detection in renal tumours. *BJU Int* **90**, 358-363 (2002).
10. M. G. Harisinghani *et al.*, Incidence of malignancy in complex cystic renal masses (Bosniak category III): should imaging-guided biopsy precede surgery? *AJR Am J Roentgenol* **180**, 755-758 (2003).
11. A. H. Schuster, N. Reimann, Biopsien von Nierenläsionen: wann und wie? *Der Radiologe* **58**, 906-913 (2018).
12. C. Lopes Vendrami *et al.*, Differentiation of Solid Renal Tumors with Multiparametric MR Imaging. *Radiographics* **37**, 2026-2042 (2017).
13. M. A. Bosniak, The Bosniak renal cyst classification: 25 years later. *Radiology* **262**, 781-785 (2012).
14. A. Volpe *et al.*, Rationale for percutaneous biopsy and histologic characterisation of renal tumours. *Eur Urol* **62**, 491-504 (2012).
15. B. Ljungberg *et al.*, EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol* **67**, 913-924 (2015).

16. G. Murphy, K. Jhaveri, The expanding role of imaging in the management of renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* **11**, 1871-1888 (2011).
17. M. A. Mosetti *et al.*, Autosomal dominant polycystic kidney disease: MR imaging evaluation using current techniques. *J Magn Reson Imaging* **18**, 210-215 (2003).
18. S. R. Prasad, V. R. Surabhi, C. O. Menias, A. A. Raut, K. N. Chintapalli, Benign renal neoplasms in adults: cross-sectional imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* **190**, 158-164 (2008).
19. S. M. Schatz, M. M. Lieber, Update on oncocytoma. *Curr Urol Rep* **4**, 30-35 (2003).
20. P. Marckmann *et al.*, Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Soc Nephrol* **17**, 2359-2362 (2006).
21. B. J. Guo, Z. L. Yang, L. J. Zhang, Gadolinium Deposition in Brain: Current Scientific Evidence and Future Perspectives. *Front Mol Neurosci* **11**, 335 (2018).
22. L. K. Young, S. Z. Matthew, J. G. Houston, Absence of potential gadolinium toxicity symptoms following 22,897 gadoteric acid (Dotarem(R)) examinations, including 3,209 performed on renally insufficient individuals. *Eur Radiol* **29**, 1922-1930 (2019).
23. A. Chang, A. Finelli, J. S. Berns, M. Rosner, Chronic kidney disease in patients with renal cell carcinoma. *Adv Chronic Kidney Dis* **21**, 91-95 (2014).
24. W. T. Lowrance, J. Ordonez, N. Udaltsova, P. Russo, A. S. Go, CKD and the risk of incident cancer. *J Am Soc Nephrol* **25**, 2327-2334 (2014).
25. S. P. Psutka, B. C. Leibovich, Management of inferior vena cava tumor thrombus in locally advanced renal cell carcinoma. *Ther Adv Urol* **7**, 216-229 (2015).
26. S. A. Aslam Sohaib *et al.*, Assessment of tumor invasion of the vena caval wall in renal cell carcinoma cases by magnetic resonance imaging. *J Urol* **167**, 1271-1275 (2002).
27. T. J. Guzzo, P. M. Pierorazio, E. M. Schaeffer, E. K. Fishman, M. E. Allaf, The accuracy of multidetector computerized tomography for evaluating tumor thrombus in patients with renal cell carcinoma. *J Urol* **181**, 486-490; discussion 491 (2009).
28. H. Kandpal, R. Sharma, S. Gamangatti, D. N. Srivastava, S. Vashisht, Imaging the inferior vena cava: a road less traveled. *Radiographics* **28**, 669-689 (2008).
29. B. Wagner *et al.*, Prognostic value of renal vein and inferior vena cava involvement in renal cell carcinoma. *Eur Urol* **55**, 452-459 (2009).
30. L. H. Sobin, M. K. Gospodarowicz, C. Wittekind, *TNM classification of malignant tumours*. (John Wiley & Sons, 2011).

31. S. B. Edge, C. C. Compton, The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* **17**, 1471-1474 (2010).
32. L. Zini *et al.*, Renal vein ostium wall invasion of renal cell carcinoma with an inferior vena cava tumor thrombus: prediction by renal and vena caval vein diameters and prognostic significance. *J Urol* **179**, 450-454; discussion 454 (2008).
33. R. J. Neves, H. Zincke, Surgical treatment of renal cancer with vena cava extension. *Br J Urol* **59**, 390-395 (1987).
34. S. Giri *et al.*, T2 quantification for improved detection of myocardial edema. *J Cardiovasc Magn Reson* **11**, 56 (2009).
35. H. Abdel-Aty, J. Schulz-Menger, Cardiovascular magnetic resonance T2-weighted imaging of myocardial edema in acute myocardial infarction. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* **2**, 63-68 (2007).
36. D. R. Messroghli *et al.*, Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart. *Magn Reson Med* **52**, 141-146 (2004).
37. S. Nakamori *et al.*, Native T1 Mapping and Extracellular Volume Mapping for the Assessment of Diffuse Myocardial Fibrosis in Dilated Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* **11**, 48-59 (2018).
38. D. R. Messroghli *et al.*, Human myocardium: single-breath-hold MR T1 mapping with high spatial resolution--reproducibility study. *Radiology* **238**, 1004-1012 (2006).
39. S. K. White *et al.*, T1 mapping for myocardial extracellular volume measurement by CMR: bolus only versus primed infusion technique. *JACC Cardiovasc Imaging* **6**, 955-962 (2013).
40. H. L. Kim, A. Zisman, K. R. Han, R. A. Figlin, A. S. Belldegrun, Prognostic significance of venous thrombus in renal cell carcinoma. Are renal vein and inferior vena cava involvement different? *J Urol* **171**, 588-591 (2004).
41. A. C. Reese, J. M. Whitson, M. V. Meng, Natural history of untreated renal cell carcinoma with venous tumor thrombus. *Urol Oncol* **31**, 1305-1309 (2013).
42. E. H. Lambert *et al.*, Prognostic risk stratification and clinical outcomes in patients undergoing surgical treatment for renal cell carcinoma with vascular tumor thrombus. *Urology* **69**, 1054-1058 (2007).
43. M. A. Roubidoux, N. R. Dunnick, H. D. Sostman, R. A. Leder, Renal carcinoma: detection of venous extension with gradient-echo MR imaging. *Radiology* **182**, 269-272 (1992).

44. F. Manassero *et al.*, Renal cell carcinoma with caval involvement: contemporary strategies of surgical treatment. *Urol Oncol* **29**, 745-750 (2011).
45. A. Oto, B. R. Herts, E. M. Remer, A. C. Novick, Inferior vena cava tumor thrombus in renal cell carcinoma: staging by MR imaging and impact on surgical treatment. *AJR Am J Roentgenol* **171**, 1619-1624 (1998).
46. S. P. Psutka *et al.*, Clinical and radiographic predictors of the need for inferior vena cava resection during nephrectomy for patients with renal cell carcinoma and caval tumour thrombus. *BJU Int* **116**, 388-396 (2015).
47. L. Onkologie. (2016).
48. M. A. Jewett *et al.*, Active surveillance of small renal masses: progression patterns of early stage kidney cancer. *Eur Urol* **60**, 39-44 (2011).
49. F. Cornelis *et al.*, Multiparametric magnetic resonance imaging for the differentiation of low and high grade clear cell renal carcinoma. *Eur Radiol* **25**, 24-31 (2015).
50. C. M. Kramer, Y. Chandrashekar, J. Narula, T1 mapping by CMR in cardiomyopathy: a noninvasive myocardial biopsy? *JACC Cardiovasc Imaging* **6**, 532-534 (2013).
51. N. M. Selby *et al.*, Magnetic resonance imaging biomarkers for chronic kidney disease: a position paper from the European Cooperation in Science and Technology Action PARENCHIMA. *Nephrol Dial Transplant* **33**, ii4-ii14 (2018).
52. M. Franke *et al.*, Magnetic resonance T2 mapping and diffusion-weighted imaging for early detection of cystogenesis and response to therapy in a mouse model of polycystic kidney disease. *Kidney Int* **92**, 1544-1554 (2017).
53. J. A. Luetkens *et al.*, Quantification of Liver Fibrosis at T1 and T2 Mapping with Extracellular Volume Fraction MRI: Preclinical Results. *Radiology* **288**, 748-754 (2018).
54. F. Xu *et al.*, The Oncogenic Role of COL23A1 in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Sci Rep* **7**, 9846 (2017).
55. C. A. Sherman-Baust *et al.*, Remodeling of the extracellular matrix through overexpression of collagen VI contributes to cisplatin resistance in ovarian cancer cells. *Cancer Cell* **3**, 377-386 (2003).
56. F. Wan *et al.*, Upregulation of COL6A1 is predictive of poor prognosis in clear cell renal cell carcinoma patients. *Oncotarget* **6**, 27378-27387 (2015).
57. S. Sengupta *et al.*, Histologic coagulative tumor necrosis as a prognostic indicator of renal cell carcinoma aggressiveness. *Cancer* **104**, 511-520 (2005).

58. C. Parsai, R. O'Hanlon, S. K. Prasad, R. H. Mohiaddin, Diagnostic and prognostic value of cardiovascular magnetic resonance in non-ischaemic cardiomyopathies. *J Cardiovasc Magn Reson* **14**, 54 (2012).
59. P. Haaf *et al.*, Cardiac T1 Mapping and Extracellular Volume (ECV) in clinical practice: a comprehensive review. *J Cardiovasc Magn Reson* **18**, 89 (2016).
60. H. Arheden *et al.*, Measurement of the distribution volume of gadopentetate dimeglumine at echo-planar MR imaging to quantify myocardial infarction: comparison with 99mTc-DTPA autoradiography in rats. *Radiology* **211**, 698-708 (1999).
61. M. Ugander *et al.*, Extracellular volume imaging by magnetic resonance imaging provides insights into overt and sub-clinical myocardial pathology. *Eur Heart J* **33**, 1268-1278 (2012).
62. F. Fuchs, G. Laub, K. Othomo, TrueFISP—technical considerations and cardiovascular applications. *European journal of radiology* **46**, 28-32 (2003).
63. K. Scheffler, S. Lehnhardt, Principles and applications of balanced SSFP techniques. *European radiology* **13**, 2409-2418 (2003).
64. M. Miyazaki, V. S. Lee, Nonenhanced MR angiography. *Radiology* **248**, 20-43 (2008).
65. V. Hombach, *Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie: Kursbuch und Repetitorium*. (Schattauer, 2012).
66. L. B. Kaufman *et al.*, Inferior vena cava filling defects on CT and MRI. *AJR Am J Roentgenol* **185**, 717-726 (2005).
67. R. Nezafat *et al.*, Inflow quantification in three-dimensional cardiovascular MR imaging. *J Magn Reson Imaging* **28**, 1273-1279 (2008).
68. V. Raj, F. Alpendurada, T. Christmas, N. E. Moat, R. H. Mohiaddin, Cardiovascular magnetic resonance imaging in assessment of intracaval and intracardiac extension of renal cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* **144**, 845-851 (2012).
69. J. F. Glockner, C. U. Lee, Balanced steady state-free precession (b-SSFP) imaging for MRCP: techniques and applications. *Abdom Imaging* **39**, 1309-1322 (2014).
70. J. P. Laissy *et al.*, Renal carcinoma: diagnosis of venous invasion with Gd-enhanced MR venography. *Eur Radiol* **10**, 1138-1143 (2000).
71. A. Schwarcz, Z. Berente, E. Osz, T. Doczi, In vivo water quantification in mouse brain at 9.4 Tesla in a vasogenic edema model. *Magn Reson Med* **46**, 1246-1249 (2001).
72. E. A. Lassel, R. Rao, C. Schwenke, S. O. Schoenberg, H. J. Michaely, Diffusion-weighted imaging of focal renal lesions: a meta-analysis. *Eur Radiol* **24**, 241-249 (2014).

73. A. B. Rosenkrantz *et al.*, Utility of the apparent diffusion coefficient for distinguishing clear cell renal cell carcinoma of low and high nuclear grade. *AJR Am J Roentgenol* **195**, W344-351 (2010).
74. A. M. Hotker *et al.*, Use of DWI in the Differentiation of Renal Cortical Tumors. *AJR Am J Roentgenol* **206**, 100-105 (2016).
75. S. K. Kang *et al.*, DWI for Renal Mass Characterization: Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Test Performance. *AJR Am J Roentgenol* **205**, 317-324 (2015).
76. S. Woo, C. H. Suh, S. Y. Kim, J. Y. Cho, S. H. Kim, Diagnostic Performance of DWI for Differentiating High- From Low-Grade Clear Cell Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol* **209**, W374-W381 (2017).
77. G. Hu *et al.*, Comparison of T1 Mapping and T1rho Values with Conventional Diffusion-weighted Imaging to Assess Fibrosis in a Rat Model of Unilateral Ureteral Obstruction. *Acad Radiol*, (2018).
78. I. Friedli *et al.*, New Magnetic Resonance Imaging Index for Renal Fibrosis Assessment: A Comparison between Diffusion-Weighted Imaging and T1 Mapping with Histological Validation. *Sci Rep* **6**, 30088 (2016).
79. I. Eitel, M. G. Friedrich, T2-weighted cardiovascular magnetic resonance in acute cardiac disease. *J Cardiovasc Magn Reson* **13**, 13 (2011).
80. Z. Peng *et al.*, Quantitative evaluation of Gd-EOB-DTPA uptake in focal liver lesions by using T1 mapping: differences between hepatocellular carcinoma, hepatic focal nodular hyperplasia and cavernous hemangioma. *Oncotarget* **8**, 65435-65444 (2017).
81. Y. Huang *et al.*, Measurement and comparison of T1 relaxation times in native and transplanted kidney cortex and medulla. *J Magn Reson Imaging* **33**, 1241-1247 (2011).
82. M. Peperhove *et al.*, Assessment of acute kidney injury with T1 mapping MRI following solid organ transplantation. *Eur Radiol* **28**, 44-50 (2018).
83. P. Kellman, A. H. Aletras, C. Mancini, E. R. McVeigh, A. E. Arai, T2-prepared SSFP improves diagnostic confidence in edema imaging in acute myocardial infarction compared to turbo spin echo. *Magn Reson Med* **57**, 891-897 (2007).
84. B. Baessler *et al.*, Cardiac T2-mapping using a fast gradient echo spin echo sequence - first in vitro and in vivo experience. *J Cardiovasc Magn Reson* **17**, 67 (2015).
85. I. Yamada *et al.*, Colorectal carcinoma: Ex vivo evaluation using 3-T high-spatial-resolution quantitative T2 mapping and its correlation with histopathologic findings. *Magn Reson Imaging* **38**, 174-181 (2017).

86. L. Liu *et al.*, Role of quantitative analysis of T2 relaxation time in differentiating benign from malignant breast lesions. *J Int Med Res* **46**, 1928-1935 (2018).
87. A. Chatterjee *et al.*, Performance of T2 Maps in the Detection of Prostate Cancer. *Acad Radiol*, (2018).
88. J. S. Carter *et al.*, Quantitative multiparametric MRI of ovarian cancer. *J Magn Reson Imaging* **38**, 1501-1509 (2013).
89. E. Hattingen *et al.*, Quantitative T2 mapping of recurrent glioblastoma under bevacizumab improves monitoring for non-enhancing tumor progression and predicts overall survival. *Neuro Oncol* **15**, 1395-1404 (2013).
90. K. Nakai, H. Nawashiro, K. Shima, T. Kaji, An analysis of T2 mapping on brain tumors. *Acta Neurochir Suppl* **118**, 195-199 (2013).
91. K. Hueper *et al.*, Kidney Transplantation: Multiparametric Functional Magnetic Resonance Imaging for Assessment of Renal Allograft Pathophysiology in Mice. *Invest Radiol* **51**, 58-65 (2016).
92. M. Wolf *et al.*, Magnetic resonance imaging T1- and T2-mapping to assess renal structure and function: a systematic review and statement paper. *Nephrol Dial Transplant* **33**, ii41-ii50 (2018).
93. L. C. Saunders *et al.*, Diagnostic and prognostic significance of cardiovascular magnetic resonance native myocardial T1 mapping in patients with pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Magn Reson* **20**, 78 (2018).
94. L. Iles *et al.*, Evaluation of diffuse myocardial fibrosis in heart failure with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping. *J Am Coll Cardiol* **52**, 1574-1580 (2008).
95. B. Delahunt, P. B. Bethwaite, M. R. McCredie, J. N. Nacey, The evolution of collagen expression in sarcomatoid renal cell carcinoma. *Hum Pathol* **38**, 1372-1377 (2007).
96. B. Paudyal *et al.*, The role of the ADC value in the characterisation of renal carcinoma by diffusion-weighted MRI. *Br J Radiol* **83**, 336-343 (2010).
97. A. S. Flett *et al.*, Equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance for the measurement of diffuse myocardial fibrosis: preliminary validation in humans. *Circulation* **122**, 138-144 (2010).
98. E. B. Schelbert *et al.*, Myocardial extravascular extracellular volume fraction measurement by gadolinium cardiovascular magnetic resonance in humans: slow infusion versus bolus. *J Cardiovasc Magn Reson* **13**, 16 (2011).
99. H. S. Thomsen, J. A. Webb, in *Contrast media*. (Springer, 2014), pp. 257-274.

100. M. R. Makowski *et al.*, Congenital heart disease: cardiovascular MR imaging by using an intravascular blood pool contrast agent. *Radiology* **260**, 680-688 (2011).
101. J. C. Cheville, C. M. Lohse, H. Zincke, A. L. Weaver, M. L. Blute, Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* **27**, 612-624 (2003).
102. S. Mikami *et al.*, Invasion and metastasis of renal cell carcinoma. *Med Mol Morphol* **47**, 63-67 (2014).
103. G. Novara, G. Martignoni, W. Artibani, V. Ficarra, Grading systems in renal cell carcinoma. *J Urol* **177**, 430-436 (2007).
104. S. Campbell *et al.*, Renal Mass and Localized Renal Cancer: AUA Guideline. *J Urol* **198**, 520-529 (2017).
105. M. J. Leveridge *et al.*, Outcomes of small renal mass needle core biopsy, nondiagnostic percutaneous biopsy, and the role of repeat biopsy. *Eur Urol* **60**, 578-584 (2011).
106. V. Phe, D. R. Yates, R. Renard-Penna, O. Cussenot, M. Roupret, Is there a contemporary role for percutaneous needle biopsy in the era of small renal masses? *BJU Int* **109**, 867-872 (2012).
107. H. D. Patel *et al.*, Diagnostic Accuracy and Risks of Biopsy in the Diagnosis of a Renal Mass Suspicious for Localized Renal Cell Carcinoma: Systematic Review of the Literature. *J Urol* **195**, 1340-1347 (2016).
108. M. Villalobos-Gollas *et al.*, Pathological implications of areas of lower enhancement on contrast-enhanced computed tomography in renal-cell carcinoma: additional information for selecting candidates for surveillance protocols. *Int Urol Nephrol* **44**, 1369-1374 (2012).
109. P. L. Crispen, Y. N. Wong, R. E. Greenberg, D. Y. Chen, R. G. Uzzo, Predicting growth of solid renal masses under active surveillance. *Urol Oncol* **26**, 555-559 (2008).

7 Danksagung

Ich bedanke mich bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik für Radiologie, die mich in meinem akademischen und klinischen Vorankommen begleitet und unterstützt haben.

Zuerst möchte ich im Besonderen bei Herrn Prof. Dr. med. Bernd Hamm danken, der mir als Direktor des CharitéCentrum 6 für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin die Möglichkeiten einer hervorragenden klinischen und wissenschaftlichen Ausbildung bot und mit seiner Unterstützung die Entstehung dieser Arbeit förderte.

Mein größter Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Marcus R. Makowski, der mich in meiner wissenschaftlichen und klinischen Ausbildung entscheidend geprägt und stets unterstützt hat. Ich danke ihm für die ununterbrochene Inspiration und für die exzellenten Ratschläge.

Des Weiteren möchte ich auch den Kolleginnen und Kollegen der Klinik für Radiologie für die Zusammenarbeit danken.

Besonderer Dank gilt auch den Kolleginnen und Kollegen aus der Arbeitsgruppe, stellvertretend seien hier Julia Brangsch, Jan Ole Kaufmann und Carolin Reimann genannt.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Bernhard Ralla aus der Klinik für Urologie für die kollegiale, zuverlässige und zielführende Zusammenarbeit bedanken.

Schließlich geht mein Dank an das Berlin Institute of Health für die Förderungen mittels der Junior Clinician Scientist und der Clinician Scientist Programme, die mir eine selbständige forschersche Tätigkeit und die Fertigstellung dieser Arbeit ermöglichten.

Mein besonderer Dank gebührt meinen Eltern, meinen Geschwistern und meinem Mann, die mir stets Rückhalt gaben und ohne die diese Arbeit letztlich nicht möglich gewesen wäre.

8 Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/ Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Berlin, den 16.07.2019

Lisa Christine Adams