

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

DISSERTATION

Evaluation des diagnostischen Potenzials von MRT-basiertem
T1-Mapping bei Patienten mit vermutetem und gesichertem
Prostatakarzinom - eine explorative Studie

*Evaluation of the Diagnostic Potential of MRI-based
T1-Mapping in Patients with Suspected or Diagnosed
Prostate Cancer - an Explorative Study*

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Carla Maria Hansen
aus Mainz

Datum der Promotion: 3. Dezember 2021

VORWORT

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht in: *Alexander D. J. Baur, Carla M. Hansen, Julian Rogasch, Helena Posch, Sefer Elezkurtaj, Andreas Maxeiner, Katharina Erb-Eigner & Marcus R. Makowski: Evaluation of T1 relaxation time in prostate cancer and benign prostate tissue using a Modified Look-Locker inversion recovery sequence, Scientific reports, 02/2020 [1].*

INHALTSVERZEICHNS

VORWORT	1
INHALTSVERZEICHNS.....	2
ABKÜRZUNGSEZEICHNIS.....	5
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	7
TABELLENVERZEICHNIS.....	8
ABSTRACT.....	9
Hintergrund.....	9
Material und Methoden.....	9
Ergebnisse.....	10
Diskussion.....	10
ABSTRACT ENGLISH.....	11
Background.....	11
Material and Methods.....	11
Results.....	12
Discussion.....	12
1. EINLEITUNG.....	13
1.1 Das Prostatakarzinom als Krankheitsbild.....	13
1.1.1 Epidemiologie und Prognose.....	13
1.1.2 Therapieoptionen und Therapieentscheidung.....	14
1.2 Früherkennung.....	16
1.2.1 Klinische Untersuchung und Bestimmung des Prostata-spezifischen-Antigens.....	16
1.2.2 Biopsie.....	17
1.2.3 Pathologie.....	17
1.3 Die Magnet-Resonanz-Tomographie in der Primärdiagnostik.....	19
1.3.1 Einheitliche und strukturierte Beurteilung der MRT der Prostata.....	20

1.3.2 Diffusionsgewichtete Bildgebung und Apparent Diffusion Coefficient.....	21
1.4 Staging und Sekundärdiagnostik.....	23
1.4.1 Magnet-Resonanz-Tomographie zur Detektion von Lymphknotenmetastasen	23
1.4.2 Positronen-Emissions-Tomographie	23
1.5 T1-Mapping	25
1.5.1 Hintergrund	25
1.5.2 Die Modified Look-Locker Inversion Recovery Sequenz	26
1.5.3 Anwendungsgebiete	28
1.5.4 Forschungsfeld T1-Mapping bei Prostatakarzinom	29
1.6 Fragestellung.....	30
2. MATERIAL UND METHODEN.....	31
2.1 Teil I: Prostata.....	31
2.1.1 Patientenkollektiv und erhobene Daten.....	31
2.1.2 MRT-Akquisition	31
2.1.3 MRT Auswertung und Läsionsidentifikation.....	33
2.1.4 Systematische und gezielte Prostatabiopsie	34
2.1.5 Histopathologische Auswertung der Biopsiezyylinder	34
2.1.6 Evaluation der T1-Zeit	34
2.1.7 Zuordnung von Bildgebung und Histopathologie.....	36
2.1.8 Statistische Auswertung	36
2.2 Teil II: Lymphknoten.....	38
2.2.1 Patientenkollektiv und erhobene Daten.....	38
2.2.2 PET- und MRT-Akquisition.....	38
2.2.3 PET/MRT Auswertung	40
2.2.4 Evaluation der T1-Zeit	42
2.2.5 Statistische Auswertung	47
3. ERGEBNISSE	49
3.1 Teil I: Prostata.....	49
3.1.1 Deskriptive Statistik	49
3.1.2 Teststatistik.....	54
3.1.3 ROC-Analyse	54
3.2 Teil II: Lymphknoten.....	57
3.2.1 Deskriptive Statistik	57

3.2.2 Teststatistik.....	61
3.2.3 ROC-Analyse	61
4. DISKUSSION.....	63
4.1 Ergebnisse dieser Arbeit	65
4.2 Limitationen.....	69
4.3 Zusammenfassung und Ausblick	72
LITERATURVERZEICHNIS	73
EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	82
ANTEILSERKLÄRUNG AN ERFOLGTEN PUBLIKATIONEN	83
LEBENS LAUF	84
PUBLIKATIONS LISTE.....	86
DANKSAGUNG	87

ABKÜRZUNGSERZEICHNIS

Abb	Abbildung
ADC	<i>Apparent Diffusion Coefficient</i> , apparenter Diffusionskoeffizient
bzw	beziehungsweise
BPH	Benigne Prostata Hyperplasie
bpMRT	biparametrische MRT-Bildgebung
CT	Computertomographie
DCE	<i>Dynamic Contrast Enhanced MRI</i> (Kontrastmittel-verstärkte T1-gewichtete MRT-Sequenz)
DWI	<i>Diffusion Weighted Imaging</i> (Diffusions-gewichtete MRT-Sequenz)
EKG	Elektrokardiogramm
ISUP	<i>International Society of Urological Pathology</i>
MOLLI	<i>Modified Look-Locker Inversion Recovery-Sequence</i>
mpMRT	multiparametrische MRT-Bildgebung
MRT	Magnetresonanztomographie
PI-RADS	<i>Prostate Imaging – Reporting and Data System</i>
PI-RADS v2	<i>Prostate Imaging – Reporting and Data System Version 2</i>
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSMA	Prostata-spezifisches Membranantigen; Abkürzung für ein daran spezifisch bindendes Radiopharmakon
PZ	Periphere Zone der Prostata
RF	Radiofrequenzimpuls
ROI	<i>Region of Interest</i>
T	Tesla (MRT-Feldstärke)
TA	<i>Acquisition Time</i>
TD	<i>Delay Time</i>
TE	<i>Repetition Time</i>
TI	<i>Inversion Time</i>
T1-Zeit	T1-Relaxationszeit
T1W	<i>T1 weighted</i> (T1-gewichtete MRT-Sequenz)
T2-Zeit	T2-Relaxationszeit
T2W	<i>T2 weighted</i> (T2-gewichtete MRT-Sequenz)

TRUS.....*Transrectal Ultrasound* (transrektaler Ultraschall)

TZ.....Transitionale Zone der Prostata

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Funktionsprinzip der MOLLI	28
Abbildung 2: Sektorkarte der Prostata	33
Abbildung 3a: axiale T2-TSE-Sequenz des Beckens auf Höhe der Prostata	35
Abbildung 3b: axiale, farbkodierte T1-Karte des Beckens	35
Abbildung 4a: axiale Starvibe-Sequenz des Beckens nach Kontrastmittelgabe	41
Abbildung 4b: T1-Starvibe-Sequenz nach Kontrastmittelgabe mit PET.....	41
Abbildung 5a: axiale Starvibe-Sequenz des Beckens.....	44
Abbildung 5b: axiale T1-Starvibe-Sequenz nach Kontrastmittelgabe mit PET	44
Abbildung 6a: T1-Starvibe Sequenz-Beispiel für die Bestimmung von Kurz- und Langachsendurchmesser	45
Abbildung 6b: farbkodierte T1-Karte des Beckens	45
Abbildung 7a-c: Beispiele für eine T1-Zeit Messungen.....	46
Abbildung 8: Boxplots zur Darstellung der T1-Zeit.....	52
Abbildung 9: Boxplots zur Darstellung der ADC-Werte.....	52
Abbildung 10: Streudiagramm zum Vergleich zwischen niedrig- und hochmalignen Prostatakarzinomen.....	53
Abbildung 11: ROC-Kurven für die Parameter T1-Zeit, ADC sowie deren Kombination.....	55
Abbildung 12: Boxplots der T1-Zeit der nicht befallenen und metastatisch befallenen Lymphknoten.....	59
Abbildung 13: Boxplots mit Darstellung des Kurzachsendurchmessers der nicht befallenen und metastatisch befallenen Lymphknoten.....	59
Abbildung 14: Boxplots mit Darstellung der gemessenen T1-Zeit der Lymphknoten, sowie Messungen im Muskel, der Blase und Fettgewebe.....	60
Abbildung 15: ROC-Kurven für die Parameter T1-Zeit und Kurzachsendurchmesser sowie deren Kombination.....	62

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1:	Frequenzparameter der MRT-Untersuchung.....	32
Tabelle 2:	Frequenzparameter der MRT-Untersuchung.....	40
Tabelle 3:	Deskriptive Statistik: Parameter T1-Zeit.....	51
Tabelle 4:	Deskriptive Statistik: Parameter ADC.....	52
Tabelle 5:	Deskriptive Statistik: Vergleich von T1-Zeit und ADC.....	54
Tabelle 6:	Area under the curve (AUC) für T1-Zeit, ADC und deren Kombination....	57
Tabelle 7:	Vorschläge für Cut-off-Werte für die T1-Zeit.....	57
Tabelle 8:	Vorschläge für Cut-off-Werte für den ADC.....	57
Tabelle 9:	Verteilung der Lymphknoten nach Region.....	59
Tabelle 10:	Deskriptive Statistik.....	59
Tabelle 11:	Area under the curve (AUC) für T1-Zeit und Kurzachsendurchmesser.....	62
Tabelle 12:	Vorschlag für Cut-off-Werte	62

ABSTRACT

Hintergrund

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung des Mannes. Die multiparametrische Magnet-Resonanz-Tomographie (mpMRT) wird zwar in der Diagnostik bereits eingesetzt, jedoch nur eingeschränkt quantitativ ausgewertet. Ein nicht invasiver, mittels mpMRT erfassbarer und quantitativ auswertbarer Biomarker wäre jedoch wünschenswert, um insbesondere eine höhere Objektivierbarkeit der Befunde zu erreichen und longitudinale Verläufe besser dokumentieren zu können.

Ziel dieser Arbeit war es, die T1-Relaxationszeit (T1-Zeit), erhoben mittels *Modified Look-Locker Inversion Recovery Sequence* (MOLLI), als quantitativen radiologischen Biomarker für Diagnostik des Prostatakarzinoms zu evaluieren: 1) zur Detektion von Primärtumoren sowie 2) zur Detektion von Lymphknotenmetastasen des Prostatakarzinoms.

Die primären Hypothesen waren, 1) dass es einen Unterschied in der T1-Zeit zwischen Prostatakarzinom-Primärtumoren und karzinomfreiem Prostatagewebe gibt, sowie 2) dass es einen Unterschied in der T1-Zeit zwischen metastatisch befallenen und nicht befallenen Lymphknoten gibt.

Material und Methoden

Die beiden primären Hypothesen wurden in zwei separaten klinischen Studien (Teil I bzw. Teil II dieser Arbeit) untersucht.

In Teil I wurden bei 23 Patienten mit Verdacht auf Prostatakarzinom T1-Zeit und *Apparent Diffusion Coefficient* (ADC)-Werte innerhalb von Prostatakarzinom-Primärtumoren und karzinomfreiem Prostatagewebe erhoben und verglichen. Als Referenzstandard diente die systematische und gezielte Biopsie.

Außerdem wurden in Teil II bei 24 Patienten mit gesichertem Prostatakarzinom insgesamt 181 metastatisch befallene und nicht befallene Lymphknoten identifiziert. Es wurde jeweils die T1-Zeit und der Kurzachsendurchmesser erhoben und zwischen metastatisch befallenen und nicht befallenen Lymphknoten erhoben und verglichen. Als Referenzstandard wurde hier die Positronen-Emissions-Tomographie (PET)/MRT-Untersuchung mit dem Tracer Ga⁶⁸-PSMA verwendet.

Die statistischen Analysen wurden jeweils mittels Mann-Whitney-U-Test und *Receiver Operating Characteristics* (ROC)-Analyse durchgeführt.

Ergebnisse

- 1) Es zeigten sich signifikant niedrigere T1-Zeiten und ADC-Werte in Prostatakarzinom-Primärtumoren im Vergleich zu karzinomfreiem Prostatagewebe ($p < 0,001$).
- 2) Im Vergleich zwischen metastatisch befallenen und nicht befallenen Lymphknoten fanden wir einen signifikant höheren Kurzachsendurchmesser ($p < 0,001$). Die Differenzen in der T1-Zeit waren jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,162$).

Diskussion

Basierend auf unseren Ergebnissen ist das T1-Mapping vor allem für die Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms ein vielversprechendes Verfahren, das an größeren Patientenkollektiven weiter evaluiert werden sollte. Für die Detektion metastatisch befallener Lymphknoten konnte kein Mehrwert gegenüber dem klinisch bereits Verwendung findenden Kurzachsendurchmesser gezeigt werden.

ABSTRACT ENGLISH

Background

Prostate cancer is the most common type of cancer in men. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging (mpMRI) already plays a role in prostate cancer diagnosis. However, a non-invasive, quantitative radiological parameter might be helpful in order to improve its objectivity and longitudinal monitoring.

The goal of this exploratory study was to evaluate the performance of T1-relaxation-time (T1), acquired with Modified Look-Locker Sequence (MOLLI) on MRI, as a quantitative biomarker in prostate cancer diagnosis. 1) We evaluated its performance in identifying prostate cancer lesions in primary diagnosis. 2) Additionally, we aimed to evaluate T1 for the detection of lymph node metastases in prostate cancer patients.

The main hypothesis of this study was 1) that there is a difference in T1 between prostate cancer lesions and benign prostate tissue and 2) that there is a difference in T1 between lymph node metastases and lymph nodes without metastases.

Material and Methods

The two main hypotheses were investigated in two different clinical studies (part I and II of this work).

In part I, 23 patients with suspicion of prostate cancer underwent MRI at 3T including a MOLLI-Sequence. T1 and Apparent Diffusion Coefficient (ADC) values were acquired. Afterwards, all patients underwent systematic or targeted prostate biopsy, which served as reference standard.

In part II, 24 patients with diagnosed prostate cancer and suspicion of lymph node metastases underwent MRI including a MOLLI-Sequence. A total of 181 lymph nodes were identified. Positron emission tomography (PET)/MRI examination using the tracer Ga⁶⁸-PSMA served as reference standard to detect lymph node metastases. T1 and short axis diameters of each lymph node were acquired.

T1 and ADC as well as T1 and short axis diameter of malignant and non-malignant tissue were compared, respectively. Mann-Whitney-U-Test and Receiver Operating Characteristics (ROC)-analysis for clustered data was performed in order to assess the diagnostical performance.

Results

- 1) Both T1 and ADC were significantly lower in prostate cancer lesions compared to benign prostate tissue ($p < 0,001$).
- 2) When comparing lymph nodal metastases with lymph nodes without metastases, T1 showed no significant difference ($p = 0,162$) while short axis diameter was significantly higher ($p < 0,001$).

Discussion

Based on our findings, T1 is a promising biomarker in the detection of prostate cancer in primary diagnosis and should be further evaluated in larger cohorts. However, for the detection of lymph nodal metastasis, short axis diameter seemed to be superior.

1. EINLEITUNG

1.1 Das Prostatakarzinom als Krankheitsbild

1.1.1 Epidemiologie und Prognose

Das Prostatakarzinom, eine bösartige Entartung der Epithelzellen der Vorsteherdrüse (Prostata), ist in Deutschland die häufigste Krebserkrankung des Mannes. So wurden im Jahr 2016 in Deutschland rund 58.780 Neuerkrankungen registriert, was einer Inzidenz von 144,4 pro 100.000 Einwohner entspricht [2, 3].

Der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung der Erkrankung ist das Alter, doch auch genetische, hormonelle und Umweltfaktoren spielen eine Rolle. Weiterhin besteht ein Nord-Süd-Gefälle, so ist beispielsweise die altersbereinigte Inzidenz in Schweden deutlich höher als in Griechenland [2]. Bei Männern schwarzafrikanischer Herkunft ist die Erkrankung außerdem häufiger als bei weißen Nordamerikanern und Europäern [3].

Bemerkenswert ist die Diskrepanz zwischen der tatsächlichen Prävalenz der Erkrankung und der Zahl der Diagnosen: Autopsiestudien fanden bei unter 30-Jährigen eine Prävalenz von etwa 5%, die mit dem Alter stetig ansteigt bis auf 59% bei über 60-jährigen Männern [4]. Dem gegenüber steht jedoch die Tatsache, dass nur bei 10% aller Männer in der westlichen Welt im Laufe ihres Lebens jemals ein Prostatakarzinom diagnostiziert wird, und nur 3% daran versterben [2, 5]. Die Erkrankung ist also per se sehr häufig, ist jedoch allgemein eher langsam progredient und nimmt deutlich seltener einen symptomatischen, die Lebenserwartung reduzierenden Verlauf. Die Prognose ist daher verglichen mit anderen Krebserkrankungen recht gut: Die relative 10-Jahre-Überlebensrate ab Erstdiagnose liegt bei 88% [3]. Obwohl sie die zweithäufigste zum Tod führende Tumorerkrankung in Deutschland ist, gibt es trotzdem eine Vielzahl von Männern, die nie Symptome der Erkrankung bemerken und keiner Therapie bedürfen [3]. Als klinisch signifikantes Prostatakarzinom bezeichnet man jene Erkrankungsverläufe, die symptomatisch und mit schwerwiegenden Folgen für die Gesundheit des Patienten verlaufen [6]. Diese bedürfen daher rechtzeitig einer Behandlung (mit kurativer oder palliativer Zielsetzung).

1.1.2 Therapieoptionen und Therapieentscheidung

Für das lokal begrenzte, nicht metastasierte Prostatakarzinom gibt es prinzipiell zwei therapeutische Optionen: Einerseits kommt die Radikale Prostatektomie, meist kombiniert mit einer pelvinen Lymphadenektomie, infrage. Andererseits kann eine Strahlentherapie (Radiatio), entweder perkutan oder mittels LDR (low dose rate)-Brachytherapie mit Implantation des γ -Strahlers ^{125}I in die Prostata, durchgeführt werden [2].

Beide Optionen gehen mit relevanten therapiebezogenen Risiken einher: Neben den allgemeinen Operationsrisiken wie Blutungen und Infektionen können u.a. sexuelle Funktionsstörungen (erektile Dysfunktion) sowie Harninkontinenz die Folge sein [7]. Auch Störungen der Darmfunktion können auftreten, letztere sind häufiger nach Bestrahlung [2, 8]. Weiterhin zeigte das *Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial* (PIVOT), dass bei Patienten, bei denen ein lokal begrenztes Prostatakarzinom bereits im frühen Stadium diagnostiziert wird, die Mortalität durch eine radikale Prostatektomie im Vergleich zur Kontrollgruppe *nicht* gesenkt werden konnte. Bei der Kontrollgruppe bestand die Intervention lediglich in regelmäßigen Kontrolluntersuchungen [9].

Aufgrund dieser und weiterer Erkenntnisse entwickelte sich das Konzept der *Active Surveillance* (Aktive Überwachung) als Alternative zum unmittelbaren Therapiebeginn. Es besteht in regelmäßigen Kontrolluntersuchungen mit der Intention, rechtzeitig eine kurative Therapie einzuleiten, sobald dies aufgrund der neuen Befunde, zum Beispiel eines Progresses der Tumorerkrankung, angezeigt ist [10]. Dies ist abzugrenzen vom Konzept des *Watchful Waitings* (Wachsam Abwarten), wo aufgrund eines bereits fortgeschrittenen Stadiums der Tumorerkrankung, aufgrund von Begleitmorbiditäten oder geringer Lebenserwartung des Patienten keine kurative, sondern eine palliative Behandlungsintention vorliegt [11]. In der aktuellen *Interdisziplinären Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms* wird explizit darauf hingewiesen, dass die unerwünschten Wirkungen und Folgen einer unmittelbar eingeleiteten Therapie individuell gegen das Risiko einer nicht rechtzeitigen Behandlung abgewogen werden sollen [2].

Befindet sich die Erkrankung bereits in einem lokal fortgeschrittenen Stadium mit extraprostatischem Tumorwachstum, kann weiterhin eine Radikale Prostatektomie erwogen werden. Bei Nachweis von Metastasierung und/oder einer Lebenserwartung des Patienten von <10 Jahren, stehen Hormontherapie (Androgendeprivation), palliative Chemotherapie,

Watchful Waiting (s.o.) sowie weitere palliative Maßnahmen wie die Behandlung von etwaigen Knochenmetastasen im Vordergrund [2].

1.2 Früherkennung und Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms

Die Früherkennung des Prostatakarzinoms wird dadurch erschwert, dass Frühsymptome bei dieser Erkrankung selten sind. Neben unspezifischen Symptomen wie Gewichtsverlust können im Verlauf Harnverhalt, Hämaturie, Inkontinenz und Impotenz auftreten, sowie Knochenschmerzen im Zuge ossärer Metastasierung, welche am häufigsten in der Lendenwirbelsäule auftritt [12]. Wesentlich öfter wird das Prostatakarzinom jedoch im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen oder als Zufallsbefund diagnostiziert.

Verschiedene etablierte Screening-Verfahren reduzieren zwar die mit der Erkrankung einhergehende Mortalität, gleichzeitig haben sowohl die Screening-Verfahren selbst als auch die Therapien Nebenwirkungen (s.u.) und führen so zur ebenfalls mit Nebenwirkung behafteten Übertherapie von im Zweifel nie symptomatisch werdender Prostatakarzinome [5].

Im Folgenden wird der Standardweg der klinischen Diagnostik mit Fokus auf die MRT erläutert und Stärken und Schwächen dieser Verfahren basierend auf der aktuellen Literatur vorgestellt.

1.2.1 Klinische Untersuchung und Bestimmung des Prostata-spezifischen-Antigens

Zur Früherkennung des Prostatakarzinoms steht neben der Bestimmung des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) im Serum die digital-rektale Untersuchung (DRU) zur Verfügung, sie ist jedoch als Screeninginstrument umstritten [13]:

Weil mit dem PSA-Screening die Überdiagnostik *klinisch insignifikanter* Prostatakarzinome sowie unerwünschte Nebenwirkungen vermeidbarer Biopsien und Therapien verbunden sind, empfiehlt die *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms*, ohne klinischen Verdacht auf ein Prostatakarzinom nur dann den PSA-Wert zu bestimmen, wenn der Patient den Wunsch von sich aus äußert [2].

1.2.2 Biopsie

Ist durch einen karzinomverdächtigen Tastbefund in der DRU und/oder einen hohen PSA-Wert oder -Anstieg der klinische Verdacht auf ein Prostatakarzinom entstanden, soll nach aktueller S3-Leitlinie eine Biopsie empfohlen werden [2].

Standardmäßig wird zur Diagnosesicherung eine systematische TRUS (*Transrectal Ultrasound*)-gesteuerte transrektale systematische Stanzbiopsie mit Entnahme von 10-12 Zylindern durchgeführt. Da karzinomsuspekte Areale nicht ausreichend mithilfe des TRUS visualisiert werden können, erfolgt sie primär *systematisch*, also nach einem bestimmten Schema [14]. Sonographisch suspekte Areale können zusätzlich berücksichtigt werden [15]. Trotz dieses Vorgehens ist es evident, dass Läsionen verfehlt, über- oder unterschätzt werden können [14, 16, 17], außerdem besteht ein Risiko für Infektionen und Blutungen [18]. Insbesondere in apikalen und anterioren Bereichen befindliche Prostatakarzinome werden von der TRUS-Biopsie häufig verfehlt bzw. sind schlecht zugänglich [19].

Alternativ zum transrektalen Zugang kann auch transperineal Probenmaterial gewonnen werden [20].

1.2.3 Pathologie

Der *Gleason Score* ist ein weltweit etabliertes System zur pathologischen Beurteilung des Prostatakarzinoms und basiert auf der zellulären Architektur des Tumorgewebes. Er setzt sich aus der Addition zweier Werte zwischen 1 und 5 zusammen. Je höher der Wert, desto höher der Grad der Entdifferenzierung [21].

Bei der Beurteilung eines durch eine Stanzbiopsie gewonnenen Präparates werden der häufigste und der am schlechtesten differenzierte Grad angegeben; bei Prostatektomiepräparaten der häufigste und der am zweithäufigsten auftretende Entdifferenzierungsgrad. Der Gleason Score korreliert mit der Prognose des Patienten [22].

Durch die Weiterentwicklung des Gleason Scores entstanden die *ISUP (International Society of Urological Pathology) Grade Groups*, die den aktuellen Kenntnisstand über die Tumorbilogie stärker berücksichtigen, um akkuratere Prognosen und bessere Grundlagen für Therapieentscheidungen zu liefern [23]. Die Richtlinien für die pathologische Beurteilung bestimmter histologischer Befunde wurden teilweise überarbeitet und die Zuordnung der Gleason Scores in die jeweiligen ISUP Gruppen einheitlich definiert [23].

Zwar korreliert die Tumor-assoziierte Mortalität auch mit dem histopathologischen Grading nach ISUP, doch der Begriff der *Klinischen Signifikanz* ist weder für die Beurteilung von Prostatabiopsieproben noch von Prostatektomiepräparaten einheitlich definiert [6, 23].

Metastasen des Prostatakarzinoms finden sich am häufigsten in den regionalen Beckenlymphknoten, gefolgt von Metastasen in der Wirbelsäule, Lymphknoten außerhalb des Beckens, der Leber und dem Thorax [12]. Bei Erstdiagnose liegt bei 13% bereits ein Lymphknotenbefall vor sowie Fernmetastasen bei 6% der Prostatakarzinom-Patienten [24].

1.3 Die Magnet-Resonanz-Tomographie in der Primärdiagnostik

Die Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) ist ein bildgebendes Verfahren, das auf der physikalischen Gesetzmäßigkeit der Kernspinresonanz basiert. Nähere Details zum technischen Hintergrund werden in Abschnitt 1.5.1 beschrieben.

Historisch hat ihr Einsatz in der Diagnostik des Prostatakarzinoms kaum eine Rolle gespielt. Doch mit dem Fortschritt in der MRT-Technologie, insbesondere der Verbesserung der Auflösung, hat sich dies gewandelt [25].

Laut aktueller S3-Leitlinie „*kann* die MRT in der Primärdiagnostik eingesetzt werden [...], ist jedoch nicht Teil der Routinediagnostik“ [2]. Sie *sollte* bei fortbestehendem Tumorverdacht bei negativer systematischer TRUS-Biopsie eingesetzt werden [2]. Generell soll dazu eine multiparametrische MRT-Bildgebung (mpMRT) durchgeführt werden, die eine T2-gewichtete Sequenz (T2W), eine diffusionsgewichtete Sequenz (DWI), eine Kontrastmitteldynamik (DCE) nach venöser Applikation eines Kontrastmittels, sowie eine T1-gewichtete Bildgebung (T1W) des Beckens bis zur Aortenbifurkation beinhaltet [2].

Auch beschreibt die S3-Leitlinie die Möglichkeit der Verbesserung der Detektionsraten durch die Kombination aus MRT und Biopsie [2]. Bei der als *kognitive Fusion* bezeichneten Biopsietechnik identifiziert der Untersucher* zunächst verdächtige Läsionen anhand einer mpMRT, kann daraufhin die TRUS-gestützte Biopsie gezielt durchführen und so die Sensitivität der Biopsie steigern [26]. Bei der TRUS/MRT-Fusions-Technik wird softwaregestützt und in Echtzeit ein Fusionsbild aus MRT- und TRUS-Bildgebung generiert, anhand dessen verdächtige Areale identifiziert werden können [15]. Außerdem findet die *"in-bore"*-MRT-gestützte Technik Anwendung, bei der während einer MRT-Untersuchung selbst biopsiert wird [20].

Die multizentrische PROMIS-Studie fand für die Detektion klinisch signifikanter Prostatakarzinome mittels mpMRT eine Sensitivität von 93% im Vergleich zur systematischen TRUS-Biopsie von 48% [27].

Wie Kasivisvanathan et al. zeigen konnten, kann durch den Einsatz der MRT, sowohl in Verbindung mit als auch bei Verzicht auf eine (gezielte) Biopsie, die Risikostratifizierung in der Primärdiagnostik gegenüber dem alleinigen Einsatz der systematischen TRUS-Biopsie klar verbessert werden [28]. Auch weitere Untersuchungen belegen, dass die mpMRT im

* hier und im Folgenden sind explizit alle Geschlechter gemeint

diagnostischen Algorithmus der Biopsie vorgeschaltet werden könnte, um Patienten zu identifizieren, bei denen eine Biopsie bzw. weiteres diagnostisches Vorgehen (noch) nicht erforderlich ist, um so unnötige Biopsien und ihre Nebenwirkungen vermeiden [27, 29].

1.3.1 Einheitliche und strukturierte Beurteilung der MRT der Prostata

Das *Prostate Imaging – Reporting and Data System* (PI-RADS) wurde im Rahmen einer Kollaboration zwischen dem *American College of Radiology* (ACR) und der *European Society of Urogenital Radiology* (ESUR) für die Detektion, Lokalisation, Charakterisierung und Risikostratifizierung bei therapie-naiven Patienten mit Verdacht auf Prostatakarzinom entwickelt. Die aktuelle Version ist die Version 2.1 (PI-RADS v2.1), die im Jahr 2019 veröffentlicht wurde [30]. Hierfür werden T2W, DWI und DCE nach vorgegebenen Kriterien separat semiquantitativ beurteilt und anschließend basierend darauf ein Gesamtscore bestimmt. Anhand dessen können Läsionen in 5 Kategorien unterteilt werden, die mit der Wahrscheinlichkeit, dass ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom vorliegt, korrelieren.

Der Score ist wie folgt zu interpretieren: Wenn die PI-RADS Kategorien 1 und 2 vergeben wurden, so ist das Vorliegen eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms sehr unwahrscheinlich (PI-RADS 1) bzw. unwahrscheinlich (PI-RADS 2). Bei PI-RADS 3 ist das Risiko des Vorliegens eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms mittelgroß bzw. uneindeutig/unklar ("*equivocal*"). Bei PI-RADS 4 und 5 hingegen ist die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms groß bzw. sehr groß [30].

Für die Erhebung des PI-RADS Score selbst soll ausdrücklich nur die MRT-Bildgebung in Betracht gezogen werden; umgekehrt sollen Konsequenzen aus dem Score für die Weiterbetreuung des Patienten jedoch nur in Zusammenschau mit weiteren klinischen Befunden gezogen werden [31].

PI-RADS v2 wurde in zahlreichen Studien evaluiert. In einer Metaanalyse ergab sich eine gepoolte Sensitivität von 85% und Spezifität von 71% [32].

Zu den Limitationen von PI-RADS gehört, wie erste Validierungsstudien zeigten, dass umfassendes Training für die Auswerter* nötig ist, und selbst dann noch ein mäßiges *Interreader Agreement*, also eine Diskrepanz zwischen den Befunden unterschiedlicher Auswerter*, besteht [33]. Dies soll sich in der Version 2.1 im Vergleich zu Version 2 verbessert haben.

In unserer Klinik wird meist auf eine Kontrastmittelverstärkte Sequenz verzichtet und mit einer biparametrischen MRT (bpMRT, entspricht der mpMRT ohne DCE) gearbeitet. Erstens, weil die Ergebnisse der DCE-Auswertung nur geringe Folgen auf den PI-RADS Score haben und zweitens, weil die Gabe von Kontrastmittel einen zusätzlichen Aufwand darstellt, bei manchen Patienten kontraindiziert ist und Nebenwirkungen haben kann. Drittens konnten Metaanalysen, die die *Accuracy* (Treffgenauigkeit) der bpMRT mit der mpMRT vergleichen, keine signifikanten Unterschiede finden [28]. Auch ist zu erwarten, dass die DCE in zukünftigen PI-RADS Versionen als Kriterium wegfallen könnte [28, 29].

1.3.2 Diffusionsgewichtete Bildgebung und Apparent Diffusion Coefficient

Der *Apparent Diffusion Coefficient* (ADC) ist ein quantitativ auswertbarer Parameter in der MRT-Diagnostik. Ermittelt wird er mithilfe einer diffusionsgewichteten Sequenz (DWI), in der die Brown'sche Molekularbewegung zur Darstellung kommt. In Karzinomen können die entartungsbedingten Veränderungen des zellulären Milieus zu einer sogenannten Diffusionsrestriktion führen, die wiederum zu einer *Verminderung* der ADC-Werte führen. Eine Tumorzellnekrose kann allerdings auch einen *Anstieg* des ADC-Wertes verursachen, da der Zelluntergang mit einem Verlust der Zellmembranintegrität einhergeht und dadurch die Diffusion zunächst gesteigert ist [15]. Diffusionsgewichtete Sequenzen haben allgemein den Nachteil langer Messzeiten mit der Folge von Bewegungsartefakten durch Atmungs- und Darmaktivität [15].

Einige Arbeiten konnten bereits eine inverse Beziehung zwischen ADC-Werten innerhalb von Prostatakarzinom-Primärtumoren und deren Gleason Score zeigen [34, 35]. Die berichteten absoluten ADC-Werte sind allerdings zwischen den Arbeiten nicht konsistent [15] – vermutlich liegt dies daran, dass die Messergebnisse abhängig von den verwendeten Geräten, Untersuchungsprotokollen und Softwarepaketen sind [15]. In einem systematischen Review mit Metaanalyse wird außerdem deutlich, dass der ADC-Wert für die Unterscheidung zwischen klinisch signifikanten und nicht signifikanten Karzinomen eine eher moderate Sensitivität und Spezifität besitzt [36].

Die S3-Leitlinie empfiehlt aktuell keine quantitative Beurteilung des ADCs, sondern lediglich die Durchführung der mpMRT nach PI-RADS, in der der ADC nicht mit Schwellenwerten in die Beurteilung einfließen soll.

Da bereits viele publizierte Daten vorliegen, die belegen, dass es eine Korrelation zwischen den ADC-Werten und dem Vorliegen eines Prostatakarzinoms bzw. dem Gleason Score gibt, wurden im ersten Teil dieser Arbeit die ADC-Werte als Referenz ebenfalls erhoben.

1.4 Staging und Sekundärdiagnostik

Laut aktueller S3-Leitlinie sollen Patienten dann eine CT- oder MRT-Untersuchung der Beckenorgane sowie eine Skelettszintigraphie erhalten, wenn der Gleason Score ≥ 8 ist oder kapselüberschreitendes Tumorwachstum vorliegt [2]. Eine Skelettszintigraphie soll bei Knochenschmerzen oder einem PSA-Wert von ≥ 10 ng/ml durchgeführt werden [2]. Die Differenzierung zwischen einer lokalen und einer metastasierten Prostatakarzinomerkrankung hat einen erheblichen Einfluss auf die Wahl der Therapie (siehe Abschnitt 1.1.2).

1.4.1 Magnet-Resonanz-Tomographie zur Detektion von Lymphknotenmetastasen

Für die Beurteilung des Vorliegens von Lymphknotenmetastasen mittels morphologischer MRT-Diagnostik wurden Cut-off-Werte basierend auf Größe und Form der Lymphknoten definiert. Diese beziehen sich auf den entlang der Kurzachse gemessenen Durchmesser und liegen bei >8 mm für runde und >10 mm für ovale bzw. ovoide Lymphknoten [37]. Allerdings ergab eine Metaanalyse dieses Verfahrens eine gepoolte Sensitivität von nur 39% und eine Spezifität von 82% [38]. Dies erscheint plausibel, wenn man bedenkt, dass bis zu 87% der metastatisch befallenen Lymphknoten einen Kurzachsendurchmesser von <8 mm haben [39]. In Studien konnte der Einsatz von lymphotropen *Ultra Small Superparamagnetic Iron Oxide* (ultrakleinem, superparamagnetischem Eisenoxid, USPIO) die Sensitivität der MRT in der Lymphknotenmetastasendetektion auf 90% gesteigert werden. Bis heute ist jedoch noch keine Zulassung für den klinischen Alltag erfolgt [15, 40].

1.4.2 Positronen-Emissions-Tomographie

Bei der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) handelt es sich um ein nuklearmedizinisches Verfahren, bei dem das räumliche und zeitliche Verteilungsmuster eines radioaktiv markierten Pharmakons (*Tracer*) bildhaft dargestellt wird [41].

Der Tracer besteht in der Regel aus einem Radionuklid, an das Stoffe gekoppelt werden, die sich möglichst spezifisch in den Strukturen anreichern, die zur Darstellung kommen sollen. Eine Gammakamera detektiert dann die beiden Gammastrahlungsphotonen, die durch den β^+ -Zerfall eines Radionuklids entstehen [41].

Bei den Hybridtechnologien PET/MRT und PET/CT werden die jeweilige morphologische Bildsequenz (MRT oder CT) und die PET-Sequenz parallel oder sehr zeitnahe akquiriert. Anschließend werden sie fusioniert bzw. übereinandergelegt. Diese Kombination sich ergänzender bildgebender Verfahren ermöglicht die genaue Identifikation und anatomische Zuordnung von den Strukturen, in denen sich das Radionuklid bzw. der Tracer angereichert hat.

Im Falle der Prostatakarzinom Diagnostik hat sich das Prostata Spezifische Membran Antigen (PSMA), eine membrangebundene homodimere Glutamatcarboxypeptidase/Folathydrolase, als Zielstruktur bewährt. Der Tracer ^{68}Ga -N,N-bis[2-hydroxy-5-(carboxyethyl)benzyl]ethylenediamine-N,N-diacetic acid (Ga-68-PSMA-HBED-CC) kurz ^{68}Ga -PSMA enthält eine Harnstoffgruppe, die an das aktive Zentrum von PSMA bindet, sowie ^{68}Ga als Radionuklid.

Die Expression von PSMA in Krebszellen nimmt mit dem pathologischen Grad des Tumors zu und korreliert auch mit der Tumoraggressivität, genauer gesagt der Tendenz, zu metastasieren und der Resistenz gegenüber einer Androgen-Deprivations-Therapie [42]. PSMA wird allerdings auch in anderen Geweben exprimiert [43]. ^{68}Ga -PSMA-Tracer reichern sich auch außerhalb von Prostata an: in Tränendrüsen, Speicheldrüsen, Leber, Milz, Niere, sowie gering im Darm [15]. Nicht gebundenes ^{68}Ga -PSMA wird renal ausgeschieden, daher reichert sich der Tracer immer auch in der Harnblase an.

Studien, die sich mit der Wertigkeit von ^{68}Ga -PSMA-PET-Untersuchungen zur Detektion von Lymphknotenmetastasen im Rahmen des präoperativen Stagings befassen, zeigen, dass eine sehr hohe Spezifität von bis zu 99%, sowie eine Sensitivität von bis zu 84% erreicht wird [42, 44, 45]. Es wurde außerdem gezeigt, dass die in der ^{68}Ga -PSMA-PET-Untersuchungen verpassten bzw. falsch negativ klassifizierten Lymphknoten im Mittel sehr klein waren (2,7 mm bzw. 3 mm). Im direkten Vergleich ist das ^{68}Ga -PSMA-PET zur Detektion von Lymphknotenmetastasen der MRT klar überlegen [45-48] und gilt somit als aktuell bestes nicht invasives Verfahren.

Laut S3-Leitlinie sei die Rolle der PET-Hybridbildgebung im primären Staging noch unklar und wird als Forschungsfrage aufgezeigt, für die Rezidivdiagnostik könne sie jedoch eingesetzt werden [2].

Insgesamt ist sie für die Diagnostik des Prostatakarzinoms vielversprechend, jedoch fehlen aktuell noch groß angelegte Studien. Außerdem bedarf sie großer technischer und finanzieller Ressourcen und ist daher nicht in allen Krankenhäusern/Institutionen verfügbar.

1.5 T1-Mapping

1.5.1 Hintergrund

Eine Eigenschaft der MRT ist im Allgemeinen der hohe Weichteilkontrast, der Rückschlüsse auf das vorliegende Gewebe und etwaige Pathologien zulässt.

Die MRT macht sich den magnetischen Moment von Wasserstoffprotonen zunutze, der durch deren Kernspin entsteht. Im Normalzustand sind diese Spins zufällig im Raum ausgerichtet und können durch das Anlegen eines externen magnetischen Feldes entlang dessen Achse ausgerichtet werden (parallel oder antiparallel) [49].

Die Darstellung einer konventionellen T1-Sequenz erfolgt mithilfe skaliertes Graustufen, die relative Kontrastunterschiede innerhalb des Bildes aufzeigen. Die Auswertung ist daher subjektiv und semiquantitativ: Gewebe mit kurzer T1-Relaxationszeit (T1-Zeit), zum Beispiel Fettgewebe, erscheinen (in Relation) hell (hyperintens), solche mit langer T1-Zeit dunkel (hypointens).

Das T1-Mapping ermöglicht hingegen eine *quantitative* Auswertung, indem es Voxel-weise einen Zahlenwert errechnet und ausgibt.

Vorteile hiervon sind ein höherer Grad von Genauigkeit und Objektivität. Man benötigt keine Vergleichs-/Referenzpunkte mehr. Es entsteht die Möglichkeit, longitudinale Verläufe zu dokumentieren, Patienten in Studien anhand von konkreten Werten zu vergleichen, sowie die Möglichkeit, in Leitlinien Cut-off-Werte zu definieren und automatisierte Auswertungsprozesse zu erleichtern [50].

Weitere quantitativ auswertbare MRT-Sequenzen sind T2W, DCE, sowie die DWI, mithilfe derer ADC-Karten generiert werden können.

Das Grundprinzip der Akquisition des T1-Mappings ist es, mehrere Rohbilder mit unterschiedlicher Zeitsteuerung zu erzeugen, um die gemessenen Werte anschließend Voxel-weise in eine Karte (abhängig von der Voxel-Lokalisation) abzutragen. Anhand dieser können einzelne Voxel isoliert betrachtet und auch absolute Werte zwischen mehreren Untersuchungen verglichen werden [51].

Für die graphische Darstellung der Karte in Form eines "Bildes" wird eine Zuordnung von T1-Zeit zu definierten Grau- oder Farbstufen vorgenommen (siehe auch Abb. 3b).

Im Detail beschreibt die T1-Zeit (auch longitudinale Relaxationszeit oder Längsrelaxation genannt), den Zeitraum, in dem nach der Auslenkung der Spins durch einen Radiofrequenzimpuls (RF) die Kernspinmagnetisierung wieder zu ihrem Gleichgewichtszustand entlang der Longitudinalachse zurückkehrt.

Es handelt sich hierbei um einen exponentiell ablaufenden Prozess. Der Anteil an Spins, die in Abhängigkeit von der Zeit bereits zurück in ihren Gleichgewichtszustand gekehrt sind, lässt sich durch eine Exponentialfunktion beschreiben; die T1-Zeit entspricht der Zeitkonstanten dieser Gleichung. Ihr Wert entspricht etwa dem Punkt, an dem 63% des Gleichgewichtszustandes in der Längsmagnetisierung wieder erreicht ist [49, 50].

Bis alle Protonen wieder ihren Gleichgewichtszustand erreicht haben, dauert es etwa $5 \cdot T_1$ -Zeit.

Da die gemessenen Werte sehr klein sind, muss, um Rauschen zu verringern, die Messung in kurzen Abständen mehrfach wiederholt und ein Mittelwert bestimmt werden (*averaging*). Die Zeit, die zwischen zwei RFs liegt, heißt Repetitionszeit (*Repetition Time*, TR) und die Zeit, die zwischen einer Anregung mittels RF und dem Zeitpunkt der Signalaufnahme liegt, heißt Echozeit (*Echo Time*, TE). Diese Parameter sind relevant für den Bildkontrast [41].

Die T1-Zeit hängt von der angelegten Feldstärke des MRTs ab, und außerdem davon, wie leicht Energie mit der Umgebung ausgetauscht werden kann. Hierfür ist das biochemische Milieu entscheidend: Die Größe des Molekülgerüsts, in das die Wasserstoffprotonen eingebunden sind, ist relevant, sowie die Molekülbewegung, die auch von der Temperatur abhängt.

Nimmt der Wassergehalt eines Gewebes etwa im Rahmen eines Entzündungs-assoziierten Ödems zu, steigt die T1-Zeit [49]. Die Nähe zu Kontrastmittelmolekülen verkürzt die T1-Zeit hingegen [52].

1.5.2 Die Modified Look-Locker Inversion Recovery Sequenz

Die *Modified Look-Locker Inversion Recovery* (MOLLI) Sequenz wurde für die MRT-Diagnostik am Herz entwickelt und 2004 das erste Mal beschrieben [53].

Sie basiert auf der Look-Locker-Sequenz, die nach ihren beiden Erfindern benannt ist. Hierbei wird nach einem Inversions-RF-Puls (180°) zu mehreren definierten Zeitpunkten der Relaxationsgrad gemessen. So kann, in Abhängigkeit von der seit dem RF-Puls vergangenen Zeit, die Exponentialfunktion der Longitudinalrelaxation modelliert und darüber die T1-Zeit

bestimmt werden. Die vollständige Relaxation wird zwischen den Messungen nicht abgewartet, sodass ein robustes Ergebnis in vergleichsweise kurzer Zeit generiert werden kann. Da das Herz einerseits durch die Thorax-Bewegungen der Atmung und andererseits durch die Herzaktion selbst ständig in Bewegung ist, wird ein Punkt X des Myokards im Verlauf der Messungen auf unterschiedlichen Punkten der T1-Karte abgebildet, was die Berechnung von T1-Zeit auch mithilfe der Look-Locker-Sequenz verzerrt.

Ziel der Entwicklung der MOLLI-Sequenz ist es daher, die Bildakquisitionstechnologie entsprechend anzupassen/zu optimieren und Bewegungsartefakte zu vermeiden.

Die entscheidende Eigenschaft der MOLLI liegt in der Synchronisierung mit dem Elektrokardiogramm (EKG): So wird der 180°-Inversions-RF-Impuls immer zu einer bestimmten (also immer derselben) Phase des Herzzyklus abgegeben. Dieser Zeitpunkt wird definiert durch die *Delay Time* (TD), die Zeit zwischen der letzten R-Zacke im EKG und der Abgabe des Inversions-RF-Impulses. Sie hängt selbstverständlich von der Herzfrequenz ab.

Zur Akquisition einer T1-Karte werden 3 unterschiedliche Look-Locker-Sequenzen integriert: Nach 3 Inversions-RFs werden insgesamt 11 (3+3+5) Messungen durchgeführt, wobei vor jedem erneuten RF Signal jeweils eine vollständige Relaxation bzw. Rückkehr der Spins in ihren Gleichgewichtszustand zugelassen wird. Jede der 3 Look-Locker-Messungen verwendet eine andere Inversionszeit (*Inversion Time*, TI): Der zeitliche Abstand zwischen dem RF-Impuls und dem ersten darauffolgenden Datenakquisitionspunkt ist für die 3 Look-Locker-Messungen unterschiedlich groß (100, 200, 350 ms), wobei die zeitlichen Intervalle zwischen den einzelnen Messungen innerhalb eines Zyklus gleich bleiben. Insgesamt hat so jeder der Messzeitpunkte einen anderen Abstand zum vorausgegangenen RF-Impuls (sprich eine andere TE) und es wurden innerhalb eines einzigen *breath holds* 11 Datenpunkte generiert, mithilfe derer man die Exponentialfunktion der Längsrelaxation für ein bestimmtes Voxel modulieren kann [53].

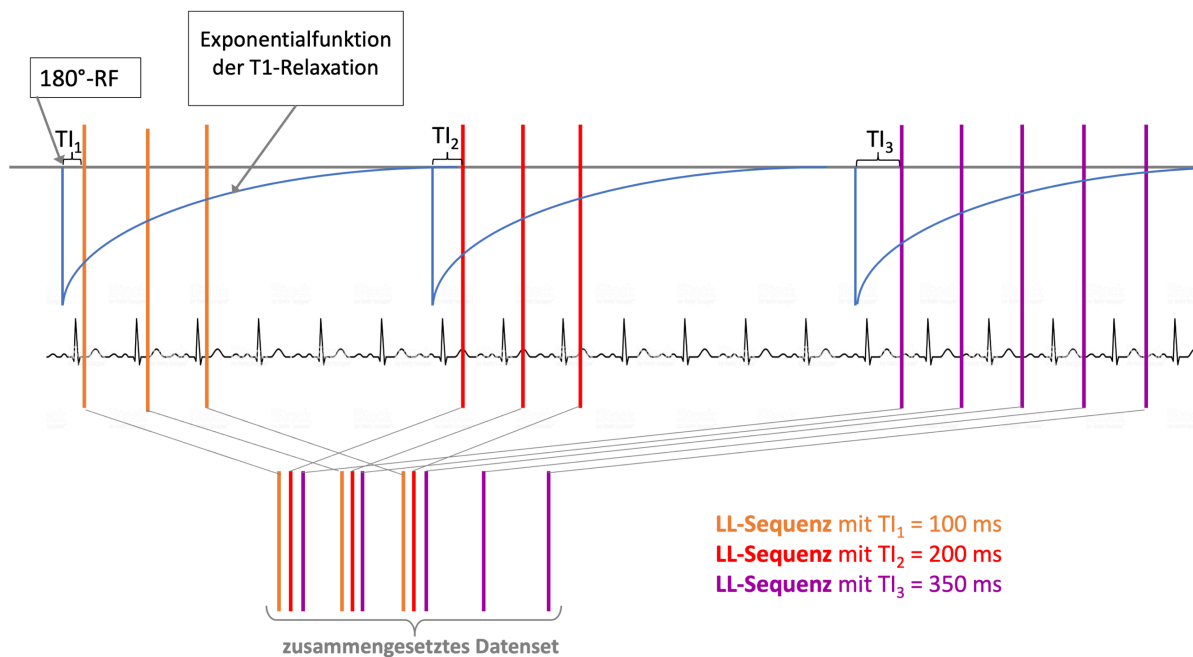


Abbildung 1: Funktionsprinzip der MOLLI. Eigene Darstellung modifiziert nach Messroghli et. al [53]. Mit freundlicher Genehmigung von Daniel Messroghli. MOLLI = Modified Look-Locker Sequence, LL = Look-Locker, RF = Radiofrequenzimpuls, TI = Inversionszeit.

1.5.3 Anwendungsgebiete

Die Herz-MRT mittels MOLLI ermöglicht die Detektion von Myokardinfarkten (die T_1 -Zeit wird höher in infarzierten Bereichen, am höchsten im akuten Infarkt), nicht ischämischer Kardiomyopathie, Fibrosierungsprozessen, kardialer Amyloidose, viraler Myokarditis, und Hypertropher Kardiomyopathie [50, 54].

In unserer Arbeitsgruppe konnte gezeigt werden, dass mittels MOLLI auch zwischen hoch- und niedriggradigem Nierenzellkarzinom unterschieden werden kann [55].

Bluemke et al. untersuchten mittels MOLLI die T_1 -Zeit als Prädiktor für das Ansprechen auf eine Radiochemotherapie im Analkarzinom. Die T_1 -Zeit war vor Beginn der Therapie signifikant kürzer [56].

Auch für das Duktale Pankreaskarzinom wurde ein signifikanter Unterschied in der T_1 -Zeit im Vergleich zum gesunden Pankreasgewebe gefunden [57].

Weitere Forschungsfelder – hier kamen andere Mappingsequenzen zur quantitativen Bestimmung der T_1 -Zeit zum Einsatz – sind die Autoimmunthyreoiditis [58],

Lebererkrankungen [59-61], Hirnmetastasen [62], Hirntumore [63], und das Prostatakarzinom [64-67].

1.5.4 Forschungsfeld T1-Mapping bei Prostatakarzinom

Bereits 1987 beschrieben Kjaer et al. erste Versuche, mit quantitativ ausgewerteten T1-Sequenzen (allerdings nicht mittels MOLLI generiert und bei nur 1,5T Feldstärke) Prostatagewebe und -Pathologien zu charakterisieren, jedoch ohne statistisch signifikantes Ergebnis [66].

Foltz et al. publizierten 2011 die *T1prep*-Technik zur Akquisition der T1-Zeit und fanden signifikante niedrigere T1-Zeiten im Prostatakarzinom verglichen mit gesundem Gewebe. Allerdings fanden sie auch eine hohe Varianz zwischen einzelnen Patienten [67].

Von Yu et al. wurde innerhalb der Peripheren Zone der Prostata (PZ) mittels 3T *MR-Fingerprinting* T1-Zeit, T2T und ADC-Werte von gesundem Prostatagewebe, Prostatakarzinom und Prostatitis verglichen. Die T1-Zeit half hier, zwischen gesundem Gewebe und Prostatakarzinom zu differenzieren, nicht möglich war jedoch die Unterscheidung zwischen Prostatakarzinom und Prostatitis, und ebenfalls nicht zwischen verschiedenen histopathologischen Graden des Prostatakarzinoms. Positiv war hier jedoch das hohe *Interreader Agreement* [65].

1.6 Fragestellung

Die präzise Diagnostik des Prostatakarzinoms hat eine große Bedeutung, da genaue Informationen über den Krankheitsfortschritt und die Aggressivität der Erkrankung eine essentielle Grundlage für die Therapieentscheidung bilden.

Ein verlässlicher, möglichst nicht invasiver, quantitativer Parameter zur Detektion, zur Unterscheidung von klinisch signifikanten und nicht signifikanten Prostatakarzinomen sowie zur Identifikation von Lymphknotenmetastasen des Prostatakarzinoms wäre daher wünschenswert.

T1-Mapping ermöglicht die Beurteilung von Veränderungen des biochemischen Milieus und stellt eine nicht invasive Option in der Diagnostik dar. Für einige Fragestellungen im kardiologischen Setting hat sich die MOLLI als diagnostisches Werkzeug gegenüber einer Biopsie bereits durchsetzen können. Sie ist die bis jetzt am meisten angewandte und untersuchte Mapping-Sequenz, ihre hohe Reproduzierbarkeit wurde mehrfach belegt [50, 68-71].

In dieser prospektiven explorativen Arbeit soll die T1-Zeit, bestimmt mittels MOLLI, als Biomarker für die Diagnostik im Prostatakarzinom evaluiert werden:

In Teil I der Arbeit wurden hierfür Prostatakarzinom-Läsionen in der Prostata mit karzinomfreiem Prostatagewebe verglichen. Die Hypothese war:

1) Es gibt einen Unterschied zwischen der T1-Zeit von Prostatakarzinom-Primärtumoren und karzinomfreiem Prostatagewebe.

Weiterhin wurde untersucht, ob sich die T1-Zeit von klinisch signifikanten und klinisch nicht signifikanten Karzinomen unterscheidet.

ADC-Werte wurden ebenfalls erhoben, um einen bereits verwendeten und mit Einschränkungen quantitativ auswertbaren Biomarker zum Vergleich zu haben.

In Teil II dieser Arbeit wurden metastatisch befallene Lymphknoten mit Lymphknoten mit Prostatakarzinom-Metastasen verglichen. Die Hypothese war:

2) Es gibt einen Unterschied zwischen der T1-Zeit von metastatisch befallenen und nicht befallenen Lymphknoten.

Kurzachsendurchmesser der Lymphknoten wurden ebenfalls erhoben, um einen bereits verwendeten und quantitativ auswertbaren Marker zum Vergleich zu haben.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 Teil I: Prostata

2.1.1 Patientenkollektiv und erhobene Daten

Aufgrund des explorativen Studiencharakters wurde auf eine Fallzahlplanung verzichtet.

Im Zeitraum von Juli 2016 bis Dezember 2018 wurden 90 Patienten mit klinischem Verdacht auf ein Prostatakarzinom und Indikation für eine dezidierte MRT der Prostata im Rahmen der klinischen Routinediagnostik untersucht und bezüglich ihrer Eignung für eine Studienteilnahme bewertet.

Ausgeschlossen von der Auswertung wurden Patienten mit Kontraindikationen für eine Prostatabiopsie, sowie Patienten, bei denen bereits vor der MRT ein Prostatakarzinom durch eine Biopsie nachgewiesen worden war. Eingeschlossen in die Auswertung wurden nur Patienten, bei denen im Anschluss an die MRT eine Prostatabiopsie an der Charité - Universitätsmedizin Berlin durchgeführt wurde.

Ein positives Votum der Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin lag vor (EA1/076/16), alle Patienten gaben schriftlich ihre Einwilligung zur Studienteilnahme nach erfolgter Aufklärung.

Neben den Bilddaten der MRT wurden im Rahmen der Studie die folgenden Daten in die Auswertung einbezogen: Alter des Patienten, PSA-Wert und zeitlicher Abstand zwischen MRT-Untersuchung und Biopsie.

2.1.2 MRT-Akquisition

Alle Patienten wurden mit demselben 3T MRT-Scanner (Magnetom Skyra, Siemens, Erlangen, Deutschland) untersucht.

Der Bereich der Aufnahmen beginnt an der Aortenbifurkation und endet am proximalen Femurknochen. Das Untersuchungsprotokoll war bei allen Patienten einheitlich und beinhaltete hochauflösende T2-gewichtete Sequenzen sowie diffusionsgewichtete Sequenzen entsprechend der Empfehlungen von PI-RADS v2 [72].

Auf eine intravenöse Kontrastmittelapplikation und die Akquisition kontrastmittelverstärkter MRT-Sequenzen wurde jedoch verzichtet, da diese nicht Bestandteil des im Rahmen der klinischen Routinediagnostik verwendeten Untersuchungsprotokolls an unserer Klinik sind.

Somit wurde jeweils eine bpMRT der Prostata akquiriert. Mehrere Studien zeigten, dass die Ergebnisse der bpMRT denen der mpMRT nicht unterlegen sind [73]. ADC-Karten wurden mithilfe der auf dem MRT-Gerät vorinstallierten Software (Version VE11A) berechnet.

Ergänzend zum im Rahmen der klinischen Routinediagnostik verwendeten Untersuchungsprotokoll wurde bei allen Studienpatienten eine quantitative Bestimmung der T1-Zeit per T1-Mapping durchgeführt. Die T1-Karten wurden mit einer MOLLI-Sequenz erstellt, die aus einer Serie von in definierten Zeitintervallen akquirierten T1-gewichteten Aufnahmen besteht (vgl. Abschnitt 1.5.2). Hieraus wurden anschließend die T1-Karten durch die auf dem MRT-Gerät vorinstallierten Software (s.o.) berechnet.

Für Details des Untersuchungsprotokolls siehe Tabelle 1.

Tabelle 1: Frequenzparameter der MRT-Untersuchung. TSE = turbo spin echo, DWI = diffusion weighted imaging, EPI = echo-planar imaging, **mit Berechnung einer ADC-Karte, TA = Akquisitionszeit [min:sek], Schnittebene, Akquisitionszeit (AT) [min:sek], FOV (Field of view) [mm], SD (Schichtdicke) [mm], Auflösung (in plane resolution)[mm²], FW (Flip-Winkel) [°], TR (Repetitionzeit) [ms], TE (Echozeit) [ms], TI (Inversionszeit) [ms] und B-Werte [s/mm²], NZ = nicht zutreffend

Gerät:	3T MRT-Scanner Magnetom Skyra, Siemens										
Sequenz-name	Schnitt-ebene	Schich-ten	TA	FOV	SD	Auf-lösung	Flip-Winkel	TR	TE	TI	B-Werte
T2 TSE	trans-versal	26	4:28	180	3,0	0,4 x 0,4	160	4000,00	108,00	NZ	NZ
T2 TSE	koro-nal	26	4:28	180	3,0	0,4 x 0,4	160	4000,00	108,00	NZ	NZ
EPI DWI **	trans-versal	23	5:05	220	3,0	1,4 x 1,4	NZ	4400,00	61,00	NZ	50; 100; 500; 1000; 1400(<i>berechnet</i>)
MOLLI	trans-versal	20	4:28	280	4,0	1,2 x 1,3	35	779,59	2,27	445	NZ

2.1.3 MRT Auswertung und Läsionsidentifikation

Die Auswertung der bpMRT erfolgte durch einen in der Beurteilung der MRT der Prostata erfahrene Radiologen entsprechend PI-RADS v2 [72]. Verdächtige und unklare Läsionen mit einem PI-RADS Score ≥ 3 wurden identifiziert und auf einer einheitlichen, klinikinternen Verwendung findenden Sektor-Karte (siehe Abb. 2) eingetragen.

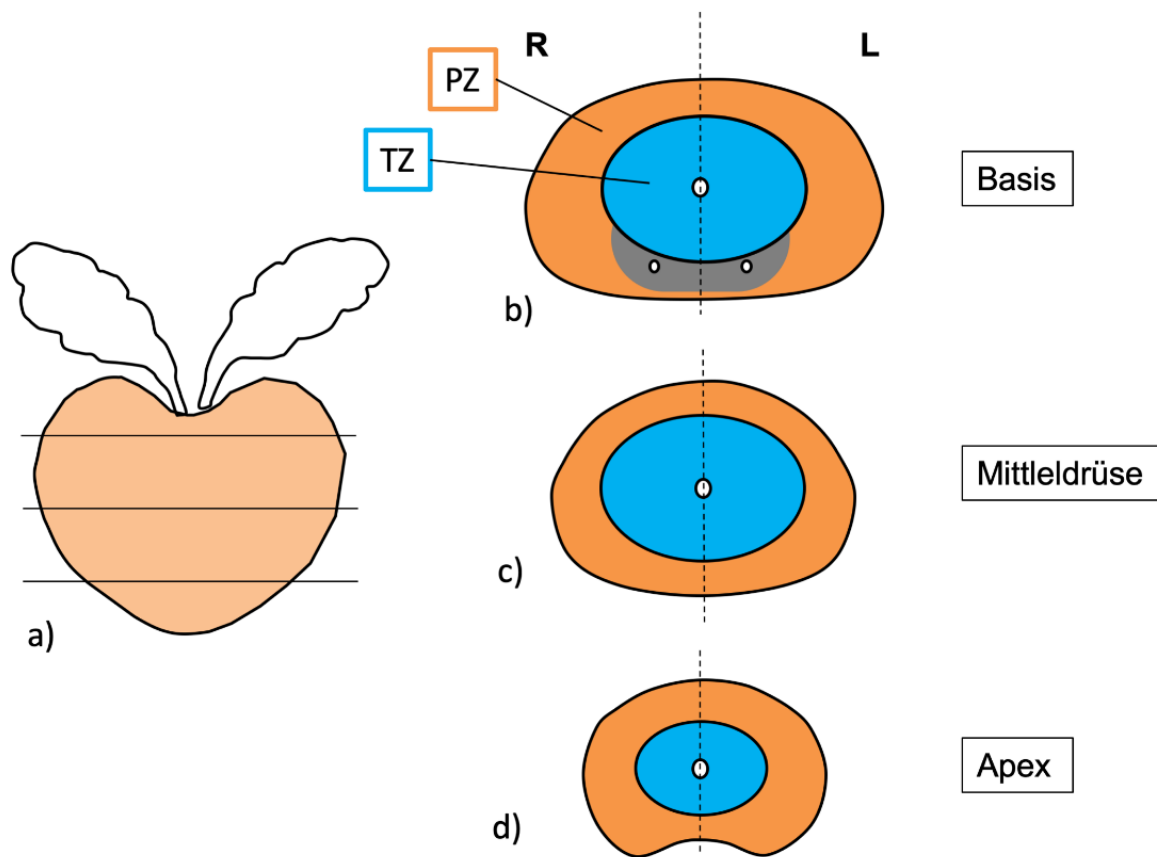


Abbildung 2: Vereinfachte Darstellung der für die Auswertung verwendete **Sektorkarte der Prostata** im axialen Anschnitt, eigene Darstellung basierend auf einer in unserer Klinik im Rahmen von Befundbriefen verwendete Grafik. Mit freundlicher Genehmigung von Alexander D. J. Baur. a) Frontalansicht; b)-d): axiale Ansicht; R = rechts, L = links, PZ = Periphere Zone

2.1.4 Systematische und gezielte Prostatabiopsie

Alle Biopsien der in die Auswertung eingeschlossenen Patienten erfolgten an der Charité Universitätsmedizin Berlin im Anschluss an die MRT-Bildgebung. Die Indikationsstellung für eine Biopsie erfolgte durch den jeweils behandelnden Urologen* des Patienten. Bis auf eine Ausnahme erhielten alle Patienten eine systematische TRUS-gesteuerte Biopsie. Die Patienten, bei denen in der bpMRT verdächtige oder unklare Läsionen (PI-RADS Score ≥ 3) aufgefallen waren, erhielten zusätzlich eine gezielte Biopsie dieser mittels MRT/TRUS-Fusions-Technik [74]. Ein Patient, der die systematische Biopsie verweigerte, erhielt stattdessen lediglich eine gezielte *in-bore* MRT-gestützte Biopsie [75] der als suspekt bewerteten Läsion.

2.1.5 Histopathologische Auswertung der Biopsiezylinder

Alle wie zuvor beschrieben gewonnene Gewebeproben der systematischen und gezielten Biopsien wurden histopathologisch im Rahmen der Routinediagnostik aufgearbeitet. Die Beurteilung der Gewebeproben erfolgte entsprechend der Richtlinien der ISUP *Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma* von 2014 [23]. Gleason Muster, Gleason Score und ISUP Gruppe wurden für jede Gewebeprobe bestimmt. Da im Bereich einzelner Zielläsionen jeweils mehrere Proben gewonnen wurden, wurde der Zylinder mit der höchsten ISUP-Gruppe in der folgenden Auswertung gewertet.

2.1.6 Evaluation der T1-Zeit

Im Anschluss an die klinische Befundung der MRT-Untersuchung und die Biopsie wurden anhand der prospektiv akquirierten Bilddatensätze die mittlere T1-Zeit und ADC innerhalb von in der bpMRT verdächtigen oder unklaren Läsionen (PI-RADS Score ≥ 3) bestimmt.

Dies erfolgte durch einen in der Beurteilung der MRT der Prostata erfahrenen Radiologen gemeinsam mit der Promovendin. Es wurde das Programm Visage (Version 7.1.11, Visage Imaging GmbH, Berlin, Deutschland) verwendet.

Auf axialen Bildern der T2- oder diffusionsgewichteten Sequenzen, auf denen sich eine verdächtige oder unklare und im Anschluss gezielt biopsierte Läsion am besten abgrenzen ließ, wurde eine kreisförmige *Region of Interest* (ROI) innerhalb der jeweiligen Läsion platziert und im Anschluss in dieselbe Lokalisation der T1- bzw. ADC-Karte kopiert. Die Größe der jeweiligen ROI wurde an die Zielläsion angepasst. Falls es aufgrund von Patienten- oder

Darmbewegungen oder Distorsionen der Bilddaten zu einer offensichtlichen Fehlplatzierung der ROI in der Zielsequenz gekommen war, wurde sie in ihrer Lage korrigiert.

Innerhalb der ROI wurde dann die mittlere T1-Zeit (ms) und ADC (mm^2/s) bestimmt.

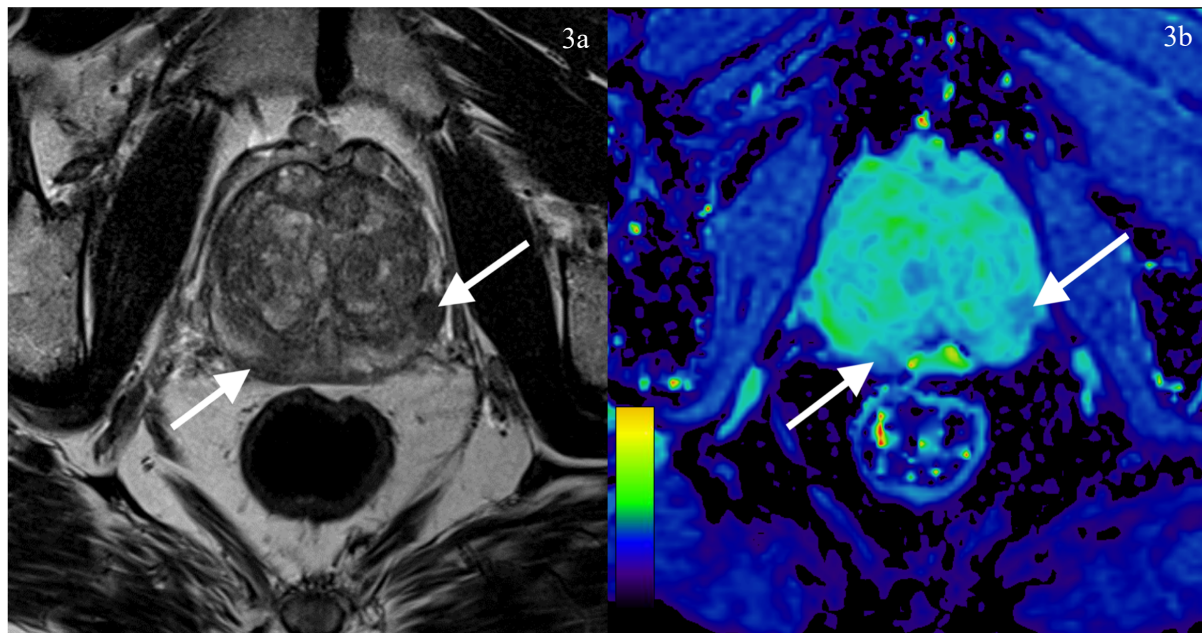


Abbildung 3a (links): axiale T2 TSE-Sequenz des Beckens auf Höhe der Prostata mit Darstellung Prostatakarziom-suspekten Läsionen (jeweils mit Pfeil markiert).

Abbildung 3b (rechts): axiale, farbkodierte T1-Karte des Beckens (entspricht derselben Schichtposition wie Abbildung 3a).

Zusätzlich wurden bei den Patienten, die eine systematische Prostatabiopsie in unserer Klinik erhalten hatten, Referenzmessungen für nicht maligne verändertes Prostatagewebe durchgeführt. Hierzu wurde die mittlere T1-Zeit und ADC innerhalb kreisförmiger ROIs mit einer Mindestgröße von 50 mm^2 in solchen Arealen, die in der bpMRT keine verdächtigen oder unklaren Läsionen gezeigt hatten (entsprechend PI-RADS <3), gemessen. Pro Patient wurde jeweils beidseitig eine Messung in TZ (Transitionale Zone) und PZ (Periphere Zone) der Prostata auf Höhe von Basis, mittlerem Drüsendrittel und Apex durchgeführt.

Messungen in Arealen, die entweder in der bpMRT mit PI-RADS ≥ 3 bewertet wurden (verdächtige oder unklare Läsionen), sowie Messungen in Arealen, in denen bei unauffälliger bpMRT in der systematischen Prostatabiopsie ein Prostatakarzinom nachgewiesen wurde, wurden nicht in die Auswertungen einbezogen.

Außerdem wurde bei jedem Patienten eine Messung von T1-Zeit und ADC im Musculus obturatorius internus durchgeführt.

2.1.7 Zuordnung von Bildgebung und Histopathologie

Im Folgenden werden die Regionen, die sowohl in der bpMRT mit PI-RADS Score ≥ 3 als auch histopathologisch als karzinompositiv gewertet wurden, als *gesicherte Läsion* bezeichnet.

Regionen, die in der bpMRT unauffällig (PI-RADS Score ≤ 2) waren und deren korrespondierende Gewebeprobe kein Karzinom zeigte, werden im Folgenden als *Referenzregionen* bezeichnet.

2.1.8 Statistische Auswertung

Zunächst wurden die Daten mittels deskriptiver Statistik analysiert und eine Normalverteilung der Daten geprüft. Die verwendete Software war: SPSS Version 25.0 (IBM, Chicago, IL, USA).

Für die Hypothesentestung wurde ausgehend vom Shapiro-Wilk-Test ein nicht normalverteilter Datensatz angenommen und der Mann-Whitney-U-Test ausgewählt. Dieser liefert auch für nicht normalverteilte Daten mit unterschiedlich großen Stichprobengrößen robuste Ergebnisse [76]. Da die Auswertung Läsions-basiert erfolgte, die Datenpunkte jedoch teilweise aus demselben Patienten stammten, wurde dabei ein Mann-Whitney-U-Test mit Korrektur für Datenclustering nach der Methode von Rosner et. al verwendet [77].

Die verwendete Software war R (Version 4.0.0, The R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) mit dem R-Package 'clusRank' [78].

Bei jeder der zuvor genannten Analysen wurde jeweils auch separat für die PZ und TZ der Prostata getestet. Ein P-Wert $\leq 0,05$ wurde jeweils als statistisch signifikant bewertet.

Verglichen wurden die T1-Zeit und ADC-Werte der gesicherten Läsionen (entspricht in der bpMRT mit PI-RADS Score ≥ 3 bewerteten und histologisch gesicherten Läsionen) mit T1-Zeit und ADC der Referenzregionen (entspricht in der bpMRT mit PI-RADS Score ≤ 2 bewerteten Läsionen ohne histopathologischen Prostatakarzinom-Nachweis).

Die Läsionen, die in der bpMRT als auffällig (PI-RADS Score ≥ 3) eingestuft wurden, während die korrespondierende Gewebeprobe kein Prostatakarzinom zeigte, wurden hier ausgeschlossen, um zu berücksichtigen, dass die Biopsie die in der MRT auffällige Läsion verfehlt haben könnte.

Um zu prüfen, ob es einen signifikanten Unterschied zwischen T1-Zeit und ADC von klinisch signifikanten und klinisch nicht signifikanten gesicherten Läsionen gibt, wurden diese anhand ihres ISUP-Gruppeneinteilung in zwei Subgruppen aufgeteilt: klinisch signifikant (ISUP-Gruppe ≥ 3) und klinisch nicht signifikant (ISUP-Gruppe < 3).

Um die Performance von T1-Zeit und ADC zur Identifikation von Prostatakarzinomen zu beurteilen, wurden für die jeweiligen Parameter eine *Receiver Operating Characteristic* (ROC)-Analyse durchgeführt und die *Area Under the Curve* (AUC) bestimmt.

Die Berechnungen wurden jeweils für T1-Zeit, für ADC und für die Kombination beider Parameter für die Differenzierung zwischen gesicherten Läsionen und Referenzregionen durchgeführt. Um die Kombination beider Parameter zu evaluieren, wurde zunächst basierend auf der Kombination der Parameter T1-Zeit und ADC die mittels logistischer Regression im Modell vorhergesagte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Metastasen berechnet und anschließend darauf basierend eine ROC-Analyse durchgeführt.

Es wurde jeweils die Hypothese getestet, dass es einen Unterschied zwischen den jeweiligen AUCs gibt. Ein P-Wert $\leq 0,05$ wurde jeweils als statistisch signifikant bewertet.

Für die Durchführung der ROC-Analysen wurde auch hier die Clusterung der Daten berücksichtigt und daher die Methode nach Obuchowski gewählt [79]. Die Berechnungen erfolgten mit dem Skript 'funcs_clusteredROC.R' (Lerner Research Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA) mit der Software R (Version 4.0.0, The R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich).

Eine Cut-off-Wert-Analyse wurde nach dem Youden-Index durchgeführt [80], die verwendete Software hierfür war SPSS Version 25.0 (IBM, Chicago, IL, USA).

2.2 Teil II: Lymphknoten

2.2.1 Patientenkollektiv und erhobene Daten

Aufgrund des explorativen Studiencharakters wurde auf eine Fallzahlplanung verzichtet.

Im Zeitraum von Mai 2018 bis Oktober 2019 wurden Patienten mit diagnostiziertem Prostatakarzinom, bei denen die Indikation für die PET/MRT-Untersuchung jeweils als Einzelfallentscheidung durch die behandelnden Urologen* und Nuklearmediziner* gestellt worden war, im Rahmen der klinischen Diagnostik untersucht und bezüglich ihrer Eignung für eine Studienteilnahme bewertet und konsekutiv eingeschlossen. Es handelte sich um ein heterogenes Kollektiv von Patienten mit bioptisch gesichertem Prostatakarzinom bei Erstdiagnose, mit biochemischem Rezidiv nach erfolgter Primärtherapie sowie Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom unter medikamentöser Therapie zur Kontrolle des Ansprechens.

Ausschlusskriterien waren allgemeine Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung wie Metallsplitter im Körper, Klaustrophobie und aktive Implantate wie Cochleaimplantate oder Herzschrittmacher. Ebenso ausgeschlossen wurden Patienten mit beidseitiger Hüft-Endoprothese aufgrund von dadurch entstehenden Bildartefakten.

Ein positives Votum der Ethikkommission der Charité lag vor (EA1/026/17). Alle Patienten gaben schriftlich ihre Einwilligung zur Studienteilnahme nach erfolgter Aufklärung.

Neben den Bilddaten der PET/MRT-Untersuchung wurden im Rahmen der Studie die folgenden Daten in die Auswertung einbezogen: Alter des Patienten, PSA-Wert, Indikation zur PET/MRT-Untersuchung, applizierte Aktivität, Dauer der Uptakephase, Vortherapien.

2.2.2 PET- und MRT-Akquisition

Nach der venösen Applikation des Radiopharmakons ^{68}Ga -N,N-bis[2-hydroxy-5-(carboxyethyl)benzyl]ethylenediamine-N,N-diacetic acid (Ga-68-PSMA-HBED-CC) und einer Uptakezeit von mindestens 60 Minuten wurde die PET/MRT-Untersuchung durchgeführt. Alle Patienten wurden mit demselben 3T PET/MRT-Gerät (Magnetom Biograph mMR, Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Deutschland), mit der vorinstallierten Software (Version VE11P) untersucht.

Die Untersuchung fand in Rückenlage statt und deckte im Sinne einer Ganzkörperuntersuchung den Bereich vom Scheitel bis zu den proximalen Femora ab. Alle Ganzkörperuntersuchungen erfolgten nach einem einheitlichen Untersuchungsprotokoll und

umfassten axiale T1- sowie T2-gewichtete MRT-Sequenzen. Für die Schwächungskorrektur wurden Schwächungskarten (μ -Maps) basierend auf einer MRAC-CAIPI-Sequenz (*MRI-based Attenuation Correction Caipirinha Sequence*) erstellt.

Die Aufnahmezeit der PET-Untersuchung lag bei 3 min pro Bettposition. Die Bildrekonstruktion der PET-Rohdaten erfolgte mittels *Ordered Subset Expectation Maximization* (OSEM).

Im Anschluss daran wurde eine gewichtsadaptierte Dosis eines gadoliniumhaltigen Kontrastmittels (Gadovist®, Hersteller: Bayer AG, Berlin, Deutschland oder Dotarem®, Hersteller: Guerbet LLC, Princeton, USA) intravenös appliziert und eine kontrastmittelgestützte MRT-Untersuchung des gesamten Untersuchungsvolumens sowie des Beckens mittels jeweils T1-gewichteter Sequenzen angefertigt.

Ergänzend wurden bei einzelnen Patienten befundbezogen weitere Sequenzen im Rahmen der klinischen Routinediagnostik akquiriert.

Bei Patienten mit Kontraindikationen für die Gabe von gadoliniumhaltigem Kontrastmittel wurde entsprechend auf die Gabe eines intravenösen Kontrastmittels verzichtet.

Für Details des Untersuchungsprotokolls der MRT-Sequenzen siehe Tabelle 2.

Zusätzlich zu den im Rahmen der klinischen Routinediagnostik verwendeten Untersuchungsprotokolle wurde bei allen Studienpatienten eine quantitative Bestimmung der T1-Zeit per T1-Mapping durchgeführt. Hierzu wurde eine MOLLI-Sequenz, die aus einer Serie von in definierten Zeitintervallen akquirierten T1-gewichteten Aufnahmen besteht, verwendet (vgl. Abschnitt 1.5.2). Daraus wurde von einer auf dem Gerät vorinstallierten Software (s.o.) ohne weiteren Input des Untersuchers* T1-Karten errechnet.

Die Aufnahmen sind axial, beginnend an der Aortenbifurkation bis zum proximalen Femurknochen.

Für Details des Untersuchungsprotokolls siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Frequenzparameter der MRT-Untersuchung: KM = Kontrastmittel, FOV (Field of view) [mm], Schichtdicke [mm], Auflösung (in plane resolution)[mm²], Flip-Winkel [°], TR (Repetitionzeit) [ms], TE (Echozeit) [ms], TI = Inversionszeit [ms], NZ = nicht zutreffend.

Gerät:	3T PET/MRT-Scanner Magnetom Biograph mMR, Siemens									
Sequenzname	Schnitt-ebene	Schich-ten	TA	FOV	SD	Auflö-sung	FW	TR	TE	TI
T1 Starvibe mit KM	transversal	208	4:38	380	1,2	1,2 x 1,2	5	3,05	1,44	NZ
T1 Vibe	transversal	60	4:28	400	3,0	1,3 x 1,3	9	3,90	1,86	NZ
T2 Haste	transversal	30	5:05	400	3,0	0,5 x 0,5	150	5500,00	103,00	NZ
MOLLI	transversal	60	8:54	280	3,0	1,3 x 1,3	35	808,62	2,45	460

2.2.3 PET/MRT Auswertung

Zur Auswertung der Bilder wurde das Programm Visage (Version 7.1.11, Visage Imaging GmbH, Berlin, Deutschland) verwendet. Die klinische Befundung der PET/MRT-Untersuchungen erfolgte durch einen Radiologen mit mehrjähriger Erfahrung in der Beurteilung der Hybridbildgebung sowie unter Supervision durch einen Nuklearmediziner. Die in Zusammenschau von PET und MRT als metastatisch befallen gewerteten Lymphknoten wurden entsprechend ihrer Lokalisation im schriftlichen Befund dokumentiert. Für Beispielfelder siehe Abb. 4b und 5b.

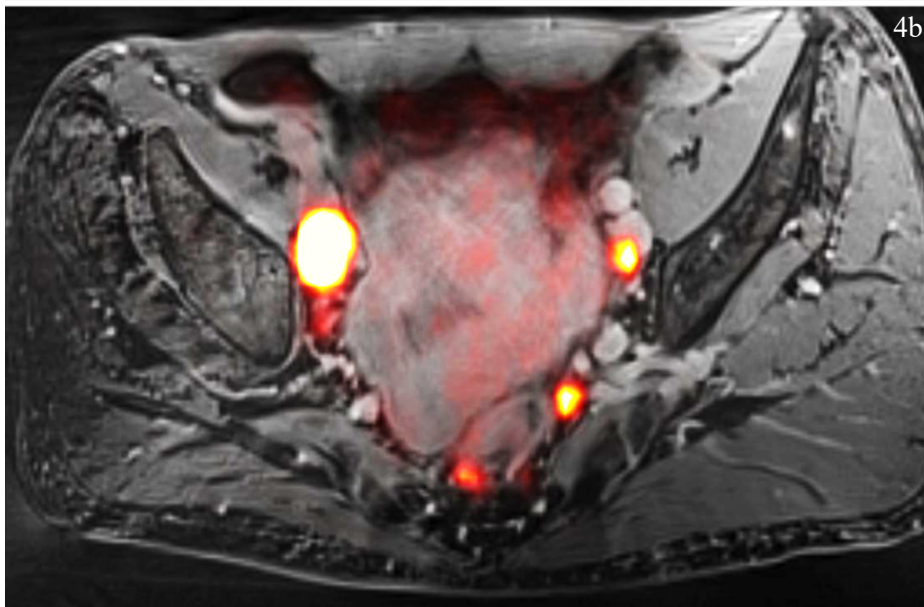
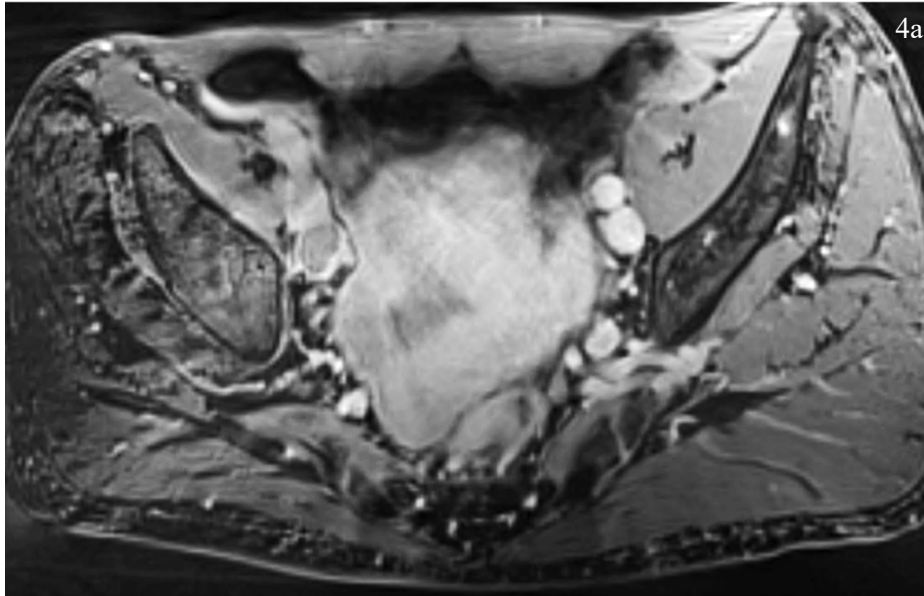


Abbildung 4a (oben): axiale Starvibe-Sequenz des Beckens nach Kontrastmittelgabe.

Abbildung 4b (unten): Fusion der axialen T1-Starvibe-Sequenz nach Kontrastmittelgabe mit PET (selbe Schnittebene wie Abbildung 4a) mit Tracer-Anreicherung (gelb-orange) in Lymphknotenmetastasen.

2.2.4 Evaluation der T1-Zeit

Die Auswertung der MOLLI-Sequenzen erfolgte separat und verblindet gegenüber den Ergebnissen der PET-Untersuchung durch die Promovendin nach Training durch einen Radiologen mit mehrjähriger Erfahrung in der Beurteilung der Hybridbildgebung.

Die Bildqualität der MOLLI aller Patienten wurde als suffizient für die Auswertung beurteilt. Bei Artefakten durch eine Hüftendoprothese wurden nur kontralaterale Lymphknoten ohne erkennbare Überlagerung durch Artefakte eingeschlossen. Dies war bei einem Patienten der Fall.

Zunächst wurden alle abgrenzbaren Beckenlymphknoten anhand von axialen Bildern der T1- und T2-gewichteten Sequenzen (T1 Starvibe, T1 Vibe oder T2 Haste) identifiziert und abhängig von ihrer Lokalisation einer Region zugeordnet: Iliacal commun, Iliacal extern, Iliacal intern, Fossa obturatoria, präsakral, inguinal (jeweils seitengetrennt). Zusätzlich wurde in der jeweiligen MRT-Sequenz der Kurzachsendurchmesser der Lymphknoten gemessen und dokumentiert (siehe Abb. 6a).

Die auf diesen MRT-Sequenzen abgrenzbaren Lymphknoten wurden anschließend mit einer Freihand-ROI umfahren und diese in die T1-Karte kopiert. Die Lage der ROI wurde dann so adaptiert, dass eine Fehllokalisierung der ROI (aufgrund von Patienten- oder Darmbewegungen sowie Bildverzerrungen) korrigiert wurde [81, 82]. Zusätzlich wurden Größe und Form der ROI manuell an die Größe und Form des Lymphknotens in der T1-Karte angepasst.

Der Fetthilus eines Lymphknotens wurde, falls sicher abgrenzbar, ausgespart. Für Beispiele zur ROI-Platzierung siehe Abb. 5a.

Innerhalb der ROI wurde dann die mittlere T1-Zeit (ms) bestimmt (siehe Abb. 6b), sowie der Kurzachsendurchmesser (mm) und die Fläche der ROI (mm²).

Außerdem wurden, um die Schwankungen der T1-Zeit eines Gewebes zwischen Individuen bzw. Messungen zu beurteilen, bei jedem Patienten drei weitere Messungen durchgeführt. Dazu im Bereich des M. obturatorius internus, des Lumens der gefüllten Harnblase und des perirektalen Fettgewebes mittels einer zirkulären ROI mit einer Fläche von 100mm² jeweils die durchschnittliche T1-Zeit innerhalb dieser ROI erhoben. Siehe Abb. 7a-c für Beispiele.

Im Anschluss wurden die einzelnen Lymphknoten in die Gruppen metastatisch befallener und nicht befallener Lymphknoten eingeteilt. Dies fand basierend auf der zuvor stattgefundenen klinischen Befundung anhand der Zusammenschau von PSMA PET- und MRT-Untersuchung durch einen erfahrenen Uroradiologen statt.

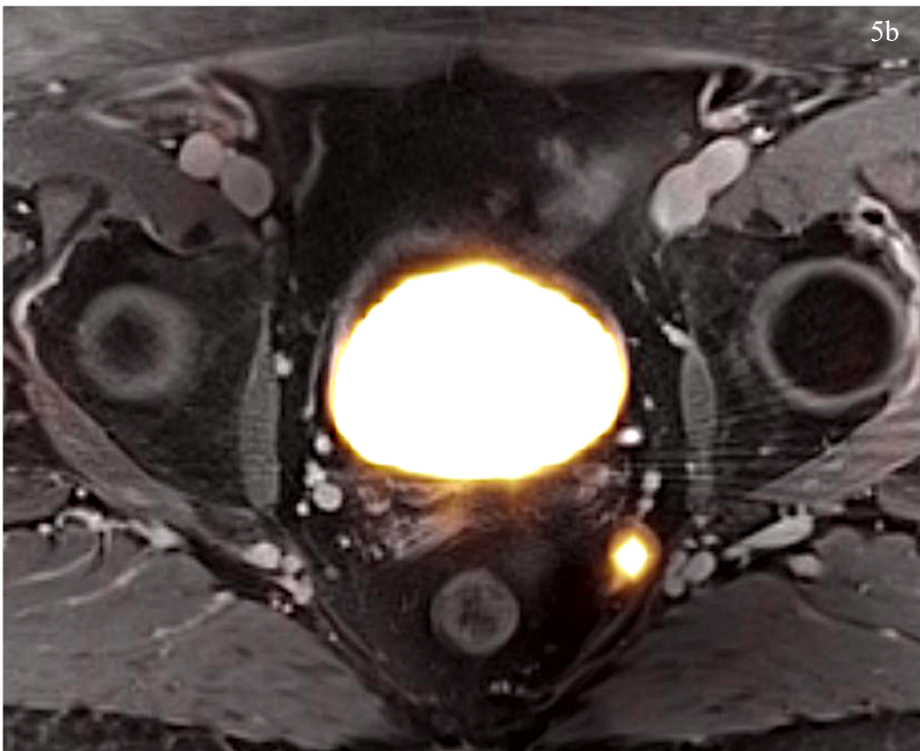
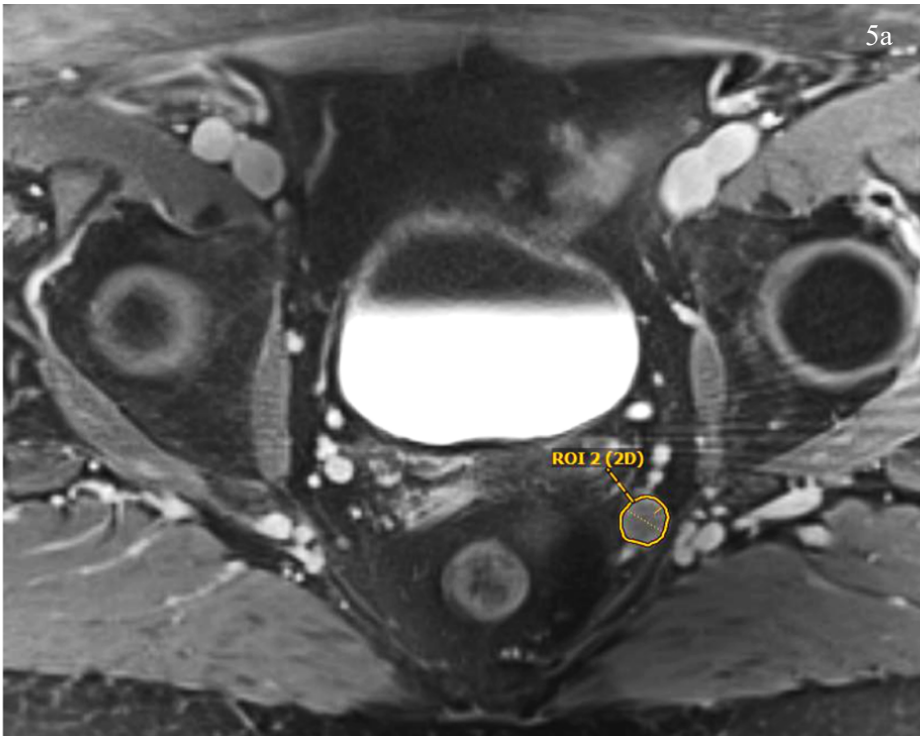


Abbildung 5a (oben): fettgesättigte, axiale Starvibe Sequenz nach Kontrastmittelgabe. ROI 2 markiert einen Lymphknoten.

Abbildung 5b (unten): Fusion der axialen T1-Starvibe Sequenz nach Kontrastmittelgabe mit PET (selbe Schnittebene wie Abbildung 5a) mit Tracer-Anreicherung (gelb-orange) in einer Lymphknotenmetastase sowie in der Blase.

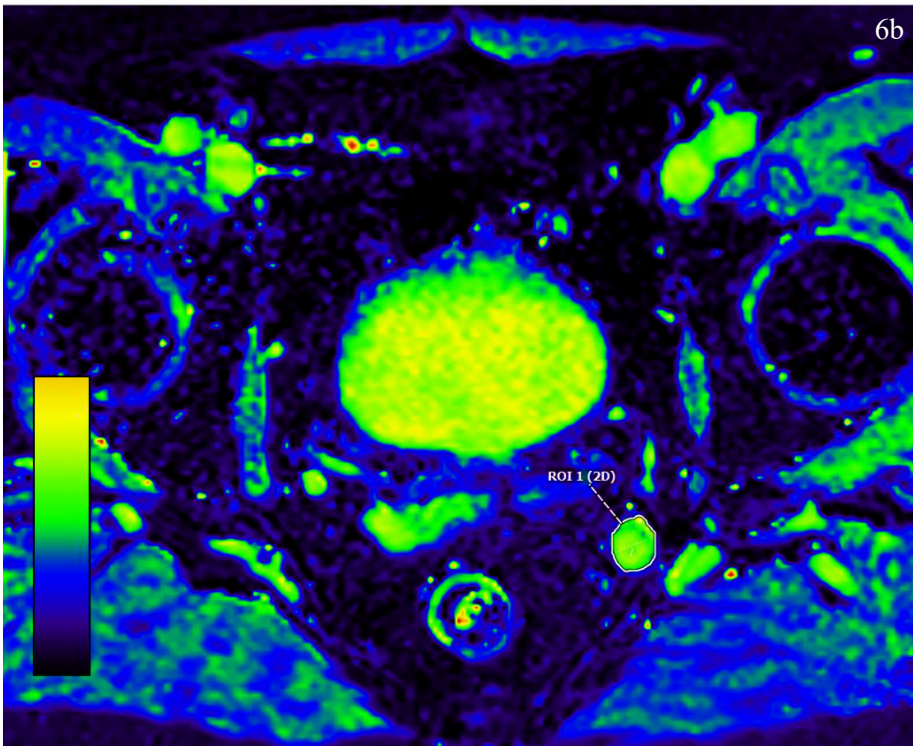
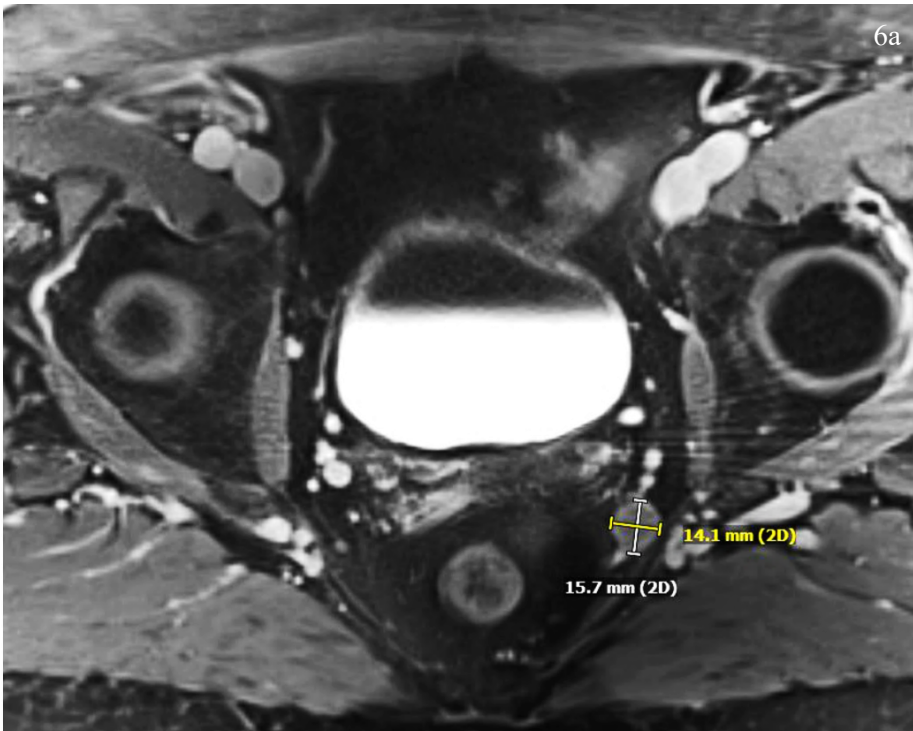


Abbildung 6a (oben): T1-Starvibe-Sequenz (entspricht der Schnittebene aus Abbildung 5) mit Beispiel für die **Bestimmung von Kurz- und Langachsendurchmesser.**

Abbildung 6b (unten): farbkodierte T1-Karte derselben Schnittebene wie Abbildung 5a, 5b, 6a mit Beispiel zur ROI-Platzierung (ROI 1) auf dem Lymphknoten.

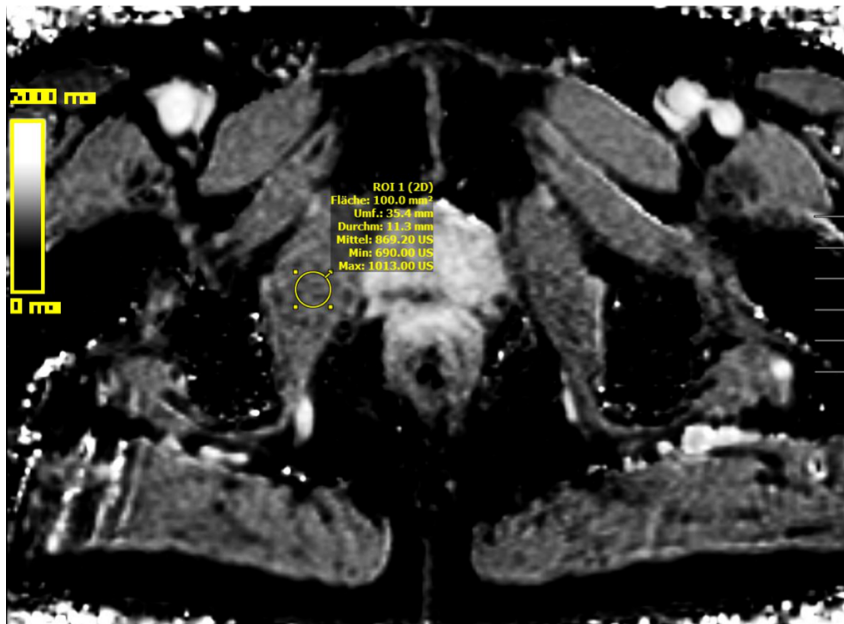


Abbildung 7a (oben):
Beispiel für eine T1-Zeit
**Messung im Musculus
obturatorius internus** in
schwarz-weiß kodierter T1-
Karte

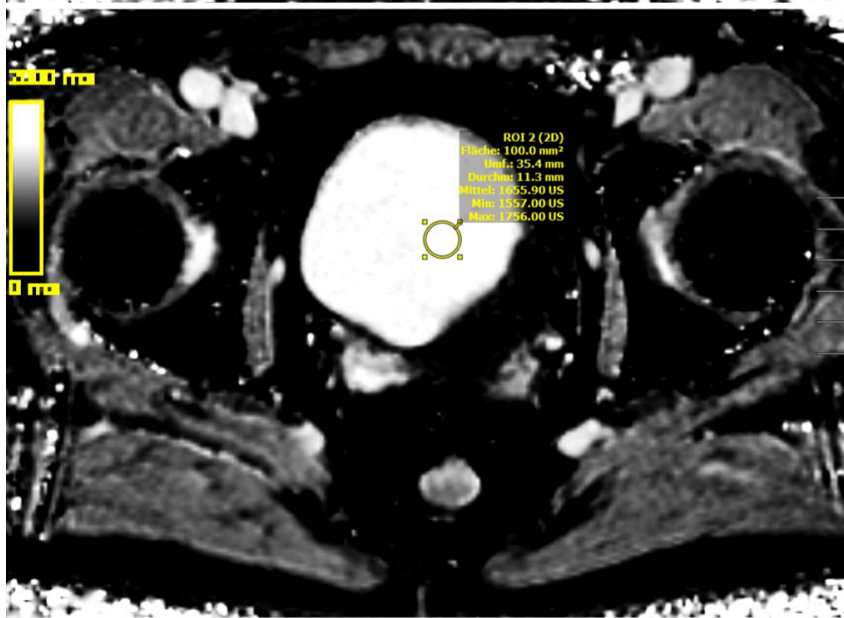


Abbildung 7b (mittig):
Beispiel für eine T1-Zeit
**Messung in der gefüllten
Blase** in schwarz-weiß
kodierter T1-Karte

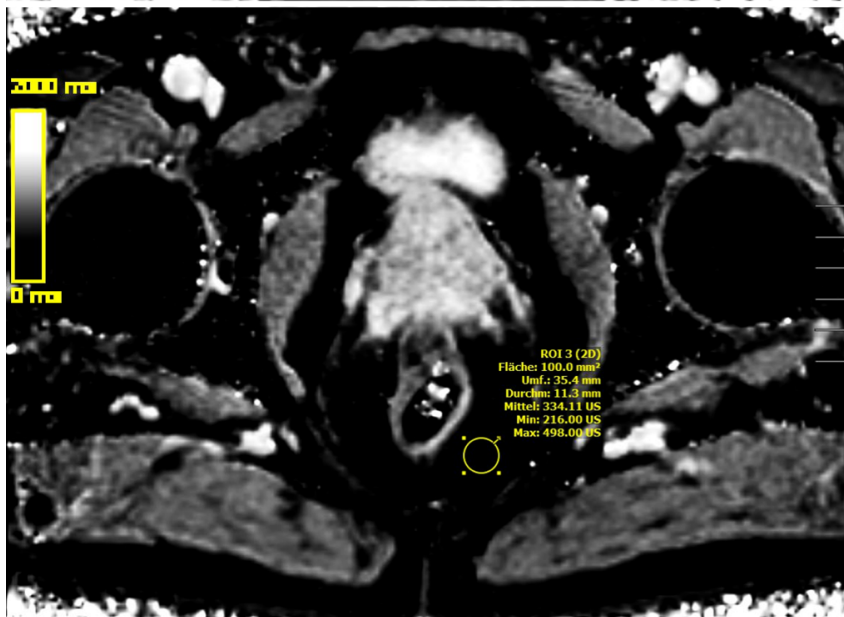


Abbildung 7c (unten):
Beispiel für eine T1-Zeit
**Messung im perirektalen
Fettgewebe** in schwarz-
weiß kodierter T1-Karte.

2.2.5 Statistische Auswertung

Zunächst wurden die Variablen deskriptiv analysiert. Auch wurde zur Beurteilung der allgemeinen Vergleichbarkeit der T1-Zeit zwischen den Untersuchungen bzw. Individuen in unserem Untersuchungssetting die Streuungsmaße der T1-Zeit der Lymphknoten mit denen der T1-Zeit in den Messungen in M. obturatorius internus, der Harnblase und des perirektalen Fettgewebes verglichen.

Die verwendete Software war: SPSS Version 25.0 (IBM, Chicago, IL, USA).

Anschließend wurde der Zusammenhang zwischen der mittleren T1-Zeit bzw. dem Kurzachsendurchmesser und dem metastatischen Befall der Lymphknoten untersucht.

Ausgehend vom Shaipiro-Wilk-Test wurde auch hier ein nicht normalverteilter Datensatz angenommen. Da es sich erneut um eine geclusterte Stichprobe handelt, bei der die Lymphknoten, die jeweils von demselben Patienten stammen, als Cluster zu betrachten sind, wurden die statistischen Tests mithilfe eines für geclusterte Daten modifizierten Mann-Whitney-U-Test nach der Methode von Rosner et. al gerechnet [77]. Die verwendete Software war: R (Version 4.0.0, The R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) mit dem R-Package 'clusRank' [78]. Bei allen statistischen Analysen wurde ein P-Wert $<0,05$ als signifikant eingestuft.

Des Weiteren wurde mittels ROC-Analyse die Eignung der T1-Zeit und des Kurzachsendurchmessers als Prädiktor für den metastatischen Befall der Beckenlymphknoten untersucht. Dazu wurden ROC-Analyse inklusive Berechnung der AUC für 1.) für die T1-Zeit, 2.) für den Kurzachsendurchmesser und 3.) für die Kombination beider Parameter für die Differenzierung zwischen metastatisch befallenen und nicht befallenen Lymphknoten durchgeführt. Für die ROC-Analyse basierend auf der Kombination der Parameter T1-Zeit und Kurzachsendurchmesser (3.) wurde die mittels logistischer Regression vorhergesagte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Metastasen verwendet.

Es wurde zusätzlich jeweils die Hypothese getestet, dass es einen Unterschied zwischen den jeweiligen AUCs gibt. Ein P-Wert $\leq 0,05$ wurde jeweils als statistisch signifikant bewertet. Aufgrund der Clusterung der Daten wurde für die Durchführung der ROC-Analyse die Methode nach Obuchowski [79] gewählt und die AUCs mit dem Skript 'funcs_clusteredROC.R' (Lerner Research Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA)

mit der Software R (Version 4.0.0, The R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) berechnet.

Eine Cut-off-Wert-Analyse wurde mit dem Youden-Index durchgeführt [80], die verwendete Software hierfür war SPSS Version 25.0 (IBM, Chicago, IL, USA).

3. ERGEBNISSE

3.1 Teil I: Prostata

3.1.1 Deskriptive Statistik

Von den 90 initial bezüglich ihrer Eignung für eine Studienteilnahme bewerteten Patienten wurden 23 final in die Studie eingeschlossen. Ausschlussgründe bei den übrigen Patienten waren bereits zuvor bioptisch gesicherte Prostatakarzinome sowie im Anschluss an die bpMRT nicht oder auswärtig durchgeführte Biopsien.

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 71 (Bereich: 55–79) Jahren, der mittlere PSA-Wert bei 6,98 (Bereich: 3,54–18,6) ng/ml.

In der bpMRT wurden insgesamt 21 Läsionen mit PI-RADS ≥ 3 bewertet und im Anschluss gezielt biopsiert. Davon waren 15 in der PZ und 6 in der TZ lokalisiert.

Betrachtet man die je Patient in der bpMRT am höchsten bewertete Läsion, war hier der PI-RADS Score bei 8 Patienten PI-RADS 5, bei 9 Patienten PI-RADS 4 und bei einem Patient PI-RADS 3. Drei der untersuchten Patienten hatten eine weitere auffällige Läsion: Bei 2 Patienten wurde eine weitere Läsion mit PI-RADS 5 und einem Patient eine weitere Läsion mit PI-RADS 4 bewertet.

Der zeitliche Abstand zwischen MRT-Untersuchung und Biopsie lag im Mittel bei 43 (Bereich: 2–188) Tagen. Von den 21 in der bpMRT als mindestens verdächtig gewerteten (PI-RADS ≥ 3) Läsionen zeigten 17 in der Biopsie ein Karzinom (gesicherte Läsionen). Darunter waren 3 Karzinome mit ISUP Grade Group 4, 4 mit ISUP Grade Group 2 und 9 mit ISUP Grade Group 1. Vier weitere von den 21 in der bpMRT als uneindeutig oder verdächtig gewerteten (PI-RADS ≥ 3) Läsionen zeigten in der histopathologischen Untersuchung kein Karzinom.

Umgekehrt gab es 5 Patienten, bei denen eine als ISUP Grade Group 1 eingestufte Läsion in der histopathologischen Untersuchung in Regionen gefunden wurde, die in der bpMRT zuvor nicht als auffällig bewertet worden (PI-RADS < 3) war. Diese Bereiche wurden bei fehlendem eindeutigen Korrelat in der Bildgebung nicht im Sinne von gesicherten Prostatakarzinom-Läsionen in die Auswertung eingeschlossen. Auch Referenzmessungen für nicht kanzeröses Gewebe wurden hier nicht erhoben.

Die erhobenen T1-Zeit- bzw. ADC-Werte aller Messungen sind in Tabelle 3 und 4 dargestellt. Abb. 8 und 9 zeigen eine graphische Darstellung der T1-Zeit- bzw. ADC-Werte von Referenzmessungen und gesicherten Läsionen im Vergleich.

Insgesamt konnten 196 Referenzmessungen aus nicht befallenem Prostatagewebe eingeschlossen werden, wobei jeweils 98 Stück in der PZ und TZ lokalisiert waren.

Die im Musculus obturatorius internus erhobenen Messungen lagen in der T1-Zeit bei einem Median von 925 ms (Interquartilbereich: 918–987 ms) sowie in der ADC bei einem Median von 473 mm²/s (Interquartilbereich: 369–615 mm²/s).

Tabelle 3: Deskriptive Statistik: Übersicht den Parameter **T1-Zeit**. Anzahl der Messungen (n), intraprostatiche Lokalisation (Lok.; PZ = Periphere Zone; TZ = Transitionalzone; ges. = beide Zonen zusammengenommen) und Wertung (Läsionen: in der bpMRT mit PI-RADS ≥ 3 bewertet; gesicherte Läsionen: in der bpMRT mit PI-RADS ≥ 3 bewertet und histologisch gesichert; Referenzmessungen: in der bpMRT und histopathologisch unauffälliger Areale). Median der innerhalb einer ROI gemessenen mittleren T1-Zeit, 25. Perzentil (P 25), 75. Perzentil (P 75), Minimum (Min) und Maximum (Max) der T1-Zeit. Alle Angaben in Millisekunden (ms).

T1-Zeit (ms)									
	Läsionen			gesicherte Läsionen			Referenzmessungen		
Lok.	ges.	PZ	TZ	ges.	PZ	TZ	ges.	PZ	TZ
n	21	15	6	17	12	5	196	98	98
Median	1308	1342	1243	1301	1301	1247	1606	1750	1500
P 25	1238	1296	1227	1231	1241	1215	1481	1610	1431
P 75	1373	1402	1304	1343	1388	1316	1759	1950	1596
Min	1037	1037	1192	1037	1037	1192	1037	1083	1037
Max	1532	1532	1341	1532	1532	1341	2412	2412	1799

Tabelle 4: Deskriptive Statistik: Übersicht den Parameter **ADC-Werte**. Anzahl der Messungen (n), intraprostatiche Lokalisation (Lok.; PZ = Periphere Zone; TZ = Transitionalzone; ges. = beide Zonen zusammengenommen) und Wertung (Läsionen: in der bpMRT mit PI-RADS ≥ 3 bewertet; gesicherte Läsionen: in der bpMRT mit PI-RADS ≥ 3 bewertet und histologisch gesichert; Referenzmessungen: in der bpMRT und histopathologisch unauffälliger Areale), Median der innerhalb einer ROI gemessenen mittleren ADC, 25. Perzentil (P 25), 75. Perzentil (P 75), Minimum (Min) und Maximum (Max) der ADC. Alle Angaben in mm^2/s .

ADC (mm^2/s)									
	Läsionen			gesicherte Läsionen			Referenzmessungen		
Lok.	ges.	PZ	TZ	ges.	PZ	TZ	ges.	PZ	TZ
n	21	15	6	17	12	5	196	98	98
Median	796	930	701	789	943	689	1321	1551	1203
P 25	705	716	585	693	715	584	1186	1372	1112
P 75	1006	1034	758	1027	1051	751	1567	1707	1309
Min	580	679	580	580	679	580	851	1076	851
Max	1195	1195	789	1195	1195	789	1979	1979	1811

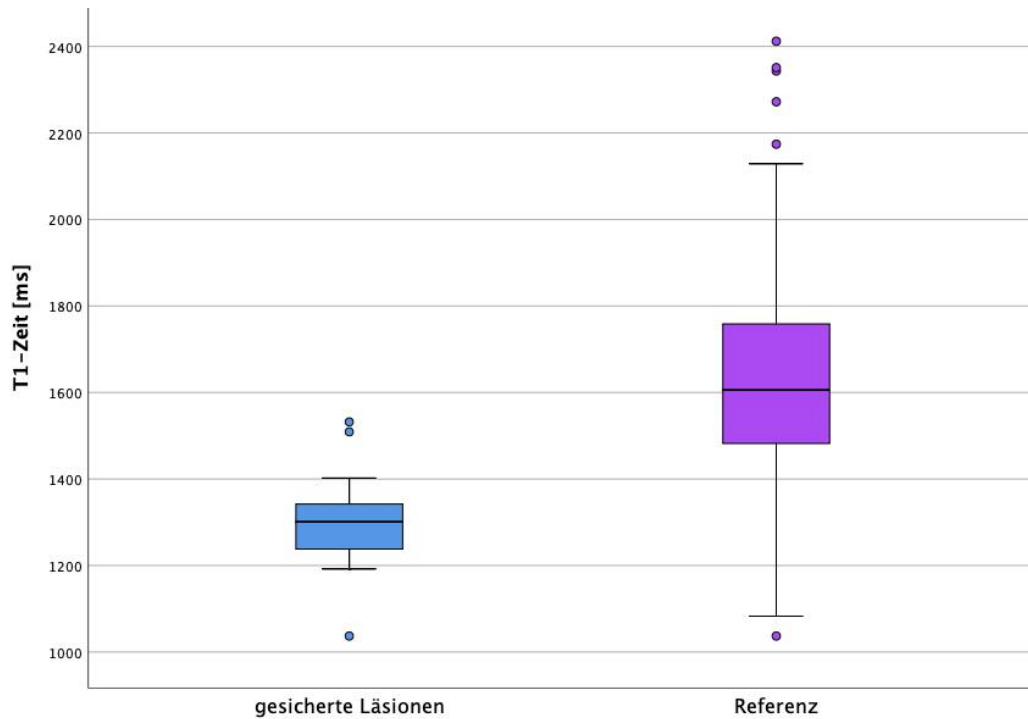


Abbildung 8: Boxplots zur Darstellung der T1-Zeit [ms] von gesicherten Läsionen und Referenzmessungen in der Prostata

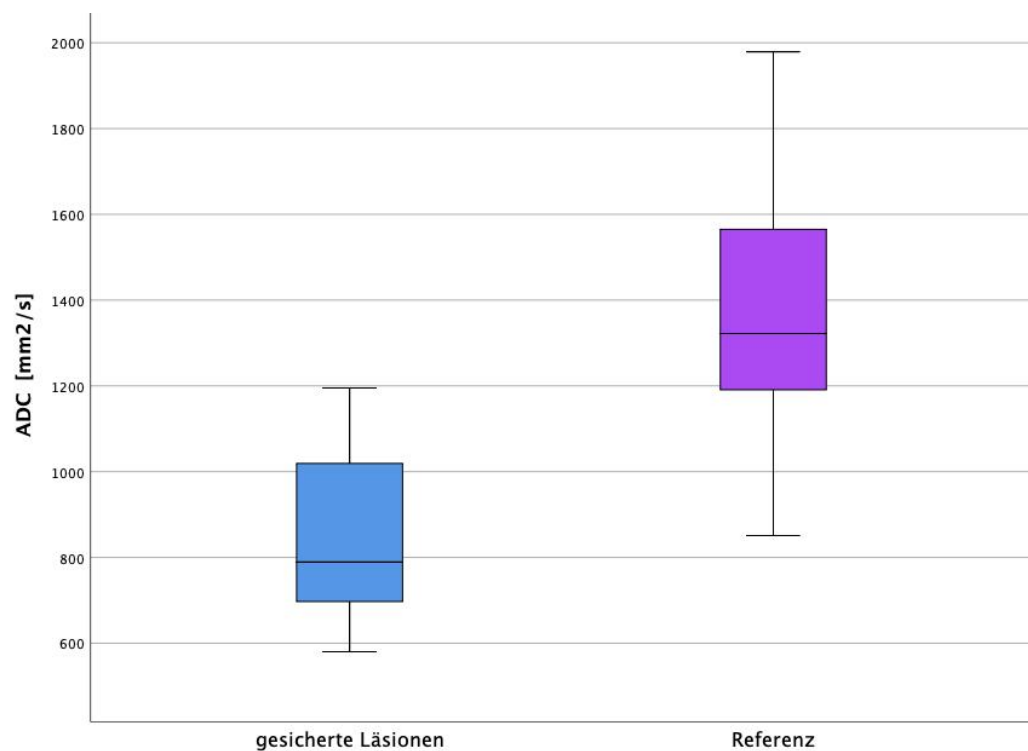


Abbildung 9: Boxplots zur Darstellung der ADC-Werte [mm²/s] von gesicherten Läsionen und Referenzmessungen in der Prostata

Teilt man die gesicherten Läsionen anhand der ISUP Grade Groups nach ihrer klinischen Signifikanz auf, so sind 14 klinisch nicht signifikant (ISUP <3) und 3 klinisch signifikant (ISUP ≥3). Für T1-Zeit und ADC der beiden Gruppen siehe Tabelle 5 und Abb. 10.

Aufgrund der geringen Fallzahl wurde im Folgenden von einer statistischen Testung auf den Unterschied zwischen beiden Gruppen abgesehen.

Tabelle 5: Deskriptive Statistik: **Vergleich von T1-Zeit [ms] und ADC-Wert [mm²/s] nicht signifikanter (ISUP <3) und signifikanter Läsionen (ISUP ≥3).** Fallzahl (n), Median, Interquartilbereich mit 25. Perzentil (P 25) und 75. Perzentil (P 75), Minimum (Min) und Maximum (Max). Aufgrund der niedrigen Fallzahl der signifikanten Läsionen (n=3 bei ISUP ≥3) können hier keine Interquartilbereiche berichtet werden.

	T1-Zeit [ms]		ADC [mm ² /s]	
	ISUP <3	ISUP ≥3	ISUP <3	ISUP ≥3
n	14	3	14	3
Median	1315	1247	756	790
P 25	1228	-	687	-
P 75	1357	-	1023	-
Min	1037	1223	580	715
Max	1532	1344	1195	1056

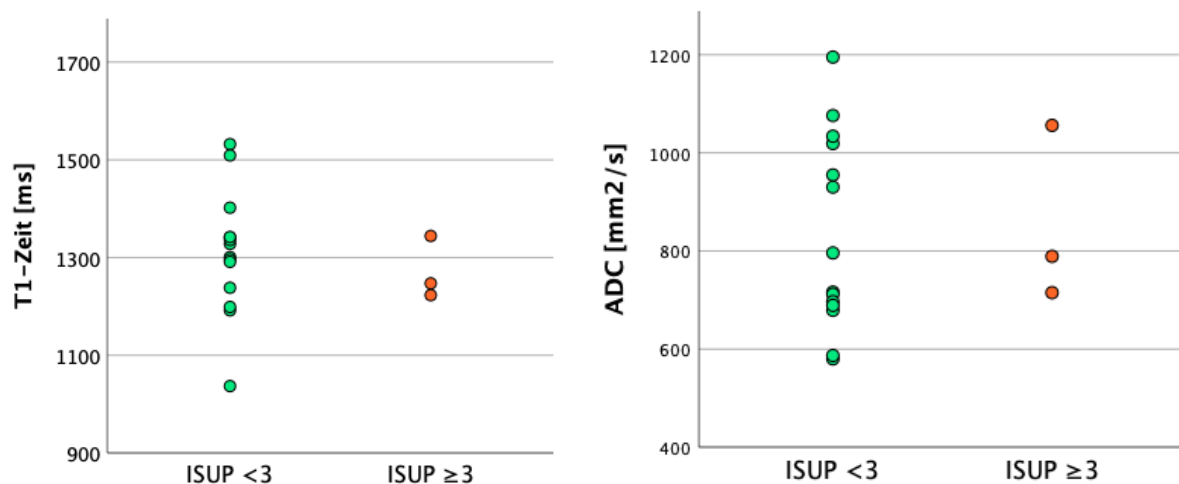


Abbildung 10: Vergleich von T1-Zeit (links) bzw. ADC-Wert (rechts) zwischen niedrig (ISUP <3) und hochmalignen (ISUP ≥3) Prostatakarzinomen.

3.1.2 Teststatistik

Die gesicherten Läsionen hatten eine signifikant niedrigere T1-Zeit und ADC-Werte als die der Referenzmessungen ($p < 0,001$). Auch für die Zonen jeweils getrennt verglichen, waren T1-Zeit und ADC in gesicherten Läsionen innerhalb der PZ bzw. TZ niedriger als die der Referenzmessungen in der jeweils selben Zone ($p < 0,001$).

Die Referenzmessungen zeigten in der TZ signifikant niedrigere T1-Zeit und ADC als in der PZ ($p < 0,001$).

3.1.3 ROC-Analyse

In der ROC-Analyse ergaben sich für die Unterscheidung von gesicherten Läsionen von Referenzregionen hohe AUC-Werte für T1-Zeit (0,925; 95%-Konfidenzintervall 0,861–0,991) und ADC (0,969; 95%-Konfidenzintervall: 0,931–1,000), sowie deren Kombination (0,968; 95%-Konfidenzintervall 0,927–1,000), siehe auch Abb. 11 und Tabelle 6.

Der Unterschied zwischen der AUC von T1-Zeit und der Kombination aus T1-Zeit und ADC war signifikant ($p = 0,042$). Jeweils nicht signifikant waren der Unterschied zwischen den AUCs von T1-Zeit und ADC ($p = 0,059$) sowie zwischen ADC und der Kombination aus T1-Zeit und ADC ($p = 0,912$).

Für mögliche Cut-off-Werte inklusive errechneter Sensitivität und Spezifität siehe Tabellen 7 und 8.

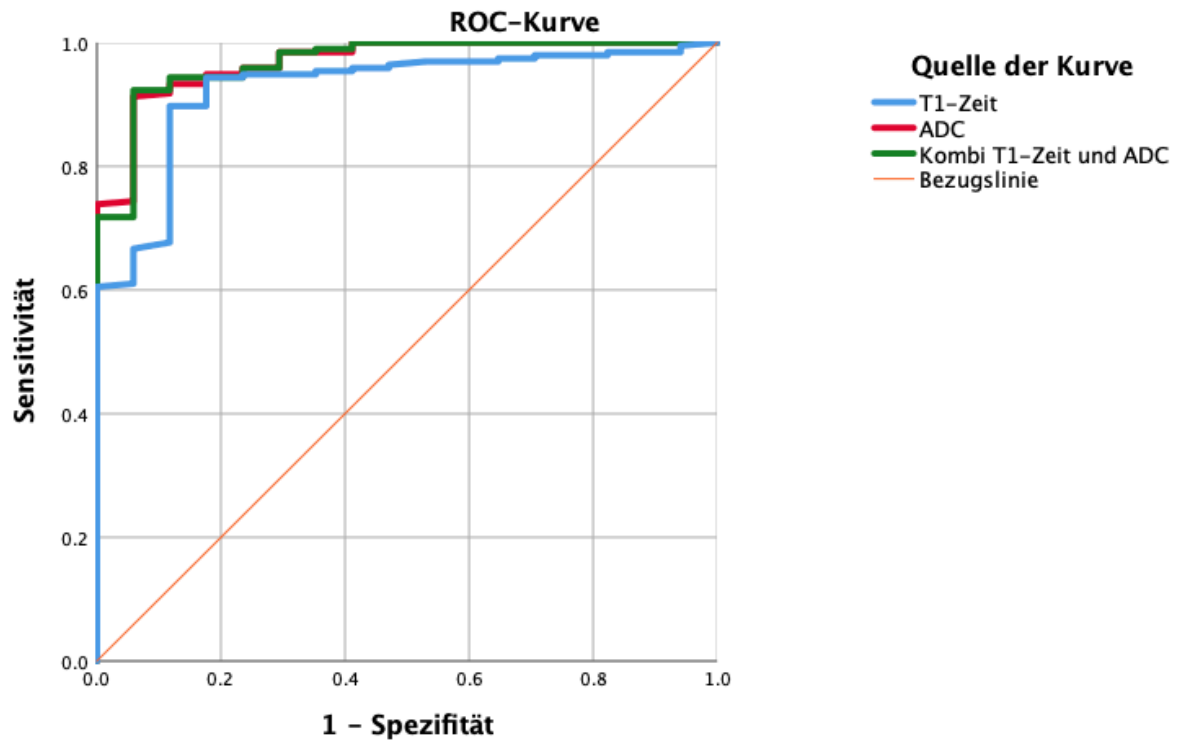


Abbildung 11: ROC-Kurven für T1-Zeit (blau), ADC (rot) und die Kombination aus T1-Zeit und ADC (grün) für die Differenzierung zwischen gesicherten Läsionen und Referenzregionen.

Tabelle 6: Fläche unter der Kurve (area under the curve, AUC), für T1-Zeit, ADC und die Kombination aus T1-Zeit und ADC für die Differenzierung zwischen gesicherten Läsionen und Referenzregionen.

Parameter	AUC	95%-Konfidenzintervall
T1-Zeit	0,925	0,861–0,991
ADC	0,969	0,931–1,000
T1-Zeit und ADC	0,968	0,927–1,000

Tabelle 7: Vorschläge für Cut-off-Werte für die **T1-Zeit** in ms für die Entscheidung für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms. PZ = Periphere Zone, TZ = Transitionalzone.

Bereich	Cut-off	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Alle Zonen (PZ+ TZ):	≤ 1345 (optimal)	92,9	94,7
	≤ 1337 (Sens ≥95%)	95,4	64,3
nur PZ	≤ 1356	95,9	75,0
nur TZ	≤ 1296	96,9	80,0

Tabelle 8: Vorschläge für Cut-off-Werte für **ADC** in mm²/s Entscheidung für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms. PZ = Periphere Zone, TZ = Transitionalzone.

Bereich	Cut-off	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Alle Zonen (PZ+ TZ):	≤ 1077 (optimal)	91,3	94,3
	≤ 1023 (Sens ≥95%)	95,4	76,5
nur PZ	≤ 1080	99,0	91,7
nur TZ	≤ 820	100,0	100,0

3.2 Teil II: Lymphknoten

3.2.1 Deskriptive Statistik

In die Studie eingeschlossen wurden 24 Patienten. Bei 8 Patienten davon wurden Beckenlymphknoten-Metastasen identifiziert. Bei 4 Patienten konnten nur inguinale Lymphknoten identifiziert und eingeschlossen werden.

Die Indikation zur PET/MRT-Untersuchung wurde bei 6 Patienten im Rahmen der Ausbreitungsdiagnostik nach Erstdiagnose eines Prostatakarzinoms gestellt, bei 18 aufgrund eines unklaren PSA-Anstiegs oder auffälliger bzw. unklarer klinischer Befunde nach erfolgter Therapie bei Prostatakarzinom: 13 nach radikaler Prostatektomie und pelviner Lymphadenektomie (hiervon erhielten 6 zusätzlich eine Radiatio) und 4 nach primärer Radiatio.

Das mittlere Alter der Patienten lag bei 72,8 (Bereich: 55–85) Jahre. Der zuletzt bestimmte PSA-Wert war im Mittel 5,6 (Bereich: 0,2–18,0) ng/ml. Die für die PET/MRT-Untersuchung im Mittel applizierte Aktivität lag bei 167 (Bereich: 121–204) MBq, die mittlere Uptakezeit lag bei 95,7 (Bereich: 60–190) min.

Insgesamt wurden 181 Lymphknoten in die finale Auswertung eingeschlossen. Davon wurden 26 in Zusammenschau von PSMA PET und MRT als metastatisch befallen gewertet.

Für eine genauere Aufschlüsselung der Verteilung der Lymphknoten nach Lokalisation siehe Tabelle 9.

Für die T1-Zeit, Kurzachsendurchmesser und Fläche der ROI getrennt für metastatisch befallene und nicht befallene Lymphknoten siehe Tabelle 10; Abb. 12 und 13 bilden T1-Zeit und Kurzachsendurchmesser getrennt für metastatisch befallene und nicht befallene Lymphknoten ab.

Tabelle 9: Verteilung der Lymphknoten nach Region. li. = linke Seite, re. = rechte Seite.

Lokalisation	Häufigkeit	Anteil in %
iliacal commun li.	5	2,8
iliacal commun re.	9	5,0
iliacal extern li.	29	16,0
iliacal extern re.	26	14,2
iliacal intern li.	5	2,8
inguinal li.	45	24,9
inguinal re.	34	18,8
Fossa obtoratoria li.	12	6,6
Fossa obtoratoria re.	12	6,6
präsakral li.	2	1,1
präsakral re.	2	1,1
Total	181	100,0

Tabelle 10: Deskriptive Statistik für die Parameter **T1-Zeit** [ms], **Kurzachsendurchmesser** [mm], sowie **Fläche der ROI** [mm²]: Anzahl (n), Median, 25. Perzentil (P 25), 75. Perzentil (P 75), Minimum (Min) und Maximum (Max). Klassifizierung in metastatisch befallenen (Metastase) und nicht befallenen Lymphknoten (keine Metastase) erfolgte mittels PSMA-PET-Untersuchung.

		n	Median	P 25	P 75	Min	Max
keine Metastase	T1-Zeit [ms]	155	947	714	1152	295	2254
	Kurzachse [mm]	155	6	5	7	3	11
	Fläche ROI [mm ²]	155	26	16	38	5	79
Metastase	T1-Zeit [ms]	26	1249	906	1582	544	2001
	Kurzachse [mm]	26	11	7	12	4	18
	Fläche ROI [mm ²]	26	61	24	120	4	389
gesamt	T1-Zeit [ms]	181	958	725	1177	295	2254
	Kurzachse [mm]	181	6	5	7	3	18
	Fläche ROI [mm ²]	181	28	18	44	4	389

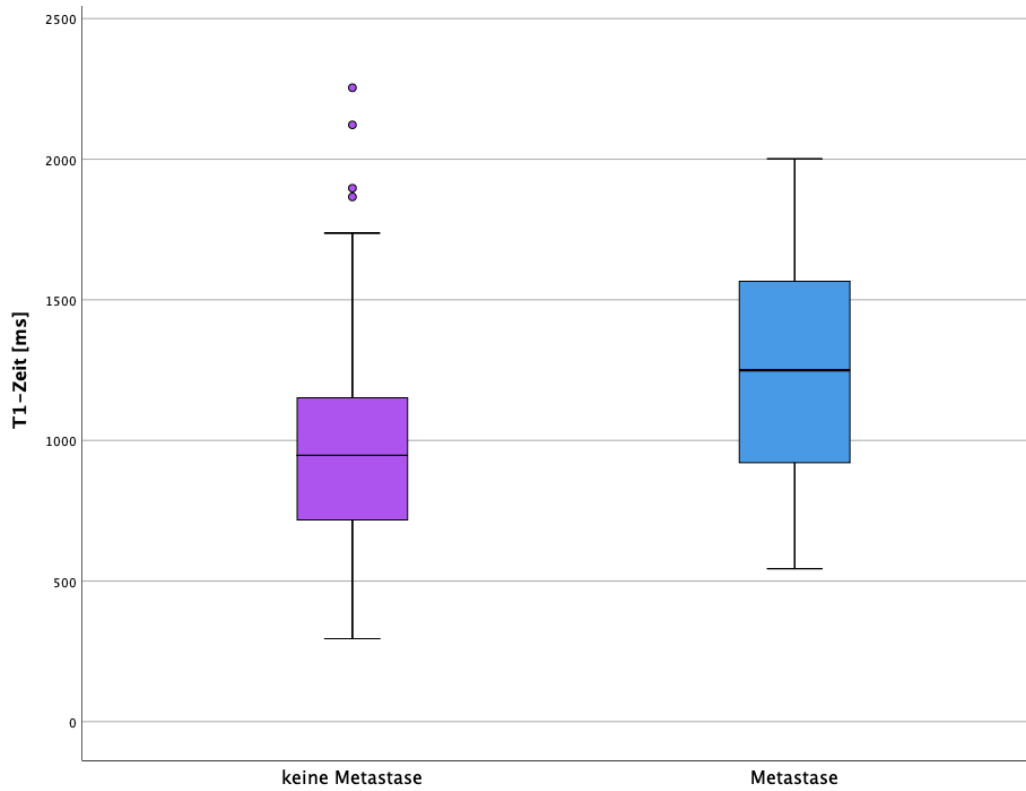


Abbildung 12: Boxplots mit Darstellung der T1-Zeit [ms] der nicht befallenen (lila) und metastatisch befallenen Lymphknoten (blau).

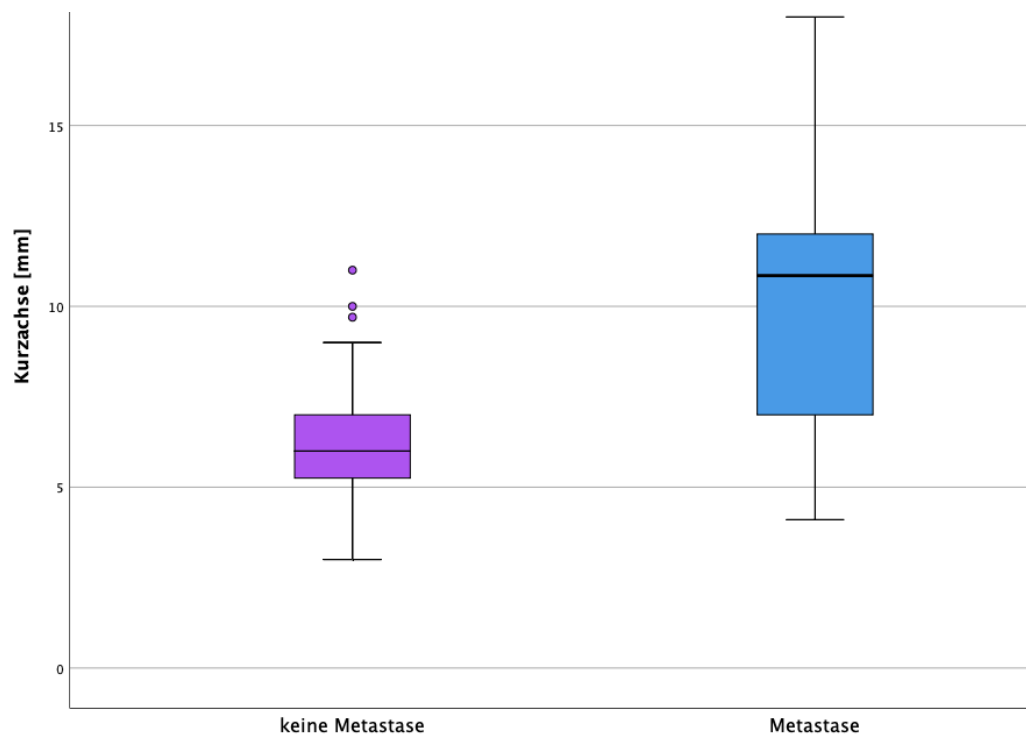


Abbildung 13: Boxplots mit Darstellung des Kurzachsendurchmessers [mm] der nicht befallenen (lila) und metastatisch befallenen Lymphknoten (blau).

Die T1-Zeit der Messungen in extraprostatischem Gewebe lag im Bereich des M. obturatorius internus bei einem Median von 912 ms (Interquartilbereich: 862–973 ms); die Messung im Bereich des gefüllten Blasenlumens bei 1597 ms (Interquartilbereich: 1559–1744 ms), sowie die des perirektalen Fetts bei 326 ms (Interquartilbereich: 297–338 ms). Siehe hierzu auch Abb. 14.

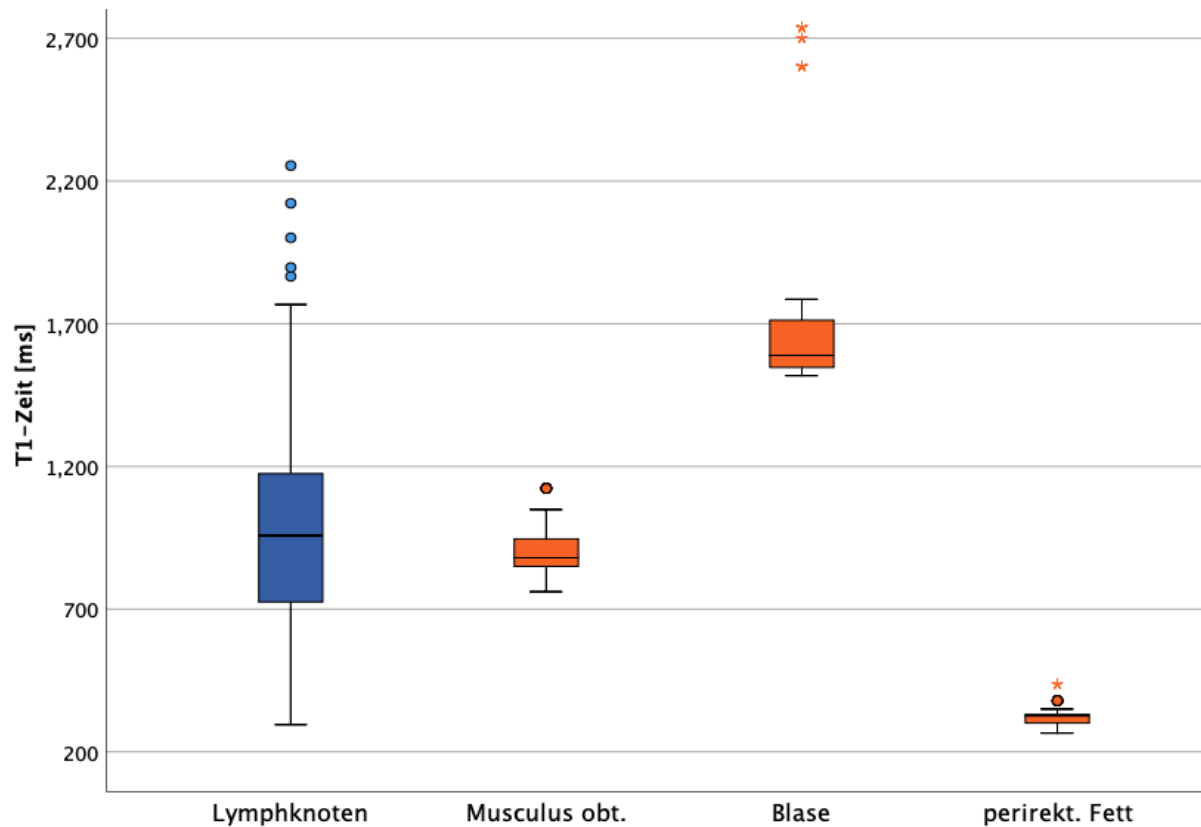


Abbildung 14: Boxplots mit Darstellung der gemessenen T1-Zeit [ms]: alle Lymphknoten (blau), Messungen im Bereich des Musculus obturatorius internus (Musculus obt., orange), des uringefüllten Blasenlumens (Blase, orange) und des perirektalen Fettgewebes (perirekt. Fett, orange).

3.2.2 Teststatistik

Zwischen der T1-Zeit metastatisch befallener und nicht befallener Lymphknoten ließ sich kein signifikanter Unterschied feststellen ($p = 0,162$). Betrachtet man den Kurzachsendurchmesser, ist der Unterschied signifikant ($p < 0,001$).

3.2.3 ROC-Analyse

In der ROC-Analyse ergab eine AUC von 0,702 (95%-Konfidenzintervall: 0,470–0,933) für die T1-Zeit, sowie von 0,821 (95%-Konfidenzintervall: 0,651–0,992) für den Kurzachsendurchmesser, für T1-Zeit und Kurzachsendurchmesser kombiniert 0,814 (95%-Konfidenzintervall: 0,638–0,991).

Es besteht jeweils kein signifikanter Unterschied zwischen den AUCs: weder zwischen den AUCs von T1-Zeit und Kurzachsendurchmesser ($p = 0,123$), noch zwischen der kombinierten AUC (T1-Zeit und Kurzachsendurchmesser kombiniert) verglichen mit den AUCs von alleiniger T1-Zeit bzw. Kurzachsendurchmesser ($p = 0,114$ bzw. $p = 0,501$).

Für die AUCs siehe Tabelle 11, für ROC-Kurven siehe Abb. 15.

Für Vorschläge zu möglichen Cut-off-Werten für die T1-Zeit und Kurzachsendurchmesser anhand der ROC-Analyse sowie die zugehörigen Sensitivitäten und Spezifitäten siehe Tabelle 12.

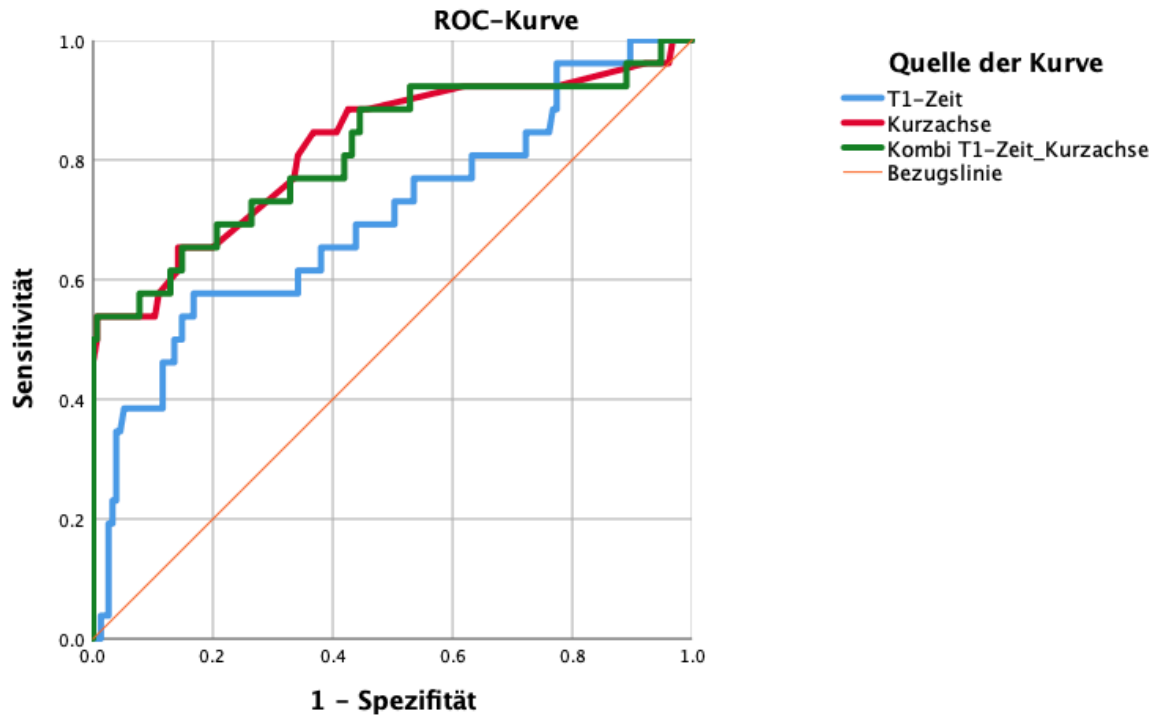


Abbildung 15: ROC-Kurven für die Parameter T1-Zeit (blau) und Kurzachsendurchmesser (rot) sowie deren Kombination (grün) für die Differenzierung zwischen metastatisch befallenen und nicht befallenen Lymphknoten.

Tabelle 11: Fläche unter der Kurve (area under the curve, AUC) für die Parameter T1-Zeit und Kurzachsendurchmesser für die Differenzierung zwischen metastatisch befallenen und nicht befallenen Lymphknoten.

Parameter	AUC	95%-Konfidenzintervall
T1-Zeit	0,702	0,470–0,933
Kurzachsendurchmesser	0,821	0,651–0,992
T1-Zeit und Kurzachsendurchmesser	0,814	0,638–0,991

Tabelle 12: Vorschlag für Cut-off-Werte anhand der ROC-Analyse basierend auf allen Lymphknoten für die T1-Zeit [ms], Kurzachsendurchmesser [mm].

Parameter	Cut-off	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
T1-Zeit	≥ 1212 (optimal)	57,8	83,2
	≥ 684 (Sens. ≥ 95%)	96,2	28,8
Kurzachsen-durchmesser	≥ 7,8 (optimal)	65,4	85,8
	≥ 5,0 (Sens. ≥ 95%)	96,2	07,7

4. DISKUSSION

Die Weiterentwicklung und Verbesserung der diagnostischen Methoden im Prostatakarzinom haben aus mehreren Gründen eine hohe Relevanz. Besonders im Vordergrund stehen die hohe Prävalenz der Erkrankung und eine hohe Anzahl diagnostischer und therapeutischer Interventionen, deren Nutzen nicht immer die Risiken und Nebenwirkungen überwiegt [9]. Eine Kernaufgabe in der Diagnostik ist also eine möglichst akkurate Risikostratifizierung der Patienten. Hierzu kommt teilweise die Risikostratifizierung nach D'Amico et al. zum Einsatz. Anhand dieser können Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom basierend auf laborchemischem PSA-Level, Gleason Score und T-Stadium in ein niedriges, mittleres oder hohes prätherapeutisches Risiko, an der Erkrankung zu versterben, eingeteilt werden [83]. Die zur Erhebung des Gleason Scores benötigte TRUS-gesteuerte Biopsie liefert jedoch nicht immer verlässliche Ergebnisse: Klinisch signifikante Karzinome können einerseits verfehlt werden, wodurch eine notwendige Therapie verzögert oder gar nicht eingeleitet wird. Andererseits kann es zur Übertherapie durch die Diagnose solcher Karzinome kommen, die klinisch nicht signifikant sind, das heißt nicht symptomatisch werden würden – Die Folge wäre dann die Einleitung einer eigentlich nicht notwendigen Therapie, die mit Komplikationen und Nebenwirkungen einher geht [10].

Die MRT könnte zukünftig eine größere Rolle in der Risikostratifizierung spielen. Es wurde bereits gezeigt, dass der Grad des Karzinomverdachtes basierend auf der MRT-Bildgebung mit dem Risiko nach D'Amico et al. korreliert [84].

In der PROMIS- und PRECISION-Studie wurde die mp- bzw. bpMRT mit dem PI-RADS-Befundungssystem im diagnostischen Algorithmus der TRUS-gesteuerten Biopsie vorgeschaltet, um eine Vorab-Risikostratifizierung zu ermöglichen. Es konnte gezeigt werden, dass man auf diese Weise den Patienten, die in der MRT-Untersuchung keine auffälligen Läsionen hatten, eine TRUS-gesteuerte Biopsie (zunächst) ersparen kann. Außerdem konnte bei den Patienten, bei denen Läsionen in der MRT-Untersuchung identifiziert worden waren, die Treffsicherheit der Biopsie verbessert werden [28, 29, 85].

In der aktuellen S3-Leitlinie ist der Einsatz der MRT in der Primärdiagnostik bei biopsienaiven Patienten seit 2018 eine "kann"-Option. Zukünftig könnte der MRT in der Prostatakarzinom-Primärdiagnostik eine immer größere Rolle zukommen. Doch das verwendete Befundungssystem PI-RADS hat auch Nachteile: Die Auswerter* benötigen Training und

Erfahrung, außerdem ist das *Interreader Agreement* unzureichend: Unterschiedliche Auswerter*, die denselben MRT-Bilddatensatz nach PI-RADS auswerten, erheben nicht unbedingt auch denselben Score, worunter die Reproduzier- und Vergleichbarkeit leidet [86]. Ein wichtiger Grund hierfür ist, dass die zu bewertenden Kriterien von semiquantitativem Charakter sind, und daher der subjektiven Einschätzung der Auswerter* unterliegen.

Dieses Problem würde sich bei einem quantitativen Parameter erübrigen. Darüber hinaus würde die Etablierung eines quantitativen Parameters die Beurteilung von longitudinalen Verläufen erleichtern - dies ist insbesondere dann relevant, wenn im Rahmen einer *Active Surveillance*-Strategie keine unmittelbare Intervention, sondern ein Abwarten verbunden mit regelmäßigen Kontrolluntersuchungen anvisiert wird. Hier spielt insbesondere der Vergleich vom aktuellen Befund zum Vorbefund eine entscheidende Rolle.

Zudem entstünde die Möglichkeit, klare quantitative Cut-off-Werte zu definieren, was eine leichtere Befundung und Interpretation ermöglichen und weniger Training voraussetzen würde als ein Befundungssystem wie PI-RADS. Auch für automatisierte Auswertungsprozesse würde so der Weg geebnet werden.

4.1 Ergebnisse dieser Arbeit

Der ADC-Wert entspricht einem solchen quantitativ auswertbaren Parameter in der MRT-Diagnostik, daher wurde in Teil I dieser Arbeit neben der T1-Zeit auch die ADC-Werte des gesunden und bösartig veränderten Prostatagewebe erhoben. Es konnte gezeigt werden, dass sich dieser Biomarker für die Unterscheidung des gesunden und bösartig veränderten Prostatagewebes eignet. Anders als bereits publiziert [34, 35, 87], wurde jedoch kein Unterschied zwischen klinisch signifikanten (ISUP-Gruppe ≥ 3) und nicht signifikanten (ISUP-Gruppe < 3) Prostatakarzinomen gefunden. Dies könnte auf die kleine Fallzahl zurückzuführen sein.

Die Mapping-Technik MOLLI ermöglicht die Charakterisierung von Gewebe anhand eines quantitativen Parameters, der T1-Zeit. Die Robustheit und Präzision der MOLLI ist besonders für die Untersuchung des Herzmuskels in einer Vielzahl von Studien validiert [88-90]. Verglichen mit anderen T1-Mapping Techniken ist die Reproduzierbarkeit sehr gut [70].

Ein weiterer Vorteil der MOLLI ist die Korrektur von Bewegungsartefakten. Diese ist nicht nur für Aufnahmen des Herzens, sondern auch für Aufnahmen im Bereich des Beckens aufgrund der Darmperistaltik relevant [50].

In den beiden vorliegenden Studien haben wir untersucht, ob die T1-Zeit, bestimmt mittels MOLLI in der nicht kontrastmittelverstärkten MRT, dabei hilft, zwischen Prostatakarzinom und gesundem Prostatagewebe, bzw. zwischen metastatisch befallenen und nicht befallenen Lymphknoten zu unterscheiden.

Dass die MOLLI die Charakterisierung und Unterscheidung von Geweben ermöglicht, zeigten in dieser Arbeit zunächst unsere Messungen im Bereich des M. obturatorius internus, der gefüllten Harnblase und des perirektalen Fettgewebes, deren T1-Zeiten nur geringe Schwankungen zwischen den Untersuchungen bzw. Individuen aufwiesen.

Außerdem konnten wir zeigen, dass ein signifikanter Unterschied der T1-Zeit zwischen Tumor und tumorfreiem Gewebe in der Prostata besteht. Histologisch gesicherte Läsionen hatten eine niedrigere T1-Zeit als gesundes Gewebe. Dies gilt für die jeweiligen Zonen der Prostata einzeln sowie gemeinsam betrachtet, wobei in der PZ insgesamt höhere T1-Zeiten gemessen wurden als in der TZ.

Eine ROC-Analyse ergab eine große AUC für die Unterscheidung zwischen metastatisch befallenen und nicht befallenen Arealen in der Prostata, sodass mit hoher Sensitivität und Spezifität eine Unterscheidung anhand eines Cut-off-Wertes möglich war.

Zwischen histopathologisch hoch- bzw. niedriggradigen Tumoren nach ISUP Grade Groups zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied.

Dies ist konsistent mit den Ergebnissen von Yu et al., die die T1-Zeit mittels MR-Fingerprinting bestimmten, jedoch nur die PZ betrachteten [65]. Panda et al. konnten in neueren Arbeiten jedoch sowohl in der PZ als auch in der TZ mittels MR-Fingerprinting signifikante Unterschiede der T1-Zeit zwischen histologisch hoch- und niedriggradigen Tumoren zu zeigen [91, 92].

Unsere Ergebnisse waren vielversprechend, sodass wir die T1-Zeit auch in Beckenlymphknoten und -Metastasen analysierten. Hierfür ist nach deutscher S3-Leitlinie aktuell die Bildgebung mit CT oder MRT vorgesehen [2]. Der Kurzachsendurchmesser dient als Malignitätskriterium [93], die Aussagekraft dieses Parameters ist jedoch unzureichend [38]. Bessere Sensitivitäts- und Spezifitäts-Niveaus zur Identifikation von Lymphknotenmetastasen erreicht man mit PET-Hybridbildgebung [45, 47, 48, 94]. Diese ist jedoch eine teure, aufwendige Untersuchungsmethode mit geringer Verfügbarkeit. Entsprechend wird auch hier deutlich, welchen Vorteil ein im Rahmen einer nativen MRT-Untersuchung bestimmbarer, qualitativer Parameter zur Identifikation von Lymphknotenmetastasen hätte.

Eine in-vivo Charakterisierung der T1-Zeit von Lymphknoten findet sich zum jetzigen Zeitpunkt kaum. Crescenzi et al. bestimmten die T1-Zeit von Lymphknoten bei 3T, sie betrachteten allerdings axillare Lymphknoten gesunder Individuen und verglichen sie mit denen von Frauen mit Krebstherapie-assoziiertem Lymphödem bei Mammakarziom. Die T1-Zeit der Lymphknoten der gesunden Individuen war hier nicht konsistent (deutlich höher) mit unseren Messerwerten [95]. Dies ließe sich durch die andere im Fokus liegende Lymphknotenlokalisation, das andere Kollektiv und andere Akquisitionsprotokolle (es wurde keine MOLLI verwendet) erklären.

In unserer Analyse der T1-Zeit der Beckenlymphknoten fiel rein deskriptiv bereits die breite Streuung (Interquartilbereich: 725–1177 ms) der erhobenen Werte auf.

Die geringe Größe der Lymphknoten in Relation zur Auflösung der MOLLI könnte eine Rolle gespielt haben. Zusätzlich waren, anders als bei den Messungen in der Prostata, die Lymphknoten jeweils von Fettgewebe umgeben, welches eine sehr niedrige T1-Zeit hat (Median: 326 ms). Aufgrund des Partialvolumeneffektes könnten so die in der ROI

gemessenen Werte insbesondere bei sehr kleinen Lymphknoten falsch-niedrig gewesen sein [96].

Auch benigne Veränderungen von Lymphknotengewebe, die unter anderem in Folge entzündlicher Prozesse auftreten und histopathologisch sichtbar sind, könnten Einflüsse auf die T1-Zeit haben [97].

Die inguinalen Lymphknoten wurden in die Auswertung eingeschlossen, da es sinnvoll erschien, alle in der MRT-Untersuchung des Beckens fassbaren Lymphknoten auch auszuwerten. Gegen einen Einschluss spräche jedoch, dass sie nur zur Gruppe der nicht befallenen Lymphknoten beitragen: Lymphknotenmetastasen des Prostatakarzinoms sind hier selten, da sie kein primäres Lymphabstromgebiet der Prostata darstellen [12, 98, 99]. Außerdem können sie von benignen reaktiven Veränderungen betroffen sein [100, 101]. Dies wiederum könnte sich auch in einer veränderten T1-Zeit widerspiegeln.

Der Vergleich der T1-Zeit von metastatisch befallenen und nicht befallenen Beckenlymphknoten zeigte keinen signifikanten Unterschied. Nur rein deskriptiv war die T1-Zeit in metastatisch befallenen Beckenlymphknoten höher als in nicht befallenen (Median 947 ms vs. 1249 ms). Dies ist dadurch zu erklären, dass sich die T1-Zeiten metastatisch befallener und nicht befallener Lymphknoten überlappten. So lassen sich auch die geringen AUCs in den ROC-Analysen erklären, deren Untergrenze des 95%-Konfidenzintervalls sich für die T1-Zeit unter 0,5 bewegt (und damit für eine Vorhersage der Malignität wertlos ist).

Interessant ist, dass, während gesicherte Karzinome in der Prostata selbst eine *niedrigere* T1-Zeit haben als gesundes Gewebe, es sich bei Lymphknotenmetastasen andersherum verhält. Hier hat Tumorgewebe eine *höhere* T1-Zeit als Normalgewebe.

Das kommt daher, dass die T1-Zeit der Lymphknoten im Mittel generell höher ist als die von Prostatagewebe, wobei die mittlere T1-Zeit von gesicherten Karzinomen in der Prostata und die von Prostatakarzinom-Metastasen in Lymphknoten sogar recht ähnlich sind.

Allerdings sind die beiden Untersuchungen mit verschiedenen MRT-Scannern durchgeführt worden, daher sollte man beim direkten Vergleich der Werte zurückhaltend sein.

Was genau eine Veränderung der T1-Zeit auf biochemischer bzw. physikalischer Ebene darstellt, ist, wie zuvor beschrieben, nur im Groben bekannt. Im Falle von T1-Zeit-Erniedrigungen im Nierenzellkarzinom wird dies durch die relative Zunahme von Kollagen im

malignen Gewebe erklärt [55]. Andere Autoren* fanden eine inverse Beziehung zwischen dem Sauerstoffgehalt und der T1-Zeit eines Gewebes [56, 102]. Es ist daher denkbar, dass eine niedrige T1-Zeit ein Indikator für eine hohe Tumervaskularisation ist.

Für den konkreten Fall des Prostatakarzinoms ist dies noch nicht im Detail erforscht worden. Weitere Erkenntnisse in diesem Bereich könnten zu einem besseren Verständnis der Aussagekraft und Limitationen dieses Biomarkers beitragen.

Der Kurzachsendurchmesser war der T1-Zeit als Kriterium zur Beurteilung des metastatischen Befalls der Lymphknoten überlegen ($p < 0,001$ [Kurzachsendurchmesser] vs. $p = 0,162$ [T1-Zeit]). Die basierend auf unserem Studienkollektiv vorgeschlagenen Cut-offs für metastatisch befallene Lymphknoten liegen mit $\geq 7,8$ mm knapp unter den in der Literatur beschriebenen von ≥ 8 mm bzw. ≥ 10 mm [37, 93].

4.2 Limitationen

Aufgrund der geringen Fallzahl in beiden Teilen dieser explorativen Arbeit ist die Aussagekraft in Bezug auf die Gesamtpopulation begrenzt. Es wurde allerdings Wert darauf gelegt, das Patientenkollektiv möglichst homogen und Störfaktoren möglichst gering zu halten.

Als Referenzstandard wurde in Teil I die histologische Beurteilung der TRUS-gesteuerten Biopsie herangezogen. Prostatektomiepräparate wären hier zu bevorzugen gewesen, da die Biopsie Karzinome verfehlen und falsch-negative Ergebnisse liefern kann [16, 17].

Areale, die in der bpMRT auffällig waren, jedoch in der Biopsie kein Karzinom zeigten, wurden nicht in die Evaluation eingeschlossen, um dies zu berücksichtigen. Andererseits entsteht dadurch ein potentieller Selektions-Bias, der zur Überschätzung der Wertigkeit der T1-Zeit von gesicherten Karzinomen geführt haben kann, da nicht karzinombedingte Läsionen mit auffälligem Aspekt in der MRT einschließlich verkürzter T1-Zeit durch dieses Vorgehen systematisch ausgeschlossen worden sind.

Da nach S3-Leitlinie die TRUS-gesteuerte Biopsie den Standard zur Diagnosesicherung in der Primärdiagnostik darstellt, während ein Prostatektomiepräparat nur von Patienten mit Indikation zur Prostatektomie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom verfügbar gewesen wäre, war dieser Aufwand für eine explorative Studie schwer zu rechtfertigen.

Die im zweiten Teil als Referenzstandard verwendete PSMA-PET/MRT-Untersuchung ist lediglich als Surrogat für eine histopathologische Evaluation von Lymphknoten zu betrachten und hat den Nachteil, dass keine fest definierten Kriterien für die Beurteilung von Lymphknoten als metastatisch befallen und nicht befallen vorliegen. Es lag also im Ermessen des Untersuchers*, die Lymphknoten durch die Zusammenschau von PET- und MRT-Bildgebung entsprechend zuzuordnen. Die Methode hat wie zuvor beschrieben eine hohe Spezifität, jedoch keine besonders hohe Sensitivität. Daraus folgt, dass eventuell Lymphknoten fälschlicherweise als nicht befallen eingestuft wurden (falsch-negativ). Trotzdem ist es das in Bezug auf Sensitivität und Spezifität beste bildgebende Verfahren, das aktuell als Referenzstandard und als Surrogat für die histopathologische Aufarbeitung von Lymphadenektomiepräparaten zur Verfügung steht [46, 94, 103-106].

Dazu kommt, dass bei den in die Analyse eingeschlossenen Patienten ein insgesamt geringer Befall mit Lymphknotenmetastasen vorlag. Die Beurteilung von Lymphknotenbefall erfolgt

nach Leitlinie mittels morphologischer CT oder MRT. Patienten mit bereits klinisch hohem Verdacht auf eine sehr ausgedehnte Metastasierung wurden so bereits im Vorfeld identifiziert und haben vermutlich keine Indikationsstellung für eine (zusätzlich zur rein morphologischen Bildgebung stattfindende) PET/MRT-Untersuchung erhalten.

Daher waren bei einem großen Anteil des Kollektivs keine Lymphknotenmetastasen nachweisbar (Lymphknotenmetastasen fanden sich bei $n = 8$ von insgesamt $n = 24$ Patienten). Auch waren viele der metastatisch befallenen Lymphknoten eher klein (nur $n = 14$ von $n = 26$ Lymphknotenmetastasen erfüllten das Malignitätskriterium eines Kurzachsensdurchmessers von ≥ 10 mm).

Auch hier wären selbstverständlich eine Lymphadenektomiepräparate mit histopathologischer Aufarbeitung als Referenzstandard zu bevorzugen gewesen, jedoch muss erneut betont werden, dass dies ein für eine explorative Studie ein schwer zu rechtfertigender Aufwand gewesen wäre.

Eine weitere Limitation ist, dass das Kollektiv der Patienten in Teil II recht heterogen war. Mehr als die Hälfte der Patienten ($n = 13$ von $n = 24$ Patienten) hatten bereits eine radikale Prostatektomie hinter sich, die in der Regel auch eine pelvine Lymphadenektomie beinhaltet hatte. Entsprechend gering war daher die Anzahl an Beckenlymphknoten, die bei diesen Patienten noch vorhanden waren und identifiziert werden konnten. Darüber hinaus ist trotz minimalinvasiver, zum Teil Roboter-gestützter Operationstechniken, mit Vernarbungen und reaktiven Veränderungen im Beckenbereich zu rechnen, die wiederum einen Einfluss auf den hier untersuchten Parameter T1-Zeit haben könnte.

Sowohl in Teil I als auch in Teil II liegt keine balancierte Stichprobe vor: In Teil I wurden $n = 23$ Prostatakarzinom-Läsionen mit $n = 196$ Referenzmessungen in gesundem Prostatagewebe verglichen. In Teil zwei wurden $n = 26$ Lymphknotenmetastasen mit $n = 155$ nicht befallenen Lymphknoten verglichen. Einerseits kann dies aufgrund der unbalancierten Stichprobengrößen zu einer Verzerrung der statistischen Resultate geführt haben. Andererseits spiegelt es grob die Verteilung der Patienten im diagnostischen Alltag wider, da bei der Mehrheit der Patienten, die in unserer Klinik mit dieser Technik untersucht werden, keine Metastasen gefunden werden.

Außerdem wurde in beiden Teilen dieser Arbeit mit manuell platzierten ROIs gearbeitet. Zwar wurden jeweils feste Kriterien für die Positionierung definiert, nichtsdestotrotz führt dies ebenfalls zu einer gewissen Subjektivität.

4.3 Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassend stellt die T1-Zeit einen vielversprechenden quantitativen Biomarker in der radiologischen Diagnostik des Prostatakarzinoms, vor allem für die Detektion intraprostatischer Läsionen, dar.

Attraktiv ist die T1-Zeit durch ihren geringen technischen Aufwand: Sie kann non-invasiv und ohne Kontrastmitteladministration innerhalb weniger Minuten erhoben werden. Außerdem hat sie die bereits diskutierten Vorzüge eines quantitativen Parameters.

Konfirmatorische Studien mit größeren Fallzahlen sind jedoch erforderlich, um dies zu belegen. Mit größeren Fallzahlen ließe sich eventuell auch ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen T1-Zeit und ISUP Grade Group, bzw. der klinischen Signifikanz eines Prostatakarzinoms belegen. Ideal wären Studiendesigns, die auch die Reproduzier- und Vergleichbarkeit an unterschiedlichen Geräten mit mehreren Auswertern* untersuchten. Denkbar wäre auch die Entwicklung von Auswertungsalgorithmen, die die T1-Zeit mit anderen Parametern kombinieren.

Die klinische Relevanz der T1-Zeit für die Diagnostik von Lymphknotenmetastasen ist basierend auf den hier vorliegenden Daten jedoch eher begrenzt, da der beobachtete Unterschied zwischen den Werten beider Gruppen zu klein und die Streuung innerhalb sowie die Überlappung zwischen beiden Gruppen zu groß waren. Sowohl der bereits klinisch etablierte Kurzachsendurchmesser als auch die PSMA-PET-Untersuchungen sind in ihrer diagnostischen Kraft deutlich überlegen.

Fortschritte in der MRT-Technologie und die Entwicklung höher auflösender Geräte könnten besonders für die Untersuchung von Lymphknoten aufgrund ihrer Größe zukünftig neue Möglichkeiten bieten.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Baur, A.D.J., Hansen, C.M., Rogasch, J., Posch, H., Elezkurtaj, S., Maxeiner, A., Erb-Eigner, K., and Makowski, M.R., *Evaluation of T1 relaxation time in prostate cancer and benign prostate tissue using a Modified Look-Locker inversion recovery sequence*. Scientific Reports, 2020. **10**(1): S. 3121.
2. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH). *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms*. 2019 [entnommen am: 12.02.2020 um 11:00]; https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2019-06.pdf
3. Robert-Koch-Institut. *Zentrum für Krebsregisterdaten - Prostatakrebs*. 2020 [entnommen am: 06.06.2020 um 13:00]; https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs_node.html;jsessionid=45BD58EA7CF1ACD4A7AF25FF4389DCAD.2_cid298
4. Bell, K.J., Del Mar, C., Wright, G., Dickinson, J., and Glasziou, P., *Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies*. International Journal of Cancer, 2015. **137**(7): S. 1749-57.
5. Schroder, F.H., Hugosson, J., Roobol, M.J., Tammela, T.L., Ciatto, S., Nelen, V., Kwiatkowski, M., Lujan, M., Lilja, H., Zappa, M., Denis, L.J., Recker, F., Berenguer, A., Maattanen, L., Bangma, C.H., Aus, G., Villers, A., Rebillard, X., van der Kwast, T., Blijenberg, B.G., Moss, S.M., de Koning, H.J., Auvinen, A., and Investigators, E., *Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study*. New England Journal of Medicine, 2009. **360**(13): S. 1320-8.
6. Matoso, A. and Epstein, J.I., *Defining clinically significant prostate cancer on the basis of pathological findings*. Histopathology, 2019. **74**(1): S. 135-145.
7. Begg, C.B., Riedel, E.R., Bach, P.B., Kattan, M.W., Schrag, D., Warren, J.L., and Scardino, P.T., *Variations in morbidity after radical prostatectomy*. New England Journal of Medicine, 2002. **346**(15): S. 1138-44.
8. Hoffman, R.M., Hunt, W.C., Gilliland, F.D., Stephenson, R.A., and Potosky, A.L., *Patient satisfaction with treatment decisions for clinically localized prostate carcinoma. Results from the Prostate Cancer Outcomes Study*. Cancer, 2003. **97**(7): S. 1653-62.
9. Wilt, T.J., Brawer, M.K., Jones, K.M., Barry, M.J., Aronson, W.J., Fox, S., Gingrich, J.R., Wei, J.T., Gilhooly, P., Grob, B.M., Nsouli, I., Iyer, P., Cartagena, R., Snider, G., Roehrborn, C., Sharifi, R., Blank, W., Pandya, P., Andriole, G.L., Culkin, D., Wheeler, T., and Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial Study, G., *Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer*. New England Journal of Medicine, 2012. **367**(3): S. 203-13.
10. Bangma, C.H., Roemeling, S., and Schroder, F.H., *Overdiagnosis and overtreatment of early detected prostate cancer*. World Journal of Urology, 2007. **25**(1): S. 3-9.
11. Bill-Axelson, A., Holmberg, L., Ruutu, M., Garmo, H., Stark, J.R., Busch, C., Nordling, S., Haggman, M., Andersson, S.O., Bratell, S., Spangberg, A., Palmgren, J., Steineck, G., Adami, H.O., Johansson, J.E., and Investigators, S.-. *Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer*. New England Journal of Medicine, 2011. **364**(18): S. 1708-17.

12. Gandaglia, G., Abdollah, F., Schiffmann, J., Trudeau, V., Shariat, S.F., Kim, S.P., Perrotte, P., Montorsi, F., Briganti, A., Trinh, Q.D., Karakiewicz, P.I., and Sun, M., *Distribution of metastatic sites in patients with prostate cancer: A population-based analysis*. *The Prostate*, 2014. **74**(2): S. 210-6.
13. Tabayoyong, W. and Abouassaly, R., *Prostate Cancer Screening and the Associated Controversy*. *Surgical Clinics of North America*, 2015. **95**(5): S. 1023-39.
14. Serefoglu, E.C., Altinova, S., Ugras, N.S., Akincioglu, E., Asil, E., and Balbay, M.D., *How reliable is 12-core prostate biopsy procedure in the detection of prostate cancer?* *Canadian Urological Association Journal*, 2013. **7**(5-6): S. E293-8.
15. Attenberger, U.R., M; Wenz, F, *MR- und PET-Bildgebung der Prostata - Diagnostik und Therapieplanung*. 2017, Heidelberg, Deutschland: Springer Verlag.
16. Fine, S.W. and Epstein, J.I., *A contemporary study correlating prostate needle biopsy and radical prostatectomy Gleason score*. *The Journal of Urology*, 2008. **179**(4): S. 1335-8; discussion 1338-9.
17. Epstein, J.I., Feng, Z., Trock, B.J., and Pierorazio, P.M., *Upgrading and downgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy: incidence and predictive factors using the modified Gleason grading system and factoring in tertiary grades*. *European Urology*, 2012. **61**(5): S. 1019-24.
18. Loeb, S., Vellekoop, A., Ahmed, H.U., Catto, J., Emberton, M., Nam, R., Rosario, D.J., Scattoni, V., and Lotan, Y., *Systematic review of complications of prostate biopsy*. *European Urology*, 2013. **64**(6): S. 876-92.
19. Gershman, B., Zietman, A.L., Feldman, A.S., and McDougal, W.S., *Transperineal template-guided prostate biopsy for patients with persistently elevated PSA and multiple prior negative biopsies*. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 2013. **31**(7): S. 1093-1097.
20. Grummet, J., Pepdjonovic, L., Huang, S., Anderson, E., and Hadaschik, B., *Transperineal vs. transrectal biopsy in MRI targeting*. *Translational Andrology and Urology*, 2017. **6**(3): S. 368-375.
21. Epstein, J.I., Allsbrook, W.C., Jr., Amin, M.B., Egevad, L.L., and Committee, I.G., *The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma*. *Am J Surg Pathol*, 2005. **29**(9): S. 1228-42.
22. Gordetsky, J. and Epstein, J., *Grading of prostatic adenocarcinoma: current state and prognostic implications*. *Diagnostic Pathology* 2016. **11**: S. 25.
23. Epstein, J.I., Egevad, L., Amin, M.B., Delahunt, B., Srigley, J.R., Humphrey, P.A., and Grading, C., *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*. *The American Journal of Surgical Pathology*, 2016. **40**(2): S. 244-52.
24. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health. *Cancer Stat Facts: Prostate Cancer*. [entnommen am: 20.05.2020 um 10:00]; <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>

25. Turkbey, B., Albert, P.S., Kurdziel, K., and Choyke, P.L., *Imaging localized prostate cancer: current approaches and new developments*. American Journal of Roentgenology, 2009. **192**(6): S. 1471-80.
26. Wegelin, O., van Melick, H.H.E., Hooft, L., Bosch, J., Reitsma, H.B., Barentsz, J.O., and Somford, D.M., *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): S. 517-531.
27. Ahmed, H.U., El-Shater Bosaily, A., Brown, L.C., Gabe, R., Kaplan, R., Parmar, M.K., Collaco-Moraes, Y., Ward, K., Hindley, R.G., Freeman, A., Kirkham, A.P., Oldroyd, R., Parker, C., Emberton, M., and group, P.s., *Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study*. The Lancet, 2017. **389**(10071): S. 815-822.
28. Kasivisvanathan, V., Rannikko, A.S., Borghi, M., Panebianco, V., Mynderse, L.A., Vaarala, M.H., Briganti, A., Budaus, L., Hellowell, G., Hindley, R.G., Roobol, M.J., Eggener, S., Ghei, M., Villers, A., Bladou, F., Villeirs, G.M., Viridi, J., Boxler, S., Robert, G., Singh, P.B., Venderink, W., Hadaschik, B.A., Ruffion, A., Hu, J.C., Margolis, D., Crouzet, S., Klotz, L., Taneja, S.S., Pinto, P., Gill, I., Allen, C., Giganti, F., Freeman, A., Morris, S., Punwani, S., Williams, N.R., Brew-Graves, C., Deeks, J., Takwoingi, Y., Emberton, M., Moore, C.M., and Collaborators, P.S.G., *MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis*. New England Journal of Medicine, 2018. **378**(19): S. 1767-1777.
29. Baur, A.D.J., Henkel, T., Johannsen, M., Speck, T., Weissbach, L., Hamm, B., and Konig, F., *A prospective study investigating the impact of multiparametric MRI in biopsy-naive patients with clinically suspected prostate cancer: The PROKOMB study*. Contemporary Clinical Trials, 2017. **56**: S. 46-51.
30. Turkbey, B., Rosenkrantz, A.B., Haider, M.A., Padhani, A.R., Villeirs, G., Macura, K.J., Tempany, C.M., Choyke, P.L., Cornud, F., Margolis, D.J., Thoeny, H.C., Verma, S., Barentsz, J., and Weinreb, J.C., *Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2*. European Radiology, 2019. **76**(3): S. 340-351.
31. American College of Radiology (ACR), European Society of Urogenital Radiology (ESUR). *PI-RADS® Prostate Imaging – Reporting and Data System 2019 Version 2.1*. 2019 [entnommen am: 16.11.2019 um 8:00]; <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/PI-RADS/PI-RADS-V2-1.pdf?la=en>
32. Zhang, L., Tang, M., Chen, S., Lei, X., Zhang, X., and Huan, Y., *A meta-analysis of use of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 (PI-RADS V2) with multiparametric MR imaging for the detection of prostate cancer*. European Radiology, 2017. **27**(12): S. 5204-5214.
33. Barentsz, J.O., Weinreb, J.C., Verma, S., Thoeny, H.C., Tempany, C.M., Shtern, F., Padhani, A.R., Margolis, D., Macura, K.J., Haider, M.A., Cornud, F., and Choyke, P.L., *Synopsis of the PI-RADS v2 Guidelines for Multiparametric Prostate Magnetic Resonance Imaging and Recommendations for Use*. European Urology, 2016. **69**(1): S. 41-9.
34. Itou, Y., Nakanishi, K., Narumi, Y., Nishizawa, Y., and Tsukuma, H., *Clinical utility of apparent diffusion coefficient (ADC) values in patients with prostate cancer: can ADC values contribute to assess the aggressiveness of prostate cancer?* Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2011. **33**(1): S. 167-72.

35. Turkbey, B., Shah, V.P., Pang, Y., Bernardo, M., Xu, S., Kruecker, J., Locklin, J., Baccala, A.A., Jr., Rastinehad, A.R., Merino, M.J., Shih, J.H., Wood, B.J., Pinto, P.A., and Choyke, P.L., *Is apparent diffusion coefficient associated with clinical risk scores for prostate cancers that are visible on 3-T MR images?* Radiology, 2011. **258**(2): S. 488-95.
36. Shaish, H., Kang, S.K., and Rosenkrantz, A.B., *The utility of quantitative ADC values for differentiating high-risk from low-risk prostate cancer: a systematic review and meta-analysis.* Abdominal Radiology (NY), 2017. **42**(1): S. 260-270.
37. Muteganya, R., Goldman, S., Aoun, F., Roumeguere, T., and Albisinni, S., *Current Imaging Techniques for Lymph Node Staging in Prostate Cancer: A Review.* Frontiers in Surgery, 2018. **5**: S. 74.
38. Hovels, A.M., Heesakkers, R.A., Adang, E.M., Jager, G.J., Strum, S., Hoogeveen, Y.L., Severens, J.L., and Barentsz, J.O., *The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis.* Clinical Radiology, 2008. **63**(4): S. 387-95.
39. Birkhauser, F.D., Studer, U.E., Froehlich, J.M., Triantafyllou, M., Bains, L.J., Petralia, G., Vermathen, P., Fleischmann, A., and Thoeny, H.C., *Combined ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide-enhanced and diffusion-weighted magnetic resonance imaging facilitates detection of metastases in normal-sized pelvic lymph nodes of patients with bladder and prostate cancer.* European Urology, 2013. **64**(6): S. 953-60.
40. Harisinghani, M.G., Barentsz, J., Hahn, P., Weissleder, R., *Noninvasive Detection of Clinically Occult Lymph-Node Metastases in Prostate Cancer.* New England Journal of Medicine, 2003(348): S. 2491-2499.
41. Reiser, M., Kuhn, F., Debus, J., *Duale Reihe - Radiologie.* 3 ed. 2011, Stuttgart, Deutschland: Georg Thieme Verlag.
42. Rowe, S.P., Gorin, M.A., Allaf, M.E., Pienta, K.J., Tran, P.T., Pomper, M.G., Ross, A.E., and Cho, S.Y., *PET imaging of prostate-specific membrane antigen in prostate cancer: current state of the art and future challenges.* Prostate Cancer and Prostatic Diseases, 2016. **19**(3): S. 223-30.
43. Kinoshita, Y., Kuratsukuri, K., Landas, S., Imaida, K., Rovito, P.M., Jr., Wang, C.Y., and Haas, G.P., *Expression of prostate-specific membrane antigen in normal and malignant human tissues.* World Journal of Surgery, 2006. **30**(4): S. 628-36.
44. Maurer, T., Gschwend, J.E., Rauscher, I., Souvatzoglou, M., Haller, B., Weirich, G., Wester, H.J., Heck, M., Kubler, H., Beer, A.J., Schwaiger, M., and Eiber, M., *Diagnostic Efficacy of (68)Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer.* The Journal of Urology, 2016. **195**(5): S. 1436-1443.
45. Herlemann, A., Wenter, V., Kretschmer, A., Thierfelder, K.M., Bartenstein, P., Faber, C., Gildehaus, F.J., Stief, C.G., Gratzke, C., and Fendler, W.P., *(68)Ga-PSMA Positron Emission Tomography/Computed Tomography Provides Accurate Staging of Lymph Node Regions Prior to Lymph Node Dissection in Patients with Prostate Cancer.* European Urology, 2016. **70**(4): S. 553-557.
46. Maurer, T., Eiber, M., Schwaiger, M., and Gschwend, J.E., *Current use of PSMA-PET in prostate cancer management.* Nature Reviews Urology, 2016. **13**(4): S. 226-35.

47. Obek, C., Doganca, T., Demirci, E., Ocak, M., Kural, A.R., Yildirim, A., Yucetas, U., Demirdag, C., Erdogan, S.M., Kabasakal, L., and Members of Urooncology Association, T., *The accuracy of (68)Ga-PSMA PET/CT in primary lymph node staging in high-risk prostate cancer*. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2017. **44**(11): S. 1806-1812.
48. van Leeuwen, P.J., Emmett, L., Ho, B., Delprado, W., Ting, F., Nguyen, Q., and Stricker, P.D., *Prospective evaluation of 68Gallium-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer*. BJU International, 2017. **119**(2): S. 209-215.
49. Ridgway, J.P., *Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: part I*. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, 2010. **12**(1): S. 71.
50. Taylor, A.J., Salerno, M., Dharmakumar, R., and Jerosch-Herold, M., *T1 Mapping: Basic Techniques and Clinical Applications*. JACC Cardiovascular Imaging, 2016. **9**(1): S. 67-81.
51. Messroghli, D.R., Habilitationsschrift: *Nicht-invasive Beurteilung des Myokards durch kardiales T1-Mapping*, 2011, Deutschen Herzzentrum Berlin, Charité - Universitätsmedizin Berlin
52. Piechnik, S.K. and Jerosch-Herold, M., *Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: an overview of technical and biological confounders*. The International Journal of Cardiovascular Imaging, 2018. **34**(1): S. 3-14.
53. Messroghli, D.R., Radjenovic, A., Kozerke, S., Higgins, D.M., Sivananthan, M.U., and Ridgway, J.P., *Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart*. Magnetic Resonance in Medicine, 2004. **52**(1): S. 141-6.
54. Burt, J.R., Zimmerman, S.L., Kamel, I.R., Halushka, M., and Bluemke, D.A., *Myocardial T1 mapping: techniques and potential applications*. Radiographics, 2014. **34**(2): S. 377-95.
55. Adams, L.C., Ralla, B., Jurmeister, P., Bressemer, K.K., Fahlenkamp, U.L., Hamm, B., Busch, J., and Makowski, M.R., *Native T1 Mapping as an In Vivo Biomarker for the Identification of Higher-Grade Renal Cell Carcinoma: Correlation With Histopathological Findings*. Investigative Radiology, 2019. **54**(2): S. 118-128.
56. Bluemke, E., Bulte, D., Bertrand, A., George, B., Cooke, R., Chu, K.Y., Durrant, L., Goh, V., Jacobs, C., Ng, S.M., Strauss, V.Y., Hawkins, M.A., and Muirhead, R., *Oxygen-enhanced MRI MOLLI T1 mapping during chemoradiotherapy in anal squamous cell carcinoma*. Clinical and Translational Radiation Oncology, 2020. **22**: S. 44-49.
57. Wang, L., Gaddam, S., Wang, N., Xie, Y., Deng, Z., Zhou, Z., Fan, Z., Jiang, T., Christodoulou, A.G., Han, F., Lo, S.K., Wachsman, A.M., Hendifar, A.E., Pandol, S.J., and Li, D., *Multiparametric Mapping Magnetic Resonance Imaging of Pancreatic Disease*. Frontiers in Physiology, 2020. **11**: S. 8.
58. Liu, J., Liu, M., Chen, Z., Jia, Y., and Wang, G., *Magnetic resonance T1-mapping evaluates the degree of thyroid destruction in patients with autoimmune thyroiditis*. Endocrine Connections, 2018.
59. Gao, Y., Erokwu, B.O., DeSantis, D.A., Croniger, C.M., Schur, R.M., Lu, L., Mariappuram, J., Dell, K.M., and Flask, C.A., *Initial evaluation of hepatic T1 relaxation time as an imaging marker of liver disease associated with autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD)*. NMR in Biomedicine, 2016. **29**(1): S. 84-9.

60. Pan, S., Wang, X.Q., and Guo, Q.Y., *Quantitative assessment of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B and C: T1 mapping on Gd-EOB-DTPA-enhanced liver magnetic resonance imaging*. World Journal of Gastroenterology, 2018. **24**(18): S. 2024-2035.
61. Haimerl, M., Verloh, N., Zeman, F., Fellner, C., Muller-Wille, R., Schreyer, A.G., Stroszczynski, C., and Wiggermann, P., *Assessment of clinical signs of liver cirrhosis using T1 mapping on Gd-EOB-DTPA-enhanced 3T MRI*. PLoS One, 2013. **8**(12): S. e85658.
62. Castets, C.R., Koonjoo, N., Hertanu, A., Voisin, P., Franconi, J.M., Miraux, S., and Ribot, E.J., *In vivo MEMRI characterization of brain metastases using a 3D Look-Locker T1-mapping sequence*. Scientific Reports, 2016. **6**: S. 39449.
63. Badve, C., Yu, A., Dastmalchian, S., Rogers, M., Ma, D., Jiang, Y., Margevicius, S., Pahwa, S., Lu, Z., Schluchter, M., Sunshine, J., Griswold, M., Sloan, A., and Gulani, V., *MR Fingerprinting of Adult Brain Tumors: Initial Experience*. American Journal of Neuroradiology, 2017. **38**(3): S. 492-499.
64. Panda, A., Mehta, B.B., Coppo, S., Jiang, Y., Ma, D., Seiberlich, N., Griswold, M.A., and Gulani, V., *Magnetic Resonance Fingerprinting-An Overview*. Current Opinion in Biomedical Engineering, 2017. **3**: S. 56-66.
65. Yu, A.C., Badve, C., Ponsky, L.E., Pahwa, S., Dastmalchian, S., Rogers, M., Jiang, Y., Margevicius, S., Schluchter, M., Tabayoyong, W., Abouassaly, R., McGivney, D., Griswold, M.A., and Gulani, V., *Development of a Combined MR Fingerprinting and Diffusion Examination for Prostate Cancer*. Radiology, 2017. **283**(3): S. 729-738.
66. Kjaer, L., Thomsen, C., Iversen, P., and Henriksen, O., *In vivo estimation of relaxation processes in benign hyperplasia and carcinoma of the prostate gland by magnetic resonance imaging*. Magnetic Resonance Imaging, 1987. **5**(1): S. 23-30.
67. Foltz, W.D., Haider, M.A., Chung, P., Bayley, A., Catton, C., Ramanan, V., Jaffray, D., Wright, G.A., and Menard, C., *Prostate T(1) quantification using a magnetization-prepared spiral technique*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2011. **33**(2): S. 474-81.
68. Roujol, S., Weingartner, S., Foppa, M., Chow, K., Kawaji, K., Ngo, L.H., Kellman, P., Manning, W.J., Thompson, R.B., and Nezafat, R., *Accuracy, precision, and reproducibility of four T1 mapping sequences: a head-to-head comparison of MOLLI, ShMOLLI, SASHA, and SAPPHERE*. Radiology, 2014. **272**(3): S. 683-9.
69. Bhuva, A.N., Nordin, S., Bulluck, H., Treibel, T.A., Abdel-Gadir, A., Rosmini, S., Moon, J.C., and Manisty, C., *Reproducibility of native T1 mapping using ShMOLLI and MOLLI - implications for sample size calculation*. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, 2016. **18**(Suppl 1): S. P2.
70. Bane, O., Hectors, S.J., Wagner, M., Arlinghaus, L.L., Aryal, M.P., Cao, Y., Chenevert, T.L., Fennessy, F., Huang, W., Hylton, N.M., Kalpathy-Cramer, J., Keenan, K.E., Malyarenko, D.I., Mulkern, R.V., Newitt, D.C., Russek, S.E., Stupic, K.F., Tudorica, A., Wilmes, L.J., Yankeelov, T.E., Yen, Y.F., Boss, M.A., and Taouli, B., *Accuracy, repeatability, and interplatform reproducibility of T1 quantification methods used for DCE-MRI: Results from a multicenter phantom study*. Magnetic Resonance in Medicine, 2018. **79**(5): S. 2564-2575.
71. Dekkers, I.A., Paiman, E.H.M., de Vries, A.P.J., and Lamb, H.J., *Reproducibility of native T1 mapping for renal tissue characterization at 3T*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2019. **49**(2): S. 588-596.

72. Weinreb, J.C., Barentsz, J.O., Choyke, P.L., Cornud, F., Haider, M.A., Macura, K.J., Margolis, D., Schnall, M.D., Shtern, F., Tempany, C.M., Thoeny, H.C., and Verma, S., *PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2*. *European Urology*, 2016. **69**(1): S. 16-40.
73. Woo, S., Suh, C.H., Kim, S.Y., Cho, J.Y., Kim, S.H., and Moon, M.H., *Head-to-Head Comparison Between Biparametric and Multiparametric MRI for the Diagnosis of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *American Journal of Roentgenology*, 2018. **211**(5): S. W226-w241.
74. Marks, L., Young, S., and Natarajan, S., *MRI-ultrasound fusion for guidance of targeted prostate biopsy*. *Current Opinion in Urology*, 2013. **23**(1): S. 43-50.
75. Kuru, T.H., Herden, J., Zugor, V., Akbarov, I., Pfister, D., Porres, D., and Heidenreich, A., *How to Perform Image-guided Prostate Biopsy: In-bore and Fusion Approaches*. *European Urology Focus*, 2016. **2**(2): S. 151-153.
76. Nachar, N., *The Mann-Whitney U: A Test for Assessing Whether Two Independent Samples Come from the Same Distribution*. *Tutorials in Quantitative Methods for Psychology*, 2008(4).
77. Rosner, B., Glynn, R.J., and Lee, M.-L.T., *Extension of the Rank Sum Test for Clustered Data: Two-Group Comparisons with Group Membership Defined at the Subunit Level*. *Biometrics*, 2006. **62**(4): S. 1251-1259.
78. Jiang, Y., Lee, M. L. T., Yan, J. *clusRank package for R*. [entnommen am: 02.05.2020 um 10:00]; <https://cran.r-project.org/web/packages/clusrank/index.html>
79. Obuchowski, N.A., *Nonparametric analysis of clustered ROC curve data*. *Biometrics*, 1997. **53**(2): S. 567-78.
80. Youden, W.J., *Index for rating diagnostic tests*. *Cancer*, 1950. **3**(1): S. 32-5.
81. Jezzard, P. and Clare, S., *Sources of distortion in functional MRI data*. *Human Brain Mapping*, 1999. **8**(2-3): S. 80-5.
82. Heiland, S., *MR-Artefakte erkennen und vermeiden*. *Lege artis*, 2011. **1**(02): S. 303-318.
83. D'Amico, A.V., Hui-Chen, M., Renshaw, A.A., Sussman, B., Roehl, K.A., and Catalona, W.J., *Identifying men diagnosed with clinically localized prostate cancer who are at high risk for death from prostate cancer*. *The Journal of Urology*, 2006. **176**(6 Pt 2): S. S11-5.
84. Rastinehad, A.R., Baccala, A.A., Jr., Chung, P.H., Proano, J.M., Kruecker, J., Xu, S., Locklin, J.K., Turkbey, B., Shih, J., Bratslavsky, G., Linehan, W.M., Glossop, N.D., Yan, P., Kadoury, S., Choyke, P.L., Wood, B.J., and Pinto, P.A., *D'Amico risk stratification correlates with degree of suspicion of prostate cancer on multiparametric magnetic resonance imaging*. *The Journal of Urology*, 2011. **185**(3): S. 815-20.
85. Ahmed, H.B., AE; Brown, LC; Kaplan, RS; Colaco-Moraes, Y; Ward, K; Hindley, RG; Freeman, Alex; Kirkham, AK; Oldroyd, R; Gabe, R; Parker, CC; Emberton, M; PROMIS Study Group, *The PROMIS study: A paired-cohort, blinded confirmatory study evaluating the accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in men with an elevated PSA*. *Journal of Clinical Oncology*, 2016. **34**(Suppl).
86. Girometti, R., Giannarini, G., Greco, F., Isola, M., Cereser, L., Como, G., Sioletic, S., Pizzolitto, S., Crestani, A., Ficarra, V., and Zuiani, C., *Interreader agreement of PI-RADS v. 2*

- in assessing prostate cancer with multiparametric MRI: A study using whole-mount histology as the standard of reference.* Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2018.
87. Woodfield, C.A., Tung, G.A., Grand, D.J., Pezzullo, J.A., Machan, J.T., and Renzulli, J.F., 2nd, *Diffusion-weighted MRI of peripheral zone prostate cancer: comparison of tumor apparent diffusion coefficient with Gleason score and percentage of tumor on core biopsy.* American Journal of Roentgenology, 2010. **194**(4): S. W316-22.
 88. Kellman, P. and Hansen, M.S., *T1-mapping in the heart: accuracy and precision.* Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, 2014. **16**: S. 2.
 89. Messroghli, D.R., Greiser, A., Frohlich, M., Dietz, R., and Schulz-Menger, J., *Optimization and validation of a fully-integrated pulse sequence for modified look-locker inversion-recovery (MOLLI) T1 mapping of the heart.* Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2007. **26**(4): S. 1081-6.
 90. Kim, P.K., Hong, Y.J., Im, D.J., Suh, Y.J., Park, C.H., Kim, J.Y., Chang, S., Lee, H.J., Hur, J., Kim, Y.J., and Choi, B.W., *Myocardial T1 and T2 Mapping: Techniques and Clinical Applications.* Korean Journal of Radiology, 2017. **18**(1): S. 113-131.
 91. Panda, A., O'Connor, G., Lo, W.C., Jiang, Y., Margevicius, S., Schluchter, M., Ponsky, L.E., and Gulani, V., *Targeted Biopsy Validation of Peripheral Zone Prostate Cancer Characterization With Magnetic Resonance Fingerprinting and Diffusion Mapping.* Investigative Radiology, 2019. **54**(8): S. 485-493.
 92. Panda, A., Obmann, V.C., Lo, W.C., Margevicius, S., Jiang, Y., Schluchter, M., Patel, I.J., Nakamoto, D., Badve, C., Griswold, M.A., Jaeger, I., Ponsky, L.E., and Gulani, V., *MR Fingerprinting and ADC Mapping for Characterization of Lesions in the Transition Zone of the Prostate Gland.* Radiology, 2019. **292**(3): S. 685-694.
 93. Meissner, S., Janssen, J.C., Prasad, V., Diederichs, G., Hamm, B., Brenner, W., and Makowski, M.R., *Accuracy of standard clinical 3T prostate MRI for pelvic lymph node staging: Comparison to (68)Ga-PSMA PET-CT.* Scientific Reports, 2019. **9**(1): S. 10727.
 94. Maurer, T., Gschwend, J.E., Rauscher, I., Souvatzoglou, M., Haller, B., Weirich, G., Wester, H.J., Heck, M., Kubler, H., Beer, A.J., Schwaiger, M., and Eiber, M., *Diagnostic Efficacy of (68)Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer.* The Journal of Urology, 2016. **195**(5): S. 1436-43.
 95. Crescenzi, R., Donahue, P.M., Braxton, V.G., Scott, A.O., Mahany, H.B., Lants, S.K., and Donahue, M.J., *3.0 T relaxation time measurements of human lymph nodes in adults with and without lymphatic insufficiency: Implications for magnetic resonance lymphatic imaging.* NMR in Biomedicine, 2018. **31**(12): S. e4009.
 96. Gonzalez Ballester, M.A., Zisserman, A.P., and Brady, M., *Estimation of the partial volume effect in MRI.* Medical Image Analysis, 2002. **6**(4): S. 389-405.
 97. Weiss, L.M. and O'Malley, D., *Benign lymphadenopathies.* Modern Pathology, 2013. **26 Suppl 1**: S. S88-96.
 98. Pano, B., Sebastia, C., Bunesch, L., Mestres, J., Salvador, R., Macias, N.G., and Nicolau, C., *Pathways of lymphatic spread in male urogenital pelvic malignancies.* Radiographics, 2011. **31**(1): S. 135-60.

99. Joniau, S., Van den Bergh, L., Lerut, E., Deroose, C.M., Haustermans, K., Oyen, R., Budiharto, T., Ameye, F., Bogaerts, K., and Van Poppel, H., *Mapping of pelvic lymph node metastases in prostate cancer*. *European Urology*, 2013. **63**(3): S. 450-8.
100. Mohseni, S., Shojaiefard, A., Khorgami, Z., Alinejad, S., Ghorbani, A., and Ghafouri, A., *Peripheral lymphadenopathy: approach and diagnostic tools*. *Iranian journal of medical sciences*, 2014. **39**(2 Suppl): S. 158-170.
101. Mehralivand, S., van der Poel, H., Winter, A., Choyke, P.L., Pinto, P.A., and Turkbey, B., *Sentinel lymph node imaging in urologic oncology*. *Translational Andrology and Urology*, 2018. **7**(5): S. 887-902.
102. O'Connor, J.P.B., Robinson, S.P., and Waterton, J.C., *Imaging tumour hypoxia with oxygen-enhanced MRI and BOLD MRI*. *The British Journal of Radiology*, 2019. **92**(1095): S. 20180642.
103. Afshar-Oromieh, A., Holland-Letz, T., Giesel, F.L., Kratochwil, C., Mier, W., Haufe, S., Debus, N., Eder, M., Eisenhut, M., Schafer, M., Neels, O., Hohenfellner, M., Kopka, K., Kauczor, H.U., Debus, J., and Haberkorn, U., *Diagnostic performance of (68)Ga-PSMA-11 (HBED-CC) PET/CT in patients with recurrent prostate cancer: evaluation in 1007 patients*. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2017. **44**(8): S. 1258-1268.
104. Afshar-Oromieh, A., Zechmann, C.M., Malcher, A., Eder, M., Eisenhut, M., Linhart, H.G., Holland-Letz, T., Hadaschik, B.A., Giesel, F.L., Debus, J., and Haberkorn, U., *Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer*. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2014. **41**(1): S. 11-20.
105. Eiber, M., Maurer, T., Souvatzoglou, M., Beer, A.J., Ruffani, A., Haller, B., Graner, F.P., Kubler, H., Haberkorn, U., Eisenhut, M., Wester, H.J., Gschwend, J.E., and Schwaiger, M., *Evaluation of Hybrid (6)(8)Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy*. *The Journal of Nuclear Medicine*, 2015. **56**(5): S. 668-74.
106. von Eyben, F.E., Picchio, M., von Eyben, R., Rhee, H., and Bauman, G., *(68)Ga-Labeled Prostate-specific Membrane Antigen Ligand Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis*. *European Urology Focus*, 2016.

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Carla Maria Hansen, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: "Evaluation des diagnostischen Potenzials von MRT-basiertem T1-Mapping bei Patienten mit vermutetem und gesichertem Prostatakarzinom - eine explorative Studie" ("*Evaluation of the Diagnostic Potential of MRI-based T1-Mapping in Patients with Suspected or Diagnosed Prostate Cancer - an Explorative Study*") 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des StGB) sind mir bekannt und bewusst.“

Ort, Datum, Unterschrift der Doktorandin

ANTEILSERKLÄRUNG AN ERFOLGTEN PUBLIKATIONEN

Hansen, Carla Maria hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

1. Alexander D. J. Baur, **Carla M. Hansen**, Julian Rogasch, Helena Posch, Sefer Elezkurtaj, Andreas Maxeiner, Katharina Erb-Eigner & Marcus R. Makowski: *Evaluation of T1 relaxation time in prostate cancer and benign prostate tissue using a Modified Look-Locker inversion recovery sequence*, Scientific reports, 02/2020

Beitrag im Einzelnen:

Carla M. Hansen erarbeitete die Interpretation der Ergebnisse der statistischen Datenanalyse mit Bezug auf die Hypothesen gemeinsam mit Dr. med. Julian Rogasch und PD Dr. med. Alexander D. J. Baur. Sie erstellte Abbildung 1 (*figure 1*). Carla M. Hansen trug massgeblich zur Literaturrecherche bei. Die Erarbeitung des inhaltlichen Leitfadens für die Diskussion (*discussion*) erfolgte durch sie gemeinsam mit PD Dr. med. Alexander D. J. Baur. Das gesamte zur Publikation führende Manuskript wurde durch Carla M. Hansen gemeinsam mit PD Dr. med. Alexander D. J. Baur entworfen. Die Einarbeitung von Gutachterkommentaren im Rahmen des Revisionsprozesses erfolgte durch Carla M. Hansen gemeinsam mit PD Dr. med. Alexander D. J. Baur, PD Dr. med. Andreas Maxeiner und Prof. Dr. med. Marcus Markowski.

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

LEBENS LAUF

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

PUBLIKATIONSLISTE

1. Alexander D. J. Baur, **Carla M. Hansen**, Julian Rogasch, Helena Posch, Sefer Elezkurtaj, Andreas Maxeiner, Katharina Erb-Eigner & Marcus R. Makowski: *Evaluation of T1 relaxation time in prostate cancer and benign prostate tissue using a Modified Look-Locker inversion recovery sequence*, Scientific reports, 02/2020

DANKSAGUNG

Zunächst möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Marcus R. Makowski für Möglichkeit, als Teil seiner Arbeitsgruppe meine Dissertation zu schreiben, sowie für seine kompetente Beratung bedanken.

Ganz besonders hervorheben möchte ich meinen Dank an PD Dr. med. Alexander Baur, der jederzeit für mich ansprechbar war, mich in die Thematik sowie die Befundung der Bilddaten einarbeitete, mich stets motivierte, und von dem ich auch darüber hinaus viel Wertvolles für das wissenschaftliche Arbeiten lernen durfte. Vielen Dank für den wertvollen Input und die engagierte Betreuung, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ich möchte außerdem Dr. med. Julian Rogasch für seine Unterstützung in statistischen Themen sowie seiner großen Hilfsbereitschaft bei Rückfragen danken.

Ebenfalls unterstützten mich Theresa Keller und Ralf Schilling vom Institut für Biometrie, was mir sehr geholfen hat.

Auch gilt mein Dank David Kohnert, der mich von der radiologisch-technischen Seite unterstützte.

Zuletzt möchte ich Anja Reichow-Hansen und Gerjet Efken für die emotionale Unterstützung während der Entstehung dieser Arbeit danken.