

Aus der Klinik für Urologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Einflussfaktoren auf die Karzinomdetektion in der
MRT/Ultraschall-Fusionierten Biopsie der Prostata

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

vorgelegt der
Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Beatrice Kittner
aus Forst (Lausitz)

Datum der Promotion: 18.12.2020

Inhaltsverzeichnis

1	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	3
	ZUSAMMENFASSUNG (ABSTRAKT)	4
	ENGLISCHE ZUSAMMENFASSUNG (ABSTRACT)	6
2	HINTERGRUND	7
3	ZIELSTELLUNG	9
4	MATERIAL UND METHODEN	10
4.1	STUDIENPOPULATION	10
4.2	PROTOKOLL DER MULTIPARAMETRISCHEN MRT	10
4.3	MRT FUSIONIERTER BIOPSIE UND STANDARD TRUS BIOPSIE	11
4.4	KLINISCH SIGNIFIKANTES PROSTATAKARZINOM (KSPCA)	12
4.5	STATISTISCHE AUSWERTUNG	12
5	ERGEBNISSE	13
6	DISKUSSION	18
7	LITERATURVERZEICHNIS	24
	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	29
	AUSFÜHRLICHE ANTEILSERKLÄRUNG	30
	AUSZUG AUS DER JOURNAL SUMMARY LIST (ISI WEB OF KNOWLEDGESM)	32
	DRUCKEXEMPLAR DER AUSGEWÄHLTEN PUBLIKATION	33
	LEBENS LAUF	41
	KOMPLETTE PUBLIKATIONS LISTE	43
	DANKSAGUNG	44

1 Abkürzungsverzeichnis

AUA	American Urological Association
DCE	dynamisch kontrastmittelgestützte Sequenz (<i>engl. dynamic contrast enhanced</i>)
DWI	diffusionsgewichtetes Bild (<i>engl. diffusion weighted images</i>)
EAU	European Association of Urology
FB	Fusionsbiopsie
GS	Gleason Score
GTD	Gesamttumordetektionsrate
ISUP	International Society of Urological Pathology
ksPCa	Klinisch signifikantes Prostatakarzinom
mpMRT	multiparametrische Magnetresonanztomographie
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PCa	Prostatakarzinom (<i>engl. prostate cancer</i>)
PI-RADS	Prostate Imaging Reporting and Data System
PROMIS	PROstate MRI Imaging Study
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
SB	Standard TRUS Biopsie
START	Standards of Reporting for MRI-targeted biopsy studies
TPM	template prostate mapping biopsy
TSE	Turbo-Spin-Echo Sequenz (<i>engl. turbo spin echo sequence</i>)

Zusammenfassung (Abstrakt)

Hintergrund: Mit Hilfe der multiparametrischen Magnetresonanztomographie (mpMRT) und mit Entwicklung des Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) konnten die bildgebenden diagnostischen Möglichkeiten der Prostatakarzinomdetektion verbessert werden. Es wurde gezeigt, dass unter Verwendung der Fusionsbiopsie (FB) in Kombination mit der Standard TRUS-Biopsie (SB) die Rate an diagnostizierten Prostatakarzinomen (PCa) bei Männern mit mehrmaligen negativen SB gesteigert werden konnte. Bezüglich der Einsetzbarkeit der Kombination aus FB und SB bei Biopsie-naiven Patienten gab es zum Zeitpunkt unserer Analyse wenig Aussagen.

Zielsetzung: Auswertung der Ergebnisse der Kombination aus FB und SB in der Detektion von PCa in der Primärbioptie. Ein weiteres Ziel war es, die Daten der Kombination beider Biopsieverfahren hinsichtlich der Detektionsraten für klinisch signifikante PCa (ksPCa) und klinisch nicht signifikante PCa zu analysieren.

Material und Methoden: 318 Biopsie-naive Patienten mit einer auffälligen mpMRT erhielten zwischen Januar 2012 und Dezember 2016 sowohl eine transrektale FB als auch eine SB in der Klinik für Urologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Zur Durchführung der FB wurde eine sensor-basierte MRT/Ultraschall-Fusions-Software eingesetzt. Die SB wurde anschließend von der gleichen Urologin/ vom gleichen Urologen durchgeführt. Als ksPCa wurde, angelehnt an die *PROstate MRI Imaging Study* (PROMIS), ein Gleason Score (GS) $\geq 4 + 3 = 7$ (International Society of Urological Pathology Grade (ISUP 3)) oder eine maximale tumortragende Stanzzyylinderlänge von ≥ 6 mm definiert.

Ergebnisse: Im Median wurden 14 Biopsien (IQR 13-14) entnommen. Die Kombination aus SB und FB zeigte eine Gesamttumordetektionsrate (GTD) von 77% (245/318). Für die alleinige FB konnte eine GTD von 67% erreicht werden. In der SB zeigte sich eine GTD von 70%. Die Analyse der Kombination aus FB und SB ergab ein ksPCa in 195 (61%) Fällen. Wohingegen die alleinige FB in 163 Fällen (51%) ein ksPCa nachweisen konnte. Im Vergleich zur Kombination aus FB und SB wurde in der alleinigen FS bei 31 (10%, $p < 0,001$) Patienten ein PCa mit einem GS von ≥ 8 nicht detektiert oder histologisch geringer bewertet. Bei der alleinigen SB trat dies in 21 (7%, $p < 0,001$) Fällen auf. Die Rate an nicht signifikanten PCa für die Kombination beider Biopsieverfahren und für die FB allein (50/318, 16% vs. 50/318, 16%) waren

vergleichbar.

Schlussfolgerung: Insbesondere bei Biopsie-naiven Patienten kann eine zuvor durchgeführte mpMRT die Detektionsrate an ksPCa steigern. Die diagnostische Genauigkeit kann durch die Kombination aus FS und SB zusätzlich verbessert werden, ohne dabei die Rate an detektierten klinisch nicht signifikanten PCa zu erhöhen

Englische Zusammenfassung (Abstract)

Background: The development of multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) and the introduction of the Prostate Imaging Reporting and Data system (PI-RADS) have improved the diagnostic accuracy for prostate cancer (PCa) detection. It has already been shown that the use of a fusion biopsy (FB) in combination with a standard TRUS biopsy (SB) increases the rate of diagnosed PCa in men with multiple negative SB. At the time of the analysis there were only a few diverging statements about the suitability of the combination of FB and SB for biopsy-naïve patients.

Objective: To evaluate the results of the combination of FB and SB in PCa detection in the primary biopsy setting. To analyze and compare the data on the combination of both biopsy types with clinically significant and clinically insignificant PCa detection rates.

Materials and Methods: Between January 2012 and December 2016, 318 biopsy-naïve patients with suspicious mpMRI findings received FB and SB at the Charité - Universitätsmedizin Berlin. A sensor-based MRI/US fusion-guided platform was used to perform the FB. Both, FB and SB were performed by the same urologist. A Gleason Score (GS) $\geq 4 + 3 = 7$ (International Society of Urological Pathology Grade (ISUP 3)) or a maximum cancer core length ≥ 6 mm, according to the *PROstate MRI Imaging Study* (PROMIS) criteria, was defined as clinically significant prostate cancer (csPCa).

Results: A median of 14 biopsies (IQR 13-14) were taken per patient. The combination of SB and FB showed an overall cancer detection rate (CDR) of 77% (245/318). For the FB, a 67% CDR could be achieved. SB alone detected 70% of prostate cancer. The analysis of the combination of FB and SB revealed csPCa in 195 (61%) cases. FB alone was able to prove csPCa in 163 (51%) men. Especially detecting GS ≥ 8 PCa, FB alone would have missed or underestimated 31 men compared to the combination of FB and SB (10%, $p < 0.001$). The rate of diagnosed insignificant PCa was comparable for FB alone and for the combination of both biopsy types (50/318, 16% vs. 50/318, 16%).

Conclusion: In particular, in biopsy-naïve patients a previously performed mpMRI may increase the detection rate of clinically insignificant PCa. In addition to that the diagnostic accuracy can be further improved by a combination of FS and SB without increasing the rate of clinically insignificant PCa.

2 Hintergrund

Die bestehenden diagnostischen Möglichkeiten zur Detektion des Prostatakarzinoms (PCa) wurden in den letzten Jahren mit der Einführung der multiparametrischen Magnetresonanztomographie (mpMRT) um ein bildgebendes Verfahren erweitert. Mit Etablierung des Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) im Jahr 2012 konnte der Weg zu einer einheitlichen Befundung einer mpMRT geebnet werden (1). Die 2016 aktualisierte PI-RADS 2.0 Version stellt zudem eine erweiterte Möglichkeit der strukturierten und standardisierten Auswertung der in der mpMRT beschriebenen Läsionen dar (2). Die Durchführung einer mpMRT als weiteres diagnostisches Mittel wurde in der Vergangenheit kritisch betrachtet. Zum Zeitpunkt unserer Analysen sprach sich das Komitee des deutschen Leitlinienprogramms klar gegen die Verwendung einer mpMRT zur Diagnostik des PCa aus (3). In der europäischen Leitlinie (European Association of Urology (EAU-Guidelines)) wurde auf die divergierende Evidenz der primären mpMRT zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung hingewiesen, sodass in Folge dessen keine Empfehlung für eine mpMRT erfolgte (4). Die mpMRT wurde allerdings als mögliche Option zur Diagnostik eines PCa in die EAU Leitlinie aufgenommen. Dieser Schritt wurde durch verschiedene Studien unterstützt, welche nachwiesen, dass die Durchführung einer Fusionsbiopsie (FB) sowohl die Gesamttumordetektionsrate (GTD), als auch die Rate an detektierten klinisch signifikanten Prostatakarzinomen (ksPCa), im Vergleich zur Standard TRUS Biopsie (SB), verbessert. Insbesondere die 2017 veröffentlichte PROstate MRI Imaging Study (PROMIS) konnte der zum Zeitpunkt der Analyse vorherrschenden Skepsis an der mpMRT als initiales diagnostisches Mittel in der Detektion von ksPCa entgegenwirken (5). Nach dieser Studie kann mithilfe der primär erfolgten mpMRT bei 27% der untersuchten Patienten auf die Durchführung einer Prostatabiopsie verzichtet werden. Des Weiteren zeigte sich eine signifikante Verbesserung in der Detektion von ksPCa im Vergleich zur alleinigen SB. Im Rahmen der PROMIS Studie wurde die template prostate mapping biopsy (TPM) als diagnostisch hochwertiger Referenztest eingesetzt, bei welchem alle 5mm eine Biopsie aus der Prostata entnommen wird. Die diagnostische Genauigkeit der Fusionsbiopsie (FB) wurde hierbei nicht untersucht. Allerdings wurde angenommen, dass sie ähnliche Ergebnisse wie die TPM erzielt (5). Nach Veröffentlichung der hier vorliegenden Studie erfolgte 2019 mit der PI-RADS Version 2.1 eine weitere Aktualisierung der PI-RADS Klassifikation. In dieser wird

insbesondere die genauere Betrachtung der Transitionalzone in die Auswertung eingeschlossen (6). Aktuell liegen hierfür noch keine evidenzbasierten Daten vor, sodass die Ergebnisse folgender Studien abzuwarten sind. Ebenfalls erfolgte nach Veröffentlichung unserer Daten sowohl eine Anpassung der europäischen als auch der deutschen Leitlinie und somit die Empfehlungen die mpMRT betreffend. In der aktuellen EAU Leitlinie kann bei bestehen einer unauffälligen mpMRT bei Biopsie-naiven Patienten auf eine Biopsie der Prostata verzichtet werden (7). Entsprechend der interdisziplinären Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des PCa der deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) kann die mpMRT in der Primärdiagnostik des PCa eingesetzt werden, zählt allerdings weiterhin nicht zur Standarddiagnostik. Liegt eine negative mpMRT vor, sollte eine systematische Biopsie angeboten werden (8). Die Anpassung der Leitlinien bezieht sich insbesondere auf nach Fertigstellung unserer Datenanalyse publizierte Studien. Hierbei ist zunächst die PRECISION Studie zu nennen. In dieser konnte mit Hilfe der FS signifikant häufiger ein ksPCa detektiert werden als durch die alleinige SB (9). Im Rahmen der MRI-first Studie zeigten sich die besten Detektionsraten in der Kombination aus SB und FB (10). Die 4M-Studie aus den Niederlanden ergab, dass bei ca. der Hälfte der untersuchten Männer eine Biopsie nicht notwendig ist, wenn der diagnostische Weg einer alleinigen FB erfolgt (11). Des Weiteren werden hierbei weniger nicht signifikante Tumoren detektiert.

3 Zielstellung

Ziel der vorliegenden Studie war es, die diagnostische Genauigkeit der FB in Kombination mit der SB zur Detektion von ksPCa in der Primärbiopsie zu definieren.

4 Material und Methoden

4.1 Studienpopulation

Im Rahmen der vorliegenden retrospektiven Analyse wurden Daten von 1013 Patienten ausgewertet, welche im Zeitraum von Januar 2012 bis Dezember 2016 sowohl eine SB als auch eine FB in der Klinik für Urologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin erhalten haben. In die statistische Auswertung wurden Patienten eingeschlossen, bei denen zuvor noch keine Biopsie der Prostata durchgeführt wurde und in deren mpMRT sich mindestens eine, nach dem PI-RADS Score klassifizierte, suspekte Läsion zeigte. Als auffälliger Befund wird entsprechend der PI-RADS Kriterien eine Läsion mit einem PI-RADS Score von mindestens 3 deklariert. Seit September 2015 wurde entsprechend der vorgenommenen Aktualisierungen, zur Befundung der vorliegenden mpMRTs, die PI-RADS Version 2 verwendet. Nach Anwendung der Einschlusskriterien auf die Patientenkohorte verblieben die Daten von 318 Patienten, welche in die statistischen Auswertungen einbezogen werden konnten. Die Indikation zur Durchführung einer mpMRT wurde bereits zuvor von der behandelnden Urologin/ dem behandelnden Urologen gestellt. Hierbei spielten insbesondere klinische Parameter, wie eine suspekte digital-rektale Untersuchung oder ein erhöhter PSA-Wert eine Rolle. Nach stattgehabter mpMRT wurden unserer Klinik nur Patienten mit einem PI-RADS Score von ≥ 3 zugewiesen. Angepasst an die *Standards of Reporting for MRI-targeted biopsy studies (START)* Kriterien erfolgte die Sammlung der Daten in einer zuvor festgelegten prospektiven Datenbank (12). Einige Subgruppen aus dieser Patientenkohorte wurden bereits in frühere Analysen eingeschlossen (13, 14). Alle Patienten gaben vor Beginn der Untersuchung ihre mündliche und schriftliche Zustimmung zur Durchführung der SB und der FB, als auch zur Speicherung und Auswertung der erhobenen Daten. Ein entsprechender Ethikantrag lag vor Studienbeginn vor. Die Studie wurde nach den Richtlinien der Deklaration von Helsinki durchgeführt und von der Ethik-Kommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin freigegeben.

4.2 Protokoll der multiparametrischen MRT

Alle in die Auswertung eingeschlossenen Patienten erhielten eine 3 Tesla mpMRT der Prostata. Verwendet wurden hierbei MRT-Geräte der Firma Siemens Medical Systems, Erlangen, Deutschland. Eine endorektale Spule wurde hierbei nicht

eingesetzt. In Anlehnung an die Vorgaben der Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für urogenitale Radiologie (ESUR) erfolgte die Auswertung der mpMR von erfahrenen Radiologen (mindestens zwei Jahre Erfahrung in der Befundung von mpMRT) oder wurde von diesen supervidiert (1). Eine Verblindung der befundenen Radiologinnen und Radiologen erfolgte auf Grund der vorherrschenden klinischen Praxis nicht. Das mpMRT Protokoll enthielt eine axiale und eine koronare hochauflösende T2-gewichtete Turbo-Spin-Echo Sequenz (T2w TSE), ein axiales T1-diffusionsgewichtetes Bild (DWIs, berechnete b-Werte 0.400 und 800 s/mm², kalkulierte b-Werte von 1400 s/mm²) und eine Gadolinium-basierte dynamisch kontrastmittelgestützte (DCE) Sequenz. Entsprechend der PI-RADS Version 2 wurde bei Patienten mit einer aussagekräftigen T2w und DWI Sequenz auf die Durchführung einer DCE Sequenz verzichtet. Zeigten sich in der mpMRT mehrere suspekte PI-RADS Läsionen, wurde jeweils die Läsion mit dem höchsten PI-RADS Score für die Auswertung herangezogen.

4.3 MRT fusionierte Biopsie und Standard TRUS Biopsie

Bei jedem Patienten wurde sowohl eine SB als auch eine FB durchgeführt. Diese erfolgten entsprechend der zum Zeitpunkt der Untersuchungen geltenden EAU Leitlinie unter antibiotischer Prophylaxe mit Ciprofloxacin (4). Zu Beginn des Eingriffs wurde Lidocain als Lokalanästhetikum beidseits in die Region des Gefäß-Nerven-Bündels injiziert. Zunächst erfolgte die Fusionsbiopsie. Hierfür wurden HiVision Preirus- (Hitachi Medical Systems, Tokyo, Japan) oder Aplio 500- (Toshiba, Otawara, Japan) Geräte für die Bildfusion von mpMRT und Ultraschall eingesetzt. Als Schallköpfe wurden endokavitäre Endfire - (11C3, Toshiba; EUP V53 W, Hitachi Medical Systems) oder 2 Ebenen - Schallköpfe (transversal, sagittal EUO CC531, Hitachi Medical Systems) verwendet. Nach eingehender Identifikation der anatomischen Landmarken erfolgte die sensor-basierte Registrierung der Läsion. Als anatomische Orientierungspunkte wurden beispielsweise benigne Prostatahyperplasieknoten, intraprostatistische Zysten, periprostatistische Bündel, die Colliculi seminalis oder naheliegende Gefäße verwendet. Diese wurden im Folgenden in der mpMRT markiert. Anschließend wurden die entsprechend identischen Ebenen in der transrektalen Sonographie sowie die der mpMRT von der verwendeten Software übereinandergelegt. Im Anschluss an die FB wurde die SB nach einem festgelegten

10 Proben-Schema durchgeführt. Die Probenentnahme erfolgte hierbei in einer Sitzung und wurde von der jeweils gleichen Urologin/ dem jeweils gleichen Urologen durchgeführt. Alle entnommenen Proben wurden einzeln je nach Lokalisation namentlich beschriftet, in einzelnen Gefäßen verschlossen und an die klinikinternen Pathologen versendet und von diesen ausgewertet.

4.4 Klinisch signifikantes Prostatakarzinom (ksPCa)

Der zur statistischen Auswertung herangezogene Gleason Score (GS) entsprach dem jeweils höchsten GS in der gesamten histopathologischen Untersuchung jedes einzelnen Patienten. Ein GS von 7 wurde in GS 3 + 4 = 7a (International Society of Urological Pathology, (ISUP) grade 2) und GS 4 + 3 = 7b (ISUP grade 3) unterteilt. Als ksPCa wurde in der primären Datenanalyse, in Anlehnung an die Definition der PROMIS Studie, ein Prostatakarzinom mit einem GS von mindestens 4 + 3 = 7b (ISUP grade 3) oder einer tumortragenden Stanzzyllinderlänge von mindestens 6mm definiert. (5).

4.5 Statistische Auswertung

Im Rahmen der statistischen Analysen wurden kategoriale Variablen durch absolute und relative Häufigkeiten dargestellt. Zum Vergleich von kategorialen Variablen untereinander wurde die Methode nach McNemar angewendet. Intervallskalierte und metrische Variablen wurden mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov Tests und des Shapiro-Wilk Tests auf Normalverteilung untersucht. Hierbei erfolgte die Darstellung der Daten nach Median und Interquartilsabstand. Die Auswertung nicht normalverteilter, intervallskalierter und metrischer Daten erfolgte unter Verwendung des Wilcoxon-Vorzeichen-Rank-Test. Ein p-Wert von kleiner 0,05 wurde als statistisch signifikant betrachtet. Die statistischen Berechnungen der vorliegenden Daten wurden unter Verwendung des Statistical Package for the Social Sciences (SPSS®) Software Version 24.0 für Windows (SPSS Inc., IBM Company, Chicago, IL, USA) durchgeführt.

5 Ergebnisse

Anhand des untersuchten Patientenkollektivs wurde insbesondere auf die Frage der diagnostischen Genauigkeit der Fusionsbiopsie zur Detektion von ksPCa in der Primärbioptie eingegangen. Die Ergebnisse wurden im British Journal of Urology International (BJUI) publiziert und werden im Folgenden zusammengefasst.

Im Zeitraum von Januar 2012 bis Dezember 2016 erhielten in unserer Klinik für Urologie 318 Biopsie-naive Patienten sowohl eine SB als auch eine FB der Prostata. Die Basischarakteristika der untersuchten Patientenkohorte sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Demographische und klinische Charakteristika des Patientenkollektivs.

<i>n = 318</i>	<i>Median</i>	<i>Interquartilsabstand (IQA)</i>
Alter (Jahre)	68	(60 – 72)
PSA (ng/ml)	7,14	(5,13 – 10,3)
Prostatavolumen (ml)	47	(36 – 65)
Anzahl Läsionen/Patient	1	(1-2)
Biopsien/ Patient		
SB/ Patient	10	(10 – 10)
FB/ Patient	4	(3 – 4)
TSZL (mm)		
SB	3	(0 – 6)
FB	4	(0 – 9)
	N	(%)
DRU suspekt	97	(31)
DRU nicht suspekt	221	(68)

PSA = Prostata spezifisches Antigen, TSZL = tumortragende Stanzzyllinderlänge, DRU = digital-rektale Untersuchung

Die vorliegende mpMRT wurden in 169 Fällen nach der PI-RADS Version 1 befundet (1). Nach Aktualisierung dieser erfolgte in weiteren 149 Fällen die Befundung nach der PI-RADS Version 2 (2). Im Median (IQA) wurde je Patient eine (1-2) PI-RADS suspekthe Läsion mittels mpMRT diagnostiziert. Bei Patienten mit mehreren suspekthe Läsionen wurde die Läsion mit dem höchsten PI-RADS Score gewertet. Im Falle mehrerer

detektierter Läsionen mit dem gleichen PI-RADS Score, wurde die jeweils größere Läsion für die statistische Auswertung herangezogen. Hierbei wurde bei 55 (17%) Patienten ein PI-RADS Score von 3, bei 154 (48%) Patienten ein PI-RADS Score von 4 und bei 109 (34%) Patienten ein PI-RADS Score von 5 festgestellt. Bei auffälligem mpMRT-Befund erfolgte die Zuweisung der Patienten in unsere Klinik durch die ambulant behandelnde Urologin/ den ambulant behandelnden Urologen. Im Rahmen der Intervention wurden bei jedem Patienten im Median (IQA) 14 (13-14) Biopsien entnommen. Hiervon je vier (3-4) FB und 10 (10-10) SB ($p < 0,005$). Die mediane (IQA) tumortragende Stanzzyylinderlänge belief sich bei den durchgeführten FB auf 4 (0-9) mm. Bei den SB wurden mediane Werte (IQA) von 3 (0-6) mm erreicht ($p < 0,005$). Nach histopathologischer Auswertung zeigte sich, dass die alleinige FB bei 67% (213/ 318) der Patienten ein PCa detektieren konnte. Mit Hilfe der SB konnte bei 70% (222/ 318) der untersuchten Männer ein PCa diagnostiziert werden. Die Gesamttumordetektionsrate (GTD) in der Kombination aus SB und FB lag bei 77% (245/ 318). Aufgeschlüsselt entsprechend der PI-RADS Einteilung konnte bei Patienten mit einer PI-RADS 3 Läsion in 21/ 55 (38%) Fällen ein PCa festgestellt werden. In der PI-RADS 4 Gruppe wurde bei 120/ 154 (78%) Patienten und in der PI-RADS 5 Gruppe bei 104/109 (95%) Männern ein PCa durch die Kombination aus SB und FB diagnostiziert. Die alleinige FB diagnostizierte in 14 von 55 (26%) PI-RADS 3 Läsionen ein PCa, in 104 von 154 (68%) PI-RADS 4 Läsionen und in 95 von 109 (87%) der PI-RADS 5 Läsionen.

In der Kombination aus FB und SB stellten sich die GS nach histopathologischer Auswertung wie folgt dar: GS 3 + 3 = 6 (ISUP grade 1) 50/245 (20%), GS 3 + 4 = 7a (ISUP grade 2) 58/245 (24%), GS 4 + 3 = 7b (ISUP grade 3) 31/245 (13%) und GS \geq 8 (ISUP grad \geq 4) 106/245 (43%). Im Gegensatz dazu zeigte sich die GS Aufteilung in der alleinigen FB folgendermaßen: GS 3 + 3 = 6 (ISUP grade 1) 54/213 (25%), GS 3 + 4 = 7a (ISUP grade 2) 55/213 (26%), GS 4 + 3 = 7b (ISUP grade 3) 29/213 (14%) und GS \geq 8 (ISUP grad \geq 4) 75/213 (35%).

Betrachtet man die Detektionsraten für ein ksPCa anhand der zuvor festgelegten Definition, wurde durch die Kombination aus SB und FB bei 195 (61%) von 318 Patienten ein ksPCa detektiert. Basierend auf einer tumortragenden Stanzzyylinderlänge \geq 6mm bei einem GS von 3 + 3 = 6 (ISUP grade 1) und GS 3 + 4 = 7a (ISUP grade 2) konnte bei 58 (18%) von 318 Männern ein ksPCa nachgewiesen

werden. Wohingegen ausgehend von einem GS $\geq 4 + 3 = 7b$ (\geq ISUP grad 3) bei 137 (43%) Männern die Klassifikation zu einem ksPCa getroffen werden konnte.

Mit Hilfe der alleinig durchgeführte FB wurde bei 163 (51%) Männern die Diagnose eines ksPCa gestellt. Hierbei wurde die Einteilung in ein ksPCa in 104 (32%) Fällen durch einen GS von $\geq 4 + 3 = 7b$ (\geq ISUP grad 3) getroffen. Bei weiteren 59 (19%) Patienten erfolgte die Zuordnung über eine tumortragende Stanzzyylinderlänge ≥ 6 mm (mit * markiert, siehe Tabelle 2). Im Vergleich zu der Kombination aus SB und FB hätte die alleinige FB in 32 (16%) Fällen ein ksPCa übersehen. Eine Kombination aus SB und FB führt zu einer 10%igen Steigerung der Detektion von ksPCa im Vergleich zur alleinigen FB. Der größte Unterschied zeigte sich hierbei in der Detektion von PCa mit einem GS ≥ 8 , bei welchen die alleinige FB bei 31 Männern ein PCa mit einem geringeren GS oder gar keinen Tumor finden konnte (10%, $p < 0,001$).

Zusätzlich wurde die Detektionsrate an ksPCa in der alleinigen SB evaluiert. Im Rahmen dieser zeigten sich ksPCa bei 145 (46%) Patienten (Tabelle 2). Die alleinige SB hätte bei 21 (7%, $p < 0,001$) Männern ein ksPCa übersehen oder unterdiagnostiziert.

Tabelle 2: GS der detektierten ksPCa in der Kombination aus SB und FB, der alleinigen SB und der alleinigen FB.

<i>Patientenanzahl</i> <i>n = 318</i>	<i>SB + FB</i> <i>n (%)</i>	<i>Alleinige TB</i> <i>n (%)</i>	<i>Alleinige SB</i> <i>n (%)</i>
Gesamtanzahl an ksPCa	195 (100)	163 (100)	145 (100)
Gleason Score			
6	20* (10)	23* (14)	18* (12)
7a	38* (20)	36* (22)	22* (15)
7b	31 (16)	29 (18)	20 (14)
8	82 (42)	57 (35)	67 (46)
9	21 (11)	16 (10)	15 (10)
10	3 (2)	2 (1)	3 (2)

Der Unterschied der Gesamtzahl der detektierten ksPCa unter den Gruppen erklärt sich entweder durch nicht erkannte PCa, einer tumortragenden Stanzzyylinderlänge < 6 mm für PCa mit einem GS 6 oder 7a in der alleinigen Analyse der SB oder der FS oder einem GS upgrading in der kombinierten Auswertung (SB + FB).

*Diagnose ksPCa auf Grund einer tumortragenden Stanzzyylinderlänge ≥ 6 mm

Des Weiteren erfolgte der Vergleich zu anderen Studien, in welchen die diagnostische Genauigkeit der Kombination aus FB und SB untersucht und eine andere Definition für ein ksPCa verwendet wurde. Eine Darstellung der Auswertung unserer Daten nach den Kriterien dieser Studien ist in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3: GS der detektierten ksPCa in der Kombination aus SB und FB entsprechend der jeweilig genutzten Definition eines ksPCa.

Patientenzahl n = 318	GS ≥ 4 + 3 oder TSZL ≥ 6mm (PROMIS (5)) n (%)	GS ≥ 3 + 4 (Borkowetz et al. (15)) n (%)	GS ≥ 3 + 4 oder TSZL ≥ 5mm (Haffner et al. (16)) n (%)
Gesamtanzahl ksPCa Gleason Score	195 (100)	195 (100)	219 (100)
6	20* (10)	0 (0)	24 (11)
7a	38* (20)	58 (30)	58 (27)
7b	31 (16)	31 (16)	31 (14)
8	82 (42)	82 (42)	82 (37)
9	21 (11)	21 (11)	21 (10)
10	3 (2)	3 (2)	3 (1)

*Diagnose ksPCa auf Grund einer tumortragenden Stanzzyylinderlänge (TSZL) ≥ 6mm

Betrachtet man die Rate an detektierten, klinisch nicht signifikanten PCa, zeigen sich die Ergebnisse der alleinigen FB und die der alleinigen SB miteinander vergleichbar (FB: 50/318, 16% vs. SB 50/318, 16%).

Eine Erhöhung des GS in der SB verglichen mit den Ergebnissen der alleinigen FB wurde in 32% (79/245) beobachtet. Von diesen 32% konnten wiederum 9% (23/245) zu einem ksPCa aufgewertet werden. Umgekehrt zeigen die Ergebnisse der alleinigen FB eine Steigerung des GS in 26% der Fälle (63/245). Hiervon konnten 14% (34/245) in die Kategorie der ksPCa hochgestuft werden.

Bei 245 Patienten konnte mit Hilfe der Kombination aus SB und FB ein PCa diagnostiziert werden. Bei 129 (53%) Männern erfolgte im Anschluss eine radikale Prostatektomie, bei 24 (10%) Patienten wurde eine Bestrahlung vorgenommen, 14

Männer (6%) wurden in ein Active Surveillance-Programm eingeschlossen, 6 (2%) Patienten erhielten eine fokale Therapie und weitere 6 (2%) Probanden wurden mit LHRH-Antagonisten behandelt. Von 66 (27%) Patienten haben wir keine Follow-up Informationen erhalten. Die postoperativen GS nach radikaler Prostatektomie in der Klinik für Urologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin sind die folgenden: 4 (3%) GS 3 +3 = 6 (ISUP grade 1), 56 (43%) GS 3 + 4 = 7a (ISUP grade 2), 26 (20%) GS 4 + 3 = 7b (ISUP grade 3), 10 (8%) GS 4 +4 = 8 (ISUP grad 4) und 14 (11%) GS 4 +5 =9 (ISUP grade 5) und höher. Nach radikaler Prostatektomie erfolgte ein GS upgrading in 16% der Fälle und ein GS downgrading in 36% der Fälle im Vergleich zu den histopathologischen Ergebnissen der Kombination aus SB und FB. 19 Patienten erhielten eine radikale Prostatektomie in einem externen Krankenhaus, sodass uns die postoperativen histologischen Befunde nicht zur Auswertung zur Verfügung standen.

6 Diskussion

Es konnte bereits gezeigt werden, dass mit Hilfe der mpMRT eine verbesserte Visualisierung anatomischer Strukturen und damit einhergehend eine erhöhte Lokalisations- und Detektionsgenauigkeit von PCa sowie ihrer Aggressivität und Ausdehnung erreicht werden kann. (17, 18) In der PROMIS Studie wurden die gewonnenen Daten auf die diagnostische Genauigkeit der mpMRT zur Detektion eines ksPCa bei Biopsie-naiven Patienten hin untersucht. Die PROMIS Studie ist nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin der Stufe 1b zuzuordnen und konnte nachweislich zeigen, dass die mpMRT als Selektionstest vor erstmaliger Prostatabiopsie eingesetzt werden kann (5). Eine FB wurde hierbei nicht durchgeführt, allerdings wurde angenommen, dass sie ähnliche Ergebnisse im Bereich der diagnostischen Genauigkeit wie die TPM erreicht. Gezeigt werden konnte bisher nur, dass die TPM Biopsie der alleinigen SB insgesamt und auch in Bezug auf die Detektion von ksPCa überlegen zu sein scheint (19, 20). Anzumerken ist hierbei, dass die TPM Biopsie im Vergleich zur FB auf Grund der hohen Anzahl an entnommenen Gewebeproben eine invasivere Methode darstellt. Welche im Rahmen dessen auch zu einem erhöhten Auftreten von interventionsbedingten Nebenwirkungen führt. Beispielhaft seien hier das größere Blutungsrisiko sowie das Auftreten von Harnverhalten genannt. Des Weiteren wird die TPM Biopsie vorwiegend nur in Spinal- oder Allgemeinanästhesie durchgeführt. Obwohl mit Hilfe der FB eine geringere Anzahl an entnommenen Biopsieproben zur Detektion von ksPCa benötigt wird, kann gleichzeitig die Anzahl an detektierten klinisch nicht signifikanten low risk PCa gesenkt werden (21, 22). In den aktuellen Leitlinien der EAU und DGU wird eine alleinige FB als Primärdiagnostik des PCa bisher nicht empfohlen (7, 8). Aus diesem Grund gilt die SB weiterhin zusätzlich als indiziert (3, 4, 10, 15, 23). Hierbei zeigt sich der Nutzen der zusätzlichen SB insbesondere in der erhöhten Patientensicherheit bezüglich der diagnostischen Sicherung eines PCa. Gleichbedeutend besteht durch die ebenfalls durchgeführte SB das Risiko einer Überdiagnostik durch die zusätzliche Detektion klinisch nicht relevanter PCa. Die Thematik wurde bereits in verschiedenen Studien untersucht, welche jeweils divergierenden Aussagen treffen. Mit Hilfe der Anfang 2018 publizierten PRECISION Studie wurden erstmalig 500 Patienten in einem multizentrischen Studiensetting randomisiert. Die Patienten in dem ersten Studienarm erhielten eine SB ohne eine vorherige mpMRT. In dem zweiten Studienarm erhielten

nur die Probanden mit einer auffälligen mpMRT (mindestens PI-RADS 3) eine FB. Es wurde gezeigt, dass bei den Patienten in der mpMRT-Gruppe signifikant häufiger ksPCa detektiert werden konnten als bei den Patienten, die lediglich eine SB der Prostata erhielten (38% vs. 26%, $p < 0,0005$). Im Vergleich zur alleinigen SB zeigte sich eine Reduktion in der Detektion von klinisch nicht signifikanten PCa in der mpMRT-Gruppe. Als ksPCa wurde in der PRECISION Studie ein PCa mit einem GS von mindestens $3 + 4 = 7a$ (ISUP grade 2) definiert. Des Weiteren konnte nachgewiesen werden, dass bei den Patienten in der mpMRT-Gruppe signifikant weniger nicht signifikante PCa im Vergleich zur alleinigen SB nachgewiesen werden konnten (9% vs. 22%, $p < 0,001$) (9). Dem widerspricht die 2019 publizierte multizentrische MRI-first Studie, in welcher entsprechend dem Studienprotokoll alle 251 Männer sowohl eine FB als auch eine SB erhielten. Als ksPCa wurde ein GS von ≥ 7 (ISUP 2 oder 3) definiert. Bei 37% der Probanden fand sich ein ksPCa. Hiervon wurden 14% durch die alleinige SB diagnostiziert und 20% der ksPCa wurden durch die alleinige FS erkannt. In der Kombination aus SB und FB konnten die Detektionsraten an ksPCa signifikant gesteigert werden (66%). Ein relevanter Unterschied in der Detektion von ksPCa zwischen den beiden Biopsieverfahren konnte nicht gezeigt werden (10). Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch die 4M-Studie aus den Niederlanden, welche im November 2018 publiziert wurde. Hier erhielten ebenfalls alle 626 untersuchten Patienten sowohl eine SB als auch eine mpMRT. Bei Auftreten einer PI-RADS Läsion ≥ 3 wurde zusätzlich eine FB durchgeführt. Ein GS $\geq 3 + 4 = 7a$ (ISUP grade 2) wurde als ein ksPCa gewertet. Ein signifikanter Unterschied in den beiden Biopsieverfahren zur Detektion eines ksPCa konnte auch hier nicht gezeigt werden (SB 23% vs. FB 25%). Es zeigte sich jedoch auch in dieser Studie, dass der Einsatz der FB zur Reduktion der Anzahl an detektierten insignifikanten PCa führt. Die besten Detektionsraten erhielten die Untersucher auch hier in der Kombination aus SB und FB (7% ksPCa zusätzlich detektiert (21/317)). Zu einem Anstieg der Detektionsraten klinisch nicht signifikanter Prostatakarzinome kam es auch in der Kombination aus SB und FB nicht. (11). Betrachtet man nun die Ergebnisse unserer alleinigen SB zeigt sich im Vergleich zur Kombination aus SB und FB, dass in der alleinigen SB insbesondere PCa mit einem GS ≥ 8 nicht oder mit einem geringeren GS detektiert werden. Gleiche Ergebnisse zeigen sich auch bei dem Vergleich der Kombination aus SB und FB mit der alleinigen FB. Auch die Kombination beider Biopsieverfahren würde insbesondere PCa mit einem GS ≥ 8 nicht detektieren oder unterdiagnostizieren.

In unserer Auswertung konnte gezeigt werden, dass die Kombination aus FB und SB in 77% der untersuchten Patienten zu einer Detektion eines PCa führte. Wendet man hierbei nun unsere festgesetzte Definition für ein ksPCa an, konnte in 61% der Fälle ein ksPCa diagnostiziert werden.

Auch wenn die FB Gegenstand vieler Diskussionen ist, zählt die mpMRT vor erstmaliger Prostatabiopsie in der aktuellen S3-Leitlinie der DGU weiterhin nicht zur Standarddiagnostik. Bei unauffälliger mpMRT soll zudem laut den deutschen Leitlinien weiterhin die SB angeboten werden (8). Im Rahmen der 2019 aktualisierten EAU Leitlinie wird aktuell der mögliche Verzicht einer Biopsie bei klinisch unauffälligem Patienten, geringem PCa-Risiko und bei nicht suspektem mpMRT-Befund empfohlen (7). Die erst kürzlich im Oktober 2019 erschienene Erklärung der *American Urological Association* (AUA) hingegen empfiehlt die Durchführung einer mpMRT bei Männern mit steigenden PSA Werten nach unauffälliger SB. Des Weiteren ergeht die Empfehlung bei allen Biopsie-naiven Männern mit einem erhöhten Risiko für ein PCa zur Durchführung einer mpMRT vor erstmaliger Prostatabiopsie (24).

Allerdings darf auch hierbei nicht unbeachtet bleiben, dass zukünftig zur genaueren und sinnvollen Einsetzbarkeit der mpMRT entsprechende Rahmenbedingungen geschaffen werden müssen. Hierbei ist insbesondere die Qualität der mpMRT ausschlaggebend. Damit ein gleichbleibend hoher Standard gewährleistet werden kann, ist ein einheitliches mpMRT-Protokoll sowie die entsprechende Qualitätssicherung von Bedeutung. Ein weiterer Diskussionspunkt ist die Implementierung der Erhebung des PI-RADS Scores in die Ausbildung von spezialisierten und erfahrenen Uroradiologen. Seit 2018 gibt es von dem Berufsverband der Deutschen Radiologen (QRR Zertifikat mpMRT Prostatographie) sowie von der AG Urogenitaldiagnostik der Deutschen Röntgengesellschaft (Q1/2-Zertifikat) die Bestrebungen ein Qualitätssicherungsprogramm einzuführen. Mit diesem sollen sowohl die Bildqualität als auch die Bildinterpretation weiter vereinheitlicht werden. Mit Hilfe dieses Schrittes soll die Aufnahme der mpMRT der Prostata in die Liste kassenärztlicher Leistungen übernommen werden. Aktuell kann eine mpMRT lediglich als Wahl- oder Privatleistung von den Patienten in Anspruch genommen werden. Die Ausbildung hochqualitativer Radiologen soll mittels spezieller Trainingsprogramme unterstützt werden.

Ähnliches zeigt sich bei der Durchführung der FB. Auch hier konnte gezeigt werden, dass das Ergebnis ausschlaggebend von der Erfahrung der durchführenden Urologin/

dem durchführenden Urologen abhängigen zu sein scheint. In einer von Meng et al 2018 publizierten Studie zeigt sich, dass die Rate an diagnostizierten klinisch nicht signifikanten PCa mit der Erfahrung des Untersuchers signifikant abnimmt (25).

Ebenfalls gilt anzumerken, dass die Definition des ksPCa weiterhin sehr uneinheitlich verwendet wird. In unserer Analyse nutzten wir die bereits im PROMIS Paper verwendete Definition eines $GS \geq 4 + 3 = 7b$ (ISUP grade 3) oder einer maximalen tumortragenden Stanzzyylinderlänge von $\geq 6\text{mm}$ (5). Diese Definition ist angelehnt an eine Studie von Han M. aus dem Jahr 2000, in welcher gezeigt werden konnte, dass Patienten mit einem lokalisierten PCa und einem $GS 3 + 4 = 7a$ (ISUP grade 2) nach radikaler Prostatektomie ein deutlich höheres Rezidiv-freies Überleben zeigen als Patienten bei denen sich ein $GS 4 + 3 = 7b$ (ISUP grade 3) fand (26). Des Weiteren erscheint diese Definition sinnvoll, da auch die Empfehlung einer Active Surveillance - Therapie von der tumortragenden Stanzzyylinderlänge abhängig ist. Eine 2018 von Wegelin et al. veröffentlichte Metaanalyse kritisierte den Gebrauch verschiedener Definitionen für ein ksPCa sowie die darauf aufbauende Empfehlung zur Durchführung einer Active Surveillance – Therapie (27). Angemerkt wurde hierbei, dass sich die Empfehlungen auf die Ergebnisse der alleinig durchgeführten SB beziehen und die FB hierbei nicht betrachtet wird bzw. deren Ergebnisse separat gewertet werden sollten. Insbesondere unter Betrachtung des Vorkommens einer GS 4 Komponente sollte die Durchführung einer Active Surveillance Empfehlung neu betrachtet werden. Ausschlaggebend hierbei sei vor allem die tumortragende Stanzzyylinderlänge. Patienten mit einem GS von $3 + 4 = 7a$ (ISUP 2) könnten nach dieser Metaanalyse auch einem Active Surveillance Programm zugeführt werden, wenn der prozentuale Anteil an GS 4 verhältnismäßig gering ausfällt ($<10\%$) (28, 29). Auch wenn diese Metaanalyse lediglich 3 Studien einschließt, bleibt anzumerken, dass der prozentuale Anteil eines Gleason Grades je Stanzzyylinder einen wichtigen Anhalt für mögliche Therapieoptionen bietet. Dieses Vorgehen ist bis heute in vielen deutschen Kliniken weiterhin nicht Standard, obwohl dies bereits 2014 auf der ISUP Consensus Conference on Gleason Grading gefordert wurde.

In der Gegenüberstellung der Ergebnisse anderer Studien, in welchen Biopsie - naive Patienten untersucht wurden, zeigen sich die Resultate unserer retrospektiven Analyse mit denen der PROMIS Studie einhergehend. (6) Im Vergleich dazu konnten in anderen Studien geringere Detektionsraten erreicht werden. In der ebenfalls 2018 veröffentlichten Studie von Borkowetz et al. zeigen sich Detektionsraten von 44%

(94/214) (15). Borkowetz et al. definierten ein PCa als klinisch signifikant ab einem Gleason Score von $\geq 3 + 4 = 7a$ (ISUP grade 2). In einer Studie von Haffner et al. wurde ein PCa mit einem GS von $\geq 3 + 4 = 7a$ oder einer tumortragenden Stanzzyllinderlänge von $\geq 5\text{mm}$ als klinisch signifikant gewertet. Hiernach konnten Detektionsraten von 45% (249/555) ermittelt werden (16). Wendet man die verschiedenen Definitionen für ein ksPCa auf unseren Datensatz an, zeigen sich Detektionsraten von 61% (Borkowetz et al.) bzw. 80% (Haffner et al.). Unabhängig von der verwendeten Definition für ein ksPCa besteht also weiterhin eine Heterogenität der Detektionsraten im primären Biopsie-Setting. Einheitlich konnte jedoch in allen betrachteten Studien eine Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit durch eine zuvor durchgeführte mpMRT aufgezeigt werden.

Ein weiterer Diskussionsschwerpunkt bezüglich der Einführung der mpMRT als auch der FB als Routinediagnostikum für Biopsie-naive Patienten in die bestehenden Leitlinien bezieht sich auf die assoziierten entstehenden Kosten. Aspekte, die hierbei eine Rolle spielen sind beispielsweise das erhöhte Risiko für postinterventionelle Blutungen oder eine Sepsis. Des Weiteren wird die Detektion klinisch nicht signifikanter PCa und der damit einhergehende intensiviertere Arztkontakt sowie langfristig fortlaufende Therapiekonzepte als Grund für mögliche zunehmende Kosten genannt. Dem widerspricht eine von Pahwa et al. publizierte Studie, welche ähnliche Kosten sowohl für eine mpMRT unterstützte Diagnostik als auch für eine Diagnosestellung mittels Standard-TRUS Biopsie in den USA proklamiert (30).

Wie bereits zuvor erwähnt erhielten in unserer Klinik nur Patienten mit einer PI-RADS 3 Läsion oder größer eine Biopsie der Prostata. Auch wenn die Zuweisung zur FB zu großen Teilen bereits durch die niedergelassenen Kolleginnen und Kollegen erfolgte, wurde auch an unserer Klinik die mpMRT bereits als Selektionstest angewandt und nur solche Patienten in unsere Auswertungen eingeschlossen. Die aufgezeichneten negativen Vorhersagewerte der mpMRT lagen in einer Studie von Wysock et al. bei 83% für jegliche Form des PCa und bei 98% für solche mit einem GS ≥ 7 (31). Im Vergleich dazu konnte die PROMIS Studie sogar einen negativen Vorhersagewert von 89% für ein ksPCa erreichen (5). Aus diesem Grund gehen wir davon aus, dass das Einschließen von Patienten mit einem PI-RADS Score von 1 oder 2 nicht zu einer signifikanten Veränderung unserer Ergebnisse geführt hätte.

Des Weiteren gilt zu beachten, dass wir in unserer Analyse nicht die TB mit der SB vergleichen wollten, sondern das Abschneiden der Kombination aus SB und TB in der Primärdiagnostik des PCa evaluiert werden sollte.

Die vorliegende Studie weist einige Limitationen auf, welche im Folgenden benannt werden. Zu allererst handelt es sich bei der vorliegenden Analyse um eine unizentrische Studie, in welcher die Probanden nicht randomisiert wurden. Des Weiteren erfolgte die Datenerhebung und -auswertung retrospektiv. Wie bereits zuvor erwähnt erfolgte die Zuweisung der Patienten größtenteils nach bereits stattgehabter mpMRT-Diagnostik und -Befundung durch die niedergelassene Urologin oder den niedergelassenen Urologen. Patienten mit einer PI-RADS 1 oder 2 Läsion wurden nicht in die Studie eingeschlossen, welches die klinische Praxis an unserer Klinik widerspiegelt. Folgend gilt limitierend, dass sowohl die SB als auch die FB von der jeweils gleichen Urologin/ dem jeweils gleichen Urologen durchgeführt wurden. Weshalb eine erneute Probenentnahme aus einer bereits bioptierten Läsion begünstigt wurde.

Schlussfolgernd ergeben sich die folgenden wichtige Aussagen aus unserer Studie: Die Ergebnisse unserer Analysen unterstreichen den zunehmenden Stellenwert der mpMRT insbesondere in der Primärdiagnostik des ksPCa. Des Weiteren erhöht die Kombination aus SB und FB die diagnostische Genauigkeit, ohne dabei die Rate an klinisch nicht signifikanten PCa zu erhöhen.

7 Literaturverzeichnis

1. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, Rouviere O, Logager V, Futterer JJ, European Society of Urogenital R. ESUR prostate MR guidelines 2012. *European radiology*. 2012;22(4):746-57.
2. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, D, Schnall MD, Shtern F, Tempany CM, Thoeny HC, Verma S. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *European urology*. 2016;69(1):16-40.
3. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). Konsultationsfassung: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Lang-version 4.0, 2016 AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://leitlinienprogrammmonkologie.de/Prostatakarzinom.58.0.html> (last accessed on 11.06.2017) [
4. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, Fossati N, Gross T, Henry AM, Joniau S, Lam TB, Mason MD, Matveev VB, Moldovan PC, van den Bergh RC, Van den Broeck T, van der Poel HG, van der Kwast TH, Rouviere O, Schoots IG, Wiegel T, Cornford P. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *European urology*. 2017;71(4):618-29.
5. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, Collaco-Moraes Y, Ward K, Hindley RG, Freeman A, Kirkham AP, Oldroyd R, Parker C, Emberton M, group Ps. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet*. 2017;389(10071):815-22.
6. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, Tempany CM, Choyke PL, Cornud F, Margolis DJ, Thoeny HC, Verma S, Barentsz J, Weinreb JC. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *European urology*. 2019;76(3):340-51.
7. N. Mottet (Chair) RCNvdB, E. Briers (Patient Representative), P. Cornford (Vice-chair), M. De Santis, S. Fanti, S. Gillissen, J. Grummet, A.M. Henry, T.B. Lam, M.D. Mason, T.H. van der Kwast, H.G. van der Poel, O. Rouvière, D. Tilki, T.

- Wiegel, Guidelines Associates: T. Van den Broeck MC, N. Fossati, T. Gross, M. Lardas, M. Liew, L. Moris, I.G. Schoots, P-P.M. Willemse. 2019 EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer Guidelines 2019 [Available from: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>].
8. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, 2019, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 24.11.2019) [
 9. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, Briganti A, Budaus L, Hellowell G, Hindley RG, Roobol MJ, Eggener S, Ghei M, Villers A, Bladou F, Villeirs GM, Viridi J, Boxler S, Robert G, Singh PB, Venderink W, Hadaschik BA, Ruffion A, Hu JC, Margolis D, Crouzet S, Klotz L, Taneja SS, Pinto P, Gill I, Allen C, Giganti F, Freeman A, Morris S, Punwani S, Williams NR, Brew-Graves C, Deeks J, Takwoingi Y, Emberton M, Moore CM. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *The New England journal of medicine*. 2018;378(19):1767-77.
 10. Rouviere O, Puech P, Renard-Penna R, Claudon M, Roy C, Mege-Lechevallier F, Decaussin-Petrucci M, Dubreuil-Chambardel M, Magaud L, Remontet L, Ruffion A, Colombel M, Crouzet S, Schott AM, Lemaitre L, Rabilloud M, Grenier N. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naive patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *The Lancet Oncology*. 2019;20(1):100-9.
 11. van der Leest M, Cornel E, Israel B, Hendriks R, Padhani AR, Hoogenboom M, Zamecnik P, Bakker D, Setiasti AY, Veltman J, van den Hout H, van der Lelij H, van Oort I, Klaver S, Debruyne F, Sedelaar M, Hannink G, Rovers M, Hulsbergen-van de Kaa C, Barentsz JO. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naive Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. *European urology*. 2019;75(4):570-8.
 12. Moore CM, Kasivisvanathan V, Eggener S, Emberton M, Futterer JJ, Gill IS, Grubb Iii RL, Hadaschik B, Klotz L, Margolis DJ, Marks LS, Melamed J, Oto A, Palmer

- SL, Pinto P, Puech P, Punwani S, Rosenkrantz AB, Schoots IG, Simon R, Taneja SS, Turkbey B, Ukimura O, van der Meulen J, Villers A, Watanabe Y, Consortium S. Standards of reporting for MRI-targeted biopsy studies (START) of the prostate: recommendations from an International Working Group. *European urology*. 2013;64(4):544-52.
13. Cash H, Maxeiner A, Stephan C, Fischer T, Durmus T, Holzmann J, Asbach P, Haas M, Hinz S, Neymeyer J, Miller K, Gunzel K, Kempkensteffen C. 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 journal of urology*. 2016;34(4):525-32.
 14. Cash H, Gunzel K, Maxeiner A, Stephan C, Fischer T, Durmus T, Miller K, Asbach P, Haas M, Kempkensteffen C. Prostate cancer detection on transrectal ultrasonography-guided random biopsy despite negative real-time magnetic resonance imaging/ultrasonography fusion-guided targeted biopsy: reasons for targeted biopsy failure. *BJU international*. 2016;118(1):35-43.
 15. Borkowetz A, Hadaschik B, Platzek I, Toma M, Torsev G, Renner T, Herout R, Baunacke M, Laniado M, Baretton G, Radtke JP, Kesch C, Hohenfellner M, Froehner M, Schlemmer HP, Wirth M, Zastrow S. Prospective comparison of transperineal magnetic resonance imaging/ultrasonography fusion biopsy and transrectal systematic biopsy in biopsy-naive patients. *BJU international*. 2017.
 16. Haffner J, Lemaitre L, Puech P, Haber GP, Leroy X, Jones JS, Villers A. Role of magnetic resonance imaging before initial biopsy: comparison of magnetic resonance imaging-targeted and systematic biopsy for significant prostate cancer detection. *BJU international*. 2011;108(8 Pt 2):E171-8.
 17. Wang L, Mazaheri Y, Zhang J, Ishill NM, Kuroiwa K, Hricak H. Assessment of biologic aggressiveness of prostate cancer: correlation of MR signal intensity with Gleason grade after radical prostatectomy. *Radiology*. 2008;246(1):168-76.
 18. Bonekamp D, Jacobs MA, El-Khouli R, Stoianovici D, Macura KJ. Advancements in MR imaging of the prostate: from diagnosis to interventions. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2011;31(3):677-703.
 19. Valerio M, Anele C, Bott SR, Charman SC, van der Meulen J, El-Mahallawi H, Emara AM, Freeman A, Jameson C, Hindley RG, Montgomery BS, Singh PB, Ahmed HU, Emberton M. The Prevalence of Clinically Significant Prostate Cancer

- According to Commonly Used Histological Thresholds in Men Undergoing Template Prostate Mapping Biopsies. *The Journal of urology*. 2016;195(5):1403-8.
20. Marra G, Eldred-Evans D, Challacombe B, Van Hemelrijck M, Polson A, Pomplun S, Foster CS, Brown C, Cahill D, Gontero P, Popert R, Muir G. Pathological Concordance between Prostate Biopsies and Radical Prostatectomy Using Transperineal Sector Mapping Biopsies: Validation and Comparison with Transrectal Biopsies. *Urologia internationalis*. 2017;99(2):168-76.
 21. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, George AK, Rothwax J, Shakir N, Okoro C, Raskolnikov D, Parnes HL, Linehan WM, Merino MJ, Simon RM, Choyke PL, Wood BJ, Pinto PA. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *Jama*. 2015;313(4):390-7.
 22. Valerio M, Donaldson I, Emberton M, Ehdaie B, Hadaschik BA, Marks LS, Mozer P, Rastinehad AR, Ahmed HU. Detection of Clinically Significant Prostate Cancer Using Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Targeted Biopsy: A Systematic Review. *European urology*. 2015;68(1):8-19.
 23. van Hove A, Savoie PH, Maurin C, Brunelle S, Gravis G, Salem N, Walz J. Comparison of image-guided targeted biopsies versus systematic randomized biopsies in the detection of prostate cancer: a systematic literature review of well-designed studies. *World journal of urology*. 2014;32(4):847-58.
 24. Bjurlin MA, Carroll PR, Eggener S, Fulgham PF, Margolis DJ, Pinto PA, Rosenkrantz AB, Rubenstein JN, Rukstalis DB, Taneja SS, Turkbey B. Update of the AUA Policy Statement on the Use of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis, Staging and Management of Prostate Cancer. *The Journal of urology*. 2019:101097ju0000000000000617.
 25. Meng X, Rosenkrantz AB, Huang R, Deng FM, Wysock JS, Bjurlin MA, Huang WC, Lepor H, Taneja SS. The Institutional Learning Curve of Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Targeted Prostate Biopsy: Temporal Improvements in Cancer Detection in 4 Years. *The Journal of urology*. 2018;200(5):1022-9.
 26. Han M, Snow PB, Epstein JI, Chan TY, Jones KA, Walsh PC, Partin AW. A neural network predicts progression for men with gleason score 3+4 versus 4+3 tumors after radical prostatectomy. *Urology*. 2000;56(6):994-9.

27. Wegelin O, van Melick HHE, Hooft L, Bosch J, Reitsma HB, Barentsz JO, Somford DM. Comparing Three Different Techniques for Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsies: A Systematic Review of In-bore versus Magnetic Resonance Imaging-transrectal Ultrasound fusion versus Cognitive Registration. Is There a Preferred Technique? *European urology*. 2017;71(4):517-31.
28. Chen RC, Rumble RB, Loblaw DA, Finelli A, Ehdaie B, Cooperberg MR, Morgan SC, Tyldesley S, Haluschak JJ, Tan W, Justman S, Jain S. Active Surveillance for the Management of Localized Prostate Cancer (Cancer Care Ontario Guideline): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(18):2182-90.
29. Morash C, Tey R, Agbassi C, Klotz L, McGowan T, Srigley J, Evans A. Active surveillance for the management of localized prostate cancer: Guideline recommendations. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada*. 2015;9(5-6):171-8.
30. Pahwa S, Schiltz NK, Ponsky LE, Lu Z, Griswold MA, Gulani V. Cost-effectiveness of MR Imaging-guided Strategies for Detection of Prostate Cancer in Biopsy-Naive Men. *Radiology*. 2017:162181.
31. Wysock JS, Mendhiratta N, Zattoni F, Meng X, Bjurlin M, Huang WC, Lepor H, Rosenkrantz AB, Taneja SS. Predictive value of negative 3T multiparametric magnetic resonance imaging of the prostate on 12-core biopsy results. *BJU international*. 2016;118(4):515-20.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Beatrice Kittner, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einflussfaktoren auf die Karzinomdetektion in der MRT/Ultraschall-Fusionierten Biopsie der Prostata“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet. Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben ist. Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, den 08.01.2020

Beatrice Kittner

Ausführliche Anteilserklärung

Geteilte Erstautorenschaft:*

Primary magnetic resonance imaging/ultrasonography fusion-guided biopsy of the prostate. Maxeiner A*, Kittner B*, Blobel C, Wiemer L, Hofbauer SL, Fischer T, Asbach P, Haas M, Penzkofer T, Fuller F, Miller K, Cash H. BJU Int. 2018 Aug;122(2):211-218. doi: 10.1111/bju.14212. Epub 2018 Apr 17.

Eigenanteil:

Das für meine Publikation ausgewählte Paper entstand unter der Leitung von PD Dr. Hannes Cash in der Klinik für Urologie der Charité Universitätsmedizin Berlin. Die durchgeführte Datenauswertung basiert auf eigens in der Klinik für Urologie durchgeführten MRT-Fusionsbiopsien der Prostata. Die präsentierten Daten umfassen das Patientenkollektiv von 2012 bis einschließlich 2016.

Meine Aufgabe war es zunächst die vorhandenen Patientendaten zusammenzutragen und diese in einer Tabelle zusammenzufassen. Die entsprechenden Daten entnahm ich dem klinikinternen Datensystem SAP. Hierbei nutze ich zunächst eine bereits durch PD Dr. Cash und Dr. Maxeiner erstellte Datenbank. Es war meine Aufgabe die Datenbank regelmäßig zu aktualisieren und diese entsprechend neu aufkommender Fragestellungen zu optimieren und zu erweitern. In regelmäßiger Rücksprache mit PD Dr. Cash und Dr. Maxeiner erstellte ich im weiteren Verlauf ein passendes Studiendesign.

Im Rahmen der Datenaquierung beschäftigte ich mich ausführlich mit den bestehenden Leitlinien und dem aktuellen Stand der Forschung im Bereich der Prostatakarzinomdiagnostik und -klassifikation.

Nach der theoretischen Einarbeitung erfolgte die Erstellung einer initialen Fragestellung sowie die Festlegung entsprechender Ein- und Ausschlusskriterien für die genannte retrospektive Datenanalyse.

Mit der erstellten Datenbank konnte nun die statistische Auswertung erfolgen. Diese nahm ich eigenständig mit Hilfe der Software SPSS vor.

Es erfolgten mehrmalige ausführliche Besprechungen der Ergebnisse mit PD Dr. Cash und Dr. Maxeiner. An deren Anschluss erarbeitete ich eigenständig die grafischen und tabellarischen Darstellungen der Datenanalysen.

Im Verlauf hatte ich im Rahmen eines Vortrages die Möglichkeit, die Ergebnisse unserer retrospektiven Analyse sowohl auf dem DGU als auch auf dem Nordkongress vorzustellen. Im Rahmen der Vorträge erfolgte jeweils eine ausführliche Diskussion der präsentierten Daten sowie eine erweiterte Erörterung hierbei neu aufgetretener Fragestellungen.

Anschließend erarbeitete ich gemeinsam mit PD Dr. Cash und Dr. Maxeiner das Manuskript zur Veröffentlichung der Daten. Dieser Prozess war gekennzeichnet durch mehrmaliges kritisches Besprechen des Manuskriptes und die Einarbeitung der entsprechenden Korrekturen und erfolgte primär gemeinsam mit PD Dr. Cash und Dr. Maxeiner und im Anschluss gemeinsam mit den anderen Co-Autoren.

Das Einreichen des Papers im British Journal of Urology International sowie die Überarbeitung der in der minor Revision angemerkten oder neu aufgetretenen Fragestellungen erfolgte ebenfalls gemeinsam mit PD Dr. Cash und Dr. Maxeiner. Die hierbei notwendigen statistischen Auswertungen sowie die Bearbeitung der Grafiken und Tabellen erfolgte primär durch mich. Das Paper wurde am 22. März 2018 vom British Journal of Urology International akzeptiert und konnte im April 2018 zunächst als Online-Veröffentlichung und schließlich im August 2018 als Printversion im British Journal of Urology International veröffentlicht werden.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of KnowledgeSM)

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2016** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"UROLOGY and NEPHROLOGY"** Selected Category
 Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 76 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	EUROPEAN UROLOGY	27,172	16.265	0.066790
2	Nature Reviews Nephrology	3,710	12.146	0.014830
3	JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY	35,795	8.966	0.054330
4	KIDNEY INTERNATIONAL	41,438	8.395	0.055150
5	Nature Reviews Urology	2,439	7.735	0.007720
6	AMERICAN JOURNAL OF KIDNEY DISEASES	21,660	7.623	0.032640
7	Kidney International Supplements	1,501	5.593	0.007290
8	JOURNAL OF UROLOGY	49,702	5.157	0.055450
9	Clinical Journal of the American Society of Nephrology	14,077	4.780	0.035400
10	NEPHROLOGY DIALYSIS TRANSPLANTATION	24,509	4.470	0.041050
11	BJU INTERNATIONAL	19,691	4.338	0.034390
12	PROSTATE	7,638	3.820	0.011850
13	UROLOGIC ONCOLOGY-SEMINARS AND ORIGINAL INVESTIGATIONS	4,321	3.767	0.012890
14	PROSTATE CANCER AND PROSTATIC DISEASES	1,751	3.723	0.004540
15	AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-RENAL PHYSIOLOGY	16,787	3.611	0.022770
16	SEMINARS IN NEPHROLOGY	2,590	3.598	0.005350
17	NEUROUROLOGY AND URODYNAMICS	4,778	3.560	0.007690
18	CURRENT OPINION IN NEPHROLOGY AND HYPERTENSION	3,154	3.509	0.006830
19	EUROPEAN UROLOGY SUPPLEMENTS	674	3.462	0.000760
20	NEPHRON PHYSIOLOGY	389	3.455	0.000510

Selected JCR Year: 2016; Selected Categories: "UROLOGY and NEPHROLOGY"

1

Druckexemplar der ausgewählten Publikation

Primary magnetic resonance imaging/ultrasonography fusion-guided biopsy of the prostate. Maxeiner A*, Kittner B*, Blobel C, Wiemer L, Hofbauer SL, Fischer T, Asbach P, Haas M, Penzkofer T, Fuller F, Miller K, Cash H. BJU Int. 2018 Aug;122(2):211-218. doi: 10.1111/bju.14212. Epub 2018 Apr 17.

<https://doi.org/10.1111/bju.14212>

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

Komplette Publikationsliste

Geteilte Erstautorenschaft

- 1 Maxeiner A, Kittner B, Blobel C, Wiemer L, Hofbauer SL, Fischer T, Asbach P, Haas M, Penzkofer T, Fuller F, Miller K, Cash H. Primary magnetic resonance imaging/ultrasonography fusion-guided biopsy of the prostate. *BJU international*. 2018;122(2):211-8.
Journal Impact Factor: 4,688

Co-Autorenschaft

- 1 Hofbauer SL, Maxeiner A, Kittner B, Heckmann R, Reimann M, Wiemer L, Asbach P, Haas M, Penzkofer T, Stephan C, Friedersdorff F, Fuller F, Miller K, Cash H. Validation of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 for the Detection of Prostate Cancer. *The Journal of urology*. 2018;200(4):767-73.
Journal Impact Factor: 5,38

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt zunächst meinem Doktorvater PD Dr. Hannes Cash, für die vielfältige und inspirierende Anregung, die außerordentliche Betreuung, die nicht nachlassenden motivierenden und aufbauenden Worte und nicht zuletzt für die zahlreichen wertvollen Tipps und Hinweise, die mir den Weg zu dieser Dissertation geebnet haben.

Des Weiteren danke ich Herrn Dr. Andreas Maxeiner für die gute Zusammenarbeit sowie den bereichernden und stets konstruktiven Austausch während der Datenerhebung, -auswertung und dem Erstellen des Manuskriptes.

Für die vielfältige Unterstützung danke ich auch meinen Kolleginnen und Kollegen an der Klinik für Urologie der Charité Universitätsmedizin Berlin, die durch ihre kritische Auseinandersetzung mit der Thematik sowie durch die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre und nicht zuletzt dem herzlichen Zuspruch in den letzten Wochen die Fertigstellung dieser Dissertation ermöglicht haben.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinen Freunden für die Stunden des Zuhörens und Verstehens, aber auch das unermüdliche Aufbauen und Motivieren bedanken. Hierbei gilt ein ganz besonderer Dank Luise Marten, die stets ein offenes Ohr, aber auch einen offenen Geist für Fragen und Anregungen sowie das nötige Verständnis und einen Rat in jedweder Lebenslage hatte.

„Einjedes hat seine Sorgen, doch einjedes hat auch die Sorgen, dass die Sorgen sich vervielfältigen.“ Marc Lambrecht.

Danke, dass du sie in vielerlei Hinsicht aufs Kleinste minimiert hast.

Von Herzen danke ich meiner Familie und hierbei besonders meiner Schwester Madeleine für die sowohl wissenschaftliche Anregung und das Verständnis als auch für die stets wiederkehrenden kleinen Besonderheiten der Schwesternschaft. Insbesondere danken möchte ich auch meinem Vater, der mich stets auf dem Weg durch das Studium begleitet und auch finanziell unterstützt hat.

Ein liebevoller Dank gilt meiner Mutter, der diese Arbeit gewidmet sein soll.