

Aus dem CharitéCentrum 6  
für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin,  
Institut für Radiologie mit den Bereichen Kinderradiologie und  
Neuroradiologie  
Direktor: Professor Dr. med. Bernd Hamm

## **Habilitationschrift**

# Die multiparametrische Magnetresonanztomographie zur Diagnostik und Therapieplanung des Prostatakarzinoms

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach  
Radiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Dr. med. Alexander Daniel Jacques Baur

Eingereicht:	April 2018
Dekan:	Professor Dr. med. Axel R. Pries
1. Gutachter:	Professor Dr. med. Mathias Langer
2. Gutachter:	Professor Dr. med. Gerhard Adam

# Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	4
1 EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNGEN	5
1.1 Diagnostische Abklärung bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom	5
1.2 Die MRT der Prostata zur Detektion des Prostatakarzinoms	6
1.3 Das standardisierte Befundungssystem PI-RADS	9
1.4 Gezielte Biopsie in der mpMRT auffälliger Läsionen	10
1.5 Die MRT der Prostata zur Therapieplanung	10
1.6 Im Rahmen dieser Arbeit bearbeitete Fragestellungen	12
2 EIGENE ARBEITEN	13
2.1 Bildqualität und diagnostische Genauigkeit der mpMRT zur Detektion des Prostatakarzinoms bei 3 Tesla mit und ohne Verwendung einer endorektalen Spule (Originalarbeit 1)	13
2.2 Evaluation des Befundungssystems PI-RADS Version 1 (Originalarbeit 2)	25
2.3 Die Rolle der mpMRT bei biopsienaiven Patienten mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom (Originalarbeit 3)	38
2.4 Direkter Vergleich dynamischer kontrastmittelverstärkter MRT-Sequenzen und des kontrastmittelverstärkten Ultraschalls zur Detektion des Prostatakarzinoms und Abschätzung der Aggressivität (Originalarbeit 4)	46
2.5 Der Einfluss verschiedener Grenzwerte für die fraktionale Anisotropie auf die Darstellung des periprostatichen neurovaskulären Bündels mittels Diffusions-Tensor Traktographie (Originalarbeit 5)	60
2.6 Anwendung einer MRT/TRUS Fusionstechnik zur Elektrodenplatzierung bei der Therapie des Prostatakarzinoms mit Irreversibler Elektroporation (Originalarbeit 6)	71
3 DISKUSSION	78
3.1 Durchführung und Befundinterpretation der mpMRT	78
3.2 Die Rolle der mpMRT bei biopsienaiven Patienten mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom	82
3.3 Direkter Vergleich dynamischer kontrastmittelverstärkter MRT-Sequenzen und des kontrastmittelverstärkten Ultraschalls	84

3.4 Die MRT der Prostata zur Therapieplanung	86
4 ZUSAMMENFASSUNG	89
6 LITERATURVERZEICHNIS	96
DANKSAGUNG	105
ERKLÄRUNG	106

## Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Radiology
ADC	Apparent diffusion coefficient
AUC	Area under the curve
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
DCE-MRI	Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging, dynamische kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomographie
DTI	Diffusion tensor imaging, Diffusions-Tensor Bildgebung
DWI	Diffusion-weighted imaging
ESUR	European Society of Urogenital Radiology
FA	Fraktionale Anisotropie
HIFU	High-intensity focused ultrasound
ISUP	International Society of Urological Pathology
$K_{ep}$	Ratenkonstante
KM	Kontrastmittel
MRT	Magnetresonanztomographie
mpMRT	Multiparametrische Magnetresonanztomographie
NPV	Negative predictive value, negativer prädiktiver Wert
NVB	Neurovaskuläres Bündel
PI-RADS	Prostate Imaging Reporting and Data System
PRECISION	Prostate Evaluation for Clinically Important Disease: Sampling Using Image Guidance or Not?
ProKOMB	Prostata – Kooperatives MRT-Projekt Berlin
PROMIS	Prostate MR imaging study
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
T2WI	T2-weighted imaging, T2-gewichtete Bildgebung
TRUS	Transrektaler Ultraschall
$TTP_{CEUS}$	Time-to-peak
VOI	Volume-of-interest

# 1 Einleitung und Fragestellungen

Das Prostatakarzinom stellt in Deutschland die häufigste Krebserkrankung des Mannes dar. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beträgt etwa 91%, etwa 11% der krebsbedingten Sterbefälle sind durch das Prostatakarzinom bedingt [1]. Eine Besonderheit dieser Tumorentität ist das in Abhängigkeit vom Tumorgrading sehr variable biologische Verhalten [2]. Während niedriggradige, wenig aggressive Prostatakarzinome eine gute Prognose und ein minimales Risiko für eine Metastasierung aufweisen, zeigen hochgradige, aggressive Karzinome ein hohes Risiko für eine Metastasierung und ein Rezidiv nach Therapie. Das etablierte System zum Tumorgrading von Prostatakarzinomen, der so genannte Gleason-Score, basiert auf der histologischen Beurteilung der Drüsenmorphologie nach Gewebeentnahme im Rahmen einer Biopsie oder Operation [3]. Auf der *International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference 2014* wurde ein modifiziertes System zum Tumorgrading vorgeschlagen, das teilweise auf dem Gleason-Score basiert. Nach diesem System zum Tumorgrading werden Prostatakarzinome in 5 verschiedene Gruppen eingeteilt, die das variable biologische Verhalten von Prostatakarzinomen reflektieren [3]. So beträgt die Wahrscheinlichkeit eines Überlebens ohne Wiederanstieg des Tumormarkers Prostataspezifisches Antigen (PSA) im Serum nach Prostatektomie für Patienten mit Prostatakarzinom der Gruppe 1 etwa 96% und für Patienten mit Prostatakarzinom der Gruppe 5 lediglich etwa 26% [2].

## 1.1 Diagnostische Abklärung bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom

Der Verdacht auf ein Prostatakarzinom bei beispielsweise verdächtigem Tastbefund in der digitalen rektalen Untersuchung oder einem erhöhten PSA im Serum sollte durch die Entnahme von Gewebeproben per Biopsie gesichert oder widerlegt werden [4, 5]. Bei dem bislang am häufigsten angewendeten Biopsieverfahren erfolgt die Entnahme von Gewebeproben transrektal unter Bildkontrolle per transrektalem Ultraschall (TRUS). Da mit dem TRUS eine Lokalisation von Karzinomen innerhalb der Prostata nicht möglich ist [6], sollte stets eine systematische Biopsie durchgeführt werden. Hierbei werden einem festen Schema folgend systematisch mehrere Gewebeproben aus den Regionen der Prostata entnommen, in denen ein Großteil der Prostatakarzinome entsteht [4, 7]. Dieses Vorgehen birgt einerseits das Risiko, dass selbst große, aggressive und somit behandlungsbedürftige, klinisch signifikante Prostatakarzinome verfehlt werden oder die tatsächliche klinische Signifikanz nicht er-

kannt wird und eine Therapie nicht beziehungsweise deutlich verzögert initiiert wird [8]. Andererseits werden relativ häufig auch kleine, wenig aggressive und nicht unmittelbar behandlungsbedürftige, klinisch insignifikante Prostatakarzinome bioptisch gesichert [9, 10]. Darüber hinaus kommt es im Rahmen von TRUS Biopsien in einer relevanten Zahl von Fällen zu Komplikationen wie beispielsweise Blutungen oder Infektionen [11].

## **1.2 Die MRT der Prostata zur Detektion des Prostatakarzinoms**

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ermöglicht die Detektion von klinisch signifikanten Prostatakarzinomen. Hierbei werden T2-gewichtete (engl.: T2-weighted imaging, T2WI), diffusionsgewichtete (engl.: diffusion-weighted imaging, DWI) und dynamische kontrastmittelverstärkte (engl.: dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging, DCE-MRI) Sequenzen im Rahmen der multiparametrischen MRT (mpMRT) kombiniert.

Eine Leitlinie zur Durchführung und strukturierten Befundung der mpMRT der Prostata wurde erstmals 2012 von der *European Society of Urogenital Radiology* (ESUR) publiziert (*ESUR Prostate MR Guidelines 2012*) [12]. Ziel der Publikation der Leitlinie sollte unter anderem die Etablierung technischer Mindestvoraussetzung für die mpMRT der Prostata, die Standardisierung von Terminologie und Befundinterpretation sowie die Entwicklung von einheitlichen Bewertungskategorien zur Abschätzung des Verdachts auf ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom sein. Als Teil dieser Leitlinie wurde ein strukturiertes Befundungssystem vorgestellt, das *Prostate Imaging Reporting and Data System* (PI-RADS). Es wurde im Verlauf in verschiedenen Studien validiert. Hierbei konnte gezeigt werden, dass klinisch signifikante Prostatakarzinome mit relativ hoher Sensitivität und Spezifität detektiert werden können [13]. 2015 wurde von der ESUR und dem *American College of Radiology* (ACR) eine auf Grundlage von Erfahrungen mit PI-RADS und zwischenzeitlich publizierten Studien aktualisierte Version veröffentlicht: PI-RADS Version 2 [14].

Entsprechend PI-RADS Version 2 sollte jedes Untersuchungsprotokoll der mpMRT der Prostata mindestens T2-gewichtete, diffusionsgewichtete und dynamische kontrastmittelverstärkte MRT-Sequenzen enthalten [14].

### **Morphologische Bildgebung (T2- und T1-gewichtete Sequenzen)**

Hochauflösende T2-gewichtete Sequenzen sollten in axialer und mindestens einer weiteren Bildebene (koronar oder sagittal) akquiriert werden [14]. Sie erlauben die Abgrenzung der zonalen Anatomie der Prostata, die Beurteilung der Samenblasen sowie im Falle eines Prostatakarzinoms von kapselüberschreitendem Wachstum. Darüber hinaus können mit dieser Sequenz Prostatakarzinome detektiert werden [15-17]. Klinisch signifikante Prostatakarzinome in der peripheren Zone der Prostata kommen in T2-gewichteten Sequenzen in der Regel als hypointense Läsionen mit meist rundlicher Konfiguration zur Darstellung. Gutartige entzündliche oder narbige Veränderungen zeigen dagegen eher eine streifige oder trianguläre Konfiguration, können jedoch nicht immer von Karzinomen unterschieden werden [14]. In der Transitionalzone der Prostata kommen klinisch signifikante Prostatakarzinome in T2-gewichteten Sequenzen meist ebenfalls hypointens zur Darstellung, wobei sie sich durch das Fehlen einer Kapsel, eine unscharfe Begrenzung oder eine linsenförmige Konfiguration von knotigen Veränderungen im Rahmen einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) unterscheiden [14].

T1-gewichtete Sequenzen erlauben die Detektion von Blutungen innerhalb der Prostata und der Samenblasen und sollten stets ergänzend zu T2-gewichteten Sequenzen akquiriert werden [14].

### **Diffusionsgewichtete Sequenzen**

Diffusionsgewichtete Sequenzen sollten ebenfalls in axialer Bildebene akquiriert werden. Sie messen die freie Diffusion von Wassermolekülen und stellen diese bildlich dar. In Bereichen mit hoher Zelldichte und einem reduzierten Volumen des Extrazellulärraums, beispielsweise in höhergradigen Karzinomen, ist die freie Diffusion von Wassermolekülen typischerweise eingeschränkt [18]. Ein Bereich mit Diffusionsrestriktion kommt in diffusionsgewichteten MRT-Bildern mit hohen B-Werten (idealerweise mit einem maximalen b-Wert  $\geq 1400 \text{ s/mm}^2$ ) hyper- und in so genannten ADC- (engl.: apparent diffusion coefficient) Karten hypointens zur Darstellung. Mit dem ADC-Wert kann außerdem eine Quantifizierung einer Diffusionsrestriktion erfolgen; eine negative Korrelation des ADC-Werts mit dem Tumorgading konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden [19-21]. Es gibt jedoch Überschneidungen zwischen hoch- und niedriggradigen Prostatakarzinomen sowie benignen Läsionen. Insbesondere in der Transitionalzone der Prostata können Veränderungen im Rahmen

einer BPH ähnliche ADC-Werte wie Prostatakarzinome aufweisen [22]. Darüber hinaus sind ADC-Werte abhängig von dem verwendeten Untersuchungsprotokoll sowie der technischen Ausstattung und somit nur sehr eingeschränkt protokoll- und geräteübergreifend vergleichbar. Bilder mit hohen B-Werten haben im Vergleich zu ADC-Karten den Vorteil, dass das Signal auf dem Bild lediglich in Bereichen mit eingeschränkter Diffusion erhalten bleibt, während es in angrenzenden Geweben unterdrückt wird. Hierdurch wird die Sichtbarkeit von klinisch signifikanten Prostatakarzinomen erhöht. Diffusionsgewichtete Sequenzen haben für die Detektion klinisch signifikanter Prostatakarzinome insbesondere in der peripheren Zone der Prostata einen hohen Stellenwert.

### **Dynamische kontrastmittelverstärkte Sequenzen**

Dynamische kontrastmittelverstärkte, T1-gewichtete Sequenzen sollten unmittelbar vor und nach der intravenösen Applikation gadoliniumhaltiger Kontrastmittel (KM) mit einer hohen zeitlichen Auflösung in axialer Bildebene akquiriert werden. Die akquirierten Bilder können rein visuell ausgewertet werden, indem die Signalverstärkung nach KM-Applikation (KM-Enhancement) einer Region beziehungsweise einer Läsion zu verschiedenen Zeitpunkten betrachtet wird. Außerdem können die gemessenen Signalintensitäten im zeitlichen Verlauf in Form von Signal-Zeit-Kurven aufgetragen und beurteilt werden. Dynamische kontrastmittelverstärkte Sequenzen erlauben die Beurteilung von Perfusion und Vaskularisation. Klinisch signifikante Prostatakarzinome zeigen typischerweise ein frühes KM-Enhancement und ein Washout im Verlauf [23]. Darüber hinaus können durch Anwendung pharmakokinetischer Kompartimentmodelle unter anderem Extravasationsparameter berechnet werden [24]. Eine Korrelation einzelner auf Grundlage pharmakokinetischer Kompartimentmodelle berechneter Parameter mit dem Tumorgrading konnte nachgewiesen werden [25].

Zwischen den Perfusions- und Vaskularisationscharakteristika hoch- und niedriggradiger Prostatakarzinome sowie benignen Läsionen gibt es jedoch relevante Überschneidungen, insbesondere in der Transitionalzone der Prostata in knotigen Veränderungen im Rahmen einer BPH [26] oder in der peripheren Zone der Prostata in entzündlichen Veränderungen [27]. Dynamische kontrastmittelverstärkte Sequenzen haben für die Detektion klinisch signifikanter Prostatakarzinome vor allem in der peripheren Zone der Prostata Bedeutung. Darüber hinaus kommen sie zur Detektion von Rezidiven nach radikaler oder fokaler Therapie zum Einsatz.

### **1.3 Das standardisierte Befundungssystem PI-RADS**

Wesentlicher Bestandteil der *ESUR Prostate MR Guidelines 2012* war das strukturierte Befundungssystem PI-RADS [12]. Diesem System folgend wird für jede auffällige Läsion innerhalb der Prostata für T2-gewichtete, diffusionsgewichtete und dynamische kontrastmittelverstärkte Sequenzen basierend auf der Wahrscheinlichkeit für ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom ein Punktwert auf einer 5-Punkt-Likert-Skala beziehungsweise eine Bewertungskategorie vergeben. Ein Punktwert von 1 bedeutet, dass ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom sehr unwahrscheinlich ist und ein Punktwert von 2 bedeutet, dass ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom unwahrscheinlich ist. Ein Punktwert von 4 bedeutet, dass ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom wahrscheinlich ist und ein Punktwert von 5 bedeutet, dass ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom sehr wahrscheinlich ist. Ein Punktwert von 3 bedeutet, dass ein uneindeutiger Befund vorliegt. Kriterien für die Vergabe der Punktwerte für die einzelnen im Rahmen der mpMRT akquirierten Sequenzen wurden im Rahmen des Befundungssystems PI-RADS beschrieben. Eine Empfehlung zur Integration der Punktwerte der einzelnen Sequenzen zu einem Gesamtpunkt看wert für eine Läsion beziehungsweise zu einer Bewertungskategorie, die die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms abbildet, wurde im Rahmen von PI-RADS nicht gegeben.

Im Rahmen des 2015 veröffentlichten und aktuell gültigen Befundungssystems PI-RADS Version 2 wurden Anpassungen vorgenommen [14] (im weiteren Text dieser Arbeit wird zur besseren Unterscheidung jeweils die Bezeichnung PI-RADS Version 1 und PI-RADS Version 2 verwendet). Weiterhin wird für jede auffällige Läsion innerhalb der Prostata für T2-gewichtete und diffusionsgewichtete Sequenzen basierend auf der Wahrscheinlichkeit für ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom ein Punktwert auf der oben beschriebenen 5-Punkt-Skala vergeben. Dynamische kontrastmittelverstärkte Sequenzen werden nur noch als positiv (+) oder negativ (-) bewertet. Positiv bedeutet, dass ein fokales und frühes KM-Enhancement vorliegt [14]. Außerdem wird im Befundungssystem PI-RADS Version 2 eine Empfehlung zur Integration der Punktwerte der einzelnen Sequenzen zu einem Gesamtpunkt看wert beziehungsweise zu einer Bewertungskategorie für eine Läsion gegeben. Hierbei werden die Punktwerte der einzelnen Sequenzen nicht addiert, sondern in Abhängigkeit von der Lokalisation einer Läsion in der peripheren Zone oder Transitionalzone sequentiell vergeben. Für die verschiedenen Zonen der Prostata wurden jeweils dominante Se-

quenzen definiert. In der Kommunikation zwischen Radiologen und Urologen ist die Angabe des PI-RADS Punktwerts beziehungsweise der Bewertungskategorie mittlerweile integraler Bestandteil des Befundes der mpMRT. Ein weiterhin bestehendes Problem ist jedoch, dass es auch bei Verwendung des Befundungssystems PI-RADS Version 2 selbst unter erfahrenen Auswertern noch zu einer relevanten Interobserver-Variabilität kommt [28].

#### **1.4 Gezielte Biopsie in der mpMRT auffälliger Läsionen**

Auf Grundlage der mpMRT können karzinomsuspekte Areale innerhalb der Prostata gezielt biopsiert werden. Dies kann entweder direkt im MRT-Scanner unter Bildkontrolle per MRT [29, 30] oder aber per MRT/TRUS Fusionstechnik erfolgen [31, 32]. Bei der zunehmend häufig zum Einsatz kommenden MRT/TRUS Fusionsbiopsie werden zuvor angefertigte MRT-Bilder mit während der Biopsie angefertigten TRUS-Bildern computergestützt fusioniert. Durch eine exakte Bestimmung von Position und Ausrichtung der Ultraschallsonde kann während der Biopsie zu jedem TRUS-Bild in Echtzeit ein korrespondierendes MRT-Bild berechnet werden [33]. Dies erlaubt dem Untersucher in der mpMRT auffällige Läsionen unter Bildkontrolle per TRUS aufzusuchen und gezielt zu biopsieren. Eine bis auf wenige mm genaue Biopsie von in der mpMRT identifizierten Läsionen ist somit möglich [34, 35]. Klinisch signifikante Prostatakarzinome können im Vergleich zur weiter oben beschriebenen systematischen TRUS Biopsie vermehrt nachgewiesen werden [31].

#### **1.5 Die MRT der Prostata zur Therapieplanung**

Nach erfolgreicher bioptischer Sicherung eines Prostatakarzinoms muss das weitere Vorgehen geplant werden, entweder im Sinne einer Therapie oder eines aktiv beobachtenden Vorgehens. Das variable biologische Verhalten von Prostatakarzinomen in Abhängigkeit vom Tumorgrading und die variable Prognose in Abhängigkeit vom Tumorstaging sollten bei der Therapieplanung berücksichtigt werden. Radikale Therapien wie die Prostatektomie oder eine Strahlentherapie führen in einer relevanten Zahl von Fällen zu Nebenwirkungen und Morbidität wie beispielsweise Harninkontinenz oder Impotenz [36-38]. Insbesondere bei wenig aggressiven, klinisch nicht signifikanten Karzinomen mit einer guten Prognose muss das Risiko dieser Nebenwirkungen mit dem Risiko einer voranschreitenden Tumorerkrankung abgewogen werden. Die Bedeutung des Problems einer Übertherapie wird unter anderem durch

die Tatsache verdeutlicht, dass im Zeitalter der Bestimmung des PSA im Serum als Screening-Test und somit einer häufig frühzeitigen Diagnosesicherung bei Patienten mit lokalisierten Prostatakarzinom durch die radikale Prostatektomie im Vergleich zu einem lediglich beobachtenden Vorgehen keine signifikante Reduktion der karzinombedingten Mortalität erreicht werden konnte [39].

Die MRT ermöglicht das lokale Tumorstaging von Prostatakarzinomen [17] und kann somit die Wahl der Therapie und deren Durchführung beeinflussen. Durch Schonung der Nervenbahnen des periprostatichen neurovaskulären Bündels (NVB) mittels spezieller operativer Techniken kann beispielsweise das Risiko von Nebenwirkungen wie Harninkontinenz oder Impotenz zumindest reduziert werden. Eine Infiltration des NVB durch ein Prostatakarzinom schließt ein operatives Vorgehen unter Schonung des NVB jedoch aus. Mittels mpMRT kann eine Infiltration des NVB beurteilt und damit die Entscheidung des Operateurs bezüglich des geplanten operativen Vorgehens in einer relevanten Zahl von Fällen beeinflusst werden [40].

Darüber hinaus wurden als Alternative zu radikalen Therapien oder einem aktiven beobachtenden Vorgehen neue Therapieverfahren entwickelt, bei denen Prostatakarzinome fokal abladiert und die übrige Prostata sowie umgebende Gewebe geschont werden können. Ziel dieser Verfahren ist eine effektive Therapie des Prostatakarzinoms bei gleichzeitiger Reduktion der Nebenwirkungen und Morbidität [41]. Neben thermischen Ablationsverfahren wie der Kryotherapie [42] oder dem hochintensivem fokussierten Ultraschall (engl.: high-intensity focused ultrasound, HIFU) [42] gilt die Irreversible Elektroporation (IRE) als vielversprechendes fokal ablatives Verfahren für die Therapie von Prostatakarzinomen [43, 44]. Hierbei wird eine Ablation nicht primär durch thermische Effekte erreicht. Stattdessen wird innerhalb eines gepulsten elektrischen Feldes in Abhängigkeit von Feldstärke und Anwendungsdauer die Apoptose induziert. Aufgrund des Fehlens relevanter thermischer Effekte ist theoretisch eine relativ genaue Kontrolle der Ablationszone möglich. Darüber hinaus bleiben extrazelluläre Strukturen wie beispielsweise das Endoneurium erhalten und ermöglichen somit grundsätzlich die Regeneration von im Rahmen der Therapie geschädigten Nervenbahnen des NVB [43].

## **1.6 Im Rahmen dieser Arbeit bearbeitete Fragestellungen**

In dieser Habilitationsschrift werden vier Originalarbeiten vorgestellt, die sich mit verschiedenen Fragestellungen zur mpMRT zur Detektion des Prostatakarzinoms befassen:

1. Ist für die mpMRT zur Detektion des Prostatakarzinoms bei 3 Tesla der Einsatz einer endorektalen Spule notwendig?
2. In welcher Form sollten die einzelnen Sequenzen der mpMRT, wenn nach den in PI-RADS Version 1 beschriebenen Kriterien beurteilt, für eine Läsion idealerweise integriert werden, um die diagnostische Genauigkeit zu maximieren?
3. Kann durch den Einsatz der mpMRT bei biopsienaiven Patienten mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom die Zahl der durchgeführten Biopsien reduziert werden? Wie groß ist die Zahl der durch dieses Vorgehen verpassten klinisch signifikanten Prostatakarzinome?
4. Hat der kontrastmittelverstärkte Ultraschall eine mit kontrastmittelverstärkten MRT-Sequenzen vergleichbare diagnostische Genauigkeit in Bezug auf die Detektion von Prostatakarzinomen und die Abschätzung der Aggressivität?

Außerdem werden zwei Originalarbeiten vorgestellt, die sich mit Fragestellungen zum Thema mpMRT in der Therapieplanung des Prostatakarzinoms befassen:

5. Kann die Diffusions-Tensor Bildgebung (diffusion tensor imaging, DTI) zur Darstellung von Nervenbahnen des periprostatichen NVB eingesetzt werden, um die Planung eines nervenschonenden Vorgehens bei der Prostatektomie zu unterstützen?
6. Kann eine MRT/TRUS Fusionstechnik zur präzisen Positionierung der für die fokale Ablation per IRE notwendigen Elektroden eingesetzt werden?

## 2 Eigene Arbeiten

### 2.1 Bildqualität und diagnostische Genauigkeit der mpMRT zur Detektion des Prostatakarzinoms bei 3 Tesla mit und ohne Verwendung einer endorektalen Spule (Originalarbeit 1)

**Baur AD**, Daqqaq T, Wagner M, Maxeiner A, Huppertz A, Renz D, Hamm B, Fischer T, Durmus T:

T2- and diffusion-weighted magnetic resonance imaging at 3T for the detection of prostate cancer with and without endorectal coil: An intraindividual comparison of image quality and diagnostic performance

Eur J Radiol. 2016 Jun; 85(6): 1075-84  
<https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2016.03.014>

Die Verwendung einer Kombination aus Oberflächenspule und endorektaler Spule bei der MRT der Prostata kann in einem besseren Signal-zu-Rausch-Verhältnis resultieren und somit zu einer höheren Bildqualität führen [45]. Eine höhere Feldstärke des verwendeten MRT-Scanners kann ebenso in einem besseren Signal-zu-Rausch-Verhältnis resultieren. Bei der Akquisition T2-gewichteter Sequenzen zum lokalen Tumorstaging von Prostatakarzinomen führt die Verwendung einer Kombination aus Oberflächenspule und endorektaler Spule im Vergleich zur Verwendung lediglich einer Oberflächenspule sowohl bei 1,5 Tesla [45-47] als auch 3 Tesla [48] zu einer höheren diagnostischen Genauigkeit. Die Indikation der MRT der Prostata in den letzten Jahren wurde über das lokale Tumorstaging hinaus zur Detektion klinisch signifikanter Prostatakarzinome erweitert. Hierzu werden im Rahmen der mpMRT T2-gewichtete, diffusionsgewichtete und dynamische kontrastmittelverstärkte Sequenzen akquiriert und nach einem strukturierten Befundungssystem ausgewertet. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass die mpMRT bei Verwendung lediglich einer Oberflächenspule eine hohe diagnostische Genauigkeit für die Detektion klinisch signifikanter Prostatakarzinome aufweist [49, 50]. Es stellt sich die Frage, ob bei der Verwendung moderner 3 Tesla MRT-Scanner für die mpMRT zur Detektion des Prostatakarzinoms die Verwendung einer endorektalen Spule nötig ist.

Ziel von Originalarbeit 1 war, die Bildqualität und die diagnostische Genauigkeit von T2-gewichteten und diffusionsgewichteten Sequenzen bei Verwendung einer Kombination aus Oberflächenspule und endorektaler Spule im Vergleich zur Verwendung lediglich einer Oberflächenspule bei 3 Tesla intraindividuell zu vergleichen. Zu diesem Zweck erhielten 45 Patienten mit klinischem Verdacht auf ein Prostatakarzinom und mindestens einer negativen TRUS Biopsie im Rahmen einer prospektiven Studie eine mpMRT der Prostata. T2-gewichtete und diffusionsgewichtete Sequenzen wurden während eines Untersuchungstermins sowohl mit einer Kombination aus Oberflächenspule und luftgefüllter endorektaler Spule als auch einer Oberflächenspule akquiriert. Zwei Radiologen bewerteten unabhängig voneinander die Bildqualität anhand von 5-Punkt-Likert-Skalen und beurteilten die am suspektsten imponierende Läsion (Indexläsion) jedes Patienten nach PI-RADS Version 1. Das Ergebnis einer gezielten MRT/TRUS Fusionsbiopsie diente als Referenzstandard. Zusätzlich wurde der Komfort und die Akzeptanz der Untersuchung mit endorektaler Spule durch die Patienten mit einem standardisierten Fragebogen erfasst.

Die Bildqualität der T2-gewichteten Sequenzen und die Abgrenzbarkeit der zonalen Anatomie sowie der Architektur der Transitionalzone (in der Originalpublikation als central gland bezeichnet) verbesserte sich signifikant durch den Einsatz einer endorektalen Spule ( $p=0,0038$ ,  $p=0,0002$  und  $p<0,0001$ ). Allerdings führte die Verwendung einer Kombination aus endorektaler Spule und Oberflächenspule nicht zu einer höheren diagnostischen Genauigkeit bei der Detektion von Prostatakarzinomen: Die Area under the curve (AUC) der Summe der Punktwerte der nach PI-RADS Version 1 beurteilten T2-gewichteten und diffusionsgewichteten Sequenzen lag für die Oberflächenspule bei 0,95-0,99 und für eine Kombination aus Oberflächenspule und endorektaler Spule bei 0,93-0,97 ( $p=0,1395$ ). Der Komfort der mpMRT ohne endorektale Spule wurde von den Patienten zwar als signifikant höher bewertet ( $p<0,0001$ ). Dennoch gaben 23 beziehungsweise 18 Patienten an, dass sie auf jeden Fall beziehungsweise vermutlich eine weitere mpMRT mit endorektaler Spule durchführen lassen würden, falls notwendig.

Die Ergebnisse von Originalarbeit 1 zeigen, dass bei der Akquisition von T2-gewichteten und diffusionsgewichteten Sequenzen zur Detektion des Prostatakarzinoms bei 3 Tesla keine höhere diagnostische Genauigkeit durch die Verwendung einer endorektalen Spule erreicht wird und somit auf ihren Einsatz verzichtet werden kann.





















## 2.2 Evaluation des Befundungssystems PI-RADS Version 1 (Originalarbeit 2)

**Baur AD**, Maxeiner A, Franiel T, Kilic E, Huppertz A, Schwenke C, Hamm B,  
Durmus T:

Evaluation of the prostate imaging reporting and data system for the detection of prostate cancer by the results of targeted biopsy of the prostate

Invest Radiol. 2014 Jun; 49(6): 411-20  
<https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000030>

Im Jahr 2012 wurde als Teil der *ESUR Prostate MR Guidelines 2012* das strukturierte Befundungssystem PI-RADS Version 1 vorgestellt [12]. Diesem auf Grundlage von verfügbarer Literatur sowie Expertenkonsensus entwickelten System folgend wird für jede auffällige Läsion innerhalb der Prostata für T2-gewichtete, diffusionsgewichtete und dynamische kontrastmittelverstärkte Sequenzen basierend auf der Wahrscheinlichkeit für ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom ein Punktwert auf einer 5-Punkt-Likert-Skala vergeben. Kriterien für die Vergabe von Punktwerten für die einzelnen Sequenzen sind in PI-RADS Version 1 beschrieben, wobei die Autoren eingestehen, dass diese Kriterien „noch nicht allgemein akzeptiert sind“ [12]. Neben Punktwerten für die einzelnen Sequenzen soll auch ein Gesamtpunkt看wert beziehungsweise eine Bewertungskategorie für jede auffällige Läsion vergeben werden. PI-RADS Version 1 beinhaltet jedoch keine Empfehlung, wie die Punktwerte für die einzelnen Sequenzen zu einem Gesamtpunkt看wert für eine Läsion beziehungsweise zu einer Bewertungskategorie integriert werden sollen. In ersten Studien, die PI-RADS Version 1 evaluierten, zeigte sich eine hohe diagnostische Genauigkeit für die Detektion klinisch signifikanter Prostatakarzinome [49, 50], wobei jeweils die Summe der Punktwerte für die einzelnen Sequenzen als Gesamtpunkt看wert verwendet wurde. Ziel von Originalarbeit 2 war, die diagnostische Genauigkeit der einzelnen nach PI-RADS Version 1 ausgewerteten Sequenzen sowie verschiedene Möglichkeiten der Integration der Punktwerte für die einzelnen Sequenzen zu einem Gesamtpunkt看wert für eine Läsion zu evaluieren. Zu diesem Zweck wurden retrospektiv 55 Patienten identifiziert, die zwischen 2008 und 2012 eine direkte MRT-gestützte Prostatabiopsie

karzinomsuspekter Läsionen in unserer Klinik erhalten hatten. Darüber hinaus hatten alle Patienten innerhalb von 4 Monaten vor Biopsie eine mpMRT bei 1,5 Tesla unter Verwendung einer Kombination aus Oberflächenspule und endorektaler Spule (einschließlich entsprechend den Empfehlungen der *ESUR Prostate MR Guidelines 2012* akquirierten T2-gewichteten, diffusionsgewichteten und dynamische kontrastmittelverstärkte Sequenzen) erhalten. Das Ergebnis der direkten MRT-gestützten Prostatabiopsie diente als Referenzstandard. Zwei zum Ergebnis der Biopsie verblindete Radiologen identifizierten anhand von während der direkten MRT-gestützten Biopsie akquirierten MRT-Bildern retrospektiv die Läsionen, aus denen die Biopsien entnommen worden waren. Im Anschluss wurden die biopsierten Läsionen von beiden Radiologen im Konsensus entsprechend den in PI-RADS Version 1 beschriebenen Kriterien für die Vergabe von Punktwerten für die einzelnen Sequenzen ausgewertet. Der prädiktive Wert der Punktwerte der einzelnen Sequenzen, der Summe der Punktwerte aller Sequenzen sowie der Summe von T2-gewichteten und diffusionsgewichteten Sequenzen wurde mittels ROC-Analyse für die gesamte Prostata, die periphere Zone und die Transitionalzone (in der Originalpublikation als central gland bezeichnet) evaluiert. Aufgrund der festgestellten hohen diagnostischen Genauigkeit T2-gewichteter Sequenzen in der Transitionalzone sowie diffusionsgewichteter Sequenzen in der peripheren Zone wurde außerdem der prädiktive Wert eines Vorgehens evaluiert, bei dem für die periphere Zone der Punktwert der diffusionsgewichteten Sequenzen und für die Transitionalzone der Punktwert der T2-gewichteten Sequenzen verwendet wurde. Insgesamt wurden 113 Läsionen in die Auswertung einbezogen und 30 dieser Läsionen waren bösartig.

Dynamische kontrastmittelverstärkte Sequenzen zeigten, wenn nach PI-RADS Version 1 beurteilt, die niedrigste diagnostische Genauigkeit (AUC 0,76) im Vergleich zu T2-gewichteten (AUC 0,88;  $p=0,06$ ) und diffusionsgewichteten Sequenzen (AUC 0,93;  $p=0,004$ ). Die Summe der Punktwerte aller Sequenzen zeigte eine AUC von 0,93 und die Summe der Punktwerte von T2-gewichteten und diffusionsgewichteten Sequenzen zeigte eine AUC von 0,95. Darüber hinaus wurde im Rahmen der Originalarbeit 2 die diagnostische Genauigkeit der einzelnen Sequenzen, wenn entsprechend den in PI-RADS Version 1 beschriebenen Kriterien ausgewertet, getrennt in peripherer Zone und Transitionalzone der Prostata untersucht. Hierbei zeigte sich eine, wenn auch nicht statistisch signifikante, Überlegenheit der T2-gewichteten Sequenzen gegenüber den diffusionsgewichteten Sequenzen in der Transitionalzone

(AUC 0,98 und 0,95;  $p=0,25$ ) und eine Überlegenheit der diffusionsgewichteten Sequenzen gegenüber den T2-gewichteten Sequenzen in der peripheren Zone (AUC 0,93 und 0,73;  $p=0,04$ ). Ein Vorgehen, bei dem für die Transitionalzone lediglich der Punktwert der T2-gewichteten Sequenzen und für die periphere Zone lediglich der Punktwert der diffusionsgewichteten Sequenzen als Gesamtpunkt看wert verwendet wurde, zeigte eine AUC von 0,96.

Die Ergebnisse von Originalarbeit 2 zeigen, dass PI-RADS Version 1 eine hohe diagnostische Genauigkeit aufweist, wenn die Summe der Punktwerte aller Sequenzen als Gesamtpunkt看wert für eine Läsion verwendet wird. Dynamische kontrastmittelverstärkte Sequenzen scheinen jedoch keinen zusätzlichen Wert zu haben, wenn sie entsprechend den in PI-RADS Version 1 beschriebenen Kriterien ausgewertet werden. Ein Vorgehen, bei dem für die periphere Zone der Punktwert der diffusionsgewichteten Sequenzen und für die Transitionalzone der Punktwert der T2-gewichteten Sequenzen für die Festlegung der Bewertungskategorie verwendet wird, scheint zur Detektion von Prostatakarzinomen unter Umständen ausreichend.





















### 2.3 Die Rolle der mpMRT bei biopsienaiven Patienten mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom (Originalarbeit 3)

**Baur ADJ**, Henkel T, Johannsen M, Speck T, Weißbach L, Hamm B, König F:

A prospective study investigating the impact of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients with clinically suspected prostate cancer: The PROKOMB study

Contemp Clin Trials. 2017 May; 56: 46-51

<https://doi.org/10.1016/j.cct.2017.03.001>

Laut der *Interdisziplinären Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms* in der bis Ende 2017 gültigen Version (Langversion 4.0) sollte der Verdacht auf ein Prostatakarzinom bei beispielsweise verdächtigem Tastbefund in der digitalen rektalen Untersuchung oder erhöhtem PSA im Serum durch eine systematische TRUS Biopsie abgeklärt werden [4]. Dieses Vorgehen birgt das Risiko, dass klinisch signifikante Prostatakarzinome verfehlt werden und eine Therapie nicht beziehungsweise deutlich verzögert initiiert wird [8]. Andererseits werden häufig nicht behandlungsbedürftige, klinisch insignifikante Prostatakarzinome bioptisch gesichert [9, 10]. Darüber hinaus kommt es im Rahmen von TRUS Biopsien in einer relevanten Zahl von Fällen zu Komplikationen wie beispielsweise Blutungen oder Infektionen [11]. Die Vermeidung unnötiger Biopsien ist somit anzustreben. Mit der mpMRT können karzinomsuspekte Areale innerhalb der Prostata detektiert und gezielt biopsiert werden. Die MRT/TRUS Fusionsbiopsie erreicht höhere Detektionsraten klinisch signifikanter Prostatakarzinome und niedrigere Detektionsraten klinisch insignifikanter Prostatakarzinome, sowohl bei Patienten mit vorheriger negativer TRUS Biopsie sowie biopsienaiven Patienten [31, 51-54]. Die Ergebnisse dieser Studien stellen die bis Ende 2017 gültige Version der Leitlinie in Frage, laut derer die mpMRT lediglich als ergänzende Diagnostik nach negativer Biopsie eingesetzt werden soll [4].

In Originalarbeit 3 wird detailliert das Studienprotokoll der multizentrischen prospektiven ProKOMB (Prostata – Kooperatives MRT-Projekt Berlin) Studie vorgestellt, die unter Mitwirken des Autors dieser Habilitationsschrift geplant wurde und aktuell durchgeführt wird. Mit der ProKOMB Studie soll die Hypothese überprüft werden,

dass bei biopsienaiven Patienten mit klinischem Verdacht auf ein Prostatakarzinom durch die Durchführung eines mpMRT zur Patientenstratifikation eine relevante Zahl von Prostatabiopsien vermieden werden kann, ohne dass eine relevante Zahl klinisch signifikanter Prostatakarzinome verpasst wird.

Im Rahmen dieser Studie erhalten 600 Patienten mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom vor Durchführung einer Biopsie eine mpMRT der Prostata. Nur Patienten mit einem uneindeutigen oder verdächtigen Befund (PI-RADS Version 2 Bewertungskategorie 3 beziehungsweise 4 und 5) erhalten im Anschluss eine Biopsie, wobei in der mpMRT uneindeutige oder suspekten Läsionen zusätzlich gezielt biopsiert werden. Patienten ohne uneindeutigen oder suspekten Befund in der mpMRT erhalten keine Biopsie und werden klinisch 3 Jahre lang verlaufskontrolliert; der behandelnde Urologe kann jedoch nach eigenem Ermessen jederzeit eine systematische TRUS Biopsie durchführen.

Durch die ProKOMB Studie soll die Zahl der Biopsien ermittelt werden, auf die nach unauffälliger mpMRT verzichtet werden kann. Ebenso soll die Zahl der klinisch insignifikanten Prostatakarzinome, die nach Abklärung eines uneindeutigen oder suspekten Befunds in der mpMRT bioptisch gesichert werden, ermittelt werden. Die Zahl der verpassten klinisch signifikanten Karzinome soll durch die Verlaufskontrolle über 3 Jahre im Rahmen der Studie bestimmt werden

.













## **2.4 Direkter Vergleich dynamischer Kontrastmittelverstärkter MRT-Sequenzen und des Kontrastmittelverstärkten Ultraschalls zur Detektion des Prostatakarzinoms und Abschätzung der Aggressivität (Originalarbeit 4)**

**Baur ADJ**, Schwabe J, Rogasch J, Maxeiner A, Penzkofer T, Stephan C, Rudl M, Hamm B, Jung EM, Fischer T:

A direct comparison of contrast-enhanced ultrasound and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for prostate cancer detection and prediction of aggressiveness

Eur Radiol. 2018 May; 28(5): 1949-1960

<https://doi.org/10.1007/s00330-017-5192-2>

In Prostatakarzinomen kommt es typischerweise zu einer Neoangiogenese und mikrovaskulären Veränderungen [55, 56]. Mit dynamischen Kontrastmittelverstärkten MRT-Sequenzen können nach der Applikation gadoliniumhaltiger KM Informationen über die Perfusion und Vaskularisation von Geweben und die Permeabilität von Kapillaren gewonnen werden und die Aggressivität von Prostatakarzinomen in der peripheren Zone der Prostata prädiziert werden [57]. Mit dem Kontrastmittelverstärkten Ultraschall kann nach Applikation gasgefüllter Mikrobläschen ebenfalls die Perfusion und Vaskularisation von Geweben analysiert werden. Verschieden Studien haben das Potential dieser Technik zur Detektion von Prostatakarzinomen aufgezeigt [58-60].

Ziel von Originalarbeit 4 war, die diagnostische Genauigkeit von dynamischen Kontrastmittelverstärkten MRT-Sequenzen und des Kontrastmittelverstärkten Ultraschalls im direkten Vergleich für die Detektion von Prostatakarzinomen und die Abschätzung des Tumorgradings zu evaluieren. Hierzu wurde eine post-hoc Analyse von 92 Patienten durchgeführt, die im Rahmen einer prospektiven Studie eine mpMRT der Prostata einschließlich dynamischer Kontrastmittelverstärkter Sequenzen, einen Kontrastmittelverstärkten Ultraschall sowie eine gezielte MRT/TRUS Fusionsbiopsie der jeweils verdächtigsten Läsion erhalten hatten. Auf Grundlage von dynamischen Kontrastmittelverstärkten MRT-Sequenzen und Kontrastmittelverstärktem Ultraschall wurden Signal-Zeit-Kurven erstellt und basierend auf diesen Kurven computerge-

stützt verschiedene Parameter berechnet. Auf Grundlage der dynamischen kontrastmittelverstärkten MRT-Sequenzen konnten unter Anwendung eines pharmakokinetischen Kompartimentmodells (Tofts-Modell) zusätzlich weitere Parameter berechnet werden [24]. Der prädiktive Wert der einzelnen Parameter für die Unterscheidung zwischen gutartigen Läsionen und niedrig- und mittelgradigen sowie hochgradigen Prostatakarzinomen entsprechend den Empfehlungen der *ISUP Consensus Conference* 2014 wurde evaluiert [3].

Von allen auf Grundlage des kontrastmittelverstärkten Ultraschalls berechneten Parametern zeigte ausschließlich Time-to-peak ( $TTP_{CEUS}$ ) in der peripheren Zone signifikante Unterschiede zwischen benignen und malignen Läsionen ( $p=0,05$ ; AUC 0,65). Von allen auf Grundlage von dynamischen kontrastmittelverstärkten MRT-Sequenzen berechneten Parametern war die Ratenkonstante ( $K_{ep}$ ) der beste Prädiktor von hochgradigem Prostatakarzinomen in der gesamten Prostata (AUC 0,83) und in der peripheren Zone (AUC 0,89).

Die Ergebnisse von Originalarbeit 4 zeigen, dass dynamische kontrastmittelverstärkte MRT-Sequenzen in der Lage sind, in der peripheren Zone der Prostata hochgradige Prostatakarzinome zu prädiktieren. Insbesondere auf Grundlage eines Tofts-Modells berechnete Parameter zeigen eine hohe diagnostische Genauigkeit. Die diagnostische Genauigkeit beider Techniken ist in der peripheren Zone besser als in der Transitionalzone. Zum aktuellen Zeitpunkt kann der kontrastmittelverstärkte Ultraschall nicht als Ersatz für dynamische kontrastmittelverstärkte MRT-Sequenzen empfohlen werden. Seine Rolle als ergänzende Technik, beispielsweise bei der Biopsie, sollte in weiteren Studien untersucht werden.

























## 2.5 Der Einfluss verschiedener Grenzwerte für die fraktionale Anisotropie auf die Darstellung des periprostatichen neurovaskulären Bündels mittels Diffusions-Tensor Traktographie (Originalarbeit 5)

**Baur AD**, Daqqaq T, Colletini F, Denecke T, Hamm B, Durmus T, Scheel M:

Influence of fractional anisotropy thresholds on diffusion tensor imaging tractography of the periprostatic neurovascular bundle and selected pelvic tissues: do visualized tracts really represent nerves?

Acta Radiol. 2017 Apr; 58(4): 472-480

<https://doi.org/10.1177/0284185116651004>

Das periprostatische NVB ist ein in unmittelbarer Nähe zur Prostata gelegenes Netzwerk aus Blutgefäßen und Nervenbahnen, die unter anderem für die erektile Funktion entscheidend sind. Die genaue Kenntnis der Anatomie des NVB ist entscheidend für ein potenterhaltendes chirurgisches Vorgehen bei der Prostatektomie. Bildgebende Techniken zur Darstellung des NVB könnten ein nervenschonendes und potenterhaltendes operatives Vorgehen unterstützen. Die Diffusions-Tensor Bildgebung (engl.: diffusion tensor imaging, DTI) ist eine Variante der diffusionsgewichteten Bildgebung, bei der nicht nur das Ausmaß, sondern auch die Vorzugsrichtung der Diffusion von Wassermolekülen in Form eines sogenannten Tensors erfasst und per Traktographie dargestellt werden kann. Somit können Faserbahnen in strukturierten Geweben visualisiert werden. Im zentralen Nervensystem sowie ausgewählten peripheren Nerven konnte diese Technik bereits zur Darstellung von Nervenbahnen etabliert werden [61-63]. Verschiedene Studien haben in den letzten Jahren die Möglichkeit einer Darstellung des NVB mittels Diffusions-Tensor Traktographie untersucht [64-66]. Im Rahmen dieser Studien gelang jeweils die Darstellung von Faserbahnen in unmittelbarer Nähe zur Prostata, die vorgeblich das NVB darstellen sollen. Eine Korrelation mit histologischen Präparaten als Referenz fehlt bislang. Die Diffusions-Tensor Traktographie ist jedoch nicht spezifisch für Nervenbahnen; auch in anderen Geweben mit gerichteter Struktur können Faserbahnen dargestellt werden. Verschiedene während Bildakquisition und Nachbearbeitung wählbare technische Parameter beeinflussen die Anzahl und Länge der darstellbaren Faserbahnen und die

Sensitivität und Spezifität der Diffusions-Tensor Traktographie für die Darstellung von Nervenbahnen, unter anderem die für die Traktographie verwendeten Grenzwerte für die fraktionale Anisotropie (FA) als Maß für die Gerichtetheit der Diffusion [67, 68]. Diese technischen Parameter wurden in den oben genannten Publikationen zur Darstellung des NVB mittels Diffusions-Tensor Traktographie nicht angegeben.

Ziel von Originalarbeit 5 war, den Einfluss verschiedener FA-Grenzwerte auf das Ergebnis der Diffusions-Tensor Traktographie des NVB sowie pelviner Referenzgewebe zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurden prospektiv 10 gesunde männliche Probanden (22 bis 30 Jahre) bei 3 Tesla unter Verwendung einer Oberflächenspule untersucht. Hierzu wurde Diffusions-Tensor Bildgebung mit b-Werten von 0 und 800 s/mm<sup>2</sup> und 12 Gradientenrichtungen durchgeführt. Die Diffusions-Tensor Traktographie wurde computergestützt unter Anwendung des Runga-Kutta-Verfahrens durchgeführt. Saatpunkte für die Traktographie wurden von einem erfahrenen Radiologen im Bereich des NVB (zirkulär um die Prostata und im Bereich der rectoprostatistischen Winkel [69, 70]) sowie im Bereich positiver und negativer Referenzgewebe (Nervus ischiadicus, gefüllte Harnblase, periphere Zone der Prostata) platziert. Die Anzahl und Länge der per Traktographie darstellbaren Faserbahnen durch diese Saatpunkte wurde für FA-Grenzwerte von 0,2, 0,05 und 0,01 berechnet. Während sich im Bereich des Nervus ischiadicus bei Verwendung verschiedener FA-Grenzwerte keine signifikanten Unterschiede zwischen der Anzahl der per Traktographie darstellbaren Faserbahnen zeigten, zeigten sich im Bereich des NVB jeweils signifikant mehr Faserbahnen bei Verwendung von FA-Grenzwerten von 0,05 und 0,01 im Vergleich zu FA-Grenzwerten von 0,2 ( $p < 0,001$  und  $p = 0,001$ ). Bei einem FA-Grenzwert von 0,2 zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Anzahl der Faserbahnen im Bereich des NVB und in der peripheren Zone der Prostata ( $p = 0,419$ ). Bei Verwendung von FA-Grenzwerten von 0,05 und 0,01 zeigten sich selbst in der gefüllten Harnblase Faserbahnen.

Die Ergebnisse von Originalarbeit 5 zeigen, dass die Diffusions-Tensor Traktographie Faserbahnen im Bereich des NVB darstellen kann. Aufgrund der niedrigen hierfür notwendigen FA-Grenzwerte und der damit verbundenen niedrigen Spezifität für Nervenbahnen kann jedoch bezweifelt werden, dass das periprostatistische NVB mit dieser Technik sinnvoll dargestellt werden kann.



















## 2.6 Anwendung einer MRT/TRUS Fusionstechnik zur Elektrodenplatzierung bei der Therapie des Prostatakarzinoms mit Irreversibler Elektroporation (Originalarbeit 6)

**Baur ADJ**, Colletini F, Enders J, Maxeiner A, Schreiter V, Stephan C, Gebauer B, Hamm B, Fischer T:

MRI-TRUS fusion for electrode positioning during irreversible electroporation for treatment of prostate cancer

Diagn Interv Radiol. 2017 Jul-Aug; 23(4): 321-325

<https://doi.org/10.5152/dir.2017.16276>

Die IRE gilt als vielversprechendes Verfahren für die fokale ablativ Tumorthherapie. Hierbei führt ein um bipolare oder zwischen monopolen Elektroden erzeugtes gepulstes elektrisches Feld in Abhängigkeit von Feldstärke und Anwendungsdauer zu einer irreversiblen Permeabilisation von Zellmembranen und in Folge zur Apoptose. Die IRE ermöglicht eine relativ scharfe Begrenzung der Ablationszone, deren Größe und Form durch die Positionierung der Elektroden kontrolliert werden kann. Die Ergebnisse erster Studien, bei denen die IRE zur Therapie von Prostatakarzinomen angewendet wurde, sind vielversprechend [43, 71, 72]. Nervenbahnen werden durch die IRE zwar geschädigt. Da extrazelluläre Strukturen wie beispielsweise das Endoneurium erhalten bleiben, ist jedoch grundsätzlich die Regeneration von im Rahmen der Therapie geschädigten Nervenbahnen des NVB möglich [43].

Ziel von Originalarbeit 6 war, ein neues Verfahren vorzustellen, bei dem die Positionierung der für die IRE notwendigen Elektroden unter Bildkontrolle per MRT/TRUS Fusionstechnik erfolgt, sowie erste Erfahrungen mit diesem Verfahren bei 10 konsekutive Patienten zu berichten, die zwischen Oktober 2014 und November 2015 an einer prospektiven Studie zur Evaluation der IRE zur Therapie des Prostatakarzinoms in unserer Klinik teilgenommen haben. Einschlusskriterien der prospektiven Studie waren ein bioptisch gesichertes unilaterales Prostatakarzinom mit einem Gleason-Score  $\leq 3+4$ , eine Läsionsgröße von  $\leq 20$  mm in der mpMRT, der fehlende Nachweis von Metastasen und ein PSA im Serum  $\leq 15$  ng/ml. Alle Patienten wurden unter Vollnarkose behandelt und in Steinschnittlage auf einem Operationstisch gela-

gert. Für die MRT/TRUS Fusion wurde eine moderne Ultraschalleinheit (Aplio 500, Toshiba Medical Systems) in Kombination mit einer biplanen endorektalen Ultraschallsonde verwendet, die Bildfusion erfolgte mit der auf dem Ultraschallgerät installierten Software des Herstellers. Die Ultraschallsonde wurde auf einem Stepper zur Implantation von Seeds für die Brachytherapie fixiert. Somit konnte die Eindringtiefe der Ultraschallsonde und ihre Ausrichtung kontrolliert werden. Mittels eines Positionssensors an der Ultraschallsonde konnten die Position und Ausrichtung der Ultraschallsonde in Echtzeit in einem Magnetfeld niedriger Feldstärke (0,1 Tesla) nachvollzogen werden. Bilddaten einer vor der IRE angefertigten mpMRT wurden auf die Ultraschalleinheit aufgespielt und die Zielläsion wurde in einem Volume-of-interest (VOI) markiert. Anschließend wurde die Ultraschallsonde transrektal eingeführt. Zur Registrierung wurden definierte anatomische Landmarken auf MRT- und TRUS-Bildern identifiziert und markiert. Für die Bildfusion wurde ein rigider Fusionsalgorithmus verwendet. Die Elektroden wurden transperineal durch eine Brachytherapie-Schablone eingeführt und unter Bildkontrolle um die Zielläsion platziert. Ihre Anzahl wurde durch die Größe und Konfiguration der Zielläsion bestimmt. Die genaue Konfiguration der einliegenden Elektroden konnte per Ultraschall dargestellt, gemessen und in die Software der IRE-Einheit (NanoKnife, AngioDynamics) eingegeben werden, um die für die Ablation notwendige Spannung zu berechnen. Anschließend wurde die IRE entsprechend den Vorgaben des Herstellers durchgeführt. Am Tag vor und nach IRE wurden alle Patienten per kontrastmittelverstärktem Ultraschall untersucht. Der Verlust der Perfusion in der Ablationszone wurde dokumentiert [73]. Hierzu wurde die oben beschriebene MRT/TRUS Fusionstechnik verwendet. Während und unmittelbar nach IRE traten bei keinem der Patienten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf. Eine Bland-Altman Analyse zeigte jeweils eine akzeptable Übereinstimmung der Flächen von geplanter Ablationszone und tatsächlicher Ablationszone (gemessen als Perfusionsdefekt per kontrastmittelverstärktem Ultraschall), Lage und Konfiguration zeigten jeweils eine gute Übereinstimmung.

Die in Originalarbeit 6 beschriebene MRT/TRUS Fusionstechnik kann helfen, den Vorteil der IRE gegenüber thermischen Ablationsverfahren, Größe und Form der Ablationszone durch die Positionierung der Elektroden zu kontrollieren, in vollem Umfang zu nutzen. Weitere Studien, die einen möglichen Einfluss auf das Therapieergebnis im längerfristigen Verlauf untersuchen, stehen aus.











## 3 Diskussion

### 3.1 Durchführung und Befundinterpretation der mpMRT

2012 wurden von der ESUR eine Leitlinie zur Durchführung und strukturierten Befundung der mpMRT der Prostata publiziert (*ESUR Prostate MR Guidelines 2012*) [12]. Die diagnostische Genauigkeit des strukturierten Befundungssystems PI-RADS Version 1 als wesentlicher Bestandteil der Leitlinie wurde in verschiedenen Studien validiert. Eine Metaanalyse ausgewählter Studien zeigte eine gepoolte Sensitivität und Spezifität von jeweils 82% bei korrekter Anwendung von PI-RADS Version 1 [12]. Die *ESUR Prostate MR Guidelines 2012* basieren auf „Evidenz in der publizierten Literatur und einem Konsensus von Expertenmeinungen“. Die Autoren der Leitlinien gestanden ein, dass „echte evidenzbasierte Leitlinien aufgrund eines Mangels an entsprechenden Studien nicht verfasst werden konnten“ und stattdessen lediglich „minimale und optimale Voraussetzung“ für die Bildgebung formuliert wurden [12]. Unter anderem wurde darauf verwiesen, dass einerseits „die Kombination aus endorektaler Spule und Oberflächenspule (...) State-of-the-Art für das Staging von Prostatakarzinomen bleibt“, andererseits „viele Arbeiten gute Ergebnisse zur Detektion von Tumoren ohne endorektale Spule zeigen konnten, wenn eine mpMRT durchgeführt wird“ [12]. In Konsequenz wurde eine Forschungslücke in Bezug auf den Vergleich der diagnostischen Genauigkeit der mpMRT zur Detektion von klinisch signifikanten Prostatakarzinomen bei Verwendung einer Kombination aus Oberflächenspule und endorektaler Spule sowie lediglich einer Oberflächenspule identifiziert. Mit der Frage nach der Notwendigkeit der zusätzlichen Verwendung einer endorektalen Spule bei der mpMRT zur Detektion von Prostatakarzinomen beschäftigt sich Originalarbeit 1. Die Ergebnisse eines intraindividuellen Vergleichs bei 45 Patienten zeigten, dass die Verwendung unterschiedlicher Spulen-Setups zwar in Unterschieden in der Bildqualität resultiert, bei der Akquisition von T2-gewichteten und diffusionsgewichteten Sequenzen und Befundung dieser Sequenzen nach PI-RADS Version 1 jedoch keine höhere diagnostische Genauigkeit durch die zusätzliche Verwendung einer endorektalen Spule erreicht wird.

Diese Ergebnisse stehen in scheinbarem Widerspruch zu den Ergebnissen einer Studie von Turkbey et al.: Diese Gruppe verglich die diagnostische Genauigkeit von T2-gewichteten und diffusionsgewichteten Sequenzen bei Verwendung einer Kombi-

nation aus Oberflächenspule und endorektaler Spule sowie Verwendung lediglich einer Oberflächenspule bei 3 Tesla intraindividuell in 20 Patienten mit zuvor gesichertem Prostatakarzinom. Das Ergebnis einer histopathologischen Aufarbeitung von Prostatektomiepräparaten diene als Referenzstandard: 51 Prostatakarzinome wurden histopathologisch nachgewiesen. In dieser Studie zeigte sich eine Sensitivität von 76% beziehungsweise 45% für in der histopathologischen Aufarbeitung nachgewiesene Karzinome bei Verwendung einer Kombination aus Oberflächenspule und endorektaler Spule beziehungsweise lediglich einer Oberflächenspule. Im Gegensatz zu dieser Studie wurde im Rahmen von Originalarbeit 1 eine patientenbasierte Auswertung durchgeführt, bei der jeweils lediglich die nach PI-RADS Version 1 suspekteste Läsion (Indexläsion) ausgewertet wurde und das Ergebnis einer gezielten MRT/TRUS Fusionsbiopsie als Referenzstandard diene. Dieses Studiendesign spiegelt das übliche diagnostische Vorgehen bei Patienten mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom und Detektion einer suspekten Läsion in der mpMRT wider, bei dem lediglich in der zuvor durchgeführten mpMRT detektierte Läsionen im Anschluss gezielt biopsiert werden. Außerdem wurde im Rahmen von Originalarbeit 1 eine im Vergleich zur Studie von Turkbey et al. größere Patientenkohorte untersucht. Daher wurde in Originalarbeit 1 geschlossen, dass bei Durchführung der mpMRT zur Detektion eines Prostatakarzinoms bei 3 Tesla auf den Einsatz einer endorektalen Spule verzichtet werden kann.

In den aktualisierten, 2015 veröffentlichten und aktuell gültigen Version der Leitlinie zur Durchführung und strukturierten Befundung der mpMRT der Prostata (PI-RADS Version 2) [14] werden die Vor- und Nachteile der Verwendung einer Kombination aus Oberflächenspule und endorektaler Spule diskutiert. Eine eindeutige Empfehlung für oder gegen die zusätzliche Verwendung einer endorektalen Spule bei der mpMRT zur Detektion von Prostatakarzinomen wird nicht gegeben. Innerhalb der letzten Jahre haben die Untersuchungszahlen der mpMRT bereits deutlich zugenommen. Aufgrund der laut der *Interdisziplinären Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms* in der ab April 2018 gültigen Version (Langversion 5.0) [5] im Vergleich zu älteren Versionen deutlich prominenteren Rolle der mpMRT in der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms werden die Untersuchungszahlen mutmaßlich weiter zunehmen. Aus gesundheitsökonomischer Perspektive ist ein möglichst kurzes und kosteneffizientes Untersuchungsprotokoll für die mpMRT bei gleichzeitig hoher diagnostischer

Genauigkeit wünschenswert. Die Verwendung einer endorektalen Spule resultiert in höheren Untersuchungskosten, einerseits durch Materialkosten für die Spule selbst, andererseits durch eine längere Aufenthaltsdauer der Patienten im MRT-Scanner durch die Notwendigkeit der Applikation der Spule unmittelbar vor der Untersuchung. Darüber hinaus könnten vom Patienten empfunden Beschwerden während der Applikation der endorektalen Spule die Akzeptanz der Untersuchung begrenzen. Der Komfort der mpMRT wurde von den Patienten in Originalarbeit 1 tatsächlich als signifikant höher bewertet, wenn auf eine endorektale Spule verzichtet wurde. Andererseits zeigte sich in unserer Untersuchung, dass alle teilnehmenden Patienten bereit gewesen wären, eine erneute Untersuchung mit endorektaler Spule durchführen zu lassen, falls notwendig.

Neben fehlender Evidenz bezüglich der optimalen technischen Ausstattung für die mpMRT beziehungsweise der optimalen Durchführung der einzelnen MRT-Sequenzen mangelte es initial auch an Evidenz bezüglich der in PI-RADS Version 1 beschriebenen Kriterien zur Befundung der mpMRT. So räumten die Autoren der Leitlinien ein, dass „die Kriterien für die Vergabe von Punktwerten für in den einzelnen MRT-Sequenz identifizierte Läsionen noch nicht allgemein akzeptiert sind“ beziehungsweise ausreichende Evidenz fehlt [12]. Weiterhin beinhaltete PI-RADS Version 1 keine Empfehlung, wie die Punktwerte für die einzelnen Sequenzen zu einem Gesamtpunkt看wert beziehungsweise einer Bewertungskategorie für eine auffällige Läsion integriert werden sollen. Mit eben dieser Fragestellung beschäftigt sich Originalarbeit 2. Die Ergebnisse zeigen, dass die im Rahmen der mpMRT akquirierten MRT-Sequenzen, wenn nach den in PI-RADS Version 1 beschriebenen Kriterien ausgewertet, eine unterschiedliche diagnostische Genauigkeit aufweisen. Dynamische kontrastmittelverstärkte Sequenzen zeigten die niedrigste diagnostische Genauigkeit im Vergleich zu T2-gewichteten und diffusionsgewichteten Sequenzen. Die Summe der Punktwerte aller Sequenzen zeigte keine höhere diagnostische Genauigkeit als die Summe der Punktwerte von T2-gewichteten und diffusionsgewichteten Sequenzen. Dynamische kontrastmittelverstärkte Sequenzen scheinen somit für die Festlegung von Bewertungskategorien, die die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms abbilden, keinen zusätzlichen Wert zu haben, wenn sie nach den in PI-RADS Version 1 beschriebenen Kriterien ausgewertet werden. Die in Originalarbeit 2 festgestellte geringere diagnostische Genauigkeit

diffusionsgewichteter Sequenzen in der Transitionalzone ist erklärbar durch die in anderen Studien festgestellte Überlappung der ADC-Wert benigner und gutartiger Läsionen in der Transitionalzone [74]. Ein Vorgehen, bei dem für Läsionen der peripheren Zone lediglich der Punktwert der diffusionsgewichteten Sequenzen und für Läsionen der Transitionalzone lediglich der Punktwert der T2-gewichteten Sequenzen verwendet wurde, zeigte in Originalarbeit 2 sogar eine höhere (wenn auch nicht statistisch signifikant) diagnostische Genauigkeit als die Summe der Punktwerte beider Sequenzen. Die auf Grundlage dieser Resultate in Originalarbeit 2 diskutierte Empfehlung zur Verwendung unterschiedlicher Sequenzen zur Beurteilung von Läsion in der peripheren Zone und in der Transitionalzone antizipierte in Teilen Änderung in PI-RADS Version 2 im Vergleich zu PI-RADS 1. Entsprechend PI-RADS Version 2 werden für die Beurteilung von Läsionen der peripheren Zone und die Festlegung von Bewertungskategorien diffusionsgewichtete Sequenzen als dominante Sequenzen entsprechend vorgegebenen Kriterien beurteilt. Im Gegensatz dazu werden für die Beurteilung von Läsionen der Transitionalzone und die Festlegung von Bewertungskategorien T2-gewichtete Sequenzen als dominante Sequenzen entsprechend vorgegebenen Kriterien beurteilt. Lediglich bei in T2-gewichteten Sequenzen als uneindeutig beurteilten Läsionen (PI-RADS Version 2 Punktwert 3) kann ein Befund in den diffusionsgewichteten Sequenzen, der ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom sehr wahrscheinlich erscheinen lässt (PI-RADS Version 2 Punktwert 5), zu einer Anhebung des Gesamtpunktwerts beziehungsweise zu einer Bewertungskategorie führen, die ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom wahrscheinlich erscheinen lässt (PI-RADS Version 2 Punktwert 4). Auch die in Originalarbeit 2 im Vergleich zu T2- und diffusionsgewichteten Sequenzen beschriebene geringere diagnostische Genauigkeit der dynamischen kontrastmittelverstärkten MRT-Sequenzen findet in Teilen in Änderungen in PI-RADS Version 2 im Vergleich zu PI-RADS Version 1 Berücksichtigung: „Wenn T2-gewichtete und diffusionsgewichtete Sequenzen von diagnostischer Qualität sind, spielen dynamische kontrastmittelverstärkte Sequenzen bei der Vergabe von Bewertungskategorien lediglich eine untergeordnete Rolle“ bei Läsionen in der peripheren Zone, die anhand von diffusionsgewichteten Sequenzen als uneindeutig (PI-RADS Version 2 Punktwert 3) beurteilt wurden [14]. In der Transitionalzone spielen dynamische kontrastmittelverstärkte Sequenzen nach PI-RADS Version 2 keine Rolle mehr für die Vergabe von Bewertungskategorien. Die schlechte Performance dynamischer kontrastmittelverstärkter Sequenzen in der Transitionalzo-

ne, die sich in Originalarbeit 2 zeigte, kann unter anderem mit der Heterogenität der Mikrovaskularisation in der Transitionalzone auch bei gutartigen Veränderungen im Rahmen einer BPH erklärt werden [26]. In Originalarbeit 2 zeigten dynamische kontrastmittelverstärkte Sequenzen in der peripheren Zone im Vergleich zur Transitionalzone sogar eine etwas schlechtere diagnostische Genauigkeit. Dies kann dadurch erklärt werden, dass auch entzündliche Veränderungen im Sinne einer Prostatitis zu augenscheinlich verdächtigen Befunden in den dynamischen kontrastmittelverstärkten Sequenzen führen können [27]. Aufgrund der Tatsache, dass die meisten der in Originalarbeit 2 eingeschlossenen Patienten bereits mindestens eine TRUS Biopsie ohne Nachweis eines Prostatakarzinoms erhalten hatten, liegt hier mutmaßlich ein Selektionsbias zu Gunsten von Patienten mit entzündlichen Veränderungen der Prostata, die ebenfalls mit einem erhöhten PSA im Serum einhergehen können, vor. Es muss hervorgehoben werden, dass die Ergebnisse der Originalarbeit 2 keineswegs die diagnostische Genauigkeit dynamischer kontrastmittelverstärkter Sequenzen insgesamt in Frage stellen, sondern die Auswertung dieser Sequenzen nach den in PI-RADS Version 1 beschriebenen Kriterien. Die Möglichkeit eines vollständigen Verzichts auf eine intravenöse Kontrastmittelgabe beziehungsweise dynamische kontrastmittelverstärkte Sequenzen im Rahmen der mpMRT bei erhaltener diagnostischer Genauigkeit würde, ähnlich wie der Verzicht auf die Verwendung einer endorektalen Spule, möglichst kurze und kosteneffiziente Untersuchungsprotokoll ermöglichen und wäre somit aus gesundheitsökonomischer Perspektive wünschenswert.

### **3.2 Die Rolle der mpMRT bei biopsienaiven Patienten mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom**

Verschiedene Studien zeigten teils einen sehr hohen negativen prädiktiven Werte (engl.: negative predictive value, NPV) der mpMRT für klinisch signifikante Prostatakarzinome [75]. Somit scheint die mpMRT den Ausschluss klinisch signifikanter Karzinome zu erlauben und eventuell auf Grundlage der Bildgebung den Verzicht auf eine Biopsie. Darüber hinaus konnten mehrere Studien zeigen, dass eine gezielte MRT/TRUS Fusionsbiopsie auf Grundlage der mpMRT deutlich höhere Detektionsraten für klinisch signifikante Prostatakarzinome erreicht als die systematische TRUS Biopsie bei gleichzeitig niedrigeren Detektionsraten klinisch nicht signifikanter und nicht unmittelbar behandlungsbedürftiger Prostatakarzinome [31]. Die meisten Studien, die die diagnostische Genauigkeit der mpMRT für klinisch signifikante Prosta-

takarzinome evaluierten, schlossen Patienten mit zuvor bereits erfolgten Prostatabiopsien ein. Daten über die diagnostische Genauigkeit und den Stellenwert der mpMRT bei biopsienaiven Patienten sind im Vergleich dazu relativ rar. Im Rahmen der *Prostate MR imaging study* (PROMIS) Studie konnte in einer großen Kohorte von 576 biopsienaiven Patienten mittels eines aufwändigen Studiendesigns gezeigt werden, dass die mpMRT bei diesen Patienten eine deutlich höhere Sensitivität und einen deutlich höheren NPV für klinisch signifikante Prostatakarzinome aufweist als die systematische TRUS Biopsie [8].

Aufbauend auf diesen Daten soll die in Originalarbeit 3 vorgestellte prospektive ProKOMB Studie in 600 Patienten einen Diagnosealgorithmus für das Prostatakarzinom evaluieren, bei dem Patienten mit klinischem Verdacht auf ein Prostatakarzinom initial eine mpMRT der Prostata erhalten und eine gezielte Biopsie anschließend lediglich bei uneindeutigem oder suspektem Befund in der mpMRT (PI-RADS Version 2 Punktwert  $\geq 3$ ) durchgeführt wird. Das multizentrische Studiendesign, im Rahmen dessen mehrere niedergelassene Urologen den Einschluss und die Betreuung der eingeschlossenen Patienten einschließlich der Durchführung der Biopsien übernehmen, soll darüber hinaus die Versorgungssituation in Deutschland abbilden und damit die Anwendbarkeit des evaluierten Diagnosealgorithmus unter realen Bedingungen demonstrieren.

Während die mpMRT der Prostata laut der *Interdisziplinären Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms* in der bis Ende 2017 gültigen Version (Langversion 4.0) lediglich „als ergänzende bildgebende Diagnostik nach negativer Biopsie eingesetzt werden“ konnte [4], kann laut der ab April 2018 gültigen Version dieser Leitlinie (Langversion 5.0) die „MRT nach geltenden Qualitätsstandards (...) in der Primärdiagnostik eingesetzt werden. Sie ist jedoch nicht Teil der Routinediagnostik“ [5]. Zusätzlich wird in der neuesten Version der Leitlinie anerkannt, dass „die MRT-gestützte Biopsie etwas häufiger (...) signifikante Karzinome entdeckt als die systematische Biopsie allein“ und „die Kombination aus MRT-gestützter, gezielter plus systematischer Biopsie“ bessere Detektionsraten als eine jeweilige Methode allein erreicht [5]. Weiterhin findet sich in dieser Version der Leitlinie folgende Empfehlung: „Ein unauffälliges MRT (PI-RADS  $< 3$ ) birgt ein Restrisiko für signifikante Tumoren, sodass eine systematische Biopsie alternativ zur PSA-gestützten Kontrolle angeboten werden sollte“ [5]. Dieser Empfehlung folgend kann auf eine Biopsie in Abhängigkeit vom Ergebnis der

mpMRT auch verzichtet werden. Dieses Vorgehen entspricht dem in der ProKOMB Studie zu evaluierenden Diagnosealgorithmus.

Zwischenzeitlich wurden die Ergebnisse der *Prostate Evaluation for Clinically Important Disease: Sampling Using Image Guidance or Not?* (PRECISION) Studie publiziert [76]. In dieser multizentrischen und randomisierten Studie konnte bei 500 biopsienaiven Patienten mit klinischem Verdacht auf ein Prostatakarzinom gezeigt werden, dass ein Diagnosealgorithmus, bei dem Patienten mit klinischem Verdacht auf ein Prostatakarzinom initial eine mpMRT der Prostata erhalten und eine gezielte Biopsie anschließend lediglich bei uneindeutigem oder suspektem Befund in der mpMRT erfolgt, der TRUS Biopsie nicht unterlegen ist. Dem alternativen Diagnosealgorithmus unter Einbeziehung der mpMRT folgend konnte bei 28% der Patienten auf eine Biopsie verzichtet werden bei einer gleichzeitig höheren Anzahl nachgewiesener klinisch signifikanter Prostatakarzinome [76]. Eine klinische Verlaufskontrolle über einen längeren Zeitraum zum Nachweis verpasster Prostatakarzinome fand im Rahmen der PRECISION Studie jedoch nicht statt.

Sollte sich in der ProKOMB Studie bestätigen, dass eine relevante Anzahl von Biopsien bei unauffälligem Befund in der mpMRT vermieden werden kann bei nur minimaler Anzahl an verpassten klinisch signifikanten Prostatakarzinomen, könnten die Ergebnisse der Studie zu einer neuen Bewertung der Rolle der mpMRT bei biopsienaiven Patienten führen und zu einer weiteren Stärkung der Rolle der mpMRT bei der Früherkennung und Diagnose des Prostatakarzinoms in zukünftigen Versionen der Leitlinie beitragen.

### **3.3 Direkter Vergleich dynamischer kontrastmittelverstärkter MRT-Sequenzen und des kontrastmittelverstärkten Ultraschalls**

Die Ergebnisse von Originalarbeit 2 zeigten, dass dynamische kontrastmittelverstärkte MRT-Sequenzen im Vergleich zu T2-gewichteten und diffusionsgewichteten Sequenzen eine geringere diagnostische Genauigkeit und in Ergänzung zu diesen keinen zusätzlichen Wert zu haben scheinen, wenn sie nach den in PI-RADS Version 1 beschriebenen Kriterien ausgewertet werden. Hierzu passend konnten Hansford et al. zeigen, dass die Beurteilung von Kurventypen der Signal-Zeit-Kurven, die anhand von dynamischen kontrastmittelverstärkten Sequenzen erstellt wurden, für die Detektion von Prostatakarzinomen in der peripheren Zone der Prostata nur eine geringe diagnostische Genauigkeit aufweist (AUC von 0,58 bis 0,63) [77]. Dennoch sind dynamische kontrastmittelverstärkte Sequenzen Bestandteil der mpMRT entsprechend

den Empfehlungen der aktuell gültigen Leitlinie zur Durchführung und strukturierten Befundung der mpMRT der Prostata (PI-RADS Version 2), wobei lediglich die visuelle Beurteilung der dynamischen kontrastmittelverstärkten Sequenzen entscheidend und ein „fokales und früher oder zeitgleich mit umgebenden normalen Prostatagewebe auftretendes Enhancement korrespondierend zu einem verdächtigen Befund in T2-gewichteten und/oder diffusionsgewichteten Sequenzen“ als suspekt zu werten ist [14].

Basierend auf dynamischen kontrastmittelverstärkten Sequenzen und pharmakokinetischen Kompartimentmodellen berechnete Parameter können jedoch helfen, das biologische Verhalten von Prostatakarzinomen abzuschätzen und beispielsweise die Aggressivität von Prostatakarzinomen in der peripheren Zone der Prostata prädiktieren [57]. Laut PI-RADS Version 2 „mangelt es aktuell allerdings an von Experten überprüften publizierten Daten oder einem Expertenkonsens, um die Aufnahme dieser Auswertungsmethode in die klinische Routine zu unterstützen“ [14]. Ein Verzicht auf dynamische kontrastmittelverstärkte Sequenzen im Rahmen der mpMRT würde, unabhängig vom Modus der Auswertung und wie oben bereits diskutiert, möglichst kurze und kosteneffiziente Untersuchungsprotokolle für die mpMRT ermöglichen. Außerdem wäre bei Patienten mit Kontraindikationen für die intravenöse Gabe gadoliniumhaltiger KM, wie beispielsweise einer eingeschränkten Nierenfunktion, eine gadoliniumfreie Alternative wünschenswert. Solch eine Alternative wäre umso attraktiver, da verschiedene Studien zeigen konnten, dass es bei wiederholter Gabe gadoliniumhaltiger Kontrastmittel zu Signalveränderungen im Gehirn kommen kann, auch wenn die Signifikanz dieser Signalveränderungen bislang unklar ist [78].

Da mit dem kontrastmittelverstärkten Ultraschall nach Applikation gasgefüllter Mikrobläschen ähnlich wie mit dynamischen kontrastmittelverstärkten MRT-Sequenzen die Perfusion und Vaskularisation von Geweben analysiert werden kann, bietet sich die Evaluation dieser Technik als mögliche Alternative für dynamische kontrastmittelverstärkte Sequenzen an. Darüber hinaus könnte der kontrastmittelverstärkte Ultraschall helfen, in der mpMRT als suspekt beurteilte Läsionen innerhalb der Prostata während einer MRT/TRUS Fusionsbiopsie zu identifizieren. Zum aktuell Zeitpunkt kann der kontrastmittelverstärkte Ultraschall basierend auf den Ergebnissen von Originalarbeit 4 nicht als Alternative für dynamische kontrastmittelverstärkte MRT-Sequenzen empfohlen werden. Seine Rolle als ergänzende Technik, beispielsweise bei der Biopsie, sollte weiter untersucht werden.

Eine Erklärung für die deutlich schlechtere Performance des kontrastmittelverstärkten Ultraschalls im Vergleich zu dynamischen kontrastmittelverstärkten MRT-Sequenzen ist, dass KM für den kontrastmittelverstärkten Ultraschall im Blutpool verbleiben [79], während gadoliniumhaltige KM für dynamische kontrastmittelverstärkte MRT-Sequenzen nach einer initialen arteriellen Phase aus dem Blutpool in den Interstitialraum übertreten [80, 81]. Während sich mit dem kontrastmittelverstärkten Ultraschall nur Perfusion und Vaskularisation darstellen lassen, können dynamische kontrastmittelverstärkte MRT-Sequenzen durch die Anwendung pharmakokinetischer Kompartimentmodelle zusätzlich Informationen über beispielsweise die Kapillarpermeabilität liefern. Ein durch Anwendung eines Tofts-Modells, eines pharmakokinetische Kompartimentmodells, berechneter Parameter, die Ratenkonstante als Maß für den Austausch zwischen dem extravaskulären, extrazellulären Kompartiment und dem intravaskulären Kompartiment, erwies sich in Originalarbeit 4 als bester Diskriminator hochgradiger Prostatakarzinome in der peripheren Zone der Prostata. Die schlechtere Performance beider kontrastmittelverstärkten Techniken in der Transitionalzone, die sich in Originalarbeit 4 zeigte, kann wiederum mit der Heterogenität der Mikrovaskularisation in der Transitionalzone auch bei gutartigen Veränderungen beispielsweise im Rahmen einer BPH erklärt werden [26].

### **3.4 Die MRT der Prostata zur Therapieplanung**

Radikale Therapien des Prostatakarzinoms wie die Prostatektomie führen in einer relevanten Zahl von Fällen zu Nebenwirkungen wie Harninkontinenz oder Impotenz (nach 5 Jahren bei etwa 15% beziehungsweise 79% der Patienten) [38]. Durch Schonung der Nervenbahnen des periprostatistischen NVB mittels nervenschonender operativer Techniken kann das Risiko dieser Nebenwirkungen zumindest reduziert werden [82, 83]. Mit der mpMRT kann ein kapselüberschreitendes Wachstum und eine Infiltration des NVB durch ein Prostatakarzinom erkannt und die Entscheidung des Operateurs bezüglich des geplanten operativen Verfahrens in bis zu 27% der Fälle beeinflusst werden [40]. Ursprünglich wurde die Lokalisation des NVB dorsolateral beidseits zwischen Prostata und Rectum im sogenannten rectoprostatistischen Winkel beschrieben [84]. Aktuellere pathologische Studien konnten jedoch zeigen, dass die Anatomie des NVB deutlich komplexer und variabler ist und sich eine relevante Anzahl an Nervenbahnen auch ventrolateral und dorsal der Prostata befinden kann [69, 70]. Eine direkte Darstellung der Nervenbahnen des NVB in jedem einzel-

nen Patienten wäre wünschenswert, um die Planung nervenschonende und somit potentiell potenzieller operative Techniken zu unterstützen. Verschiedene Studien haben in den letzten Jahren die Möglichkeit einer Darstellung des NVB per Diffusions-Tensor Traktographie untersucht [64-66]. Im Rahmen dieser Studien gelang jeweils die Darstellung von Faserbahnen in unmittelbarer Nähe zur Prostata, die vorgeblich das NVB darstellen sollen. In einer Studie von Kitajima et al. konnte sogar gezeigt werden, dass die per Diffusions-Tensor Traktographie darstellbaren und mutmaßlich dem NVB entsprechenden Faserbahnen nach Prostatektomie im Vergleich zum Zeitpunkt vor Prostatektomie reduziert waren, während sich nach nervenschonenden operativen Techniken keine signifikanten Unterschiede zeigten [65]. In keiner der genannten Studien erfolgte jedoch eine unmittelbare Korrelation der per Diffusions-Tensor Traktographie dargestellten Faserbahnen mit histopathologisch gesicherten Nervenbahnen. Im Rahmen der Bildakquisition und Nachbearbeitung wählbare technische Parameter, wie beispielsweise die für die Traktographie verwendeten FA-Grenzwerte als Maß für die Gerichtetheit der Diffusion, beeinflussen die Anzahl und Länge der darstellbaren Faserbahnen und die Sensitivität und Spezifität der Diffusions-Tensor Traktographie für die Darstellung von Nervenbahnen [67, 68]. Diese technischen Parameter sind in den Studien nur unvollständig angegeben. Beispielsweise fehlen in allen genannten Studien Angaben zum verwendeten FA-Grenzwert. Im Rahmen von Originalarbeit 5 waren zur Darstellung periprostatischer Faserbahnen, die den Abbildungen der oben genannten Studien und der mutmaßlichen Anatomie des NVB entsprechen, sehr niedrige FA-Grenzwerte notwendig. Diese erlaubten eine Darstellung von Faserbahnen auch innerhalb der Prostata und angedeutet innerhalb der gefüllten Harnblase und sind somit nicht spezifisch für Nervenbahnen. Eine spezifische Darstellung der Faserbahnen des NVB scheint mit der Diffusions-Tensor Traktographie zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht sinnvoll möglich. Zukünftige Studien zu diesem Thema sollten alle im Bildakquisition und Nachbearbeitung wählbaren technischen Parameter angeben. Darüber hinaus sollten zukünftige Studien idealerweise eine Korrelation der per Diffusions-Tensor Traktographie dargestellten Faserbahnen mit histopathologischen Präparaten beinhalten.

Neben einer Optimierung nervenschonender operativer Techniken zur Therapie des Prostatakarzinoms wurden in der Vergangenheit eine Vielzahl von Techniken zur fokal ablativen Therapie entwickelt und evaluiert [41], um die Rate der Nebenwirkun-

gen im Rahmen der Therapie zu reduzieren und gleichzeitig die Effizienz der onkologischen Behandlung sicherzustellen. Die IRE gilt als vielversprechendes Verfahren [43, 44], da theoretisch eine relativ genaue Kontrolle der Ablationszone möglich ist, extrazelluläre Strukturen wie beispielsweise das Endoneurium erhalten bleiben und somit grundsätzlich die Regeneration von im Rahmen der Therapie geschädigten Nervenbahnen des NVB möglich ist [43]. Die in Originalarbeit 6 beschriebene MRT/TRUS Fusionstechnik kann helfen, den Vorteil der IRE, Größe und Form der Ablationszone durch die Positionierung der Elektroden zu kontrollieren und auf die in der mpMRT identifizierte Zielläsion einzugrenzen, in vollem Umfang zu nutzen. Ähnliche MRT/TRUS Fusionstechniken werden bereits für die gezielte Biopsie karzinom-suspekter Läsionen innerhalb der Prostata genutzt [31, 32]. Dickinson et al. wendeten eine ähnliche Fusionstechnik außerdem bereits bei der fokal ablativen Therapie des Prostatakarzinoms mit HIFU an [85]. Der TRUS ermöglicht Bildgebung der Prostata in Echtzeit und mit einem mobilen Gerät bei Patienten unter Vollnarkose, beispielsweise im Operationssaal, durchzuführen. Allerdings erlaubt der TRUS keine exakte Lokalisation von Karzinomen innerhalb der Prostata [6], auch in Kenntnis einer zuvor durchgeführten mpMRT gelingt eine für die Planung der Ablationszone ausreichende Darstellung der Zielläsion häufig nicht [86]. Mittels der beschriebenen MRT/TRUS Fusionstechnik kann der Vorteil der mpMRT, klinisch signifikante Prostatakarzinome innerhalb der Prostata zu detektieren und zu lokalisieren, das Tumorumfolumen abzuschätzen und die Ablationszone entsprechend zu planen [87], mit den oben genannten Vorteilen des TRUS kombiniert werden. Eine Evaluation des Einflusses der beschriebenen MRT/TRUS Fusionstechnik während der IRE auf das Therapieergebnis im kurz-, mittel- und langfristigen Verlauf ist, insbesondere in Bezug auf die onkologische Effizienz, notwendig.

## 4 Zusammenfassung

Mit der multiparametrischen Magnetresonanztomographie (mpMRT) können klinisch signifikante Prostatakarzinome mit hoher Sensitivität und Spezifität detektiert werden [13]. Eine Leitlinie zur Durchführung der mpMRT der Prostata einschließlich eines strukturierten Befundungssystems, des *Prostate Imaging and Data Reporting Systems* (PI-RADS) Version 1, wurde erstmals 2012 von der *European Society of Urogenital Radiology* (ESUR) publiziert (*ESUR Prostate MR Guidelines 2012*) [12]. 2015 wurde von der ESUR und dem *American College of Radiology* (ACR) eine aktualisierte Version veröffentlicht: PI-RADS Version 2 [14]. In dieser Habilitationsschrift werden vier Originalarbeiten vorgestellt, die sich mit Fragestellungen zur Durchführung und Befundinterpretation der mpMRT zur Detektion des Prostatakarzinoms, der möglichen Rolle der mpMRT bei biopsienaiven Patienten mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom und dem Vergleich dynamischer kontrastmittelverstärkter MRT-Sequenzen mit dem kontrastmittelverstärkten Ultraschall befassen. Darüber hinaus werden zwei Originalarbeiten vorgestellt, die sich mit der Rolle der mpMRT in der Therapieplanung des Prostatakarzinoms befassen.

In den *ESUR Prostate MR Guidelines 2012* wird keine Empfehlung bezüglich der Verwendung einer endorektalen Spule für die mpMRT bei 3 Tesla zur Detektion von Prostatakarzinomen gegeben [12]. In Originalarbeit 1 wurde im Rahmen einer prospektiven Studie bei 45 Patienten mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom ein intraindividuelle Vergleich der Bildqualität und diagnostischen Genauigkeit von mit einer Kombination aus Oberflächenspule und luftgefüllter endorektaler Spule und lediglich mit einer Oberflächenspule bei 3 Tesla akquirierten T2-gewichteten und diffusionsgewichteten Sequenzen durchgeführt. Die Bildqualität wurde bewertet und die suspektste Läsion innerhalb der Prostata nach PI-RADS Version 1 beurteilt. Das Ergebnis einer gezielten MRT/transrektaler Ultraschall (TRUS) Fusionsbiopsie diente als Referenzstandard. Zwar führte der Einsatz einer endorektalen Spule teils zu einer verbesserten Bildqualität der T2-gewichteten Sequenzen. Es konnte aber kein signifikanter Unterschied der diagnostischen Genauigkeit gezeigt werden (AUC Oberflächenspule und endorektale Spule: 0,93-0,97; AUC Oberflächenspule: 0,95-0,99;  $p=0,1395$ ). Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass bei der Akquisition T2-gewichteter und diffusionsgewichteter Sequenzen zur Detektion eines Prostatakarzinoms und Beurteilung nach PI-RADS Version 1 auf die Verwendung einer endorektalen Spule verzichtet werden kann.

Bei Anwendung des Befundungssystems PI-RADS Version 1 wird für jede auffällige Läsion innerhalb der Prostata für T2-gewichtete, diffusionsgewichtete und dynamische kontrastmittelverstärkte Sequenzen basierend auf der Wahrscheinlichkeit für ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom ein Punktwert auf einer 5-Punkt-Likert-Skala anhand vorgegebener Kriterien vergeben [12]. Zusätzlich soll ein Gesamtpunkt看wert beziehungsweise eine Bewertungskategorie für jede Läsion vergeben werden. PI-RADS Version 1 beinhaltet keine Empfehlung, wie die Punktwerte für die einzelnen Sequenzen zu einem Gesamtpunkt看wert integriert werden sollen. In Originalarbeit 2 wurden im Rahmen einer retrospektiven Studie der prädiktive Wert der Punktwerte der einzelnen Sequenzen, der Summe der Punktwerte aller Sequenzen sowie T2-gewichteter und diffusionsgewichteter Sequenzen in 113 Läsionen bei 55 Patienten evaluiert. Alle Patienten hatten zuvor eine mpMRT bei 1,5 Tesla sowie eine direkte MRT-gestützte Prostatabiopsie suspekter Läsionen erhalten. Zwei Radiologen bewerteten die Läsionen, aus denen die Biopsien entnommen worden waren, nach PI-RADS Version 1. Das Ergebnis der direkten MRT-gestützten Biopsie diente als Referenzstandard. Dynamische kontrastmittelverstärkte Sequenzen zeigten die niedrigste diagnostische Genauigkeit (AUC 0,76) im Vergleich zu T2-gewichteten (AUC 0,88;  $p=0,06$ ) und diffusionsgewichteten MRT-Sequenzen (AUC 0,93;  $p=0,004$ ). Es zeigte sich eine Überlegenheit der T2-gewichteten Sequenzen gegenüber den diffusionsgewichteten Sequenzen in der Transitionalzone ( $p=0,25$ ) und eine Überlegenheit der diffusionsgewichteten Sequenzen gegenüber den T2-gewichteten Sequenzen in der peripheren Zone ( $p=0,04$ ). Ein Vorgehen, bei dem für die Transitionalzone der Punktwert der T2-gewichteten Sequenzen und für die periphere Zone der Punktwert der diffusionsgewichteten Sequenzen verwendet wurde, zeigte die höchste diagnostische Genauigkeit (AUC 0,96) und scheint zur Detektion von Prostatakarzinomen ausreichend. Die abgeleitete Empfehlung nimmt teilweise Änderungen in PI-RADS Version 2 im Vergleich zu PI-RADS 1 vorweg: Entsprechend PI-RADS Version 2 werden für die Beurteilung der Transitionalzone T2-gewichteten Sequenzen und für die Beurteilung der peripheren Zone diffusionsgewichtete Sequenzen als jeweils dominante Sequenzen beurteilt [14].

Verschiedene Studien zeigten teils sehr hohe negativ prädiktive Werte der mpMRT für klinisch signifikante Prostatakarzinome [75]. Eine auf Grundlage der mpMRT durchgeführte gezielte MRT/TRUS Fusionsbiopsie erreicht höhere Detektionsraten klinisch signifikanter Prostatakarzinome und niedrigere Detektionsraten klinisch in-

signifikanter Prostatakarzinome sowohl bei Patienten mit vorheriger negativer TRUS Biopsie als auch bei biopsienaiven Patienten [31, 51-54]. In Originalarbeit 3 wird das Studienprotokoll der prospektiven ProKOMB (Prostata – Kooperatives MRT-Projekt Berlin) Studie vorgestellt, die unter Mitwirken des Autors dieser Habilitationsschrift geplant wurde und aktuell durchgeführt wird. Mit der ProKOMB Studie soll in einem die Versorgungssituation in Deutschland abbildenden Setting bei 600 Patienten die Hypothese überprüft werden, dass bei biopsienaiven Patienten mit Verdacht auf Prostatakarzinom durch die mpMRT zur Patientenstratifikation eine relevante Zahl von Prostatabiopsien vermieden werden kann. Im Rahmen der Studie erhalten nur Patienten mit einem uneindeutigen oder suspekten Befund in der mpMRT nach PI-RADS Version 2 eine TRUS Biopsie, wobei uneindeutige oder suspekte Läsionen gezielt biopsiert werden. Im Rahmen der Studie soll die Anzahl vermeidbarer Biopsien bei unauffälliger mpMRT bestimmt werden. Durch eine klinische Verlaufskontrolle über 3 Jahre soll außerdem die Zahl der verpassten klinisch signifikanten Karzinome bei Patienten ohne suspekten Befund in der mpMRT bestimmt werden.

Mittels ausgewählten, auf Grundlage von dynamischen kontrastmittelverstärkten Sequenzen berechneten Parametern kann die Aggressivität von Prostatakarzinomen in der peripheren Zone der Prostata abgeschätzt werden [57]. Verschiedene Studien haben das Potential des kontrastmittelverstärkten Ultraschalls zur Detektion von Prostatakarzinomen aufgezeigt [58-60]. In Originalarbeit 4 wurde im Rahmen einer post-hoc Analyse bei 92 Patienten die diagnostische Genauigkeit dynamischer kontrastmittelverstärkter MRT-Sequenzen und des kontrastmittelverstärkten Ultraschalls für die Detektion von Prostatakarzinomen und die Abschätzung des Tumorgradings evaluiert. Das Ergebnis einer gezielten MRT/TRUS Fusionsbiopsie diente als Referenzstandard. Von den basierend auf dem kontrastmittelverstärkten Ultraschall berechneten Parametern zeigte ausschließlich Time-to-peak ( $TTP_{CEUS}$ ) in Läsionen der peripheren Zone der Prostata signifikante Unterschiede zwischen benignen und malignen Läsionen ( $p=0,05$ ; AUC 0,65). Von allen basierend auf dynamischen kontrastmittelverstärkten Sequenzen berechneten Parametern war die auf Grundlage eines pharmakokinetischen Kompartimentmodells (Tofts-Modell) berechnete Ratenkonstante ( $K_{ep}$ ) der beste Diskriminator hochgradiger Prostatakarzinome in der gesamten Prostata (AUC 0,83) und in der peripheren Zone (AUC 0,89). Die diagnostische Genauigkeit beider kontrastmittelverstärkten Techniken war in der peripheren Zone besser als in der Transitionalzone. Zum aktuellen Zeitpunkt kann basierend auf

den Ergebnissen von Originalarbeit 4 der kontrastmittelverstärkte Ultraschall nicht als Ersatz für dynamische kontrastmittelverstärkte MRT-Sequenzen empfohlen werden. Radikale Therapien des Prostatakarzinoms, wie die Prostatektomie, führen häufig zu Harninkontinenz oder Impotenz. Durch Anwendung spezieller nervenschonender operativer Techniken kann die Rate dieser Nebenwirkungen zumindest reduziert werden [82, 83]. Eine direkte Darstellung der Nervenbahnen des periprostatichen neurovaskulären Bündels (NVB) wäre wünschenswert, um diese Techniken zu optimieren. Im Rahmen verschiedener Studien gelang mittels Diffusions-Tensor Traktographie jeweils die Darstellung von Faserbahnen, die vorgeblich das NVB darstellen [64-66]. Verschiedene während der Bildakquisition und Nachbearbeitung wählbare technische Parameter beeinflussen die Sensitivität und Spezifität der Diffusions-Tensor Traktographie für die Darstellung von Nervenbahnen, unter anderem der für die Traktographie verwendete Grenzwert für die fraktionale Anisotropie (FA) [67, 68]. In Originalarbeit 5 konnte im Rahmen einer prospektiven Studie bei 10 gesunden Probanden mit der Diffusions-Tensor Traktographie ebenfalls Faserbahnen im Bereich des NVB dargestellt werden. Hierzu waren jedoch sehr niedrige FA-Grenzwerte nötig, die eine Darstellung von Faserbahnen auch innerhalb der Prostata und angedeutet innerhalb der uringefüllten Harnblase erlaubten. Basierend auf den Ergebnissen von Originalarbeit 5 muss bezweifelt werden, dass die Nervenbahnen des NVB mit der Diffusions-Tensor Traktographie sinnvoll dargestellt werden können.

Die Irreversible Elektroporation (IRE) gilt als vielversprechendes Verfahren zur fokal ablativen Therapie insbesondere niedriggradiger und unifokaler Prostatakarzinome [43, 44]. Sie ermöglicht eine relativ scharfe Begrenzung der Ablationszone, deren Größe und Form durch die Positionierung der Elektroden kontrolliert werden kann. Da extrazelluläre Strukturen wie das Endoneurium erhalten bleiben, ist die Regeneration von im Rahmen der Therapie geschädigten Nervenbahnen des NVB grundsätzlich möglich. In Originalarbeit 6 wurde ein neues Verfahren vorgestellt, bei dem die Positionierung der für die IRE notwendigen Elektroden unter Bildkontrolle per MRT/TRUS Fusionstechnik erfolgt. Erste Erfahrungen mit diesem Verfahren in 10 Patienten wurden berichtet. Die beschriebene MRT/TRUS Fusionstechnik kombiniert den Vorteil des TRUS, Bildgebung der Prostata in Echtzeit mit einem mobilen Gerät durchzuführen, mit dem Vorteil der mpMRT, klinisch signifikante Prostatakarzinome in der Prostata zu detektieren, das Tumolvolumen abzuschätzen und die Ablations-

zone entsprechend zu planen [87]. Diese Technik kann helfen, den Vorteil der IRE in vollem Umfang zu nutzen.

Die vorgestellten Originalarbeiten konnten wichtige Hinweise für die Optimierung der Durchführung und Befundinterpretation der mpMRT liefern. Die vorgestellte ProKOMB Studie soll helfen, die Rolle der mpMRT der Prostata bei biopsienaiven Patienten mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom zu evaluieren. Ferner konnte gezeigt werden, dass der kontrastmittelverstärkte Ultraschall zum aktuellen Zeitpunkt nicht als Ersatz für dynamische kontrastmittelverstärkte MRT-Sequenzen empfohlen werden kann. Darüber hinaus konnten die vorgestellten Originalarbeiten helfen, die Rolle der mpMRT bei der Therapieplanung des Prostatakarzinoms, sowohl bei der Planung eines operativen Vorgehens als auch bei der IRE als fokal ablatives Verfahren, zu definieren.

## 5 Liste der in dieser Habilitationsschrift zusammengefassten Veröffentlichungen

1. **Baur AD**, Daqqaq T, Wagner M, Maxeiner A, Huppertz A, Renz D, Hamm B, Fischer T, Durmus T. T2- and diffusion-weighted magnetic resonance imaging at 3T for the detection of prostate cancer with and without endorectal coil: An intra-individual comparison of image quality and diagnostic performance. *Eur J Radiol.* 2016 Jun; 85(6): 1075-84  
Doi: 10.1016/j.ejrad.2016.03.014
2. **Baur AD**, Maxeiner A, Franiel T, Kilic E, Huppertz A, Schwenke C, Hamm B, Durmus T. Evaluation of the prostate imaging reporting and data system for the detection of prostate cancer by the results of targeted biopsy of the prostate. *Invest Radiol.* 2014 Jun; 49(6) :411-20  
Doi: 10.1097/RLI.0000000000000030
3. **Baur ADJ**, Henkel T, Johannsen M, Speck T, Weißbach L, Hamm B, König F. A prospective study investigating the impact of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients with clinically suspected prostate cancer: The PROKOMB study. *Contemp Clin Trials.* 2017 May; 56: 46-51  
Doi: 10.1016/j.cct.2017.03.001
4. **Baur ADJ**, Schwabe J, Rogasch J, Maxeiner A, Penzkofer T, Stephan C, Rudl M, Hamm B, Jung EM, Fischer T. A direct comparison of contrast-enhanced ultrasound and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for prostate cancer detection and prediction of aggressiveness. *Eur Radiol.* 2018 May; 28(5):1 949-1960  
Doi: 10.1007/s00330-017-5192-2
5. **Baur AD**, Daqqaq T, Collettini F, Denecke T, Hamm B, Durmus T, Scheel M. Influence of fractional anisotropy thresholds on diffusion tensor imaging tractography of the periprostatic neurovascular bundle and selected pelvic tissues: do visualized tracts really represent nerves? *Acta Radiol.* 2017 Apr; 58(4): 472-480  
Doi: 10.1177/0284185116651004

6. **Baur ADJ**, Colletini F, Enders J, Maxeiner A, Schreiter V, Stephan C, Gebauer B, Hamm B, Fischer T. MRI-TRUS fusion for electrode positioning during irreversible electroporation for treatment of prostate cancer. *Diagn Interv Radiol.* 2017 Jul-Aug; 23(4): 321-325  
Doi: 10.5152/dir.2017.16276

## 6 Literaturverzeichnis

- 1 Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland für 2013/2014 (2017), Berlin
- 2 Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD et al (2016) A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol* 69:428-435
- 3 Epstein JI, Egevad L, Amin MB et al (2016) The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol* 40:244-252
- 4 Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms (Langversion 4.0) Verfügbar via [http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx\\_sbdownloader/LL\\_Prostata\\_Langversion\\_4.0.pdf](http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/LL_Prostata_Langversion_4.0.pdf) Abgerufen am 15.04.2018
- 5 Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms (Langversion 5.0) Verfügbar via [http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata\\_5\\_0/LL\\_Prostata\\_Langversion\\_5.0.pdf](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostata_Langversion_5.0.pdf) Abgerufen am 15.04.2018
- 6 Shakir NA, Siddiqui MM, George AK et al (2017) Should Hypoechoic Lesions on Transrectal Ultrasound Be Sampled During Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsy? *Urology* 105:113-117
- 7 Bjurlin MA, Carter HB, Schellhammer P et al (2013) Optimization of initial prostate biopsy in clinical practice: sampling, labeling and specimen processing. *J Urol* 189:2039-2046
- 8 Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC et al (2017) Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet* 389: 815-822
- 9 Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al (2014) Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 384:2027-2035

- 10 Welch HG, Albertsen PC (2009) Prostate cancer diagnosis and treatment after the introduction of prostate-specific antigen screening: 1986-2005. *J Natl Cancer Inst* 101:1325-1329
- 11 Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU et al (2013) Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol* 64:876-892
- 12 Barentsz JO, Richenberg J, Clements R et al (2012) ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 22:746-757
- 13 Hamoen EHJ, de Rooij M, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM (2015) Use of the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) for Prostate Cancer Detection with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol* 67:1112-1121
- 14 MR Prostate Imaging Reporting and Data System version 2.0. American College of Radiology. Verfügbar via <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/Pi-RADS/PIRADS-V2.pdf?la=en> Abgerufen am 15.04.2018
- 15 Haider MA, van der Kwast TH, Tanguay J et al (2007) Combined T2-weighted and diffusion-weighted MRI for localization of prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol* 189:323-328
- 16 Bloch BN, Furman-Haran E, Helbich TH et al (2007) Prostate cancer: accurate determination of extracapsular extension with high-spatial-resolution dynamic contrast-enhanced and T2-weighted MR imaging--initial results. *Radiology* 245:176-185
- 17 Bloch BN, Genega EM, Costa DN et al (2012) Prediction of prostate cancer extracapsular extension with high spatial resolution dynamic contrast-enhanced 3-T MRI. *Eur Radiol* 22:2201-2210
- 18 Hosseinzadeh K, Schwarz SD (2004) Endorectal diffusion-weighted imaging in prostate cancer to differentiate malignant and benign peripheral zone tissue. *J Magn Reson Imaging* 20:654-661
- 19 Hambroek T, Somford DM, Huisman HJ et al (2011) Relationship between apparent diffusion coefficients at 3.0-T MR imaging and Gleason grade in peripheral zone prostate cancer. *Radiology* 259:453-461
- 20 Verma S, Rajesh A, Morales H et al (2011) Assessment of aggressiveness of prostate cancer: correlation of apparent diffusion coefficient with histologic grade after radical prostatectomy. *AJR Am J Roentgenol* 196:374-381

- 21 Itou Y, Nakanishi K, Narumi Y, Nishizawa Y, Tsukuma H (2011) Clinical utility of apparent diffusion coefficient (ADC) values in patients with prostate cancer: can ADC values contribute to assess the aggressiveness of prostate cancer? *J Magn Reson Imaging* 33:167-172
- 22 Gupta RT, Kauffman CR, Garcia-Reyes K et al (2015) Apparent Diffusion Coefficient Values of the Benign Central Zone of the Prostate: Comparison With Low- and High-Grade Prostate Cancer. *AJR Am J Roentgenol* 205:331-336
- 23 Engelbrecht MR, Huisman HJ, Laheij RJ et al (2003) Discrimination of prostate cancer from normal peripheral zone and central gland tissue by using dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 229:248-254
- 24 Franiel T, Hamm B, Hricak H (2011) Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging and pharmacokinetic models in prostate cancer. *Eur Radiol* 21:616-626
- 25 Vos EK, Litjens GJ, Kobus T et al (2013) Assessment of prostate cancer aggressiveness using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging at 3 T. *Eur Urol* 64:448-455
- 26 van Niekerk CG, Witjes JA, Barentsz JO, van der Laak JA, Hulsbergen-van de Kaa CA (2013) Microvasculature in transition zone prostate tumors resembles normal prostatic tissue. *Prostate* 73:467-475
- 27 Rosenkrantz AB, Taneja SS (2014) Radiologist, be aware: ten pitfalls that confound the interpretation of multiparametric prostate MRI. *AJR Am J Roentgenol* 202:109-120
- 28 Rosenkrantz AB, Ginocchio LA, Cornfeld D et al (2016) Interobserver Reproducibility of the PI-RADS Version 2 Lexicon: A Multicenter Study of Six Experienced Prostate Radiologists. *Radiology* 280:793-804
- 29 Beyersdorff D, Winkel A, Hamm B, Lenk S, Loening SA, Taupitz M (2005) MR imaging-guided prostate biopsy with a closed MR unit at 1.5 T: initial results. *Radiology* 234:576-581
- 30 Hoeks CM, Schouten MG, Bomers JG et al (2012) Three-Tesla magnetic resonance-guided prostate biopsy in men with increased prostate-specific antigen and repeated, negative, random, systematic, transrectal ultrasound biopsies: detection of clinically significant prostate cancers. *Eur Urol* 62:902-909

- 31 Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B et al (2015) Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA* 313:390-397
- 32 Cash H, Maxeiner A, Stephan C et al (2016) The detection of significant prostate cancer is correlated with the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) in MRI/transrectal ultrasound fusion biopsy. *World J Urol* 34:525-532
- 33 Marks L, Young S, Natarajan S (2013) MRI-ultrasound fusion for guidance of targeted prostate biopsy. *Curr Opin Urol* 23:43-50
- 34 Westhoff N, Siegel FP, Hausmann D et al (2017) Precision of MRI/ultrasound-fusion biopsy in prostate cancer diagnosis: an ex vivo comparison of alternative biopsy techniques on prostate phantoms. *World J Urol* 35:1015-1022
- 35 Cornud F, Roumiguie M, Barry de Longchamps N et al (2018) Precision Matters in MR Imaging-targeted Prostate Biopsies: Evidence from a Prospective Study of Cognitive and Elastic Fusion Registration Transrectal Biopsies. *Radiology*. 10.1148/radiol.2017162916:162916
- 36 Welch HG, Black WC (2010) Overdiagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst* 102:605-613
- 37 Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Amols H (2006) Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 176:1415-1419
- 38 Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM et al (2004) Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study. *J Natl Cancer Inst* 96:1358-1367
- 39 Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM et al (2012) Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 367:203-213
- 40 McClure TD, Margolis DJ, Reiter RE et al (2012) Use of MR imaging to determine preservation of the neurovascular bundles at robotic-assisted laparoscopic prostatectomy. *Radiology* 262:874-883
- 41 Marshall S, Taneja S (2015) Focal therapy for prostate cancer: The current status. *Prostate Int* 3:35-41

- 42 Babaian RJ, Donnelly B, Bahn D et al (2008) Best practice statement on cryosurgery for the treatment of localized prostate cancer. *J Urol* 180:1993-2004
- 43 Valerio M, Stricker PD, Ahmed HU et al (2014) Initial assessment of safety and clinical feasibility of irreversible electroporation in the focal treatment of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 17:343-347
- 44 Murray KS, Ehdaie B, Musser J et al (2016) Pilot Study to Assess Safety and Clinical Outcomes of Irreversible Electroporation for Partial Gland Ablation in Men with Prostate Cancer. *J Urol* 196:883-890
- 45 Futterer JJ, Engelbrecht MR, Jager GJ et al (2007) Prostate cancer: comparison of local staging accuracy of pelvic phased-array coil alone versus integrated endorectal-pelvic phased-array coils. Local staging accuracy of prostate cancer using endorectal coil MR imaging. *Eur Radiol* 17:1055-1065
- 46 Beyersdorff D, Darsow U, Stephan C, Schnorr D, Loening S, Taupitz M (2003) [MRI of prostate cancer using three different coil systems: image quality, tumor detection, and staging]. *Rofo* 175:799-805
- 47 Hricak H, White S, Vigneron D et al (1994) Carcinoma of the prostate gland: MR imaging with pelvic phased-array coils versus integrated endorectal--pelvic phased-array coils. *Radiology* 193:703-709
- 48 Heijmink SW, Futterer JJ, Hambrock T et al (2007) Prostate cancer: body-array versus endorectal coil MR imaging at 3 T--comparison of image quality, localization, and staging performance. *Radiology* 244:184-195
- 49 Rosenkrantz AB, Kim S, Lim RP et al (2013) Prostate cancer localization using multiparametric MR imaging: comparison of Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) and Likert scales. *Radiology* 269:482-492
- 50 Schimmoller L, Quentin M, Arsov C et al (2013) Inter-reader agreement of the ESUR score for prostate MRI using in-bore MRI-guided biopsies as the reference standard. *Eur Radiol* 23:3185-3190
- 51 Cornelis F, Rigou G, Le Bras Y et al (2013) Real-time contrast-enhanced transrectal US-guided prostate biopsy: diagnostic accuracy in men with previously negative biopsy results and positive MR imaging findings. *Radiology* 269:159-166
- 52 Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Hunink MG (2015) Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the

- diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 68:438-450
- 53 Sonn GA, Chang E, Natarajan S et al (2014) Value of targeted prostate biopsy using magnetic resonance-ultrasound fusion in men with prior negative biopsy and elevated prostate-specific antigen. *Eur Urol* 65:809-815
- 54 Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC et al (2017) Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet* 389:815-822
- 55 Erbersdobler A, Isbarn H, Dix K et al (2010) Prognostic value of microvessel density in prostate cancer: a tissue microarray study. *World J Urol* 28:687-692
- 56 Padhani AR, Harvey CJ, Cosgrove DO (2005) Angiogenesis imaging in the management of prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2:596-607
- 57 Oto A, Yang C, Kayhan A et al (2011) Diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI of prostate cancer: correlation of quantitative MR parameters with Gleason score and tumor angiogenesis. *AJR Am J Roentgenol* 197:1382-1390
- 58 Halpern EJ, Ramey JR, Strup SE, Frauscher F, McCue P, Gomella LG (2005) Detection of prostate carcinoma with contrast-enhanced sonography using intermittent harmonic imaging. *Cancer* 104:2373-2383
- 59 Jung EM, Wiggermann P, Greis C et al (2012) First results of endocavity evaluation of the microvascularization of malignant prostate tumors using contrast enhanced ultrasound (CEUS) including perfusion analysis: first results. *Clin Hemorheol Microcirc* 52:167-177
- 60 Maxeiner A, Stephan C, Durmus T, Slowinski T, Cash H, Fischer T (2015) Added Value of Multiparametric Ultrasonography in Magnetic Resonance Imaging and Ultrasonography Fusion-guided Biopsy of the Prostate in Patients With Suspicion for Prostate Cancer. *Urology* 86:108-114
- 61 Hiltunen J, Suortti T, Arvela S, Seppa M, Joensuu R, Hari R (2005) Diffusion tensor imaging and tractography of distal peripheral nerves at 3 T. *Clin Neurophysiol* 116:2315-2323
- 62 Kabakci N, Gurses B, Firat Z et al (2007) Diffusion tensor imaging and tractography of median nerve: normative diffusion values. *AJR Am J Roentgenol* 189:923-927

- 63 Nucifora PG, Verma R, Lee SK, Melhem ER (2007) Diffusion-tensor MR imaging and tractography: exploring brain microstructure and connectivity. *Radiology* 245:367-384
- 64 Finley DS, Ellingson BM, Natarajan S et al (2012) Diffusion tensor magnetic resonance tractography of the prostate: feasibility for mapping periprostatic fibers. *Urology* 80:219-223
- 65 Kitajima K, Takahashi S, Ueno Y, Miyake H, Fujisawa M, Sugimura K (2014) Visualization of periprostatic nerve fibers before and after radical prostatectomy using diffusion tensor magnetic resonance imaging with tractography. *Clin Imaging* 38:302-306
- 66 Panebianco V, Barchetti F, Sciarra A et al (2013) In vivo 3D neuroanatomical evaluation of periprostatic nerve plexus with 3T-MR Diffusion Tensor Imaging. *Eur J Radiol* 82:1677-1682
- 67 Domin M, Langner S, Hosten N, Lotze M (2014) Comparison of parameter threshold combinations for diffusion tensor tractography in chronic stroke patients and healthy subjects. *PLoS One* 9:e98211
- 68 Seehaus AK, Roebroek A, Chiry O et al (2013) Histological validation of DW-MRI tractography in human postmortem tissue. *Cereb Cortex* 23:442-450
- 69 Ganzer R, Blana A, Gaumann A et al (2008) Topographical anatomy of periprostatic and capsular nerves: quantification and computerised planimetry. *Eur Urol* 54:353-360
- 70 Ganzer R, Blana A, Stolzenburg JU et al (2009) Nerve quantification and computerized planimetry to evaluate periprostatic nerve distribution-does size matter? *Urology* 74:398-403
- 71 van den Bos W, de Bruin DM, Jurhill RR et al (2016) The correlation between the electrode configuration and histopathology of irreversible electroporation ablations in prostate cancer patients. *World J Urol* 34:657-664
- 72 van den Bos W, Jurhill RR, de Bruin DM et al (2016) Histopathological Outcomes after Irreversible Electroporation for Prostate Cancer: Results of an Ablate and Resect Study. *J Urol* 196:552-559
- 73 van den Bos W, de Bruin DM, van Randen A et al (2016) MRI and contrast-enhanced ultrasound imaging for evaluation of focal irreversible electroporation treatment: results from a phase I-II study in patients undergoing IRE followed by radical prostatectomy. *Eur Radiol* 26:2252-2260

- 74 Noworolski SM, Vigneron DB, Chen AP, Kurhanewicz J (2008) Dynamic contrast-enhanced MRI and MR diffusion imaging to distinguish between glandular and stromal prostatic tissues. *Magn Reson Imaging* 26:1071-1080
- 75 Moldovan PC, Van den Broeck T, Sylvester R et al (2017) What Is the Negative Predictive Value of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in Excluding Prostate Cancer at Biopsy? A Systematic Review and Meta-analysis from the European Association of Urology Prostate Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol* 72:250-266
- 76 Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M et al (2018) MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*. 10.1056/NEJMoa1801993
- 77 Hansford BG, Peng Y, Jiang Y et al (2015) Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging Curve-type Analysis: Is It Helpful in the Differentiation of Prostate Cancer from Healthy Peripheral Zone? *Radiology* 275:448-457
- 78 Gulani V, Calamante F, Shellock FG, Kanal E, Reeder SB, International Society for Magnetic Resonance in M (2017) Gadolinium deposition in the brain: summary of evidence and recommendations. *Lancet Neurol* 16:564-570
- 79 Morel DR, Schwieger I, Hohn L et al (2000) Human pharmacokinetics and safety evaluation of SonoVue, a new contrast agent for ultrasound imaging. *Invest Radiol* 35:80-85
- 80 Aime S, Caravan P (2009) Biodistribution of gadolinium-based contrast agents, including gadolinium deposition. *J Magn Reson Imaging* 30:1259-1267
- 81 Bellin MF, Van Der Molen AJ (2008) Extracellular gadolinium-based contrast media: an overview. *Eur J Radiol* 66:160-167
- 82 Savera AT, Kaul S, Badani K, Stark AT, Shah NL, Menon M (2006) Robotic radical prostatectomy with the "Veil of Aphrodite" technique: histologic evidence of enhanced nerve sparing. *Eur Urol* 49:1065-1073; discussion 1073-1064
- 83 Montorsi F, Guazzoni G, Strambi LF et al (1997) Recovery of spontaneous erectile function after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy with and without early intracavernous injections of alprostadil: results of a prospective, randomized trial. *J Urol* 158:1408-1410
- 84 Walsh PC, Donker PJ (1982) Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol* 128:492-497

- 85 Dickinson L, Hu Y, Ahmed HU et al (2013) Image-directed, tissue-preserving focal therapy of prostate cancer: a feasibility study of a novel deformable magnetic resonance-ultrasound (MR-US) registration system. *BJU Int* 112:594-601
- 86 Smeenge M, Barentsz J, Cosgrove D et al (2012) Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel. *BJU Int* 110:942-948
- 87 Turkbey B, Mani H, Aras O et al (2012) Correlation of magnetic resonance imaging tumor volume with histopathology. *J Urol* 188:1157-1163

## Danksagung

Ich bedanke mich bei allen Menschen, die mich auf meinem klinischen und wissenschaftlichen Weg begleitet und unterstützt haben.

Zuallererst gilt mein Dank Herrn Professor Dr. med. Bernd Hamm, der mir als Direktor am CharitéCentrum 6 für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin eine fundierte klinische und wissenschaftliche Ausbildung ermöglicht, mich an das Thema der radiologischen Bildgebung der Prostata herangeführt hat und mein Interesse für wissenschaftliche Fragestellungen zu diesem Thema geweckt hat. Durch seine Unterstützung wurde diese Arbeit ermöglicht. Auch möchte ich allen weiteren Kolleginnen und Kollegen danken, mit denen ich in den letzten Jahren klinisch und wissenschaftlich in der Klinik für Radiologie zusammenarbeiten durfte. Besonders zu erwähnen sind hierbei Herr PD Dr. med. Timm Denecke und Herr PD Dr. med. Tahir Durmus, die mir an der Charité als Mentoren und darüber hinaus freundschaftlich verbunden mit Rat und Tat zur Seite standen. Darüber hinaus gilt mein besonderer Dank Herrn PD Dr. med. Federico Colletini, Herrn Dr. med. Felix Döllinger, Frau Dr. med. Judith Enders, Herrn Professor Dr. med. Thomas Fischer, Herrn Professor Dr. med. Bernhard Gebauer, Herrn PD Dr. med. Alexander Huppertz, Frau Ricarda Krenz, Herrn Dr. med. Andreas Maxeiner, Herrn Dr. med. Johannes Nowak, Herrn PD Dr. med. Penzkofer, Herrn Dr. med. Julian Rogasch, Herrn PD Dr. med. Michael Scheel, Herrn Dr. P.H. Carsten Schwenke, Herrn Dr. med. Ingo Steffen, Herrn PD Dr. med. Moritz Wagner und Frau Dr. med. Thula Cannon Walter sowie, unabhängig von der namentlichen Nennung, allen weiteren Kolleginnen und Kollegen, mit denen ich gemeinsam gearbeitet und publiziert habe. Auch möchte ich Frau PD Dr. med. Anja Niehoff danken, die im Rahmen meiner Promotion an der Universität zu Köln und meiner wissenschaftlichen Arbeit an der Deutschen Sporthochschule Köln mein Interesse am wissenschaftlichen Arbeiten geweckt hat und mich während meiner ersten Schritte in der Wissenschaft begleitet und unterstützt hat.

Schlussendlich wäre diese Arbeit nicht gelungen ohne das Zutun meiner Familie, die mich bedingungslos unterstützt und stets motiviert hat, mein Interesse an der Medizin, der Radiologie und wissenschaftlichem Arbeiten mit Leidenschaft zu verfolgen, mir die nötigen Freiräume hierzu gegeben und den nötigen Ausgleich verschafft hat: Meiner geliebten Ehefrau Sophia Baur und meinen Eltern, Hans Josef Baur und Gabriele Baur, widme ich diese Arbeit.

# 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 17.04.2018

Alexander D. J. Baur