

Aus dem
CharitéCentrum 6 für diagnostische und interventionelle Radiologie
und Nuklearmedizin

Klinik für Radiologie (mit dem Bereich Kinderradiologie)

Direktor: Prof. Dr. med. Bernd Hamm

Habilitationsschrift

Weiterentwicklungen der Magnetresonanztomographie zur Erkennung und Charakterisierung des Prostatakarzinoms

MRT-basierte Verfahren zur qualitativen und quantitativen Analyse der Prostata

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach

Radiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Matthias Haas

Eingereicht: April 2021

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter: Prof. Dr. Michael Uder, Erlangen

2. Gutachter: Prof. Dr. Heinz-Peter Schlemmer, Heidelberg

Weiterentwicklungen der Magnetresonanztomographie zur Erkennung und Charakterisierung des Prostatakarzinoms

MRT-basierte Verfahren zur qualitativen und quantitativen Analyse der Prostata

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Einleitung und Fragestellungen	5
1.1 Einteilung des Prostatakarzinoms in Risikogruppen	5
1.2 Detektion des Prostatakarzinoms	5
1.3 Multiparametrische MRT der Prostata	6
1.4 Das PI-RADS System zur Prostata-MRT Befundung	7
1.5 Biopsie der Prostata: randomisiert und MRT-basiert	8
1.6 Zielsetzung und Fragestellungen	10
2 Eigene Arbeiten	11
2.1 Quantitative MRT-basierte Verfahren	11
2.1.1 Wertigkeit von T2 Mapping Sequenzen bei der Detektion des Prostatakarzinoms (Originalarbeit 1)	11
2.1.2 Technische Implementierung der Magnetresonanz- Elastographie der Prostata (Originalarbeit 2)	26
2.1.3 Quantitative mechanische Charakterisierung des Prostata- karzinoms und der benignen Prostatahyperplasie mittels Magnetresonanz-Elastographie (Originalarbeit 3)	37
2.2 Qualitative MRT-basierte Verfahren	46
2.2.1 Wertigkeit der MRT-basierten Prostatavolumetrie zur Prostatakarzinomerkenkung (Originalarbeit 4)	46
2.2.2 Bedeutung der MRT-Läsionsgröße bei der Prostatakarzinom- erkenkung (Originalarbeit 5)	54
2.2.3 Bedeutung der MRT-Läsionsklassifikation bei der Prostata- karzinomerkenkung (Originalarbeit 6)	64
3 Diskussion	71
3.1 Anwendungen quantitativer MRT-basierter Verfahren	71
3.2 Befundinterpretation der MRT: Größenmessungen der Prostata und suspekter Läsionen	74

3.3 Befundinterpretation der MRT: Läsionsklassifikation mittels PI-RADS	76
3.4 Limitationen dieser Arbeit	77
4 Zusammenfassung	80
5 Originalarbeiten, die Bestandteil dieser Schrift sind	84
6 Literaturverzeichnis	85
Danksagung	91
Erklärung	93

Abkürzungsverzeichnis

ADC	apparent diffusion coefficient
AUC	area under the curve
BPH	benigne Prostatahyperplasie
DCE	dynamic contrast enhanced
DWI	diffusion weighted imaging
Hz	Hertz
IQR	Interquartilsabstand
ISUP	International Society of Urological Pathology
MRT	Magnetresonanztomographie
mpMRT	multiparametrische Magnetresonanztomographie
nADC	normalisierter apparent diffusion coefficient
PI-RADS	Prostate Imaging Reporting and Data System
PSA	prostataspezifisches Antigen
ROC	receiver operating characteristic
ROI	region of interest
T1w	T1 Wichtung
T2w	T2 Wichtung
TRUS	transrektaler Ultraschall
WHO	World Health Organization

1 Einleitung und Fragestellungen

Das Prostatakarzinom stellt mit 22,7% aller diagnostizierten Krebserkrankungen den häufigsten Tumor des Mannes in Deutschland dar [1, 2]. Hinsichtlich der tödlich verlaufenden Krebserkrankungen steht es mit 11,6% an zweiter Stelle [1, 2]. Die Inzidenz des Prostatakarzinoms ist stark altersabhängig, mit einem mittleren Erkrankungsalter von 69 Jahren [1, 2]. Durch den demographischen Wandel und der zunehmenden Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) als Tumormarker zeigt sich nicht nur eine Zunahme der Inzidenz und Prävalenz des Prostatakarzinoms, sondern auch ein steigender Anteil der frühen Stadien.

1.1 Einteilung des Prostatakarzinoms in Risikogruppen

Die überwiegende Mehrzahl der Prostatakarzinome sind Adenokarzinome aus mikroglandulärem Drüsenepithel. Diese können mikroskopisch nach Drüsenarchitektur und Erscheinungsbild der Zellen gemäß des Gleason Grades kategorisiert werden [3, 4]. Dabei zeigen diese histologischen Kriterien als Ausdruck der Tumoraggressivität eine Korrelation zur Prognose und werden dahingehend kontinuierlich aktualisiert [5-7]: aktuell wird hier der Gleason Score nach ISUP (International Society of Urological Pathology) von 2014 und der WHO (World Health Organization) von 2016 verwendet [8, 9]. Bei der Diagnose des Prostatakarzinoms ist somit nicht nur eine Differenzierung gegenüber benignen Befunden von Interesse, sondern auch eine Kategorisierung der Tumoren nach Tumoraggressivität in low-grade und high-grade Karzinome bzw. klinisch signifikante Prostatakarzinome und klinisch nicht signifikante Karzinome. Unter Berücksichtigung des Gleasongrades haben sich hier Kriterien etabliert wie die Epstein-Kriterien für die TRUS-Biopsie [10], wobei teils zusätzlich die Tumurlänge in den Stanzzyllindern der Biopsie eingeht [11]. Ziel dabei ist es, der Diskrepanz zwischen Inzidenz des Prostatakarzinoms und der assoziierten Mortalität gerecht zu werden [12]: es soll sowohl eine Überbehandlung von Patienten mit low-grade Prostatakarzinom, als auch eine Unterbehandlung von Patienten mit high-grade Prostatakarzinom verhindert werden [13].

1.2 Detektion des Prostatakarzinoms

Die drei Pfeiler bei der Erkennung des Prostatakarzinoms sind die klinische Untersuchung, die labormedizinische Testung und bildgebende Techniken. Die

klinische Untersuchung in Form der digital rektalen Untersuchung steht klassischerweise am Beginn der Abklärung hinsichtlich eines Prostatakarzinoms [14, 15]. Sie beruht auf den palpatorischen Unterschieden zwischen benignen und malignen Geweben der Prostata, mit dem derb-knotigem Tastbefund eines Prostatakarzinoms im Gegensatz zur elastischen Konsistenz des normalen Prostatagewebes. Neben der Untersucherabhängigkeit dieses Verfahrens können anatomisch bedingt nur die rektumnahen Anteile der Prostata beurteilt werden. Die labormedizinische Untersuchung hinsichtlich Prostatakarzinom beruht auf der Bestimmung des PSA-Wertes im Blutserum [16]. Als organspezifischer Marker wird der PSA-Wert nicht nur durch ein Prostatakarzinom, sondern auch durch benigne Veränderungen wie benigne Prostatahyperplasie (BPH), Entzündungen der Prostata oder mechanische Manipulationen beeinflusst. Trotz dieser Limitationen stellt er neben der digital rektalen Untersuchung das wichtigste Mittel der Basisdiagnostik dar [2, 15, 17]. Zusätzlich wird er als Verlaufsparemeter bei gesichertem Prostatakarzinom verwendet. Bei den bildgebenden Techniken sind der transrektale Ultraschall (TRUS) und die Magnetresonanztomographie (MRT) der Prostata maßgebend. Der TRUS kann in der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms als ergänzende bildgebende Untersuchung eingesetzt werden [2, 18]. Im TRUS kann die Ultraschall- und Dopplertechnik genutzt werden, um die unterschiedliche Echogenität und verstärkte Vaskularisation eines Malignoms sowie eine mögliche organüberschreitende Ausdehnung darzustellen [19, 20]. Als untersucherunabhängigere Technik der Bildgebung ist die MRT zunehmend in den Fokus gerückt. Sie hat sich dabei von einer Methode zum lokalen Staging hin zu einem wichtigen Mittel der nicht-invasiven Karzinomdetektion entwickelt.

1.3 Multiparametrische MRT der Prostata

Bei der MRT-Bildgebung ist die multiparametrische MRT (mpMRT), bei der mehrere Sequenzen zur Beurteilung der Prostata herangezogen werden, der derzeitige geltende Standard [2, 21, 22]. Als etablierte Sequenzen werden dabei die T2 Wichtung (T2w), die T1 Wichtung (T1w), die Diffusionswichtung (DWI) mit den daraus berechneten apparent diffusion coefficient (ADC) Karten und die dynamisch kontrastmittelverstärkte (DCE) Bildgebung eingesetzt. Die T2w dient der morphologischen Beurteilung der Prostata (Darstellung der zonalen Anatomie) und ihrer Veränderungen. Die DWI

basiert auf der Darstellung der Diffusionsfähigkeit von Wasser im Gewebe im Kontext der Brown'schen Molekularbewegung. Dabei zeigt sich eine verminderte Wasserbewegung in malignen Geweben bedingt durch die malignomcharakteristische, erhöhte Zellularität mit vermehrter Dichte typischerweise kleinvolumiger Zellen und konsekutiver intrazellulärer Restriktion der Diffusion von Wassermolekülen [23]. Mittels DCE können Informationen zur Kontrastmittelverteilung zwischen dem intravasalen und extravasalen Raum generiert werden. Dies basiert auf dem konzentrationsabhängigen Austausch zwischen den entsprechenden Gewebekompartimenten. Damit kann die DCE genutzt werden, um das Gewebe und die Gewebevaskularisation zu charakterisieren. Es können Zeit-Signalintensitäts-Kurven des gadoliniumhaltigen Kontrastmittels generiert werden. Ausgehend von der Angiogenese maligner Tumore konnte gezeigt werden, dass der zeitliche Verlauf der Signalintensität eine Differenzierung gegenüber benignen Veränderungen ermöglicht [24]. Unter Anwendung pharmakokinetischer Modelle können zudem pharmakokinetische Parameterkarten berechnet werden, beispielweise k_{trans} als Surrogatmarker für die Permeabilität der Kapillaren. Die T1w kann durch ihre Sensitivität für Blutabbauprodukte mögliche postbiopsische Einblutungen darstellen. Die Informationen dieser mpMRT Sequenzen bilden für den Radiologen die Grundlage für die Prostatakarzinomlokalisierung, Tumorcharakterisierung und die Verlaufsbeurteilung etwaiger Befunde.

1.4 Das PI-RADS System zur Prostata-MRT Befundung

Um die Befundung der mpMRT zu standardisieren und konsistente sowie reproduzierbare Befundinterpretationen zu ermöglichen, wurde 2012 das "Prostate Imaging Reporting and Data System" (PI-RADS) eingeführt [25]. Das PI-RADS System basiert auf einer Synthese von Expertenwissen und verfügbaren Forschungsdaten mit dem Ziel, mittels mpMRT klinisch signifikante Prostatakarzinome zu identifizieren.

PI-RADS verwendet T2w-, DWI- und DCE-Sequenzen zur Stratifizierung der Prostatakarzinomwahrscheinlichkeit [25]. Es definiert einen fünf Punkte umfassenden Wahrscheinlichkeitsscore, um mpMRT Befunde zu bewerten. Nach seiner Einführung 2012 ist das PI-RADS System bereits zweimal revidiert worden. PI-RADS Version 2 (PI-RADS V2) wurde 2015 veröffentlicht [26] und die aktuellste Version 2.1 (PI-RADS V2.1) folgte 2019 [27]. Die initiale PI-RADS Version verwendete zur Berechnung des

Wahrscheinlichkeitsscores einen Summenscore basierend auf den Läsionscharakteristika der drei MRT-Sequenzen. Dies wurde mit PI-RADS V2 durch ein kategoriales System mit Definition einer dominanten Sequenz entsprechend der Läsionslokalisierung ersetzt. In PI-RADS V2.1 wurde dieses System insbesondere im Hinblick auf die Bewertung der Transitionszone weiter ausgearbeitet.

Zahlreiche Studien haben den diagnostischen Wert des PI-RADS Scores untersucht und gezeigt, dass ein hoher PI-RADS Score mit dem Vorhandensein eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms korreliert [22, 28-35]. Trotzdem erwies sich die Läsionsbeurteilung hinsichtlich Morphologie und MRT-Signalintensität als sehr subjektiv [36, 37], was sich in einem nur moderaten intra- und inter-observer agreement ausdrückt [38]. Somit bleibt die Verbesserung des PI-RADS Systems ein wichtiges Ziel zur Steigerung der Genauigkeit und Robustheit der Methode.

1.5 Biopsie der Prostata: randomisiert und MRT-basiert

Die Diagnose des Prostatakarzinoms erfolgt durch die histologische Sicherung mittels Biopsie. Im klinischen Ablauf bekommt die MRT dabei eine zunehmende Bedeutung hinsichtlich der Entscheidung zur Durchführung der Biopsie: während einem Patienten bei einem unauffälligen MRT-Befund eine Biopsie oft erspart werden kann, begründet ein auffälliger MRT-Befund nicht selten die Entscheidung zur Biopsie und liefert darüber hinaus wichtige Informationen zur exakten Lokalisation der Probenentnahme [39]. Dabei soll die Prostatabiopsie unter transrektal-sonographischer Kontrolle erfolgen (transrektaler Ultraschall/ TRUS) [40, 41]. Etabliert ist dabei jeweils die systematische bzw. randomisierte Biopsie, bei der 10-12 Gewebezyylinder aus verschiedenen anatomischen Arealen der Prostata entnommen werden [42, 43] - mit dem Ziel, die gesamte Prostata repräsentativ histologisch hinsichtlich des Vorhandenseins eines Prostatakarzinoms zu erfassen. Zusätzlich sollen palpatorisch oder bildmorphologisch auffällige Areale gezielt biopsiert werden [2], um die Genauigkeit der Biopsie zu erhöhen [44]. Mit der Berücksichtigung bildgebender Befunde, insbesondere nach Etablierung der mpMRT, hat diese Zielbiopsie der Prostata stark an Stellenwert gewonnen. Technisch kann die Zielbiopsie durch verschiedene Kombinationen aus Bildinformation und Art der Biopsie erreicht werden. Hier ist zunächst die kognitive Fusion zu nennen, bei der verdächtige Läsionen in Kenntnis des mpMRT Befundes durch den biopsierenden Arzt anvisiert werden, ohne dass eine

tatsächliche, technische Fusion von MRT- und TRUS-Bilddatensätzen stattfindet [45]. Bei einer tatsächlichen Fusion der Bilddatensätze kann dies softwarebasiert oder sensorbasiert erfolgen, das heißt entweder wird ein dreidimensionaler Datensatz von TRUS und MRT generiert und fusioniert oder nach Markierung anatomischer Landmarken in Ultraschall und MRT die Bewegung der Ultraschallsonde mit Hilfe eines magnetischen Sensors verfolgt. Die aufwändigste Möglichkeit der Zielbiopsie stellt die MRT in-bore Biopsie dar, bei der im MRT unter direkter Bildkontrolle Proben aus den verdächtigen Läsionen entnommen werden [46]. Insgesamt muss dabei berücksichtigt werden, dass sowohl gezielte als auch systematische Biopsien jeweils Karzinome übersehen [47-50]. Deswegen erreicht eine Kombination aus gezielter und systematischer Biopsie bessere Detektionsraten als eine der Methoden alleine [2].

1.6 Zielsetzung und Fragestellungen

In der vorliegenden Arbeit werden Weiterentwicklungen der Magnetresonanztomographie zur Detektion und Charakterisierung des Prostatakarzinoms untersucht, um die Objektivierbarkeit und damit Robustheit der MRT zu erhöhen. Die behandelten Fragestellungen bewegen sich zwischen MRT-basierten Verfahren zur quantitativen Analyse einerseits und zur standardisierten qualitativen Bewertung andererseits.

Hinsichtlich neuer, quantitativer MRT-Sequenzen werden die folgenden Fragen bearbeitet:

- Welche Wertigkeit besitzt das T2 Mapping als quantitative MRT-Sequenz bei der Detektion des Prostatakarzinoms?
- Kann die quantitative Technik der MRT-Elastographie bei der Prostata angewendet werden und welche mechanischen Charakteristika zeichnen das Prostatakarzinom aus?

Weiterhin werden im Zusammenhang semiquantitativer MRT-Verfahren folgende Fragen untersucht:

- Welche Wertigkeit besitzt die MRT-basierte Volumenbestimmung der Prostata bei der Prostatakarzinomdetektion?
- Welche Bedeutung hat die MRT-Läsionsgröße bei der Prostatakarzinomerkennung?
- Wie wirkt sich die MRT-basierte Läsionsklassifikation auf die Karzinomdetektion aus?

2 Eigene Arbeiten

2.1 Quantitative MRT-basierte Verfahren

Die MRT Bildgebung stellt aufgrund der physikalisch-technischen Rahmenbedingungen primär eine qualitative Technik dar. Bei ihr werden Phasen- und Amplitudensignale gemessen, die nicht normiert werden können. Dies unterscheidet sie beispielsweise von der Computertomographie, bei der durch Normierung der Röntgenstrahlenabschwächung auf Wasser die Eigenschaften eines Gewebes quantitativ durch die Hounsfieldskala erfasst werden. Das MRT-Signal hängt demgegenüber zwar grundlegend vom jeweiligen Wassergehalt sowie der Beweglichkeit der Wassermoleküle im untersuchten Gewebe ab, wird aber durch die zeitliche Abfolge von Anregung und Auslese innerhalb der MRT-Sequenz modifiziert. Darüber hinaus unterliegt das Gewebesignal bei der MRT regionalen Schwankungen. Dies ist zum einen bedingt durch die Architektur der verwendeten Spulen, zum anderen durch biologische Faktoren mit einem Signalverlust durch Bewegungen von Darm, Herz, Zwerchfell oder durch den Blutfluss. Trotz dieser Herausforderungen können unter Berücksichtigung verschiedenster Parameter quantitative Bilddaten mittels MRT akquiriert werden und damit Gewebeeigenschaften objektiv erfasst werden [51].

2.2.1 Wertigkeit von T2 Mapping Sequenzen bei der Detektion des Prostatakarzinoms (Originalarbeit 1)

Lee CH, Taupitz M, Asbach P, Lenk J, Haas M

Clinical utility of combined T2-weighted imaging and T2-mapping
in the detection of prostate cancer: a multi-observer study

Quant Imaging Med Surg. 2020 Sep; 10(9): 1811–1822

<https://doi.org/10.21037/qims-20-222>

Eine vielversprechende quantitative Technik in der Magnetresonanztomographie stellt das T2-Mapping/ die T2-Kartographie dar. Hierbei werden die T2 Relaxationszeiten des untersuchten Gewebes aus einer Serie von T2 gewichteten Spin-Echo Sequenzen oder aus den Echos einer Spin-Echo Multi-Echo Sequenz abgeleitet [52]. Die T2 Relaxationszeiten können dann mit einer Farbkarte visualisiert werden. Das T2-

Mapping wird regelhaft bereits in der Bildgebung von Herzmuskelgewebe oder Knorpel angewendet [53, 54]. Im Falle der Prostata wird durch das T2-Mapping zusätzlich zu den anatomischen Informationen der klassischen T2-gewichteten Sequenz die Größe der Wasserkompartimente gemessen. Diese Größen hängen jeweils von der Zusammensetzung aus epithelialen und stromalen Komponenten ab, welche sich bei benignem und malignem Gewebe unterscheiden [55, 56]. Hier haben mehrere Untersuchungen gezeigt, dass mittels Messung der T2 Relaxationszeiten zwischen benignen und malignen Prostatagewebeveränderungen differenziert werden kann [57-59].

In Originalarbeit 1 wurde der klinische Nutzen eines zusätzlichen Einsatzes des T2-Mappings zur Prostatakarzinomdetektion untersucht. In diese prospektive Studie wurden 40 Patienten mit klinischem Verdacht auf ein Prostatakarzinom eingeschlossen. Die Patienten erhielten zusätzlich zur mpMRT der Prostata eine T2-Mapping Sequenz. Durch drei Radiologen wurden zwei Bilddatensätze befundet: zum einen die Standard T2 Sequenz, zum anderen die Standard T2 Sequenz zusammen mit dem T2-Mapping. Periphere Zone und Transitionszone wurden hinsichtlich des Malignomverdachts auf einer Likertskala bewertet und die inter-observer Variabilität bestimmt. Zudem wurde die diagnostische Genauigkeit jeweils evaluiert, wobei als Referenz der PI-RADS Score oder, falls verfügbar, die Histologie herangezogen wurde.

Es konnte eine deutliche inter-observer Variabilität mit nur geringer Übereinstimmung sowohl bei der Beurteilung der T2 Sequenz alleine als auch bei der Kombination aus T2w und T2-Mapping beobachtet werden (intraklassen Korrelationskoeffizient 0,56 bzw. 0,58). Die Sensitivität der Befunder war beim Hinzuziehen des T2-Mappings signifikant höher als die der T2w alleine (73,0% vs. 49,2%, $P=0,006$), während die Spezifität tendenziell niedriger war (89,3% vs. 94,9%, $P=0,05$). Um zu bewerten, ob das T2-Mapping bei bestimmten Veränderungen besonders hilfreich ist, konnte eine Subgruppenanalyse zeigen, dass ein zusätzliches T2-Mapping bei PI-RADS 3 Läsionen die diagnostische Genauigkeit erhöht (79,7% für Standard T2 und T2 mapping vs. 63,8% für Standard T2 alleine, $P=0,04$).

Somit konnte in Originalarbeit 1 gezeigt werden, dass die quantitative Technik der T2-Kartographie die Sensitivität der T2 Bildgebung zur Detektion eines Prostata-

malignoms potentiell erhöht. Dabei zeigte sich der größte Nutzen des T2-Mappings für in der Standard T2w gemäß PI-RADS unklaren Läsionen.

2.1.2 Technische Implementierung der Magnetresonanz-Elastographie der Prostata (Originalarbeit 2)

*Dittmann F, Reiter R, Guo J, **Haas M**, Asbach P, Fischer T, Braun J, Sack I.*

Tomoelastography of the prostate using multifrequency MR elastography and externally placed pressurized-air drivers.

Magn Reson Med. 2018 Mar;79(3):1325-1333

<https://doi.org/10.1002/mrm.26769>

Eine weitere quantitative Bildgebungstechnik ist die Elastographie. Das Verfahren basiert auf der Einbringung von Scherwellen in den Körper um die Viskoelastizität der untersuchten Gewebe darzustellen und dadurch Aussagen über deren mechanische Eigenschaften zu treffen [60]. Sie stellt damit eine Objektivierung der jahrtausendealten medizinischen Technik der manuellen Palpation dar. Technisch kann die Elastographie im Ultraschall und in der MRT angewendet werden [61, 62]. Zunehmend wird die untersucherunabhängige Technik der MRT-Elastographie erforscht und angewandt [63, 64]. Klinisch etabliert ist dabei beispielsweise bereits die Elastographie der Leber zur Fibrosegraduierung [65-67].

Ziel der Originalarbeit 2 war, die technische Machbarkeit der MRT-Elastographie der Prostata zu zeigen. Die besondere Herausforderung dieser Technik besteht in der vergleichsweise geringen Größe und oberflächenfernen Lokalisation der Prostata im Becken. Zum einen wurde die Reproduzierbarkeit der Technik an zwölf gesunden Probanden untersucht, zum anderen die klinische Anwendbarkeit der Technik an fünf Patienten mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom evaluiert. Die Probanden und Patienten wurden mittels 1,5 Tesla MRT untersucht. Es wurden außen am Becken der Probanden bzw. Patienten angebrachte Aktoren mit anterior und posterior platzierten pneumatisch distendierbaren Membraneinheiten verwendet, um mechanische Scherwellen in das Becken einzubringen. Dazu wurden Luftdruckpulse mit drei verschiedenen Frequenzen verwendet (60, 70 und 80 Hz). Die dadurch generierten 3D Wellenfelder wurden unter Einsatz einer 12-Kanal phased-array Oberflächenspule mittels planarer, 2D, single-shot Spinechosequenzen mit Bewegungskodiergradienten in einer Untersuchungszeit von 8 Minuten 15 Sekunden akquiriert. Die Daten wurden in farbkodierten Wellengeschwindigkeitskarten dargestellt und mit einer anatomischen

T2 gewichteten MRT-Sequenz korreliert. So konnten mittels Markierung einer region of interest (ROI) die mittleren Scherwellengeschwindigkeiten (c in m/s) in umschriebenen anatomischen Arealen der Prostata bestimmt werden. Bei den gesunden Probanden konnte gezeigt werden, dass die gewählte Technik reproduzierbare Ergebnisse für die Prostata liefert (Wiederholbarkeitskoeffizient 0,14 m/s, intraklassen Korrelationskoeffizient 88%), mit ähnlichen Werten für die zentrale Drüse (Transitionszone und zentrale Zone zusammen: $2,22 \pm 0,23$ m/s) und die periphere Zone ($2,27 \pm 0,20$ m/s). Bei den untersuchten Patienten zeigten sich in der mpMRT suspekta Areale mit teils später histologisch gesicherten malignen Läsionen mit deutlich erhöhter Steifigkeit: bei einem Patienten zeigte sich ein biopsiegesichertes Prostatakarzinom (Gleason $3+3=6$) in einem Areal mit Diffusionsrestriktion in der ADC-Karte mit einer Steifigkeit von $3,63$ m/s im Vergleich zu $2,27$ m/s in der übrigen Prostata, bei einem anderen Patienten zeigte sich das Tumorareal eines mittels Prostatektomie gesicherten Prostatakarzinoms (Gleason $3+4=7$) mit einer mittleren Scherwellengeschwindigkeit von $3,23$ m/s, im Vergleich zu $2,12$ m/s im umgebenden Gewebe.

In Originalarbeit 2 konnte gezeigt werden, dass die Technik der MRT-Elastographie der Prostata eine reproduzierbare Darstellung der Gewebesteifigkeit ermöglicht und relativ einfach klinisch angewendet werden kann. Die generierten Gewebesteifigkeitskarten des Beckens ermöglichten quantitative Aussagen zur mechanischen Charakterisierung der Prostata mit einem möglichen Nutzen im Rahmen der Abklärung eines Karzinomverdachts.

2.1.3 Quantitative mechanische Charakterisierung des Prostatakarzinoms und der benignen Prostatahyperplasie mittels Magnetresonanz-Elastographie (Originalarbeit 3)

*Asbach P, Ro S, Aldoj N, Snellings J, Reiter R, Lenk J, Köhlitz T, **Haas M**, Guo J, Hamm B, Braun J, Sack I.*

In Vivo Quantification of Water Diffusion, Stiffness, and Tissue Fluidity in Benign Prostatic Hyperplasia and Prostate Cancer.

Invest Radiol. 2020 Aug;55(8):524-530

<https://doi.org/10.1097/rli.0000000000000685>

Die MRT-Elastographie ermöglicht eine quantitative mechanische Charakterisierung der Prostata. Die Viskoelastizität als eine mechanische Gewebeeigenschaft wird hier durch die physikalischen Größen Gewebesteifigkeit und Viskosität abgebildet [61, 65]. Es konnte gezeigt werden, dass die MRT-Elastographie die mechanische Integrität des zellulären Gewebeaufbaus darstellen kann [68]. Unter der Annahme, dass diese Integrität im Rahmen der Kanzerogenese verletzt wird, lässt sich ein Nutzen zur Erkennung maligner Gewebeveränderungen der Prostata vermuten [69]. Bei Malignomen konnte die MRT-Elastographie bereits mechanische Informationen zur Untersuchung von Tumoren der Leber, der Niere und des Gehirns beitragen [70-72].

Zu den etablierten biophysikalischen Parametern glandulärer Tumoren wie dem Prostatakarzinom zählt die Zelldichte, welche durch die Wasserdiffusion in der diffusionsgewichteten MRT-Sequenz (DWI) und den daraus berechneten ADC-Karten dargestellt werden kann [73]. Damit stellt die DWI einen guten Ausgangspunkt dar, um die biophysikalischen Eigenschaften des Kontinuums benigner und maligner Gewebeveränderungen der Prostata zu erfassen. In Originalarbeit 3 wurde die MRT-Elastographie der Prostata zusammen mit der Diffusionsbildgebung in der MRT untersucht, um die biophysikalischen Parameter bei den beiden wichtigsten benignen bzw. malignen Veränderungen der Prostata, der benignen Prostatahyperplasie (BPH) und dem Prostatakarzinom quantitativ darzustellen. In einer prospektiven Studie wurden Männer mit entweder klinischem Verdacht auf ein Prostatakarzinom oder mit bekanntem Prostatakarzinom unter aktiver Überwachung (active surveillance) untersucht. Die Patienten erhielten im 3 Tesla MRT-Scanner zusätzlich zu der mpMRT

mit Diffusionsbildgebung eine Multifrequenz MRT-Elastographie (60, 70 und 80 Hz) mittels extern am Becken angebrachter pneumatischer Aktoren. Mit dieser Technik konnten hochaufgelöste Karten der Scherwellengeschwindigkeit als Messwert der Gewebesteifigkeit und des Verlustwinkels des Schermoduls (φ) als Messwert der Fluidität, also als Maß des Übergangs von fest zu flüssig, generiert werden. Um die Diffusionsbildgebung vergleichbar zu machen, wurde der normalisierte ADC (nADC) verwendet: hier wurde der ADC-Wert einer Läsion jeweils durch den ADC-Wert des Musculus obturatorius internus des jeweiligen Patienten dividiert. Verglichen wurden Diffusionsbildgebung und MRT-Elastographie zwischen zwei Patientengruppen: Patienten mit BPH zum einen und Patienten mit Prostatakarzinom zum anderen.

In der Studie wurden schließlich 39 Männer weiter untersucht, davon 25 mit BPH und 14 mit bioptisch gesichertem Prostatakarzinom. Die Scherwellengeschwindigkeit im Prostatakarzinom war höher als in der Transitionszone (3,1 +/- 0,6 m/s vs. 2,8 +/- 0,3 m/s, $P=0,004$) und tendenziell höher als in der peripheren Zone (2,8 +/- 0,4 m/s, $P=0,025$). Ähnlich war φ im Prostatakarzinom höher als in der Transitionszone und der peripheren Zone (1,1 +/- 0,1 rad vs. 0,9 +/- 0,2 rad, $P<0,001$ bzw. 0,9 +/- 0,1 rad, $P<0,001$). Der mittlere nADC korrelierte invers mit φ ($R=-0,6$, $P<0,001$), aber nicht mit der Scherwellengeschwindigkeit. Die Transitionszone und die periphere Zone unterscheiden sich im nADC, jedoch nicht in den viskoelastischen Eigenschaften. Die diagnostische Unterscheidung zwischen Prostatakarzinom und normalem Prostatagewebe gelang dabei für nADC und φ , aber nicht für die Scherwellengeschwindigkeit.

Somit konnte gezeigt werden, dass das Prostatakarzinom durch steife Gewebeeigenschaften, gleichzeitig erhöhte Gewebefluidität und erniedrigte Wasserdiffusion charakterisiert ist. Die erhöhte Gewebefluidität/viskosität kann möglicherweise durch eine erhöhte Rigidität von Faserproteinen im Prostatakarzinomgewebe erklärt werden. Insgesamt gelang in Originalarbeit 3 durch die MRT-Elastographie eine Charakterisierung der viskoelastischen Eigenschaften der Prostata, wobei maligne Veränderungen quantifizierbar distinkte Charakteristika aufwiesen.

2.2 Qualitative MRT-basierte Verfahren

Qualitative MRT-Techniken stellen eine Herausforderung hinsichtlich der Reproduzierbarkeit dar. Die subjektive Bewertung eines Bildbefundes durch den radiologischen Diagnostiker findet ihren Ausdruck in der jeweiligen intra- und interobserver Variabilität. MRT-Verfahren werden kontinuierlich dahingehend untersucht und insbesondere in der onkologischen Bildgebung werden MRT-Sequenzen wie etwa die Diffusionsbildgebung etabliert, welche reproduzierbarere und vergleichbarere Ergebnisse liefern [74]. Ein weiterer Teil der Entwicklung zielt auf eine Verbesserung qualitativer MRT-basierter Verfahren hin zu semiquantitativen Methoden unter Einsatz von Scoringsystemen ab. PI-RADS stellt ein solches score-basiertes Beurteilungsschema dar. Mit ihm wird ein Bildbefund mittels definierter Charakteristika und Lexikonbegriffe auf einer Skala von 1 bis 5 eingeordnet, um eine objektivere Bewertung hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms zu erzielen [25]. Trotzdem bleibt die Zuordnung von Deskriptoren zu einem Bildbefund ein subjektiver Prozess, was sich in einem nur moderaten inter-observer agreement beim PI-RADS Score zeigt [34, 75]. Daher wird das PI-RADS System basierend auf neuen Studienerkenntnissen fortlaufend adaptiert. Hierzu gehören sowohl die bereits in der jeweils aktuellen Version verwendeten Techniken [76], als auch mögliche zusätzliche Techniken [77], um eine reproduzierbare, hohe diagnostische Genauigkeit zu erzielen.

2.2.1 Wertigkeit der MRT-basierten Prostatavolumetrie zur Prostatakarzinomerkenung (Originalarbeit 4)

Haas M, Günzel K, Miller K, Hamm B, Cash H, Asbach P.

Is the Ellipsoid Formula the New Standard for 3-Tesla MRI Prostate Volume Calculation without Endorectal Coil?

Urol Int. 2017;98(1):49-53

<https://doi.org/10.1159/000448593>

Die Größenmessung der Prostata mit Bestimmung des Prostatavolumens stellt im Zusammenhang mit dem Prostatakarzinom eine wichtige semiquantitative Technik dar. Grund dafür ist, dass sich das Prostatavolumen mit zunehmendem Alter durch die benigne Prostatahyperplasie oft deutlich erhöht [78] und der alleinige PSA-Wert dann

an Aussagekraft verliert [79]. Der klinische Arzt berücksichtigt deshalb bei der Interpretation des PSA-Wert das Prostatavolumen. Etabliert hat sich hier die Bestimmung der PSA-Dichte als Quotient aus PSA und Prostatavolumen. Werte von $> 0,15 \text{ ng/ml/cm}^3$ gelten als verdächtig für ein Prostatakarzinom [80]. Bei der transrektalen Palpation kann bereits eine semiquantitative Aussage über das Prostatavolumen getroffen werden. Die bildgebenden Techniken Ultraschall und MRT ermöglichen eine absolute Volumenabschätzung der Prostata [81], wobei die mittels transrektalem Ultraschall gewonnen Volumendaten eine Untersucherabhängigkeit zeigen [82]. Der Radiologe ist angehalten, das Drüsenvolumen in jedem mpMRT Befund zu nennen.

Ziel in Originalarbeit 4 war es, die Genauigkeit der Ellipsoidformel bei der Prostatavolumenbestimmung zu untersuchen und das Volumen mit der Karzinomdetektionsrate bei der MRT/Ultraschall fusionsgestützten Prostatabiopsie zu korrelieren. Eingeschlossen wurden in diese retrospektive Studie 143 Patienten mit karzinomverdächtigem Befund in der 3-Tesla mpMRT, entsprechend mindestens einer Läsion mit einem PI-RADS Score von ≥ 3 , welche im Anschluss eine MRT/Ultraschall fusionsgestützte Prostatazielbiopsie und eine systematische Biopsie erhielten. Als Referenz des Prostatavolumens wurde das mittels einer Segmentationssoftware manuell in den axialen, T2 gewichteten Sequenzen planimetrierte Volumen verwendet. Dieses wurde mit dem aus den gemessenen Diametern mittels der Ellipsoidformel (Breite x Tiefe x Höhe x $\pi/6$) berechneten Prostatavolumen korreliert. Das berechnete Prostatavolumen betrug median 43,1 ml (Interquartilsabstand (IQR) 31,2 - 58,8 ml) und korrelierte sehr gut mit dem planimetrierten Prostatavolumen von median 48,1 ml (IQR 36,9-62,1 ml) bei $r=0,903$ und $p<0,001$. Im untersuchten Kollektiv mit suspekten Läsionen in der mpMRT zeigte sich eine moderate, aber signifikante inverse Korrelation von Prostatavolumen zu einem positiven Biopsieergebnis ($r=-0,24$, $p=0,004$). Bei Trennung der Biopsie in Zielbiopsie und systematische Biopsie betrug der Korrelationskoeffizient bei der systematischen Biopsie $r=-0,18$ ($p=0,032$), während bei der Zielbiopsie ein höherer Korrelationskoeffizient von $r=-0,34$ ($p<0,001$) festgestellt wurde. Somit zeigte sich im untersuchten Kollektiv der Patienten mit verdächtigen Läsionen in der mpMRT mit zunehmendem Prostatavolumen eine abnehmende Karzinomdetektionsrate in der Biopsie. Dies mag mit schwierigeren Biopsiebedingungen bei großen Drüsenvolumina mit schwerer erreichbaren Arealen und insgesamt Unterrepräsentation der Gesamtdrüse bei gleichbleibender

Probenanzahl zusammenhängen. Dabei zeigte jedoch gerade die Zielbiopsie eine stärkere inverse Korrelation zwischen Prostatavolumen und Karzinomdetektionsrate. Eine Untersuchung negativer Zielbiopsien zeigte hingegen keine Überrepräsentation großer Drüsenvolumina [83], sodass neben technischen Aspekten der Biopsie eine volumenabhängige Interpretation der mpMRT eine Rolle spielen könnte.

Insgesamt kann das aus der Ellipsoidformel in der mpMRT berechnete Prostatavolumen neben einer Einordnung des jeweiligen PSA-Wertes hinsichtlich Karzinomwahrscheinlichkeit auch eine Hilfe bei der Interpretation sowohl des Bildbefundes als auch des Biopsieergebnisses darstellen.

2.2.2 Bedeutung der MRT-Läsionsgröße bei der Prostatakarzinomerkenung (Originalarbeit 5)

Mahjoub S, Baur ADJ, Lenk J, Lee CH, Hartenstein A, Rudolph MM, Cash H, Hamm B, Asbach P, Haas M, Penzkofer T*.*

**geteilte Letztautorenschaft*

Optimizing size thresholds for detection of clinically significant prostate cancer on MRI: Peripheral zone cancers are smaller and more predictable than transition zone tumors.

Eur J Radiol. 2020 Aug;129:109071. Epub 2020 May 17.

<https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.109071>

Die Größe karzinomsuspekter Läsionen in der mpMRT fließt in die semiquantitative Beurteilung der mpMRT mittels des PI-RADS Scores ein. In der aktuellen, 2019 veröffentlichten PI-RADS Version 2.1 ist die Läsionsgröße neben einer definitiven extraprostatatischen Läsionsausdehnung das einzige Kriterium, das zwischen PI-RADS 4 und PI-RADS 5 Läsionen unterscheidet [27]. Hintergrund ist die positive Korrelation zwischen Läsionsgröße und Tumoraggressivität [84]. Als Grenzwert wurde für die gesamte Prostata (periphere Zone und Transitionszone) 15 mm gewählt. Dieser Wert basiert empirisch auf der Übertragung histopathologischer Ergebnisse an Untersuchungen von Prostatektomiepatienten [84], ohne dass dies in der Bildgebung untersucht wurde.

In Originalarbeit 5 sollte systematisch der prädiktive Wert der mpMRT Läsionsgröße für ein Prostatakarzinom getrennt nach peripherer Zone und Transitionszone untersucht werden. In der Studie wurden 293 Patienten mit 3 Tesla mpMRT und nachfolgend Prostatakarzinomnachweis mittels MRT/Ultraschall Fusionszielbiopsie und systematischer Biopsie untersucht. Die mpMRTs wurden durch drei Radiologen reevaluiert und alle identifizierbaren Läsionen gemessen, wobei die Läsionen der Transitionszone in der T2 Wichtung und die Läsionen der peripheren Zone in der DWI gemessen wurden. Die Ergebnisse wurden dann mit dem jeweiligen histopathologischen Gleason-Score korreliert. Klinisch signifikante Prostatakarzinome wurden als Gleason Grade Group ≥ 2 entsprechend einem Gleason-Score ≥ 7 definiert. Insgesamt wurden 309 Läsionen analysiert, davon 213 (68,9%) in der peripheren Zone und 96 (31,1%) in der Transitionszone. In der ROC-Analyse zeigte sich in der

peripheren Zone eine stärkere Korrelation zwischen Läsionsgröße und klinisch signifikantem Prostatakarzinom als in der Transitionszone (AUC = 0,73 bzw. 0,63). Der daraus berechnete Youden Index ergab als Größenschwellenwerte für die periphere Zone 14 mm und für die Transitionszone 21 mm. Somit konnten Karzinome in der peripheren Zone anhand der Läsionsgröße besser als in der Transitionszone detektiert werden. Bei einem Läsionsgrenzwert von 10 mm in der peripheren Zone zeigt sich im untersuchten Kollektiv eine Sensitivität von 88,9% bei einer Spezifität von 37,7%, im Vergleich zu 56,9% und 76,3% bei einem Grenzwert von 15 mm. Zwar ermöglichte ein niedriger Läsionsgrenzwert hier also eine höhere Sensitivität, dies geschah jedoch zu Lasten der Spezifität. Im Falle der Transitionszone liegt der höhere Läsionsgrößengrenzwert möglicherweise in der BPH-bedingten, nodulären Heterogenität der Transitionszone begründet. Dieser Bildaspekt wird oft als „organisiertes Chaos“ beschrieben. Dadurch rücken insbesondere in der Transitionszone qualitative Kriterien wie die Läsionsform oder andere semiquantitative Kriterien wie die Signalqualität in der Diffusionsbildgebung in den Fokus. Beachtenswert ist also, dass das quantitative Kriterium der Läsionsgröße zonenabhängig ist. Die zwischen den Zonen unterschiedlichen optimalen Größengrenzwerte könnten bei zukünftigen PI-RADS Versionen berücksichtigt werden, um eine verbesserte PI-RADS basierte Risikostratifikation hinsichtlich Prostatakarzinom zu ermöglichen.

2.2.3 Bedeutung der MRT-Läsionsklassifikation bei der Prostatakarzinomerkennung (Originalarbeit 6)

Haas M, Günzel K, Penzkofer T, Maxeiner A, Fischer T, Miller K, Hamm B, Asbach P, Cash H.

[Implications of PI-RADS Version 1 and Updated Version 2 on the Scoring of Prostatic Lesions in Multiparametric MRI].

Aktuelle Urol. 2016 Sep;47(5):383-7. Epub 2016 Sep 28.

<https://doi.org/10.1055/s-0042-111128>

Das PI-RADS Score System soll bei der Objektivierung von mpMRT Befunden der Prostata helfen und eine standardisierte Befundkommunikation ermöglichen. Inzwischen hat der Score entscheidenden Einfluss auf das weitere klinische Vorgehen, insbesondere auf die Entscheidung zur Durchführung einer Biopsie [85, 86]. Nach der Einführung des PI-RADS Score Systems im Jahre 2012 wurde 2015 eine revidierte, zweite Fassung publiziert [25, 87]. Während in der Version von 2012 (PI-RADS V1) ein Summenscore unter Berücksichtigung von T2w, DWI und Kontrastmitteldynamik vergeben wird, beruht die Version von 2015 (PI-RADS V2) auf der Definition einer dominanten Sequenz nach Läsionslokalisierung unter Hinzuziehung einer weiteren Sequenz bei unklaren Läsionen.

Ziel von Originalarbeit 6 war die Untersuchung der Scoring-Unterschiede zwischen den PI-RADS Versionen 1 und 2 mit der Frage, ob mit PI-RADS V2 die Aussage hinsichtlich des Vorliegens eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms verbessert wird. Bei 61 Patienten mit 90 in der mpMRT detektierten Läsionen und nachfolgend biopsiegesichertem Prostatakarzinom wurden die MRT-Läsionen durch zwei erfahrene Radiologen gemäß PI-RADS V1 und PI-RADS V2 im Konsensus reevaluiert und bei Unterschieden zwischen den beiden Versionen die Gründe dafür weiter eruiert. Falls vorhanden wurde die Histologie einer radikalen Prostatektomie berücksichtigt (in 53%, n=32). In den untersuchten mpMRTs unterschied sich der Gesamt-PI-RADS Score dabei in 52% (32/61), der Läsions-PI-RADS Score in 39% (35/90). Gründe dafür waren das neue kategoriale System in PI-RADS V2 (in 51%, 18/35) und die Einführung des Größenkriteriums zur Unterscheidung zwischen PI-RADS 4 und 5 (in 31%, 11/35), während in 17% (6/35) die Gründe unklar blieben. Bei Läsionen mit einem Gleason-Score $\geq 4+3$ war der Unterschied in PI-RADS V2 meist durch das Größenkriterium für

PI-RADS 5 Läsionen bedingt (in 5/6 Läsionen). Bei kombinierter Betrachtung der PI-RADS 4 und 5 Läsionen zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Versionen. Bei den Patienten mit radikaler Prostatektomie zeigte PI-RADS V2 keine genauere Unterscheidung zwischen Gleason 3+4 und Gleason \geq 4+3 Karzinomen. In dieser Subgruppe ergaben sich aber Hinweise auf eine bessere Detektion von Gleason 3+4 Karzinomen mit PI-RADS V2, indem Läsionen mit einem PI-RADS V1 Score von 2 nach PI-RADS V2 als PI-RADS Score 3 reklassifiziert wurden. Somit können möglicherweise durch PI-RADS V2 Läsionen besser korrekterweise als unklar (PI-RADS 3) klassifiziert werden, was bei der Entscheidung hinsichtlich Biopsie eine entscheidende Rolle spielt.

Während die Reproduzierbarkeit auch bei der PI-RADS V2 eine Herausforderung bleibt [34, 88, 89] wurden mit Originalarbeit 6 die systembedingten Unterschiede zwischen den PI-RADS Versionen in der praktischen Anwendung herausgearbeitet.

3 Diskussion

Bei der Detektion und Charakterisierung des Prostatakarzinoms mittels MRT haben sich verschiedene Verfahren etabliert. Es hat sich der Wert des komplementären Einsatzes mehrerer MRT Sequenzen gezeigt. Dabei stellt die multiparametrische MRT mit Berücksichtigung von T2-Wichtung, Diffusionsbildgebung und einer dynamischen, kontrastmittelverstärkten Sequenz den Standard der MRT-Bildgebung des Prostatakarzinoms dar. Das PI-RADS System stellt dem Radiologen definierte Kriterien zur Beurteilung und Befunderstellung der mpMRT der Prostata zur Hand. Trotz dieser Entwicklungen zeigen sich weiterhin Herausforderungen bei der Karzinomdetektion in der MRT der Prostata, welche deren kontinuierliche Weiterentwicklung erfordern. Ein Teil der Entwicklung zielt dabei darauf ab, die MRT Bildgebung mit ihren primär oft qualitativen Sequenzen durch quantitative Techniken zu objektivieren [90]. Auf der anderen Seite steht die oft subjektive Interpretation der Bildbefunde [91, 92], welche weitere Verbesserungen hin zu einer objektiveren Bildbeurteilung erstrebenswert macht.

3.1 Anwendungen quantitativer MRT-basierter Verfahren

Trotz des primär qualitativen Charakters der MRT besteht die Möglichkeit einer quantitativen Bildakquise. Durch die Etablierung quantitativer MRT-Techniken können absolute Messwerte generiert werden. Diese ermöglichen unabhängig von der verwendeten Scanner-Hardware eine inter- und intraindividuelle Vergleichbarkeit. Zur Detektion und Charakterisierung des Prostatakarzinoms wurden bereits verschiedene solcher Techniken eingesetzt, zum Beispiel intravoxel incoherent motion (IVIM), diffusion kurtosis imaging (DKI), diffusion tensor imaging (DTI) und T2-Mapping/ T2-Kartographie [55, 93-95]. In **Originalarbeit 1** wurde das T2-Mapping untersucht. Hierbei wird die transversale Relaxationszeit voxelweise bestimmt und spiegelt dann die jeweilige Gewebezusammensetzung, insbesondere den Anteil freien Wassers wider [96, 97]. Für die Transitionszone wurde ein Grenzwert der Relaxationszeit von 99 ms zur Karzinomdetektion vorgeschlagen [59]. Trotzdem zeigten sich in anderen Studien beim alleinigen Einsatz des T2-Mappings in der Transitionszone Probleme aufgrund einer fehlenden Trennschärfe zwischen benigner Prostatahyperplasie und einem Malignom [98, 99]. Deshalb wurden in **Originalarbeit 1** nicht nur die absoluten Relaxationszeiten zur Bewertung der Malignomwahrscheinlichkeit herangezogen,

sondern der Wert eines zusätzlichen Einsatzes zur Standard T2w Bildgebung mit ihrer anatomischen Gewebedarstellung untersucht. In der Arbeit zeigte sich eine Erhöhung der Sensitivität zur Prostatakarzinomdetektion durch Hinzuziehen des T2-Mappings (Sensitivität Standard T2 und T2-Mapping 73,0% vs. Standard T2 alleine 49,2%, $P=0,006$). Andererseits zeigte sich eine tendenzielle Erniedrigung der Spezifität (Spezifität Standard T2 und T2-Mapping 89,3% vs. Standard T2 alleine 94,9%, $P=0,05$). Die niedrigere Spezifität in **Originalarbeit 1** mag damit zusammenhängen, dass im vorgegebenen Studiensetting Diffusionsbildgebung und Kontrastmitteldynamik als weitere wichtige Sequenzen nicht zur Läsionsbeurteilung herangezogen wurden, da der Fokus auf die T2-Wichtung gesetzt wurde. Im Vergleich zu anderen Untersuchungen ergeben sich Unterschiede: Chjatterjee et al. konnten keine erhöhte Sensitivität oder Spezifität des T2-Mappings finden, wobei unklar bleibt, ob in deren Arbeit ausschließlich das T2-Mapping oder zusammen mit der Standard-T2 betrachtet wurde [100]. Wu et al. andererseits konnten eine erhöhte Sensitivität und Spezifität durch eine kombinierte Betrachtung von Standard-T2 und T2*-Mapping zeigen [101]. Beide Studien haben jedoch einen möglichen Selektionsbias, da alle untersuchten Patienten ein biopsiegesichertes Karzinom aufwiesen und bei allen die Entscheidung zu einer nachfolgenden Prostatektomie getroffen wurde. Demgegenüber wurde in **Originalarbeit 1** ein Kollektiv mit klinischer Indikation zur Prostata-MRT untersucht, von dem ein Teil nachfolgend eine Biopsie mit Karzinomdiagnose erhielt. Somit konnte als Referenzstandard im von uns definierten Patientenkollektiv nur für einen Teil der Untersuchungen die Histologie herangezogen werden, sodass für die übrigen Untersuchungen ein von Experten vergebener PI-RADS Score als Referenz diente. Dadurch sind die gefundenen Ergebnisse nicht alle histologisch validiert. Damit kann durch die vorgelegte **Originalarbeit 1** keine Aussage hinsichtlich der absoluten diagnostischen Sicherheit des T2-Mappings getroffen werden. Untersucht wurde vielmehr die klinische Einsetzbarkeit des T2-Mappings. Dies spiegelt andererseits eher die klinische Realität wider, in der die Prostata-MRT sehr früh zur Abklärung eines Karzinomverdachts eingesetzt wird [102]. Hier zeigte sich das T2-Mapping als eine sinnvolle Ergänzung zur existenten mpMRT. In Zukunft sollte der optimale Einsatz des T2-Mappings im klinischen Alltag weiter erforscht werden.

Unter den quantitativen MRT-Techniken wird die Elastographie zur Darstellung viskoelastischer Gewebeeigenschaften an verschiedenen Organsystemen intensiv untersucht [103-105]. Gezeigt werden konnte ihr Nutzen zur Fibrosegraduierung der

Leber [65, 106]. In **Originalarbeit 2 und 3** wurden die Machbarkeit der MRT-Elastographie der Prostata und die Möglichkeiten zur Prostatakarzinomdetektion mittels MRT-Elastographie untersucht. Bisher wurden in Bezug auf das Organ Prostata einige Untersuchungen zur transrektalen Ultraschallelastographie publiziert [107] und in einer Metaanalyse konnte für diese Technik zur Prostatakarzinomdetektion eine gepoolte Sensitivität von 83% und eine Spezifität von 85% gefunden werden [108]. Demgegenüber wurde die MRT-Elastographie der Prostata bisher nur in wenigen Studien mit jeweils unterschiedlichen Techniken untersucht [109-111]. In **Originalarbeit 2** wurde die Reproduzierbarkeit der transabdominellen MRT-Elastographie Technik und die Möglichkeit des Einsatzes in der klinischen Routine gezeigt. Es konnten Gewebesteifigkeitskarten des Beckens und der Prostata generiert werden. Dabei zeigte sich die Prostata im Vergleich zum umgebenden Gewebe steifer mit Scherwellengeschwindigkeiten von $c=2,24 \pm 0,20$ m/s. Es zeigten sich keine signifikanten Steifigkeitsunterschiede zwischen zentraler Drüse (Transitionszone und zentrale Zone zusammen) und peripherer Zone ($c=2,22 \pm 0,23$ m/s bzw. $2,27 \pm 0,20$ m/s). Hier muss berücksichtigt werden, dass in der Studie junge Patienten mit einem medianen Alter von 35 Jahren untersucht wurden, bei denen praktisch keine benigne Prostatahyperplasie (BPH) vorhanden war. Die BPH korreliert mit zunehmendem Lebensalter mit einer inhomogen-knotigen Vergrößerung der Transitionszone. Analog dazu konnte eine Studie mit transperinealer Welleneinkopplung eine erhöhte Steifigkeit der zentralen Drüse in einer Patientenkohorte mit einem mittleren Alter von 64 Jahren zeigen, jedoch keine Unterscheide in einer Kontrollkohorte mit einem mittleren Alter von 34 Jahren [109-111]. Hinsichtlich der Reproduzierbarkeit konnten in **Originalarbeit 2** mit einem intraklassen Korrelationskoeffizienten von 88% gute Werte erzielt werden. Diese sind vergleichbar mit den Ergebnissen einer Untersuchung der Reproduzierbarkeit der Ultraschallelastographie, bei der sich ein intraklassen Korrelationskoeffizient zwischen 83 und 92% zeigte, wobei hier tiefere Regionen eine schlechtere Reproduzierbarkeit zeigten [112]. In **Originalarbeit 2** wurden weiterhin fünf Patienten mit klinischen Verdacht auf Prostatakarzinom untersucht. Mit einer zusätzlichen Untersuchungszeit von 8 Minuten 15 Sekunden konnte die MRT-Elastographie gut in die Routine-Sequenzen integriert werden. Hinsichtlich der viskoelastischen Eigenschaften des Prostatakarzinoms ergaben sich erste Hinweise auf eine erhöhte Steifigkeit maligner Läsionen. Ein Individuum mit benigner Prostatahyperplasie zeigte jedoch ebenfalls erhöhte Scherwellengeschwin-

digkeitswerte, was mit den Ergebnissen in der Ultraschallelastographie korrespondiert [113]. Um hier weitere Aussagen zu treffen, wurden in **Originalarbeit 3** Patienten mit Verdacht auf Prostatakarzinom zusätzlich zur Routine-MRT mit der MRT-Elastographie untersucht. Dadurch konnten Unterschiede der viskoelastischen Eigenschaften von benigner Prostatahyperplasie und Prostata malignomen weiter evaluiert werden. An 39 Patienten, davon 14 mit biopsiegesichertem Prostatakarzinom und 25 mit benigner Prostatahyperplasie, wurden die viskoelastische Messwerte Scherwellengeschwindigkeit (c) als Maß der Gewebesteifigkeit und Verlustwinkel des Schermoduls (φ) als Maß der Fluidität (Übergang „fest“ zu „flüssig“) bestimmt. Während die Scherwellengeschwindigkeit von Prostatakarzinomen höher war als die der Transitionszone (3.1 ± 0.6 m/s und $2,8 \pm 0,3$ m/s, $p=0,004$), ergab sich im Vergleich zur peripheren Zone nur eine Tendenz ($2,8 \pm 0,4$ m/s, $p=0,025$). Demgegenüber war φ der Prostatakarzinome höher als φ von Transitionszone und peripherer Zone ($1,1 \pm 0,1$ rad vs. $0,9 \pm 0,2$ rad, $P<0,001$ bzw. $0,9 \pm 0,1$ rad, $P<0,001$). Diese Studienergebnisse stimmen überein mit früheren Untersuchungen [69, 114], die ebenfalls zeigen konnten, dass Karzinome im Vergleich zu normalem Prostatagewebe Unterschiede aufweisen und die damit die Gewebeviskosität als einen vielversprechenden Marker zur Gewebecharakterisierung identifizieren konnten. Eine Limitation der in dieser Arbeit vorgelegten Studie ist, dass vornehmlich große karzinomsuspekte Läsionen sowie Patienten mit high-grade Prostatakarzinomen untersucht wurden, sodass keine Rückschlüsse für alle Prostatakarzinom-Subtypen getroffen werden können. Darüber hinaus kann durch die kleine Anzahl an Patienten keine allgemeine Aussage über die diagnostische Genauigkeit der MRT-Elastographie getroffen werden. Insgesamt zeigt **Originalarbeit 3**, dass eine Quantifizierung der viskoelastischen Eigenschaften maligner und benigner Prostatagewebeveränderungen mittels MRT-Elastographie möglich ist.

3.2 Befundinterpretation der MRT: Größenmessungen der Prostata und suspekter Läsionen

Eine strukturierte Befundinterpretation der multiparametrischen MRT der Prostata wird durch das PI-RADS System unterstützt. Als metrisch erfassbare Werte sollen gemäß PI-RADS das Prostatavolumen und die jeweiligen Läsionsgrößen erfasst werden.

Da es verschiedene Möglichkeiten der Prostata-Volumenbestimmung gibt und sich die bisher publizierten Daten dazu auf MRT Untersuchungen mit Endorektalspule mit kompressionsbedingt möglicherweise inkorrekt bestimmtem Volumen beziehen [81, 115] wurde in **Originalarbeit 4** die Volumenbestimmung für die 3 Tesla MRT ohne Einsatz einer Endorektalspule untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass mit der Ellipsoidformel eine sehr gute Berechnung des Prostata-Volumens gelingt. Nachdem alle eingeschlossenen Patienten eine MRT/Ultraschall fusionsgestützte Biopsie zusammen mit einer systematischen Biopsie erhielten, konnte das Prostata-Volumen mit der Karzinomdetektionsrate korreliert werden. Dabei zeigte sich eine moderate, aber signifikante inverse Korrelation von Prostata-Volumen und positivem Biopsieergebnis, welche bei separater Betrachtung der Zielbiopsie noch deutlicher war ($r=-0,24$, $p=0,004$ bzw. $r=-0,34$, $p<0,001$). Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich bei einer Untersuchung des mittels transrektalem Ultraschall bestimmten Prostata-Volumens [116]. Diese Korrelation in MRT und Ultraschall mag mit schwierigeren Biopsiebedingungen bei großen Drüsenvolumina zusammenhängen. Dabei zeigte sich in **Originalarbeit 4** jedoch gerade die Zielbiopsie mit einer stärkeren, negativen Korrelation zwischen Prostata-Volumen und Karzinomdetektionsrate ($r=-0,34$, $p<0,001$). Ähnliche Ergebnisse ergaben auch die Studien von de Gorski et al. und Walton Diaz et al. [117, 118]. Zwar könnte ein Grund dafür eine falsch-negative Zielbiopsie sein. In einer Untersuchung negativer Zielbiopsien durch unsere Arbeitsgruppe konnte aber keine Überrepräsentation großer Drüsenvolumina nachgewiesen werden [83]. Somit könnte neben technischen Aspekten der Biopsie die Interpretation der mpMRT eine Rolle spielen: bei großen Drüsenvolumina kann die komprimierte periphere Zone schwerer beurteilt werden [119]. Konsekutiv haben suspekte Läsionen bei einem großen Prostata-Volumen möglicherweise einen niedrigeren prädiktiven Wert als bei kleineren Prostata-Volumina. Nachdem PI-RADS keine präferentielle Methode der Volumenbestimmung nennt [27] konnte in **Originalarbeit 4** die einfache Volumenbestimmung mittels der Ellipsoidformel als gute Methode der Wahl aufgezeigt werden.

Die Läsionsgröße soll gemäß PI-RADS in der Sequenz bestimmt werden, in der die Läsion am besten abgrenzbar ist [27]. Sie hat im PI-RADS System insbesondere aufgrund des dort definierten Grenzwertes von 15 mm eine Bedeutung, welcher zwischen PI-RADS 4 und 5 Läsionen unterscheidet. Dafür spricht unter anderem, dass bei Läsionen, die 15 mm überschreiten, ein erhöhtes Risiko einer extraprostatatischen

Ausdehnung und einer Infiltration der Samenblasen besteht [120]. In **Originalarbeit 5** wurde der prädiktive Wert der Läsionsgröße untersucht und es konnte eine Zonenabhängigkeit gezeigt werden, wobei in der peripheren Zone eine bessere größenbasierte Detektion gelingt. Durch Rosenkrantz et al. wurde bereits ein angepasster Läsionsschwellenwert von 10 mm für die periphere Zone untersucht [35]. Dort konnten dadurch 56% zusätzliche klinisch signifikante Prostatakarzinome als PI-RADS 5 Läsionen klassifiziert werden. In unserer Untersuchung zeigte sich im untersuchten Kollektiv bei einem Läsionsgrenzwert von 10 mm in der peripheren Zone eine Sensitivität von 88,9% bei einer Spezifität von 37,7%, im Vergleich zu 56,9% und 76,3% bei einem Grenzwert von 15 mm. Mit einer area under the curve (AUC) von 0,73 in der entsprechenden receiver operator characteristics (ROC)-Analyse zeigt das Größenkriterium eine annehmbare Aussagekraft für Läsionen der peripheren Zone. Dabei würden mit einem Grenzwert von 10 mm 46 mehr klinisch signifikante Karzinome unter den 309 Läsionen detektiert werden, auf der anderen Seite würden jedoch 23 falsch positive Befunde entstehen. Eine Möglichkeit für zukünftige Anpassungen des PI-RADS Systems wäre hier eine Unterkategorisierung des PI-RADS Scores 4. Hinsichtlich der Läsionen in der Transitionszone ergab sich eine relativ niedrige AUC von 0,63, gleichbedeutend mit einer eher zufälligen Verteilung von Läsionsgröße und signifikanten Prostatakarzinomen in dieser Zone. Dies liegt wahrscheinlich in der durch die benigne Prostatahyperplasie bedingten Heterogenität der Drüsenarchitektur begründet [121]. Somit sind in der Transitionszone möglicherweise andere Kriterien jenseits der Größe weit wichtiger und sollten in zukünftigen PI-RADS Versionen stärker einfließen. In diesem Kontext wurde für PI-RADS 3 Läsionen der Transitionszone bereits die Diffusionswichtung in PI-RADS V2.1 integriert [27, 122]. Zudem berichten Cuocolo et al. von einer Signifikanz der Läsionsform [123]. Die in **Originalarbeit 5** gezeigte zonenbezogen unterschiedliche Bedeutung der Läsionsgröße kann so in Zukunft möglicherweise berücksichtigt werden, um die Karzinomdetektion durch die mpMRT weiter zu optimieren.

3.3 Befundinterpretation der MRT: Läsionsklassifikation mittels PI-RADS

Das Ziel des PI-RADS Systems ist es, klinisch signifikante Prostatakarzinome zu identifizieren. Auch in diesem scorebasierten System spielen jedoch subjektive Beurteilungen eine Rolle. Dies drückt sich in dem in mehreren Studien gezeigten, nur

moderaten inter-observer agreement aus [34, 75], welches eines der größten Limitationen des PI-RADS Systems ist.

Im Idealfall sollte der PI-RADS Score auch die Wahrscheinlichkeit eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms exakt abbilden. Hier zeigt sich, dass das PI-RADS Scoring im Vergleich zu anderen *RADS Scoresystemen eine niedrigere Trennschärfe aufweist. So wurde gezeigt, dass die bioptischen Karzinomdetektionsraten in den PI-RADS Kategorien 3, 4 und 5 jeweils 34%, 69% und 94% betragen [124]. Deshalb bleibt es ein Ziel, das PI-RADS System untersucherunabhängiger, robuster und trennschärfer zu machen.

In **Originalarbeit 6** wurde die Läsionsklassifikation mittels PI-RADS zwischen Version 1 und Version 2 verglichen und die auftretenden Unterschiede in Bezug auf die jeweilige Ursache weiter analysiert. Ein Hauptunterschied der beiden Versionen ist der Schritt von einem summscorebasierten System in Version 1 hin zu einem kategorialen System in Version 2. Begründet wurde dieser Schritt durch die Erkenntnis, dass für die Transitionszone eine Berücksichtigung der T2 Wichtung und für die periphere Zone eine Berücksichtigung der Diffusionswichtung jeweils ausreichend ist [125]. In von uns untersuchten Kollektiv biopsiegesicherter Prostatakarzinome konnten 51% der differierenden Läsionsklassifikationen tatsächlich auf diesen Hauptunterschied zurückgeführt werden. Trotzdem konnten bei 17% der unterschiedlich gescorten Läsionen keine Gründe gefunden werden. Dies ist als ein Ausdruck der subjektiven Einschätzung des Bildbefundes zu werten, sodass die Reproduzierbarkeit von PI-RADS eine Herausforderung bleibt.

3.4 Limitationen dieser Arbeit

Diese Arbeit weist mehrere Limitationen auf. Hierunter fällt die jeweilige Wahl des Studiendesigns: während für die vorgestellten Arbeiten zu quantitativen MRT-basierten Verfahren ein prospektives Studiendesign mit Einschluss von Patienten bzw. Probanden und nachfolgender MRT mit T2-Mapping oder Elastographie gewählt werden konnte, wurden die Arbeiten zu qualitativen MRT-basierten Verfahren retrospektiv durchgeführt. Dies lag zum Teil in der jeweils behandelten Fragestellung begründet. So wurde in **Originalarbeit 6** die zu diesem Zeitpunkt gerade veröffentlichte PI-RADS Version 2 mit der initialen PI-RADS Version 1 verglichen.

Entsprechend musste ein Patientenkollektiv mit bereits histologisch gesicherten Läsionen ausgewählt werden, was eine retrospektive Untersuchung notwendig machte. Darüber hinaus bleibt auch in allgemeiner Hinsicht ein prospektives Studiendesign bei Studien zum Prostatakarzinom eine Herausforderung. Bedingt durch die biologischen und epidemiologischen Charakteristika dieser Tumorentität mit teils langsamem Fortschreiten der Erkrankung [126] würden prospektive Studien hier einen längerfristigen Zeitrahmen erfordern (z.B. onkologischer Endpunkt nach 10-15 Jahren). Zudem muss berücksichtigt werden, dass beim Prostatakarzinom eine hohe Prävalenz einer nur geringen Mortalität gegenübersteht [1]. Zusammen mit dem stärkeren Einfluss von Komorbiditäten auf die Mortalität von Prostatakarzinompatienten als dem der Krebserkrankung selbst [127] stellt dies eine Schwierigkeit bei der Wahl eines onkologischen Endpunktes dar. Die Mortalität alleine beispielsweise wird dieser Problematik möglicherweise nicht gerecht. Der in den vorgestellten retrospektiven Studien gewählte Endpunkt des Vorliegens eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms (entweder histologisch gesichert oder anhand des PI-RADS Scores verdächtig) umgeht diese epidemiologische Problematik. Trotzdem ergeben sich aber hier weitere Limitationen. So sind gutartige Befunde histologisch meist nicht gesichert, da bei einem PI-RADS Score von 1 oder 2 üblicherweise keine Biopsie erfolgt. Entsprechend konnte bei der Untersuchung des T2-Mappings in **Originalarbeit 1** die Histologie nicht als Referenz herangezogen werden. Hierfür wurde ein im Expertenkonsensus vergebener PI-RADS Score gewählt. Auch bei der Untersuchung der Elastographie in **Originalarbeit 3** wurden die im mpMRT als benigne gewerteten Prostataveränderungen nicht bioptisch gesichert. Zwar ist dieses Vorgehen durch den relativ hohen negativen prädiktiven Wert einer mpMRT vertretbar, trotzdem muss die Tatsache, dass auch in Prostatadrüsen mit unauffälligem mpMRT in wenigen Fällen ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom gefunden wurde [47, 128], kritisch diskutiert werden. So könnten auch bei einzelnen wenigen analysierten Patienten möglicherweise maligne Prostataveränderungen im mpMRT fälschlicherweise als benigne gewertet worden sein.

In den untersuchten Kollektiven mit Prostatakarzinom (**Originalarbeit 4, 5 und 6**) wurde die Histologie aus systematischer Biopsie und Zielbiopsie als Referenzstandard gewählt. Demgegenüber können auch Sättigungsbiopsie oder Prostatektomie mit histologischer Aufarbeitung der gesamten Prostata als Goldstandard verwendet werden. In **Originalarbeit 4** konnte bei 22 von 143 Patienten (15%) die Histologie der

Prostatektomie berücksichtigt werden, in **Originalarbeit 6** bei 32 von 61 Patienten (53%). In den übrigen Fällen könnte somit der gewählte Referenzstandard in einzelnen Fällen nicht ausreichend repräsentativ sein (z.B. durch falsch-negative Biopsien). Demgegenüber steht die Tatsache, dass sich in Kollektiven mit erfolgter Prostatektomie typischerweise eine Überrepräsentation von high-risk Karzinomen findet, während low-risk Karzinome häufig anderen Therapieformen im Spektrum zwischen active surveillance und fokalen Therapien zugeführt werden. Damit stellt die Wahl der Biopsiehistologie als Referenzstandard die tatsächliche Versorgungsrealität repräsentativer dar.

4 Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom ist eine der häufigsten Tumorerkrankungen des Mannes in der westlichen Welt. Insbesondere vor dem Hintergrund der Überdiagnose von Low-Grade-Karzinomen ergibt sich neben der Tumordiagnose die Herausforderung einer Einschätzung hinsichtlich klinisch signifikanter Karzinome. Dabei ist die MRT der Prostata als nicht-invasive Technik zur Abklärung eines klinischen Karzinomverdachts zunehmend in den Fokus gerückt [129]. Diese wird zur Prostatakarzinomdetektion und Tumorcharakterisierung intensiv beforscht und kontinuierlich optimiert. In der vorliegenden Arbeit wurden Weiterentwicklungen der MRT der Prostata im Kontext einer stärkeren Objektivierbarkeit der Technik untersucht. Dabei beschäftigen sich drei Arbeiten mit neuen, quantitativen MRT-Verfahren und drei Arbeiten mit qualitativen MRT-Verfahren.

Das quantitative MRT-Kartierungsverfahren des T2-Mapping (T2-Kartographie) ermöglicht durch Erfassung der Relaxationszeiten die interindividuelle Vergleichbarkeit der Signalintensitäten eines Gewebes. Hierbei findet das T2-Mapping schon regelhaften Einsatz in der Bildgebung von Herzmuskel und Knorpel [53, 54] und konnte auch bei der Prostata bereits eingesetzt werden [55, 56]. In **Originalarbeit 1** wurde das T2-Mapping hinsichtlich der Prostatakarzinomdetektion evaluiert. Nachdem die T2-Kartographie das Potential zur Unterscheidung zwischen benignen und malignen Prostataläsionen hat [57-59], wurde die Wertigkeit ihres zusätzlichen Einsatzes bei 40 Patienten mit klinischem Verdacht auf ein Prostatakarzinom untersucht. Durch drei erfahrene Radiologen wurden hierbei die Standard T2 Sequenz und die Kombination aus Standard T2 Sequenz und T2-Mapping untersucht. Es wurden jeweils Malignomwahrscheinlichkeiten anhand einer Likertskala vergeben und mit dem PI-RADS Score der mpMRT oder - falls verfügbar der Histologie der Biopsie - korreliert. Es konnte gezeigt werden, dass die T2-Kartographie die Sensitivität zur Prostatakarzinomdetektion potentiell erhöht (Sensitivität Standard T2 mit T2-Mapping 73,0% vs. Standard T2 alleine 49,2%, $P=0,006$). Zudem zeigte sich in **Originalarbeit 1** in einer Subgruppenanalyse der größte Nutzen des T2-Mappings bei unklaren Läsionen (PI-RADS 3): bei in der T2 Sequenz alleine als PI-RADS 3 klassifizierten Läsionen erhöhte das Hinzuziehen der T2-Kartographie die diagnostische Genauigkeit. Eine weitere quantitative MRT-Technik stellt die Elastographie dar. Hierbei werden mechanische Wellen in den Körper eingekoppelt und mittels bewegungskodierter Sequenzen die Scherwellengeschwindigkeiten im untersuchten

Gewebe bestimmt [61, 64]. Eine etablierte klinische Anwendung ist die MRT-Elastographie der Leber zur Fibrosegraduierung [65, 67]. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die technische Machbarkeit der MRT-Elastographie der Prostata geprüft und mechanische Charakteristika des Prostatakarzinoms bestimmt (**Originalarbeit 2 und 3**). In **Originalarbeit 2** wurde an 12 gesunden Probanden die Durchführbarkeit und Reproduzierbarkeit einer Elastographietechnik mit transabdominell eingekoppelten Scherwellen verschiedener Frequenzen gezeigt. Es konnten Gewebesteifigkeitskarten des Beckens einschließlich der Prostata generiert werden und mit den etablierten Sequenzen der mpMRT der Prostata korreliert werden. An 5 untersuchten Patienten konnten Steifigkeitsunterschiede zwischen normalen Prostataarealen und karzinomverdächtigen Arealen gezeigt werden. Damit wurde in **Originalarbeit 2** gezeigt, dass die Gewebeeigenschaften der Prostata mittels MRT-Elastographie quantifiziert werden können. Aufbauend darauf wurde in **Originalarbeit 3** die klinische Anwendungsmöglichkeit der MRT-Elastographie der Prostata analysiert. Ziel war die quantitative mechanische Charakterisierung des Prostatakarzinoms. In diese prospektive Studie wurden 39 Patienten eingeschlossen, davon 14 mit histologisch gesichertem Prostatakarzinom und 25 mit benigner Prostatahyperplasie (BPH). Die Patienten erhielten zusätzlich zur mpMRT eine MRT-Elastographie. Als biophysikalische Messwerte wurden die Scherwellengeschwindigkeit (c) als Maß für die Gewebesteifigkeit und der Verlustwinkel des Schermoduls (φ) als Maß für die Viskosität herangezogen. Dabei konnten Unterschiede zwischen Prostatakarzinom und normalem Prostatagewebe sowohl bei der Scherwellengeschwindigkeit als auch bei dem Verlustwinkel des Schermoduls ermittelt werden. Somit konnte in **Originalarbeit 3** gezeigt werden, dass maligne Prostatagewebeveränderungen bei der MRT-Elastographie distinkte biophysikalische Eigenschaften aufweisen, die sowohl eine Änderung der elastischen als auch der viskösen Gewebeeigenschaften umfassen.

Die Evaluation der Bilddaten der MRT der Prostata erfolgt semiquantitativ mittels Kriterien der strukturierten Befundung. Etabliert hat sich hierfür das PI-RADS System [25, 27]. In die strukturierte Befundung findet die metrische Erfassung sowohl der gesamten Prostata als auch verdächtiger Prostataläsionen Eingang. Diese beiden Messparameter wurden in **Originalarbeit 4 und 5** untersucht. In **Originalarbeit 4** wurde die Aussagekraft der MRT-basierten Volumetrie bei der Prostatakarzinomdetektion evaluiert. Es sollte die Genauigkeit der Ellipsoidformel

(Breite x Tiefe x Höhe x $\pi/6$) zur Prostatavolumenbestimmung bewertet werden und das Prostatavolumen mit der Karzinomdetektionsrate korreliert werden. Untersucht wurden in der retrospektiven Studie 143 Patienten mit karzinomverdächtigem Befund in der mpMRT, welche eine MRT/Ultraschall fusionsgestützte Prostatazielbiopsie und eine systematische Biopsie erhalten hatten. Es konnte gezeigt werden, dass das mittels Ellipsoidformel berechnete Volumen sehr gut dem planimetrierten Prostatavolumen entspricht und somit eine gute Volumenabschätzung der Prostata ermöglicht. Es zeigte sich eine moderate, aber signifikante inverse Korrelation von Prostatavolumen und positivem Biopsieergebnis, welche in der Zielbiopsie noch deutlicher war ($r=-0,24$, $p=0,004$ bzw. $r=-0,34$, $p<0,001$). Gründe dafür können einerseits technische Aspekte der Biopsie, andererseits eine mögliche erschwerte Beurteilbarkeit der bei großen Drüsenvolumina komprimierten peripheren Zone sein. Damit ermöglicht das Prostatavolumen eine zusätzliche Einordnung sowohl des Bildbefundes als auch des Biopsieergebnisses. In **Originalarbeit 5** wurde die Bedeutung der Läsionsgröße in der mpMRT zur Detektion des Prostatakarzinoms untersucht. Ziel war eine Untersuchung des Größenkriteriums im PI-RADS System, wo zonenunabhängig eine Läsionsgröße von 15 mm als Grenze zur Unterscheidung zwischen einem PI-RADS Score 4 und 5 definiert ist. Durch drei erfahrene Radiologen wurden 293 mpMRTs mit biopsiegesichertem Prostatakarzinom hinsichtlich Läsionsgrößen reevaluiert und mit der Gleason Grade Group korreliert. Mittels ROC-Analyse konnte gezeigt werden, dass die Korrelation zwischen Läsionsgröße und klinisch signifikantem Prostatakarzinom in der peripheren Zone größer war als in der Transitionszone (AUC = 0,73 bzw. 0,63). Als Grenzwerte der Läsionsgrößen wurden mittels Youden Index 14 mm für die periphere Zone und 21 mm für die Transitionszone ermittelt. In **Originalarbeit 5** konnte somit gezeigt werden, dass die Läsionsgröße in der mpMRT ein weiteres Kriterium hinsichtlich Karzinomwahrscheinlichkeit darstellt, wobei Karzinome der peripheren Zone mittels des Größenkriteriums zuverlässiger detektiert werden können.

Das PI-RADS System hat mit dem für eine MRT der Prostata ermittelten Wahrscheinlichkeitsscore für das Vorliegen eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms einen entscheidenden Einfluss auf das weitere klinische Vorgehen [85, 86]. Dabei wird das PI-RADS System kontinuierlich aktualisiert, wobei sich zwischen den jeweiligen Versionen entsprechende Veränderungen in der Läsionsbeurteilung ergeben. In **Originalarbeit 6** wurde die Bedeutung der

Läsionsklassifikation in der mpMRT zur Prostatakarzinomerkenung untersucht. Es wurde ein Vergleich von PI-RADS Version 1 und Version 2 durchgeführt, indem bei 61 biopsiegesicherten Prostatakarzinomen die Läsionen in der vorangegangenen mpMRT gemäß der beiden PI-RADS Versionen im Konsensus zweier Radiologen reevaluiert und anschließend die Gründe für gefundene Unterschiede gesucht wurden. Es zeigten sich Unterschiede im Gesamt-PI-RADS Score in 52%, begründet zum einen durch das neue kategoriale System in PI-RADS Version 2 (51%) und zum anderen durch das eingeführte Größenkriterium von 15 mm zur Unterscheidung zwischen PI-RADS 4 und 5 Befunden (31%). Dabei war bei histologisch als Gleason-Score $\geq 4+3$ gesicherten Läsionen der Unterschied meist durch das Größenkriterium für PI-RADS 5 bedingt. Korrespondierend dazu lieferte die Kombination aus PI-RADS 4 und 5 in beiden PI-RADS Versionen die gleiche Treffsicherheit. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine erhöhte Trennschärfe zwischen Gleason-Score 3+4 gegenüber Gleason-Score $\geq 4+3$ durch PI-RADS Version 2. In 17% der Fälle blieb der Grund des unterschiedlichen Scorings unklar. Dies ist ein Hinweis darauf, dass subjektive Beurteilungen weiterhin den PI-RADS Score beeinflussen.

Zusammenfassend wurden in der vorliegenden Arbeit Weiterentwicklungen quantitativer und qualitativer MRT-Verfahren untersucht, um die Objektivierbarkeit der MRT zur Prostatakarzinomdetektion und Tumorcharakterisierung zu erhöhen. Es konnte das Potential des quantitativen T2-Mappings-Verfahrens für eine bessere Karzinomdetektion und eine verbesserte Einordnung unklarer Prostataläsionen gezeigt werden, sowie die Elastographie der Prostata als innovative und reproduzierbare Technik etabliert werden, bei der das Prostatakarzinom quantifizierbare mechanische Eigenschaften aufweist. Zudem wurde der Stellenwert der metrischen Erfassung von Prostatavolumen und Läsionsgröße insbesondere auch hinsichtlich Karzinomwahrscheinlichkeit aufgezeigt. Schließlich konnten die Gründe für Unterschiede bei der Läsionseinordnung verschiedener PI-RADS Versionen eruiert werden. Es wurde demonstriert, dass das PI-RADS System beim mpMRT der Prostata eine Methode hin zu strukturierterer und reproduzierbarer Befundung darstellt, die weiter verbessert werden kann.

5 Originalarbeiten, die Bestandteil dieser Schrift sind

1. Lee CH, Taupitz M, Asbach P, Lenk J, **Haas M**.
Clinical utility of combined T2-weighted imaging and T2-mapping in the detection of prostate cancer: a multi-observer study.
Quant Imaging Med Surg. 2020 Sep;10(9):1811-1822.
2. Dittmann F, Reiter R, Guo J, **Haas M**, Asbach P, Fischer T, Braun J, Sack I.
Tomoelastography of the prostate using multifrequency MR elastography and externally placed pressurized-air drivers.
Magn Reson Med. 2018 Mar;79(3):1325-1333. Epub 2017 Jun 6.
3. Asbach P, Ro S, Aldoj N, Snellings J, Reiter R, Lenk J, Köhlitz T, **Haas M**, Guo J, Hamm B, Braun J, Sack I.
In Vivo Quantification of Water Diffusion, Stiffness, and Tissue Fluidity in Benign Prostatic Hyperplasia and Prostate Cancer.
Invest Radiol. 2020 Aug;55(8):524-530.
4. **Haas M**, Günzel K, Miller K, Hamm B, Cash H, Asbach P.
Is the Ellipsoid Formula the New Standard for 3-Tesla MRI Prostate Volume Calculation without Endorectal Coil?
Urol Int. 2017;98(1):49-53. Epub 2016 Sep 15.
5. Mahjoub S, Baur ADJ, Lenk J, Lee CH, Hartenstein A, Rudolph MM, Cash H, Hamm B, Asbach P, **Haas M***, Penzkofer T*. **geteilte Letztautorenschaft*
Optimizing size thresholds for detection of clinically significant prostate cancer on MRI: Peripheral zone cancers are smaller and more predictable than transition zone tumors.
Eur J Radiol. 2020 Aug;129:109071. Epub 2020 May 17.
6. **Haas M**, Günzel K, Penzkofer T, Maxeiner A, Fischer T, Miller K, Hamm B, Asbach P, Cash H.
[Implications of PI-RADS Version 1 and Updated Version 2 on the Scoring of Prostatic Lesions in Multiparametric MRI].
Aktuelle Urol. 2016 Sep;47(5):383-7. Epub 2016 Sep 28.

6 Literaturverzeichnis

1. *Krebs in Deutschland für 2015/2016*. 12. Ausgabe ed. 2019, Berlin: Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. .
2. *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms (Langversion 5.1)*. 2019 01.04.2021]; Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostatakarzinom_Langversion_5.1.pdf.
3. Gleason, D.F., *Classification of prostatic carcinomas*. Cancer Chemother Rep, 1966. **50**(3): p. 125-8.
4. Mellinger, G.T., D. Gleason, and J. Bailar, 3rd, *The histology and prognosis of prostatic cancer*. J Urol, 1967. **97**(2): p. 331-7.
5. Delahunt, B., et al., *Validation of International Society of Urological Pathology (ISUP) grading for prostatic adenocarcinoma in thin core biopsies using TROG 03.04 'RADAR' trial clinical data*. Pathology, 2015. **47**(6): p. 520-5.
6. Loeb, S., et al., *Evaluation of the 2015 Gleason Grade Groups in a Nationwide Population-based Cohort*. Eur Urol, 2016. **69**(6): p. 1135-41.
7. van Leenders, G., et al., *The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Grading of Prostatic Carcinoma*. Am J Surg Pathol, 2020. **44**(8): p. e87-e99.
8. Epstein, J.I., et al., *The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System*. Am J Surg Pathol, 2016. **40**(2): p. 244-52.
9. Wittekind, C., *TNM : Klassifikation maligner Tumoren*. 8 ed. 2017, Weinheim: Wiley-VCH.
10. Epstein, J.I., et al., *Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer*. JAMA, 1994. **271**(5): p. 368-74.
11. El-Shater Bosaily, A., et al., *PROMIS--Prostate MR imaging study: A paired validating cohort study evaluating the role of multi-parametric MRI in men with clinical suspicion of prostate cancer*. Contemp Clin Trials, 2015. **42**: p. 26-40.
12. Hamdy, F.C., et al., *10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer*. N Engl J Med, 2016. **375**(15): p. 1415-1424.
13. Schoots, I.G., et al., *Analysis of Magnetic Resonance Imaging-directed Biopsy Strategies for Changing the Paradigm of Prostate Cancer Diagnosis*. Eur Urol Oncol, 2020. **3**(1): p. 32-41.
14. Candas, B., et al., *Evaluation of prostatic specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate cancer*. Prostate, 2000. **45**(1): p. 19-35.
15. Harris, R. and K.N. Lohr, *Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force*. Ann Intern Med, 2002. **137**(11): p. 917-29.
16. Greene, K.L., et al., *Prostate specific antigen best practice statement: 2009 update*. J Urol, 2009. **182**(5): p. 2232-41.
17. Mistry, K. and G. Cable, *Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma*. J Am Board Fam Pract, 2003. **16**(2): p. 95-101.
18. Lavoipierre, A.M., et al., *Prostatic cancer: role of color Doppler imaging in transrectal sonography*. AJR Am J Roentgenol, 1998. **171**(1): p. 205-10.
19. Lee, H.Y., et al., *Classification of focal prostatic lesions on transrectal ultrasound (TRUS) and the accuracy of TRUS to diagnose prostate cancer*. Korean J Radiol, 2009. **10**(3): p. 244-51.
20. Tamsel, S., et al., *Transrectal ultrasound in detecting prostate cancer compared with serum total prostate-specific antigen levels*. J Med Imaging Radiat Oncol, 2008. **52**(1): p. 24-8.
21. Blomqvist, L., et al., *Limited evidence for the use of imaging to detect prostate cancer: a systematic review*. Eur J Radiol, 2014. **83**(9): p. 1601-6.
22. Fütterer, J.J., et al., *Can Clinically Significant Prostate Cancer Be Detected with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging? A Systematic Review of the Literature*. Eur Urol, 2015. **68**(6): p. 1045-53.
23. Lichy, M.P., et al., *Tumor detection by diffusion-weighted MRI and ADC-mapping--initial clinical experiences in comparison to PET-CT*. Invest Radiol, 2007. **42**(9): p. 605-13.
24. Kuhl, C.K., et al., *Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? Radiology, 1999. **211**(1): p. 101-10.*
25. Barentsz, J.O., et al., *ESUR prostate MR guidelines 2012*. Eur Radiol, 2012. **22**(4): p. 746-57.
26. Weinreb, J.C., et al., *PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2*. Eur Urol, 2016. **69**(1): p. 16-40.

27. Turkbey, B., et al., *Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2*. Eur Urol, 2019. **76**(3): p. 340-351.
28. Arumainayagam, N., et al., *Multiparametric MR imaging for detection of clinically significant prostate cancer: a validation cohort study with transperineal template prostate mapping as the reference standard*. Radiology, 2013. **268**(3): p. 761-9.
29. Baldisserotto, M., et al., *Validation of PI-RADS v.2 for prostate cancer diagnosis with MRI at 3T using an external phased-array coil*. J Magn Reson Imaging, 2016. **44**(5): p. 1354-1359.
30. Borkowetz, A., et al., *Direct comparison of multiparametric magnetic resonance imaging (MRI) results with final histopathology in patients with proven prostate cancer in MRI/ultrasonography-fusion biopsy*. BJU Int, 2016. **118**(2): p. 213-20.
31. Cash, H., et al., *The detection of significant prostate cancer is correlated with the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) in MRI/transrectal ultrasound fusion biopsy*. World J Urol, 2016. **34**(4): p. 525-32.
32. Giannarini, G., et al., *A Prospective Accuracy Study of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 on Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in Detecting Clinically Significant Prostate Cancer With Whole-mount Pathology*. Urology, 2019. **123**: p. 191-197.
33. Greer, M.D., et al., *Validation of the Dominant Sequence Paradigm and Role of Dynamic Contrast-enhanced Imaging in PI-RADS Version 2*. Radiology, 2017. **285**(3): p. 859-869.
34. Muller, B.G., et al., *Prostate Cancer: Interobserver Agreement and Accuracy with the Revised Prostate Imaging Reporting and Data System at Multiparametric MR Imaging*. Radiology, 2015. **277**(3): p. 741-50.
35. Rosenkrantz, A.B., et al., *Proposed Adjustments to PI-RADS Version 2 Decision Rules: Impact on Prostate Cancer Detection*. Radiology, 2017. **283**(1): p. 119-129.
36. Maas, M.C., et al., *A Single-Arm, Multicenter Validation Study of Prostate Cancer Localization and Aggressiveness With a Quantitative Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Approach*. Invest Radiol, 2019. **54**(7): p. 437-447.
37. Polanec, S.H., et al., *Quantitative Apparent Diffusion Coefficient Derived From Diffusion-Weighted Imaging Has the Potential to Avoid Unnecessary MRI-Guided Biopsies of mpMRI-Detected PI-RADS 4 and 5 Lesions*. Invest Radiol, 2018. **53**(12): p. 736-741.
38. Becker, A.S., et al., *Direct comparison of PI-RADS version 2 and version 1 regarding interreader agreement and diagnostic accuracy for the detection of clinically significant prostate cancer*. Eur J Radiol, 2017. **94**: p. 58-63.
39. van der Leest, M., et al., *Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naive Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study*. Eur Urol, 2019. **75**(4): p. 570-578.
40. Heidenreich, A., et al., *EAU guidelines on prostate cancer*. Eur Urol, 2008. **53**(1): p. 68-80.
41. Renfer, L.G., et al., *Is ultrasound guidance necessary for transrectal prostate biopsy?* J Urol, 1995. **154**(4): p. 1390-1.
42. Eichler, K., et al., *Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review*. J Urol, 2006. **175**(5): p. 1605-12.
43. *Prostate Cancer: Diagnosis and Treatment*. 2014, Cardiff (UK): National Collaborating Centre for Cancer (UK) and National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).
44. Padhani, A.R., et al., *PI-RADS Steering Committee: The PI-RADS Multiparametric MRI and MRI-directed Biopsy Pathway*. Radiology, 2019. **292**(2): p. 464-474.
45. Bjurlin, M.A., et al., *Multiparametric MRI and targeted prostate biopsy: Improvements in cancer detection, localization, and risk assessment*. Cent European J Urol, 2016. **69**(1): p. 9-18.
46. Cornud, F., et al., *TRUS-MRI image registration: a paradigm shift in the diagnosis of significant prostate cancer*. Abdom Imaging, 2013. **38**(6): p. 1447-63.
47. Ahmed, H.U., et al., *Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study*. Lancet, 2017. **389**(10071): p. 815-822.
48. Baco, E., et al., *A Randomized Controlled Trial To Assess and Compare the Outcomes of Two-core Prostate Biopsy Guided by Fused Magnetic Resonance and Transrectal Ultrasound Images and Traditional 12-core Systematic Biopsy*. Eur Urol, 2016. **69**(1): p. 149-56.
49. Delongchamps, N.B., et al., *Are Magnetic Resonance Imaging-Transrectal Ultrasound Guided Targeted Biopsies Noninferior to Transrectal Ultrasound Guided Systematic Biopsies for the Detection of Prostate Cancer?* J Urol, 2016. **196**(4): p. 1069-75.

50. Peltier, A., et al., *MRI-targeted biopsies versus systematic transrectal ultrasound guided biopsies for the diagnosis of localized prostate cancer in biopsy naive men*. Biomed Res Int, 2015. **2015**: p. 571708.
51. van Zijl, P. and L. Knutsson, *In vivo magnetic resonance imaging and spectroscopy. Technological advances and opportunities for applications continue to abound*. J Magn Reson, 2019. **306**: p. 55-65.
52. Sabouri, S., et al., *Luminal Water Imaging: A New MR Imaging T2 Mapping Technique for Prostate Cancer Diagnosis*. Radiology, 2017. **284**(2): p. 451-459.
53. Kim, P.K., et al., *Myocardial T1 and T2 Mapping: Techniques and Clinical Applications*. Korean J Radiol, 2017. **18**(1): p. 113-131.
54. Mamisch, T.C., et al., *Quantitative T2 mapping of knee cartilage: differentiation of healthy control cartilage and cartilage repair tissue in the knee with unloading--initial results*. Radiology, 2010. **254**(3): p. 818-26.
55. Lee, C.H., *Quantitative T2-mapping using MRI for detection of prostate malignancy: a systematic review of the literature*. Acta Radiol, 2019. **60**(9): p. 1181-1189.
56. Nguyen, K., A. Sarkar, and A.K. Jain, *Prostate cancer grading: use of graph cut and spatial arrangement of nuclei*. IEEE Trans Med Imaging, 2014. **33**(12): p. 2254-70.
57. Hoang Dinh, A., et al., *Characterization of prostate cancer using T2 mapping at 3T: a multi-scanner study*. Diagn Interv Imaging, 2015. **96**(4): p. 365-72.
58. Liu, W., et al., *Accelerated T2 mapping for characterization of prostate cancer*. Magn Reson Med, 2011. **65**(5): p. 1400-6.
59. Yamauchi, F.I., et al., *Prostate cancer discrimination in the peripheral zone with a reduced field-of-view T(2)-mapping MRI sequence*. Magn Reson Imaging, 2015. **33**(5): p. 525-30.
60. Manduca, A., et al., *MR elastography: Principles, guidelines, and terminology*. Magn Reson Med, 2021. **85**(5): p. 2377-2390.
61. Muthupillai, R. and R.L. Ehman, *Magnetic resonance elastography*. Nat Med, 1996. **2**(5): p. 601-3.
62. Ozturk, A., et al., *Principles of ultrasound elastography*. Abdom Radiol (NY), 2018. **43**(4): p. 773-785.
63. Bensamoun, S.F., et al., *Stiffness imaging of the kidney and adjacent abdominal tissues measured simultaneously using magnetic resonance elastography*. Clin Imaging, 2011. **35**(4): p. 284-7.
64. Hirsch, S., et al., *MR elastography of the liver and the spleen using a piezoelectric driver, single-shot wave-field acquisition, and multifrequency dual parameter reconstruction*. Magn Reson Med, 2014. **71**(1): p. 267-77.
65. Asbach, P., et al., *Viscoelasticity-based staging of hepatic fibrosis with multifrequency MR elastography*. Radiology, 2010. **257**(1): p. 80-6.
66. Huwart, L., et al., *Magnetic resonance elastography for the noninvasive staging of liver fibrosis*. Gastroenterology, 2008. **135**(1): p. 32-40.
67. Yin, M., et al., *Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007. **5**(10): p. 1207-1213 e2.
68. de Schellenberger, A.A., et al., *Sensitivity of multifrequency magnetic resonance elastography and diffusion-weighted imaging to cellular and stromal integrity of liver tissue*. J Biomech, 2019. **88**: p. 201-208.
69. Sahebjavaher, R.S., et al., *MR elastography and diffusion-weighted imaging of ex vivo prostate cancer: quantitative comparison to histopathology*. NMR Biomed, 2015. **28**(1): p. 89-100.
70. Prezzi, D., et al., *Characterization of Small Renal Tumors With Magnetic Resonance Elastography: A Feasibility Study*. Invest Radiol, 2018. **53**(6): p. 344-351.
71. Reiss-Zimmermann, M., et al., *High Resolution Imaging of Viscoelastic Properties of Intracranial Tumours by Multi-Frequency Magnetic Resonance Elastography*. Clin Neuroradiol, 2015. **25**(4): p. 371-8.
72. Thompson, S.M., et al., *MR elastography of hepatocellular carcinoma: Correlation of tumor stiffness with histopathology features-Preliminary findings*. Magn Reson Imaging, 2017. **37**: p. 41-45.
73. Langer, D.L., et al., *Prostate tissue composition and MR measurements: investigating the relationships between ADC, T2, K(trans), v(e), and corresponding histologic features*. Radiology, 2010. **255**(2): p. 485-94.
74. deSouza, N.M., et al., *Implementing diffusion-weighted MRI for body imaging in prospective multicentre trials: current considerations and future perspectives*. Eur Radiol, 2018. **28**(3): p. 1118-1131.

75. Rosenkrantz, A.B., et al., *Interobserver Reproducibility of the PI-RADS Version 2 Lexicon: A Multicenter Study of Six Experienced Prostate Radiologists*. Radiology, 2016. **280**(3): p. 793-804.
76. Rudolph, M.M., et al., *Validation of the PI-RADS language: predictive values of PI-RADS lexicon descriptors for detection of prostate cancer*. Eur Radiol, 2020. **30**(8): p. 4262-4271.
77. Li, M., et al., *Tomoelastography Based on Multifrequency MR Elastography for Prostate Cancer Detection: Comparison with Multiparametric MRI*. Radiology, 2021: p. 201852.
78. Vuichoud, C. and K.R. Loughlin, *Benign prostatic hyperplasia: epidemiology, economics and evaluation*. Can J Urol, 2015. **22 Suppl 1**: p. 1-6.
79. Mazzucchelli, R., et al., *Prostate tissue and serum markers*. Adv Clin Path, 2000. **4**(3): p. 111-20.
80. Carter, H.B., et al., *Prospective evaluation of men with stage T1C adenocarcinoma of the prostate*. J Urol, 1997. **157**(6): p. 2206-9.
81. Jeong, C.W., et al., *Comparison of prostate volume measured by transrectal ultrasonography and MRI with the actual prostate volume measured after radical prostatectomy*. Urol Int, 2008. **81**(2): p. 179-85.
82. Ko, J.S., et al., *Effect of intra-observer variation in prostate volume measurement on prostate-specific antigen density calculations among prostate cancer active surveillance participants*. BJU Int, 2011. **108**(11): p. 1739-42.
83. Cash, H., et al., *Prostate cancer detection on transrectal ultrasonography-guided random biopsy despite negative real-time magnetic resonance imaging/ultrasonography fusion-guided targeted biopsy: reasons for targeted biopsy failure*. BJU Int, 2016. **118**(1): p. 35-43.
84. Wolters, T., et al., *A critical analysis of the tumor volume threshold for clinically insignificant prostate cancer using a data set of a randomized screening trial*. J Urol, 2011. **185**(1): p. 121-5.
85. Grey, A.D., et al., *Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging (MRI) prostate imaging reporting and data system (PI-RADS) scoring in a transperineal prostate biopsy setting*. BJU Int, 2015. **115**(5): p. 728-35.
86. Shoji, S., et al., *Manually controlled targeted prostate biopsy with real-time fusion imaging of multiparametric magnetic resonance imaging and transrectal ultrasound: an early experience*. Int J Urol, 2015. **22**(2): p. 173-8.
87. Barentsz, J.O., et al., *Synopsis of the PI-RADS v2 Guidelines for Multiparametric Prostate Magnetic Resonance Imaging and Recommendations for Use*. Eur Urol, 2016. **69**(1): p. 41-9.
88. Reisaeter, L.A., et al., *1.5-T multiparametric MRI using PI-RADS: a region by region analysis to localize the index-tumor of prostate cancer in patients undergoing prostatectomy*. Acta Radiol, 2015. **56**(4): p. 500-11.
89. Rosenkrantz, A.B., et al., *Comparison of interreader reproducibility of the prostate imaging reporting and data system and likert scales for evaluation of multiparametric prostate MRI*. AJR Am J Roentgenol, 2013. **201**(4): p. W612-8.
90. Metzger, G.J., et al., *Detection of Prostate Cancer: Quantitative Multiparametric MR Imaging Models Developed Using Registered Correlative Histopathology*. Radiology, 2016. **279**(3): p. 805-16.
91. Garcia-Reyes, K., et al., *Detection of prostate cancer with multiparametric MRI (mpMRI): effect of dedicated reader education on accuracy and confidence of index and anterior cancer diagnosis*. Abdom Imaging, 2015. **40**(1): p. 134-42.
92. Ruprecht, O., et al., *MRI of the prostate: interobserver agreement compared with histopathologic outcome after radical prostatectomy*. Eur J Radiol, 2012. **81**(3): p. 456-60.
93. Gurses, B., et al., *Diagnostic utility of DTI in prostate cancer*. Eur J Radiol, 2011. **79**(2): p. 172-6.
94. Shinmoto, H., et al., *An intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging study of prostate cancer*. AJR Am J Roentgenol, 2012. **199**(4): p. W496-500.
95. Tamura, C., et al., *Diffusion kurtosis imaging study of prostate cancer: preliminary findings*. J Magn Reson Imaging, 2014. **40**(3): p. 723-9.
96. Adams, L.C., et al., *Use of quantitative T2 mapping for the assessment of renal cell carcinomas: first results*. Cancer Imaging, 2019. **19**(1): p. 35.
97. Giri, S., et al., *T2 quantification for improved detection of myocardial edema*. J Cardiovasc Magn Reson, 2009. **11**: p. 56.
98. Dregely, I., et al., *Rapid quantitative T2 mapping of the prostate using three-dimensional dual echo steady state MRI at 3T*. Magn Reson Med, 2016. **76**(6): p. 1720-1729.
99. Gibbs, P., et al., *Comparison of quantitative T2 mapping and diffusion-weighted imaging in the normal and pathologic prostate*. Magn Reson Med, 2001. **46**(6): p. 1054-8.

100. Chatterjee, A., et al., *Performance of T2 Maps in the Detection of Prostate Cancer*. Acad Radiol, 2019. **26**(1): p. 15-21.
101. Wu, L.M., et al., *T2* mapping combined with conventional T2-weighted image for prostate cancer detection at 3.0T MRI: a multi-observer study*. Acta Radiol, 2017. **58**(1): p. 114-120.
102. Wang, R., et al., *Prebiopsy mp-MRI Can Help to Improve the Predictive Performance in Prostate Cancer: A Prospective Study in 1,478 Consecutive Patients*. Clin Cancer Res, 2017. **23**(14): p. 3692-3699.
103. Serai, S.D. and M. Yin, *MR Elastography of the Abdomen: Experimental Protocols*. Methods Mol Biol, 2021. **2216**: p. 519-546.
104. Svensson, S.F., et al., *Robustness of MR Elastography in the Healthy Brain: Repeatability, Reliability, and Effect of Different Reconstruction Methods*. J Magn Reson Imaging, 2021.
105. Troelstra, M.A., et al., *Shear wave cardiovascular MR elastography using intrinsic cardiac motion for transducer-free non-invasive evaluation of myocardial shear wave velocity*. Sci Rep, 2021. **11**(1): p. 1403.
106. Sato, N., et al., *Accuracy comparison of MR elastography and biological markers in detecting liver fibrosis and predicting postoperative ascites*. HPB (Oxford), 2021.
107. Barr, R.G., et al., *WFUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography: Part 5. Prostate*. Ultrasound Med Biol, 2017. **43**(1): p. 27-48.
108. Woo, S., et al., *Shear-Wave Elastography for Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Diagnostic Meta-Analysis*. AJR Am J Roentgenol, 2017. **209**(4): p. 806-814.
109. Arani, A., et al., *Incorporating endorectal MR elastography into multi-parametric MRI for prostate cancer imaging: Initial feasibility in volunteers*. J Magn Reson Imaging, 2013. **38**(5): p. 1251-60.
110. Sahebjavaher, R.S., et al., *Prostate MR elastography with transperineal electromagnetic actuation and a fast fractionally encoded steady-state gradient echo sequence*. NMR Biomed, 2014. **27**(7): p. 784-94.
111. Thorner, G., et al., *Novel technique for MR elastography of the prostate using a modified standard endorectal coil as actuator*. J Magn Reson Imaging, 2013. **37**(6): p. 1480-5.
112. Woo, S., et al., *Shear wave elastography assessment in the prostate: an intraobserver reproducibility study*. Clin Imaging, 2015. **39**(3): p. 484-7.
113. Cosgrove, D., et al., *WFUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography: Part 4. Thyroid*. Ultrasound Med Biol, 2017. **43**(1): p. 4-26.
114. Zhang, M., et al., *Quantitative characterization of viscoelastic properties of human prostate correlated with histology*. Ultrasound Med Biol, 2008. **34**(7): p. 1033-42.
115. Mazaheri, Y., et al., *Comparison of prostate volume measured by endorectal coil MRI to prostate specimen volume and mass after radical prostatectomy*. Acad Radiol, 2015. **22**(5): p. 556-62.
116. Porcaro, A.B., et al., *Prostate Volume Index Associates with a Decreased Risk of Prostate Cancer: Results of a Large Cohort of Patients Elected to a First Biopsy Set*. Urol Int, 2017. **98**(1): p. 22-27.
117. de Gorski, A., et al., *Accuracy of Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion Targeted Biopsies to Diagnose Clinically Significant Prostate Cancer in Enlarged Compared to Smaller Prostates*. J Urol, 2015. **194**(3): p. 669-73.
118. Walton Diaz, A., et al., *Can magnetic resonance-ultrasound fusion biopsy improve cancer detection in enlarged prostates?* J Urol, 2013. **190**(6): p. 2020-2025.
119. Simpkin, C.J., et al., *Relationship between T2 relaxation and apparent diffusion coefficient in malignant and non-malignant prostate regions and the effect of peripheral zone fractional volume*. Br J Radiol, 2013. **86**(1024): p. 20120469.
120. Tonttila, P.P., et al., *Lesion size on prostate magnetic resonance imaging predicts adverse radical prostatectomy pathology*. Scand J Urol, 2018. **52**(2): p. 111-115.
121. Sakala, M.D., R.B. Dyer, and R. Tappouni, *The "erased charcoal" sign*. Abdom Radiol (NY), 2017. **42**(3): p. 981-982.
122. Hermie, I., et al., *Which clinical and radiological characteristics can predict clinically significant prostate cancer in PI-RADS 3 lesions? A retrospective study in a high-volume academic center*. Eur J Radiol, 2019. **114**: p. 92-98.
123. Cuocolo, R., et al., *Clinically significant prostate cancer detection on MRI: A radiomic shape features study*. Eur J Radiol, 2019. **116**: p. 144-149.
124. Kasivisvanathan, V., et al., *MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis*. N Engl J Med, 2018. **378**(19): p. 1767-1777.

125. Baur, A.D., et al., *Evaluation of the prostate imaging reporting and data system for the detection of prostate cancer by the results of targeted biopsy of the prostate*. Invest Radiol, 2014. **49**(6): p. 411-20.
126. Bott, S.R., et al., *Prostate cancer management: (1) an update on localised disease*. Postgrad Med J, 2003. **79**(936): p. 575-80.
127. Albertsen, P.C., J.A. Hanley, and J. Fine, *20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer*. JAMA, 2005. **293**(17): p. 2095-101.
128. Filson, C.P., et al., *Prostate cancer detection with magnetic resonance-ultrasound fusion biopsy: The role of systematic and targeted biopsies*. Cancer, 2016. **122**(6): p. 884-92.
129. Hamoen, E.H.J., et al., *Use of the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) for Prostate Cancer Detection with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: A Diagnostic Meta-analysis*. Eur Urol, 2015. **67**(6): p. 1112-1121.

Danksagung

Diese Arbeit wäre ohne das Zutun zahlreicher Menschen nicht möglich gewesen: ihnen bin ich aufrichtig dankbar.

Mein ausgesprochener Dank gilt Prof. Dr. Bernd Hamm, dem Direktor der Klinik für Radiologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, der diese Arbeit ermöglicht und mich über die vergangenen Jahre kontinuierlich zu ihr ermutigt hat. Ihm bin ich darüber hinaus sehr dankbar für die fortwährende exzellente Ausbildung an seiner Klinik.

Bedanken möchte ich mich ausdrücklich bei meinem Mentor Prof. Dr. Patrick Asbach, der mir mit seiner ansteckenden Leidenschaft für die Radiologie ein geschätzter klinischer Lehrer ist und bei mir das Interesse für die Prostatabildgebung geweckt hat. Durch seine Unterstützung konnte ich diese Arbeit beginnen und der kontinuierliche fruchtbare Austausch hat entscheidend zu ihr beigetragen.

Mein Dank gilt Prof. Dr. Luitpold Distel, dem Leiter der Strahlenbiologie an der Strahlenklinik, Universitätsklinikum Erlangen, der mit seinem passionierten Wesen mein Interesse an wissenschaftlichen Arbeiten geweckt und meine Promotion sehr hilfreich begleitet hat.

Mein weiterer Dank gilt Prof. Dr. Dr. Stefan Niehues, der mich von Beginn meiner beruflichen Laufbahn an gefördert und zur wissenschaftlichen Arbeit ermuntert hat.

Die vorgelegten Forschungsarbeiten beruhen auf der ausgezeichneten Zusammenarbeit mit meinen radiologischen Kollegen, PD Dr. Tobias Penzkofer, PD Dr. Alexander Baur, Dr. Julian Lenk und Dr. Rolf Reiter, sowie in der Arbeitsgruppe Elastographie Prof. Dr. Ingolf Sack, PD Dr. Jürgen Braun und Dr. Jing Guo. Darüber hinaus schätze ich die gewinnbringende Kooperation mit meinen urologischen Kollegen, PD Dr. Hannes Cash und Dr. Karsten Günzel und die Zusammenarbeit mit der Klinik für Urologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Prof. Dr. Thorsten Schlomm und Prof. Dr. Kurt Miller sehr.

Bei meinem Bruder Christian Haas M.A. und Dr. Sverre Morten Schwerdtfeger möchte ich mich bedanken: beide haben mir den Feinschliff dieser Schrift ermöglicht.

Meinen weiteren klinischen Lehrern in der Radiologie, Prof. Dr. Dipl. Phys. Matthias Taupitz, Prof. Dr. Thomas Elgeti und PD Dr. Zarko Grozdanovic bin ich für die fortdauernde Auseinandersetzung mit der Radiologie in allen ihren Facetten dankbar.

Vielen Dank auch an alle meine Kollegen, die einen Arbeitsalltag prägen, der durch wertschätzenden Austausch bestimmt ist - unter ihnen möchte ich mich insbesondere bei Dr. Julia Kamp, Dr. David Kaufmann, Dr. Sebastian Nagel und Dr. Janis Vahldiek, nicht zuletzt für das eine oder andere ermunternde Wort auf dem Weg zu dieser Arbeit, bedanken.

Schließlich möchte ich meiner Familie, meinem Vater, Peter Haas, und meiner Mutter, Vera Haas, danken, die meinen Weg begleitet und meine Entwicklung außerordentlich gefördert haben.

Erklärung

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

Hiermit erkläre ich, dass

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

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

Berlin, den 24.04.2021

Dr. Matthias Haas