

Aus dem Institut/der Klinik für Radiologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

MRT der Prostata: Prüfung von pharmakokinetischen  
Parametern zur nicht invasiven Differenzierung von low-grade  
und high-grade Prostatakarzinomen sowie zur Vorhersage  
eines extraprostatatischen Wachstums von Prostatakarzinomen

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Juliane Rost

aus Erfurt

Gutachter/in:     1. Priv.-Doz. Dr. med. D. Beyersdorff  
                      2. Prof. Dr. med. S. Deger  
                      3. Prof. Dr. P. med. Hallscheidt

Datum der Promotion: 16.05.2010

## Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1.	Prostatakarzinom	1
1.1.1.	Epidemiologie	1
1.1.2.	Histologische Befunde, Ausbreitung und Metastasierung	1
1.1.3.	Differenzierung	2
1.1.4.	Klinik	3
1.1.5.	Primärdiagnostik	3
1.1.6.	Stadieneinteilung	4
1.1.7.	Therapie	6
1.1.8.	Problematik der Prostatakarzinom-Frühdiagnostik	7
1.1.9.	Low-risk und high-risk Prostatakarzinome	8
1.2.	Magnetresonanztomographie (MRT)	11
1.2.1.	Physikalische und technische Grundlagen	11
1.2.2.	Ortskodierung	12
1.2.3.	Untersuchungssequenzen und Bildkontrast	13
1.2.4.	Kontrastmittel	14
1.2.5.	Dynamic Contrast Enhanced - Dynamic Susceptibility Contrast-MRT (DCE-DSC-MRT)	15
<b>2.</b>	<b>Frage- und Zielstellung</b>	<b>19</b>
<b>3.</b>	<b>Patienten und Methoden</b>	<b>20</b>
3.1.	Studienplan	20
3.2.	Ein- und Ausschlusskriterien	20
3.3.	Patientenkollektiv	22

3.4.	MR-Sequenz	22
3.5.	Kontrastmittel	25
3.6.	Nachverarbeitung	27
3.6.1.	Homogenisierung der Signalintensitäten	27
3.6.2.	Bewegungskorrektur	27
3.7.	Analyse im pharmakokinetischen Modell	28
3.7.1.	Arterielle Eingangsfunktion (AIF)	28
3.7.2.	Berechnung der Parameterkarten	31
3.8.	Histopathologie	32
3.9.	Auswertung der pharmakokinetischen Parameterkarten	33
3.10.	Statistische Auswertung	33
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>35</b>
4.1.	Prostatektomiepräparate	35
4.2.	Nicht invasive Differenzierung von low-grade und high-grade Prostatakarzinomarealen	35
4.2.1.	Anzahl von low-grade und high-grade Prostatakarzinomarealen in den zur DCE-DSC-MRT korrespondierenden HE-Ganzflächenschichten	35
4.2.2.	Pharmakokinetische MRT Parameterkarten – Unterschiede zwischen low-grade und high-grade Prostatakarzinomarealen	36
4.2.2.1.	Perfusion	36
4.2.2.2.	Mean Transit Time (MTT)	40
4.2.2.3.	Delay	42
4.2.2.4.	Blutvolumen	42
4.2.2.5.	Permeabilität	43
4.2.2.6.	Dispersion	44
4.2.2.7.	Extraktionskoeffizient	44

4.2.2.8. Interstitielles Volumen	45
4.2.3. Geeignete Parameter zur Unterscheidung von low-grade und high-grade Prostatakarzinomen	45
4.3. Parameter zur Unterscheidung zwischen dem Vorliegen und Nichtvorliegen eines extraprostatatischen Wachstums	47
4.3.1. Identifizierung der für die Unterscheidung am besten geeigneten Parameter	53
4.4. Korrelation der Parameter mit dem pT-Stadium	54
<b>5. Diskussion</b>	<b>55</b>
5.1. Routinemäßig angewandte diagnostische Methoden zur Differenzierung von low-grade und high-grade Prostatakarzinomen	56
5.2. MRT zur Differenzierung von low-grade und high-grade Prostatakarzinomen	57
5.2.1. MR-Sequenz	58
5.2.2. Pharmakokinetisches Modell	61
5.2.3. Pharmakokinetische Parameter	62
5.2.3.1. Pharmakokinetische Parameter zur Differenzierung von low-grade und high-grade Prostatakarzinomarealen	62
5.2.3.2. Pharmakokinetische Parameter zur Verbesserung des Stagings	65
5.3. Limitationen der Studie	67
<b>6. Zusammenfassung</b>	<b>70</b>
<b>7. Literaturverzeichnis</b>	<b>72</b>
<b>8. Danksagung</b>	<b>87</b>
<b>9. Lebenslauf</b>	<b>88</b>
<b>10. Publikationsliste</b>	<b>89</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ADC	apparent diffusion coefficient
ADC	Analog-Digital-Converter
AIF	arterial input function
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
DCE-DSC-MRT	Dynamic Contrast Enhanced-Dynamic Susceptibility Contrast-MRT
DCE-MRT	Dynamic Contrast Enhanced - MRT
DRU	digital rektale Untersuchung
DW-MRT	diffusionsgewichtete MRT
EF	Ejektionsfraktion
ETL	echo train length
FoV	field of view
Gd	Gadolinium
Gd-DTPA	Gadolinium-Diäthylentriaminpentaessigsäure
GE	Gradientenecho
GP	Phasenkodiergradient
GR	Frequenzkodiergradient
GRAPPA	Generalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisition
GS	Schichtselektionsgradient
HASTE	Half Fourier Acquired Single Shot Turbo Spin Echo
HE	Hämatoxylin-Eosin
HF	Hochfrequenz
<sup>1</sup> H-MRT	Protonen-MR-Spektroskopie
IR	inversion recovery
KM	Kontrastmittel
MR-	Magnetresonanz-
MRT	Magnetresonanztomographie
MTT	mean transit time
PAT	parallel acquisition technique

PCa	Prostatakarzinom
PD	Protonendichte
PSA	prostataspezifisches Antigen
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROI	region of interest
RPE	radikale Prostatektomie
SD	Schichtdicke
SE	Spin Echo
T1w, T2w, T2*w	T1-, T2-, T2*-gewichtet
T2*	effektive T2-Relaxationszeit
TE	time of echo
TFI	Turbo FLASH Image
TI	time of inversion
TR	time of repetition
TRUS	transrektaler Ultraschall
TSE	Turbo Spin Echo
u.a.	unter anderem
U.S.	United States
v.a.	vor allem
V.a.	Verdacht auf

## Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1** Beurteilungskriterien zur Einteilung des histologischen Gradings nach Gleason beim Adenokarzinom der Prostata (7).
- Tabelle 2** TNM-Klassifikation der UICC für das Adenokarzinom der Prostata, 2002 (13).
- Tabelle 3** Schemata zum Abschätzen des Risikos für ein biochemisches Rezidiv beim Prostatakarzinom (49).
- Tabelle 4** MRT Protokoll mit den in Untersuchungsreihenfolge aufgelisteten Sequenzen und ihren charakteristischen Parametern.
- Tabelle 5** pT-Stadium und maximaler Gleason-Score in den 50 Prostatektomiepräparaten
- Tabelle 6** Anzahl der Gleason-Score und low-grade bzw. high-grade Prostatakarzinomareale in der DCE-DSE-MRT Schicht
- Tabelle 7** Mittelwert, Minimum, Maximum, 25. Perzentile, 50. Perzentile und 75. Perzentile der Perfusion [ $\text{ml}/\text{cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$ ] von low-grade und high-grade Prostatakarzinomen
- Tabelle 8** Mittelwert, Minimum, Maximum, 25. Perzentile, 50. Perzentile und 75. Perzentile der MTT [s] von low-grade und high-grade Prostatakarzinomen
- Tabelle 9** Mittelwert, Minimum, Maximum, 25. Perzentile, 50. Perzentile und 75. Perzentile des Delay [s] von low-grade und high-grade Prostatakarzinomen
- Tabelle 10** Mittelwert, Minimum, Maximum, 25. Perzentile, 50. Perzentile und 75. Perzentile des Blutvolumens [%] von low-grade und high-grade Prostatakarzinome
- Tabelle 11** Mittelwert, Minimum, Maximum, 25. Perzentile, 50. Perzentile und 75. Perzentile der Permeabilität [ $\text{min}^{-1}$ ] von low-grade und high-grade Prostatakarzinomen

- Tabelle 12** Mittelwert, Minimum, Maximum, 25. Perzentile, 50. Perzentile und 75. Perzentile der Dispersion von low-grade und high-grade Prostatakarzinomen
- Tabelle 13** Mittelwert, Minimum, Maximum, 25. Perzentile, 50. Perzentile und 75. Perzentile des Extraktionskoeffizienten von low-grade und high-grade Prostatakarzinomen
- Tabelle 14** Mittelwert, Minimum, Maximum, 25. Perzentile, 50. Perzentile und 75. Perzentile des interstitiellen Volumens [%] von low-grade und high-grade Prostatakarzinomen
- Tabelle 15** pT-Stadium und Gleason-Score der 43 Prostatakarzinome, die Bestandteil der Analyse der Parameter zur Vorhersage eines extraprostatatischen Wachstums waren
- Tabelle 16** Mittelwert, Minimum, Maximum, 25. Perzentile, 50. Perzentile und 75. Perzentile der Parameter mit einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Fällen ohne/mit einem extraprostatatischen Wachstum

## Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1** Sagittale (A) und axiale (B) Schemazeichnung der Prostata mit peripherer Zone (grün), zentraler Zone (rot), Transitionalzone (lila), fibromuskulärem Gewebe (dunkellila), Urethra / periurethrales Gewebe (beige) und die nicht vollständig abgebildeten Samenblasen (blau); abgewandelt aus (6).
- Abbildung 2** Das sequentielle Drei-Kompartiment-Modell (65) beschreibt die KM-Kinetik im Gewebe.
- Abbildung 3** Studienplan
- Abbildung 4** Schematische Darstellung der inversionspräparierten Dual Echo Sequenz (71).
- Abbildung 5** T1w- (1. Echo) und T2\*w- (2. Echo) Signalintensitäts-Zeit-Verläufe in der zentralen Arterie (rot) und in drei Punkten in der Prostata (grün, gelb, hellblau). Deutlich zu erkennen ist der Signalintensitätsabfall auf dem T2\*w- Bild bei initialem Durchfluss des Kontrastmittelbolus (71).
- Abbildung 6** Intensitätshomogenisierung der dynamischen Datensätze.
- Abbildung 7** Schema zur Ermittlung der Gewebeparameter mit Hilfe des pharmakokinetischen sequentiellen Drei-Kompartiment-Modells
- Abbildung 8** Boxplots für die Perfusion der low-grade und high-grade Prostatakarzinomareale. Die Ausreißer (mehr als 1,5 bis 3 Boxlängen von der 75. Perzentile entfernt) sind durch Kreise und die Extremwerte (mehr als 3 Boxlängen von der 75. Perzentile entfernt) durch Sterne gekennzeichnet.
- Abbildung 9** Repräsentatives axiales T2w-TSE Bild (TR 4110 ms, TE 100 ms, ETL 13) einer Prostata eines 57-jährigen Patienten (A) mit einem Prostatakarzinom (Gleason-Score 3+3) auf dem korrespondierenden histologischen HE-Ganzflächenschnitt (B) orange markiert. Auf der Parameterkarte der Perfusion (C) betrug die Perfusion des Prostatakarzinomareals (orange ROI)  $0,29 \text{ ml/cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$ .

- Abbildung 10** Repräsentatives axiales T2w-TSE Bild (TR 5640 ms, TE 100 ms, ETL 13) einer Prostata eines 64-jährigen Patienten (A) mit einem Prostatakarzinom (Gleason-Score 4+4) auf dem korrespondierenden histologischen HE-Ganzflächenschnitt (B) rot markiert. Auf der Parameterkarte der Perfusion (C) betrug die Perfusion des Prostatakarzinomareals (rote ROI)  $2,55 \text{ ml/cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$ .
- Abbildung 11** Boxplots für die Mean Transit Time (MTT) der low-grade und high-grade Prostatakarzinomareale. Die Ausreißer (mehr als 1,5 bis 3 Boxlängen von der 75. Perzentile entfernt) sind durch Kreise gekennzeichnet.
- Abbildung 12** Parameterkarte der Mean Transit Time des Patienten aus Abbildung 9: die Mean Transit Time des orangenen ROI (Prostatakarzinom – Gleason-Score 3+3) beträgt 10,25 s.
- Abbildung 13** Parameterkarte der Mean Transit Time des Patienten aus Abbildung 10: die Mean Transit Time des roten ROI (Prostatakarzinom – Gleason-Score 4+4) beträgt 1,21s.
- Abbildung 14** ROC-Analyse für die Unterscheidung zwischen low-grade Prostatakarzinomen und high-grade Prostatakarzinomen bei gemeinsamer Verwendung der pharmakokinetischen MRT Parameter Perfusion und Permeabilität, der Perfusion alleine und der Mean Transit Time.
- Abbildung 15** Boxplots für die Perfusion der Prostatakarzinome ohne und mit einem extraprostatistischem Wachstum. Die Ausreißer (mehr als 1,5 bis 3 Boxlängen von der 75. Perzentile entfernt) sind durch Kreise gekennzeichnet.
- Abbildung 16** Boxplots für die Mean Transit Time der Prostatakarzinome ohne und mit einem extraprostatistischem Wachstum. Die Ausreißer (mehr als 1,5 bis 3 Boxlängen von der 75. Perzentile entfernt) sind durch Kreise und die Extremwerte (mehr als 3 Boxlängen von der 75. Perzentile entfernt) durch Sterne gekennzeichnet.
- Abbildung 17** Boxplots für die Dispersion der Prostatakarzinome ohne und mit einem extraprostatistischem Wachstum. Die Ausreißer (mehr als 1,5 bis 3

Boxlängen von der 75. Perzentile entfernt) sind durch Kreise gekennzeichnet.

**Abbildung 18** Repräsentatives T2w-TSE Bild (TR 3500 ms, TE 96 ms, ETL 13) einer Prostata eines 57-jährigen Patienten (A) mit einem Prostatakarzinom (Gleason-Score 4+4) auf dem Ganzflächenschnitt (B) rot markiert und einem Prostatakarzinom (Gleason-Score 3+3) orange markiert. Rechts dorsolateral lag histopathologisch ein extrakapsuläres Wachstum vor.

**Abbildung 19** Auf der Parameterkarte der Perfusion (C) betrug die Perfusion des Prostatakarzinomareals mit einem Gleason-Score 4+4 (rote ROI)  $2,55 \text{ ml/cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$  und des Prostatakarzinomareals mit einem Gleason-Score 3+3 (orange ROI)  $0,24 \text{ ml/cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$ . Die Mean Transit Time (D) des Prostatakarzinomareals mit einem Gleason-Score 4+4 (rote ROI) beträgt  $0,79 \text{ s}$  und des Prostatakarzinomareals mit einem Gleason-Score 3+3 (orange ROI)  $8,49 \text{ s}$ .

**Abbildung 20** ROC-Analyse für die Unterscheidung zwischen dem Vorliegen und Nichtvorliegen eines extraprostatatischen Wachstums des am besten geeigneten Parameter Perfusion und des nur invasiv bestimmbareren Gleason-Scores

# **1. Einleitung**

## **1.1. Prostatakarzinom**

### **1.1.1. Epidemiologie**

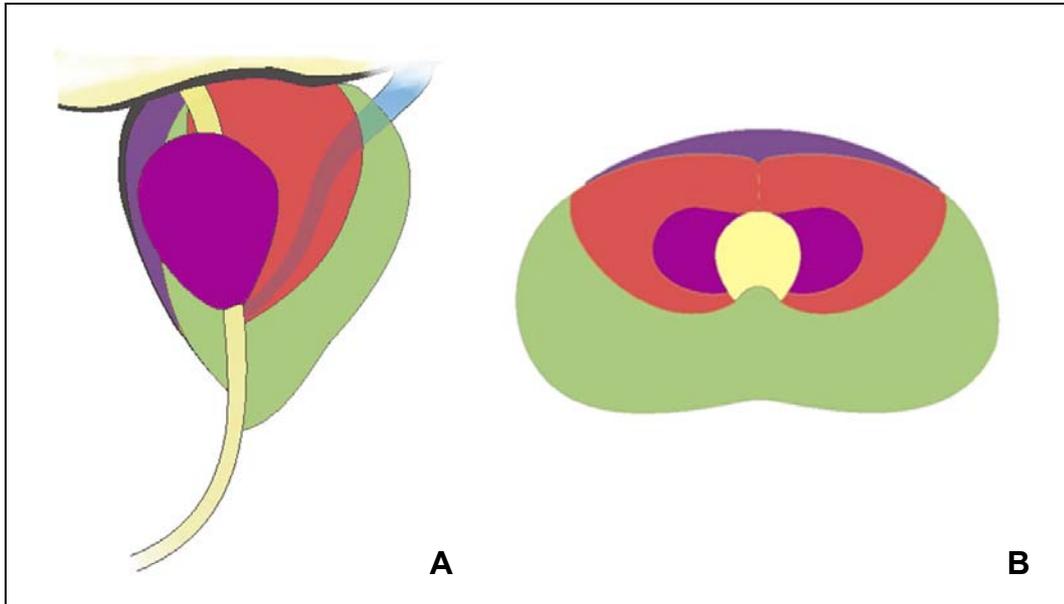
In Deutschland werden jährlich über 58.000 Prostatakarzinome diagnostiziert. Damit ist das Prostatakarzinom mit 25,4 % die häufigste bösartige Neubildung beim Mann noch vor dem Bronchialkarzinom und dem kolorektalen Karzinom. Bei den zu Tode führenden Krebserkrankungen steht das Prostatakarzinom mit 10,1 % an dritter Stelle (1). Aus Autopsiestudien ist bekannt, dass bei einem von drei Männern über dem 50. Lebensjahr ein Prostatakarzinom gefunden werden konnte. 80 % dieser Tumore wiesen eine geringe Ausdehnung und ein geringes Grading auf und blieben klinisch ohne Symptome, entsprachen also latenten Karzinomen (2, 3). Die Diskrepanz zwischen der hohen Prävalenz des Prostatakarzinoms und dem geringen Risiko an diesem zu versterben, begründet die Wichtigkeit der Differenzierung von signifikanten Prostatakarzinomen, welche Symptome verursachen und die Lebenszeit der Betroffenen verkürzen, von nicht signifikanten Prostatakarzinomen.

In Deutschland stieg die Inzidenz des Prostatakarzinoms von 17.033 im Jahr 1980 auf 58.574 im Jahr 2004 (4). Diese ansteigende Inzidenz wird mit der verbesserten Diagnostik des Prostatakarzinoms begründet, vor allem mit der Einführung der Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA). Die Mortalitätsraten blieben dagegen seit 1970 nahezu unverändert (1).

### **1.1.2. Histologische Befunde, Ausbreitung und Metastasierung**

Das Prostatakarzinom ist ein Tumor, der von den Epithelien der peripheren Drüsenanteile ausgeht und sehr unterschiedliche Malignitätsgrade aufweisen kann. Das Adenokarzinom ist mit 97 % der am häufigsten diagnostizierte histologische Typ des Prostatakarzinoms. Das Prostatakarzinom nimmt in ca. 80 % der Fälle seinen Ausgang von der peripheren Zone des Organs und entsteht meist multizentrisch. Die Ausbreitung erfolgt zunächst intraprostatatisch. Der periurethrale Drüsenbereich wird erst gegen Ende der intraprostatatischen Ausbreitung infiltriert. Erst spät erfolgt die Kapselüberschreitung und die Infiltration von Nachbarorganen wie Samenblasen und Harnblase. Durch

lymphogene Metastasierung werden v.a. die pelvinen und retroperitonealen Lymphknoten befallen. Die Organmetastasierung betrifft am häufigsten das Skelett v.a. die untere Wirbelsäule, das Kreuzbein und das Becken. Hämato gene Fernmetastasen in Lunge und Leber sind seltener (5).



**Abbildung 1** Sagittale (A) und axiale (B) Schemazeichnung der Prostata mit peripherer Zone (grün), zentraler Zone (rot), Transitionalzone (lila), fibromuskulärem Gewebe (dunkellila), Urethra / periurethrales Gewebe (beige) und die nicht vollständig abgebildeten Samenblasen (blau); abgewandelt aus (6).

### 1.1.3. Differenzierung

Das verbreitetste Grading System des Prostatakarzinoms ist das von Gleason (7). Der Gleason-Score beurteilt das Muster der Drüsenarchitektur des Prostatakarzinoms in der vorherrschenden ( $\geq 50\%$ ) und danach zweithäufig (5 - 50 %) vorherrschenden Ausprägung. Beide Ausprägungen werden durch die Gleason-Grade klassifiziert. Die beiden Gleason-Grade werden dann zum Gleason-Score addiert. Dieser korreliert mit der Überlebensrate nach radikaler Prostatektomie (8). Prostatakarzinome mit einem Gleason-Score 2 bis 4 kommen sehr selten vor und weisen eine geringere biologische Aggressivität auf als Prostatakarzinome mit einem Gleason-Score 5 bis 6. Demgegenüber sind Prostatakarzinome mit einem Gleason-Score  $\geq 7$  oder einem vorherrschenden Gleason-Grad von 4 oder 5 biologisch hoch aggressiv und werden als high-grade Prostatakarzinome bezeichnet (9).

**Tabelle 1** Beurteilungskriterien zur Einteilung des histologischen Gradings nach Gleason beim Adenokarzinom der Prostata (7).

Gleason-Grad	Drüsenform	Drüsengröße	Stromainvasion
1	einzel, rund	mittel und dick gepackt	keine
2	gerundet, variabler als 1	mittel, vergrößerter Abstand	gering
3	einzel, unregelmäßig	variabel, mittel und groß	mild bis mäßig
4	verschmolzene glanduläre Herde	klein, verschmolzen	ausgeprägt
5	winzige Drüsen oder kleine Lumina in soliden Epithelkonglomeraten	anaplastische, rundliche Stränge oder Herde	sehr ausgeprägt

#### 1.1.4. Klinik

Das Prostatakarzinom verursacht im Frühstadium keine Beschwerden. In den meisten Fällen entsteht der Verdacht auf ein Prostatakarzinom durch eine auffällige digital rektale Untersuchung und / oder einen Anstieg des Prostataspezifisches Antigens im Rahmen der Früherkennung. Beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom können Harnverhalt, Hämaturie, Knochenschmerz, Inkontinenz, Kompressionssymptome des Rückenmarks, Blutungsneigung, Flankenschmerzen oder Niereninsuffizienz auftreten.

#### 1.1.5. Primärdiagnostik

Die Früherkennungsuntersuchungen bestehen aus der Bestimmung des prostataspezifisches Antigens (PSA) und der digital rektalen Untersuchung (DRU).

Das PSA ist ein Enzym und ist bedeutsam für die Verflüssigung des Ejakulates. Eine PSA Erhöhung geht mit Erkrankungen der Prostata (benignen Prostatahyperplasie, Prostatitis, Prostatakarzinom) oder auch mit mechanischer Reizung der Prostata einher und ist nicht spezifisch für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms. Ab PSA-Werten von 4 ng/ml wird die Biopsie der Prostata empfohlen. Die PSA-Ratio gibt das Verhältnis von freiem zu gebundenem PSA an. Das PSA liegt im Serum zu 60 – 90 % an Proteaseinhibitoren gebunden und nur zu 10 – 40 % als freies PSA vor. Beim

Prostatakarzinom ist der Anteil des komplexgebundenen PSA höher als bei benignen Erkrankungen. Durch Bestimmung der PSA-Ratio lässt sich die Spezifität zur Erkennung eines Prostatakarzinoms im diagnostischen Graubereich, PSA 2,4 - 10 ng/ml, daher steigern. Werte von weniger als 15 % weisen auf ein Prostatakarzinom hin.

Bei pathologischem Tastbefund und / oder suspekten PSA-Werten bzw. PSA-Kinetik wird die stanziobiopsische Abklärung der Prostata unter Beachtung vorangegangener Biopsien, des Alters, der Komorbiditäten, der Lebenserwartung und der Familienanamnese empfohlen (10). Männer mit durchschnittlichem Risiko für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms sollten sich ab dem 50. Lebensjahr Früherkennungsuntersuchungen unterziehen. Diese sollte jährlich durchgeführt werden. Bei PSA-Werten < 2 ng/ml und unauffälliger DRU können die Früherkennungsintervalle je nach PSA-Wert verlängert werden (11). Die stanziobiopsische Abklärung der Prostata erfolgt im allgemeinen ultraschallgesteuert mit Hilfe des transrektalen Ultraschalls (TRUS). Die Leitlinie der European Association of Urology zum Prostatakarzinom empfiehlt die systematische, symmetrische Entnahme von mindestens 10 Stanzzyllindern parasagittal aus der Basis, der Mittelzone und der apikalen Region (12).

#### 1.1.6. Stadieneinteilung

Nach biopsischer Sicherung eines Prostatakarzinoms erfolgt die Ausbreitungsdiagnostik. Die Stadieneinteilung des Prostatakarzinomes erfolgt nach der TNM-Klassifikation der UICC für das Adenokarzinom der Prostata, 2002 (13) (Tabelle 2). Das lokale Staging (T) basiert auf der DRU, fallweise nützlich sind der TRUS und die MRT. Weitere Informationen liefert die Anzahl und Lokalisation positiver Biopsiezylinder, das Tumorgrading und der PSA-Wert. Ein akkurates Lymphknotenstaging (N) ist nur operativ möglich und ist bei Patienten mit einem intermediären oder hohen Progressionsrisiko allgemein anerkannt. Bei low-risk Prostatakarzinomen ist die pelvine Lymphonodoektomie umstritten (14, 15). Metastasen (M) werden durch die Skelettszintigraphie erfasst. Diese wird für asymptomatische Patienten mit PSA-Werten < 20 ng/ml mit gut oder mittelgradig differenzierten Tumoren nicht empfohlen, sollte jedoch bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom ( $\geq$  cT3-Stadium) oder mit einem Gleason-Score  $\geq$  8 auch bei PSA-

Werten < 10 ng/ml durchgeführt werden (16, 17). Bei positiver Skelettszintigraphie kann die Metastasensuche durch eine Sonographie der Leber und eine Röntgenuntersuchung des Thorax ergänzt werden.

**Tabelle 2** TNM-Klassifikation der UICC für das Adenokarzinom der Prostata, 2002 (13).

<b>T - Ausdehnung Primärtumor</b>		
<b>TX</b>		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
<b>T0</b>		Kein Anhalt für Primärtumor
<b>T1</b>		Tumor weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar
	<b>T1a</b>	Zufälliger Befund, bis 5% des resezierten Gewebes
	<b>T1b</b>	Zufälliger Befund, mehr als 5% des resezierten Gewebes
	<b>T1c</b>	Diagnose durch Nadelbiopsie
<b>T2</b>		Tumor auf Prostata begrenzt
	<b>T2a</b>	Tumor in ≤ 50% des Seitenlappens
	<b>T2b</b>	Tumor in > 50% des Seitenlappens
	<b>T2c</b>	Tumor in beiden Seitenlappen
<b>T3</b>		Extrakapsuläre Ausbreitung des Tumors
	<b>T3a</b>	Kapselüberschreitung ohne Befall der Samenblasen
	<b>T3b</b>	Samenblase(n) befallen
<b>T4</b>		Befall anderer Nachbarstrukturen als Samenblasen
<b>N - Regionäre Lymphknoten</b>		
<b>NX</b>		Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
<b>N0</b>		Keine regionären Lymphknotenmetastasen
<b>N1</b>		Regionäre Lymphknotenmetastasen
<b>M – Fernmetastasierung</b>		
<b>MX</b>		Fernmetastasen nicht beurteilbar
<b>M0</b>		Keine Fernmetastasen
<b>M1</b>		Fernmetastasen vorhanden
	<b>M1a</b>	Lymphknotenmetastasen in nichtregionären Lymphknoten
	<b>M1b</b>	Knochenmetastasen
	<b>M1c</b>	Andere Fernmetastasen

### 1.1.7. Therapie

Für die Therapiewahl sind die Prognosefaktoren: Alter, Allgemeinzustand, Begleiterkrankungen des Patienten sowie die Ausprägung des Tumors (TNM-Stadium, PSA-Wert, das histologische Ergebnis der Prostatabiopsien, einschließlich der Gleason-Score) entscheidend. Grundsätzlich gilt, dass die lokale Therapie (radikale Prostatektomie, Brachytherapie, perkutane Radiatio) im lokal begrenzten Tumorstadium die Therapie der Wahl ist. Im lokal fortgeschrittenen Tumorstadium sollte eine systemische Therapie erfolgen.

Therapie der Wahl beim lokal begrenzten Prostatakarzinom ist die radikale Prostatovesikulektomie. Voraussetzung ist, dass der Patient eine Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren aufweist und die Nebenwirkungen der Therapie voraussichtlich toleriert. Häufige Zugangswege sind retropubisch, perineal und laparoskopisch. Das retropubische und laparoskopische Vorgehen bietet die Möglichkeit, dass gleichzeitig die pelvine Lymphnodektomie durchgeführt werden kann. Das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen ist eine relative Kontraindikation zur Durchführung einer radikalen Prostatektomie. Bei einem geringen Risiko für eine Kapselinfiltration kann das neurovaskuläre Bündel ein- oder beidseits geschont werden. Die radikale Prostatektomie kann zur besseren lokalen Tumorkontrolle in Einzelfällen im lokal fortgeschrittenen Tumorstadium durchgeführt werden (8).

Die kurative Radiotherapie erfolgt, wenn Kontraindikationen für eine Operation bestehen, bei Ablehnung der Operation oder bei einer Lebenserwartung von weniger als 10 Jahren. Die Radiotherapie kann risikogruppenabhängig als alleinige perkutane Radiatio, als kombinierte Radiatio (perkutan und high-dose-rate Afterloading Therapie) oder durch permanente interstitielle Brachytherapie erfolgen. Beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom, insbesondere bei V.a. Lymphknotenbefall, wurde eine Verbesserung des Gesamtüberlebens durch perkutane Radiotherapie in Kombinationstherapie mit Androgendeprivation nachgewiesen (18). Bei Vorhandensein von Fernmetastasen kann eine palliative Radiotherapie erfolgen.

Die meisten Prostatakarzinome sind androgenabhängig wachsende Karzinome und reagieren auf einen Hormonentzug mit klinischer Besserung. Auf Grund einer zumindest im Verlauf wahrscheinlichen Koexistenz von hormonsensitiven und hormonresistenten Karzinomzellen ist eine Heilung allerdings nicht möglich. Hormonelle

Therapiemaßnahmen aller Art stellen eine systemische Therapie mit palliativem Charakter für das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom dar. Unter den hormonellen Therapieformen lassen sich die operative Kastration, die bilaterale Orchiectomie, die medikamentöse Kastration mit Östrogenen oder durch LHRH Blockade, die periphere Androgenblockade und die 5-Alpha-Reduktase-Hemmung unterscheiden. In zunehmendem Maß gewinnt der kombinierte Einsatz einer Hormonbehandlung mit einer primären Bestrahlung des lokal fortgeschrittenen bzw. des high-risk Prostatakarzinoms an Bedeutung. Hierdurch kann das biochemisch rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben verbessert werden (19).

Den genannten aktiven Therapien stehen die konservativen Therapiekonzepte gegenüber. Hierzu gehören das Therapiekonzept „Watchful waiting“, das beobachtende Zuwarten eines diagnostizierten Prostatakarzinoms. Es beruht auf der Annahme, dass kleine, lokalisierte und gut differenzierte Karzinome sehr langsam wachsen und so eine tumorbedingte Verkürzung der Lebenszeit bei älteren Männern mit einer Lebenserwartung von  $\leq 10$  Jahren sehr unwahrscheinlich ist. Nach der Diagnose erfolgt zunächst keine Therapie. Zum Zeitpunkt des symptomatischen Progresses oder der symptomatischen Metastasierung des Prostatakarzinoms wird eine palliative Therapie eingeleitet. Durch das Therapiekonzept der „Active Surveillance“ welches 2001 erstmals beschrieben wurde (20), soll die Behandlung des frühen lokalisierten Prostatakarzinoms individualisiert und somit unnötige Therapien vermieden werden. Die „Active Surveillance“ verfolgt das Ziel, Patienten mit einem geringen Risiko für das Fortschreiten der Erkrankung nicht sofort aktiv zu therapieren, sondern zunächst aktiv zu überwachen und damit vor den Nebenwirkungen der Therapie zu bewahren. Erst zum Zeitpunkt der Änderung des malignen Potentials des Tumors wird die kurative Therapie eingeleitet. Bis dahin ist ein engmaschiges Überwachen des Patienten notwendig, um den Zeitpunkt des Überschreitens des lokal begrenzten Tumorstadiums und damit der Möglichkeit einer kurativen Therapie nicht zu verpassen.

#### 1.1.8. Problematik der Prostatakarzinom-Frühdagnostik

Die Bestimmung des PSA-Wertes zur Detektion von Prostatakarzinomen ist kontrovers. Auf Grund der hohen Prävalenz und der biologischen Variabilität der Prostatakarzinome werden immer mehr Karzinome diagnostiziert, die ohne Früherkennungsmaßnahmen

lebenslang unerkannt geblieben wären (21). Wurde die Bestimmung des PSA-Wertes bisher ab dem 50. Lebensjahr durchgeführt, so wird in der aktuellen Empfehlung der American Urological Association von 2009 die PSA-Bestimmung bereits ab dem 40. Lebensjahr bei Patienten mit erhöhtem Risiko für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms empfohlen (10). Weiterhin existiert kein exakter Grenzwert des PSA, ab dem die biopsische Abklärung der Prostata erfolgen soll (10). Galt früher ein Serum-PSA von 4 ng/ml als grenzwertig, so ist heute bekannt, dass viele Patienten bei diesem PSA bereits ein manifestes Prostatakarzinom aufweisen (22). Die Prostatastanzbiopsie erfolgt nicht mehr wie lange Zeit üblich durch die Entnahme von 6 Biopsien, sondern mittlerweile durch die standardmäßige Entnahme von 8-12 Stanzzyllindern (10, 23). Diese intensivierten Früherkennungsmaßnahmen, insbesondere das PSA-Screening, sind mit dem Risiko einer Überdiagnose und damit einer Übertherapie von Prostatakarzinompatienten verbunden (24, 25).

Dies ist insofern von Bedeutung, da die Therapien teilweise mit irreversiblen Nebenwirkungen einhergehen. Nach aktuellen Zahlen unterziehen sich 70 % der Betroffenen in Deutschland einer radikalen Prostatektomie und 15 bis 30 % der Prostatakarzinompatienten erhalten eine Radiotherapie (26). Auch wenn lebensbedrohende Komplikationen nach kurativer Therapie wie der radikalen Prostatektomie oder Radiotherapie selten sind, kommt es nach radikaler Prostatektomie in bis zu 74 % der Fälle zu Harninkontinenz, in bis zu 10 % der Fälle zur Anastomoseninsuffizienz, in mindestens 30 % der Fälle zur erektilen Dysfunktion, in bis zu 25 % der Fälle zur Neurapraxie der unteren Extremitäten, in bis zu 18 % der Fälle zur Stuhlinkontinenz und in bis zu 11 % der Fälle zu Rektumläsionen (27). Nach einer internen oder externen Bestrahlung liegt die Rate für eine erektile Dysfunktion bei bis zu 50 % und für rektale Blutungen  $\geq$  Grad II bei 2 – 15 % (28). Bei Gesamtdosen bis zu 75 Gy wird für bleibende Schäden an Blase und Enddarm eine Rate von weniger als 3 % angegeben (28). Diese Komplikationen wirken sich gravierend auf die Lebensqualität der Betroffenen und deren Angehörigen aus.

#### 1.1.9. Low-risk und high-risk Prostatakarzinome

In verschiedenen Studien konnte für Patienten mit einem Niedrigrisiko-Prostatakarzinom (low-risk Prostatakarzinom) im T-Stadium T1 und T2 mit einem

geringen Aggressionspotential und PSA-Werten  $< 15$  ng/ml hohe tumorspezifische Überlebensraten im Therapiekonzept der „Active Surveillance“ nachgewiesen werden (29-33). Nach einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 40 Monaten kam es in 8 – 33 % zum Progress der Erkrankung, welcher in der Hälfte der Fälle in den ersten 33 Monaten auftrat (34). Die tumorspezifische Überlebensrate in den genannten Studien lag bei 100 %. Zur Zeit besteht kein Konsensus über die Selektionskriterien für Patienten mit einem low-risk Prostatakarzinom, also Patienten, die von der „Active Surveillance“ sicher profitieren (30, 35, 36). Zur Identifizierung eines low-risk Prostatakarzinoms werden verschiedene Vorhersagemaßnahmen getroffen, wie z.B. die Bestimmung des PSA-Wertes, der PSA-Kinetik, der PSA-Dichte (Verhältnis vom PSA-Wert zur Größe der Prostata) sowie die Bestimmung des Tumorgradings, die Bestimmung des klinischen Tumorstadiums sowie des Tumolvolumens (37-39).

Wie bereits im Kapitel 1.1.3. erläutert, ist das Tumorgrading nach Gleason einer der wichtigsten Prognosefaktoren des Prostatakarzinoms. Allerdings muss ein schlechtes histologisches Grading nicht zwingend mit einer schlechteren Prognose des Prostatakarzinoms einhergehen. Bei der Auswertung von Autopsiedaten fiel auf, dass Patienten trotz organüberschreitendem Tumorstadium, Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen und schlechter Tumordifferenzierung zu Lebzeiten nicht an Symptomen des Prostatakarzinoms litten und aus einem anderen Grund verstarben (40). Eine weitere wichtiger Prognosefaktor ist das Tumolvolumen des Prostatakarzinoms. Viele Arbeitsgruppen halten ein Tumolvolumen  $> 0,5$  ml für klinisch signifikant (41, 42). Neuere Untersuchungen zeigen, dass die Anzahl der positiven Biopsien und die Karzinomausdehnung in jedem Stanzzyylinder Hinweise auf das Vorliegen eines signifikanten oder latenten Prostatakarzinoms liefern (43-45). In einer Studie zur Diagnostik eines latenten Prostatakarzinoms wird empfohlen, die Diagnose eines latenten Prostatakarzinoms zu stellen, wenn das Tumolvolumen  $< 0,5$  cm<sup>3</sup>, die PSA-Dichte  $< 0,15$ , ein Gleason-Grad  $< 4$  und nur ein einziger positiver Stanzzyylinder mit einer Tumorausbreitung unter 3 mm vorliegt (46). Jedoch konnte eine andere Arbeitsgruppe zeigen, dass die Tumoraggressivität durch Bestimmung der genannten Kriterien in bis zu 24 % der Fälle unterschätzt wurde und bereits ein signifikantes Karzinom vorlag (47).

Die aktuelle U.S. Leitlinie teilt die Prostatakarzinome in Risikogruppen ein und gibt für diese Risikogruppen Therapieempfehlungen (48). Diese Risikoeinteilung der

Prostatakarzinome basiert auf der Bestimmung des PSA-Wertes, des Gleason-Scores und des T-Stadiums (49). Dabei wird das low-risk Prostatakarzinom durch einen Gleason-Score  $\leq 6$ , einen PSA-Wert  $\leq 10$  ng/ml und einem klinischen T-Stadium T1c - T2a, das intermediate Prostatakarzinom durch einen Gleason-Score 7 oder einen PSA-Wert 10 – 20 ng/ml oder einem klinischen T-Stadium T2b und das high-risk Prostatakarzinom durch einen Gleason-Score 8 – 10 oder einen PSA-Wert  $>20$  ng/ml und einem klinischen T-Stadium T2c – T3a charakterisiert (Tabelle 3).

**Tabelle 3** Schemata zum Abschätzen des Risikos für ein biochemisches Rezidiv beim Prostatakarzinom (49).

	T-Stadium		PSA [ng/ml]		Gleason-Score	5-Jahres PSA-rezidivfreie Überlebenszeit
<b>Low-risk</b>	1c – 2a	und	$\leq 10$	und	$\leq 6$	85 %
<b>Intermediate-risk</b>	2b	oder	10 – 20	oder	7	50 %
<b>High-risk</b>	2c – 3a	oder	$> 20$	oder	8 - 10	33 %

Allerdings wurde diese Risikostratifizierung zur biochemischen Progressionsvorhersage nach aktiver Therapie entwickelt und ist daher zur Vorhersage eines low-risk bzw. high-risk Prostatakarzinoms nur bedingt geeignet (46). In Konkurrenz zu dem genannten Risikostratifizierungsschema existieren weitere Modelle, wie z.B. der Cancer of the Prostate Risk Assessment (CAPRA) Score, durch den eine prätherapeutische Einschätzung der Prognose nach radikaler Prostatektomie ermöglicht werden soll (50). Hier werden dem PSA-Wert, dem Gleason-Score, dem klinischen T-Stadium, der prozentualen Tumorausdehnung in der Biopsie sowie dem Alter des Patienten Punktwerte zugeordnet. Anhand der Punktesumme kann prätherapeutisch mit einer hohen Wahrscheinlichkeit die 5-Jahres-Rezidivrate nach radikaler Prostatektomie bestimmt werden. Ein weiteres Modell zur Vorhersage eines low-risk Prostatakarzinoms sind Nomogramme, in die der PSA-Wert, das klinische T-Stadium, der stanzbiopsische primäre und sekundäre Gleason-Grad, das sonographische Tumolvolumen und der Tumoranteil im Gewebe der systematischen Stanzbiopsie einfließen (51).

In der vorliegenden Arbeit wird die Methode der Dynamic Contrast Enhanced - Dynamic Susceptibility Contrast - MRT (DCE-DSC-MRT) im Hinblick auf die Differenzierung von Low- und high-grade Prostatakarzinomen untersucht. Dabei werden Prostatakarzinome mit einem Gleason-Score  $\leq 6$  als low-grade und Prostatakarzinome mit einem Gleason-Score  $\geq 7$  als high-grade Prostatakarzinom bezeichnet. Im Folgenden werden die Grundlagen der MRT erläutert.

## **1.2. Magnetresonanztomographie (MRT)**

### **1.2.1. Physikalische und technische Grundlagen**

Atome mit einer ungeraden Anzahl von Nukleonen verfügen über einen als Kernspin bezeichneten Eigendrehimpuls. Die Rotation der Kernladung erzeugt ein magnetisches Moment, so dass der Kern auch als magnetischer Dipol angesehen werden kann. Im Normalzustand sind die magnetischen Momente in einem Messvolumen regellos ausgerichtet und neutralisieren sich gegenseitig. Wird ein äußeres statisches Magnetfeld angelegt, so richten sie sich parallel zu den Magnetfeldlinien aus, und zwar so, dass eine Komponente des magnetischen Moments entweder parallel oder antiparallel zum Magnetfeld steht. Die einzelnen Dipole kreisen oder präzedieren mit einer bei gegebener Feldstärke charakteristischen Larmorfrequenz um die Magnetfeldlinien des Hauptfeldes (Z-Richtung). Aus energetischen Gründen überwiegen die Kerne in paralleler Ausrichtung zum Magnetfeld, so dass ein messbares magnetisches Summationsmoment entsteht. Da die Phasen der mit gleicher Frequenz präzidierenden Dipole in der Kreiselebene zufällig verteilt sind, löschen sich die Anteile der Magnetisierungsvektoren senkrecht zum Magnetfeld (XY-Ebene) bei vektorieller Addition der Einzelbeträge aus, d.h. das magnetische Summationsmoment zeigt in die Z-Richtung. Durch Einstrahlung eines magnetischen Wechselfeldes in der Larmorfrequenz kommt es aufgrund von Resonanz zur Auslenkung des magnetischen Summationsmomentes aus der Z-Richtung. Amplitude und Dauer des Hochfrequenzimpulses (HF-Impuls) bestimmen den Winkel, um den der Summenvektor ausgelenkt wird. Nach Beendigung des HF-Impulses präzediert das magnetische Summationsmoment in der XY-Ebene um die Feldlinien des Hauptfeldes und erzeugt in einer den Patienten umgebenden Spule einen Wechselstrom, der als Resonanzsignal gemessen wird. Der Anteil des magnetischen Summationsmomentes in der XY-Ebene

nimmt nach Beendigung des HF-Impulses ab. Dieser als Relaxation bezeichnete Prozess wird durch 2 gleichzeitig mit unterschiedlichen Zeitkonstanten ablaufende Vorgänge charakterisiert, die sich durch Exponentialfunktionen beschreiben lassen: Die Longitudinal- oder Spinn-Gitter-Relaxationszeit  $T_1$  beschreibt die Zeitkonstante der Rückkehr der Z-Komponente des Summationsmagnetisierungsvektors zum Ausgangswert. Hierbei wird die zuvor bei der Anregung aufgenommene Energie abgegeben. Die Geschwindigkeit des Vorgangs hängt von der Beweglichkeit des angeregten Kerns innerhalb des Molekülverbands oder Gitter ab. Die Transversal- oder Spin-Spin-Relaxationszeit  $T_2$  charakterisiert die zeitliche Abnahme der Vektorkomponente der Summationsmagnetisierung in der XY-Ebene. Durch Wechselwirkung der atomaren Dipole kommt es zu zunehmenden Phasendifferenzen der einzelnen präzedierenden Spins, die zum Magnetischen Moment beitragen. Dieser Prozess führt zu einer Reduktion des Signals in der XY-Ebene. Zusätzlich wird die Phasenverschiebung der Präzessionsbewegung durch lokale Inhomogenitäten des magnetischen Hauptfeldes beschleunigt. Die Kombination von feld- und relaxationsinhomogenitätsbedingten Dephasierungen wird durch die Zeitkonstante  $T_2^*$  beschrieben.

### 1.2.2. Ortskodierung

Um eine eindeutige Zuordnung der Signale eines dreidimensionalen Objektes zu ihrem Ursprungsort zu erhalten, wird das magnetische Hauptfeld während der Messung nacheinander durch 3 orthogonal zueinander stehende Gradientenfelder überlagert. Ein Gradient beschreibt eine definierte Magnetflussdichtezu- oder abnahme pro Längeneinheit. Durch Einwirkung eines in Z-Richtung (Dicke der Akquisitionsschicht) ausgerichteten Gradienten werden bei der Anregung nur Spins in einer Schicht definiert, die die Resonanzbedingungen erfüllen. Durch Einwirkung durch eines in der X-Richtung (Breite der Akquisitionsschicht) ausgerichteten Gradienten sind alle Spins in der Untersuchungsschicht durch eine unterschiedliche Resonanzfrequenz entlang der X-Achse charakterisiert. Die Zuordnung in der Y-Richtung (Länge der Akquisitionsschicht) wird für jeden Bildpunkt der Matrix durch eine Reihe von Einzelmessungen in der X-Richtung ansteigenden Gradienten getroffen, so dass alle Spins der Schicht neben einer unterschiedlichen Frequenz in der XZ-Ebene durch eine ansteigende Phase in der Y-Richtung gekennzeichnet sind. Die Anregung einer

Bildschicht muss mit unterschiedlichen Gradientenstärken in Y-Richtung wiederholt werden. Die Zahl der Wiederholungen bestimmt die Bildauflösung in einer Matrix 256 x 256 oder 512 x 512 Bildpunkten (Pixel). Nach Aufnahme der Datensätze mit den Frequenz- und Phaseninformationen für jede Schicht werden die Bilder durch eine spezielle Rechenoperation, die Fourier-Transformation, aus den gemessenen Signalen rekonstruiert.

### 1.2.3. Untersuchungssequenzen und Bildkontrast

Zur Anregung der präzedierenden Kerne und zur Auslesung des Kernspinresonanzsignals werden verschiedene Sequenzen genutzt. Bei der Spin-Echo-Sequenz folgt dem  $90^\circ$ -Impuls, der die Kernmagnetisierung in der XY-Ebene auslenkt, in einem geeigneten Zeitintervall ein  $180^\circ$ -Puls, der die zwischenzeitlich mit der Zeitkonstante  $T_2^*$  aufgetretenen Phasenkohärenzverluste der präzedierenden Dipole refokussiert. Auf diesem Wege werden bei der Signalauslesung die deterministischen und reversiblen Phasenkohärenzverluste durch gerätespezifische Feldinhomogenitäten ( $T_2^*$ -Effekt) aufgehoben, wohingegen die regellos verlaufenden Phasenverschiebungen ( $T_2$ -Effekte) wirksam bleiben und gemessen werden können. Dieses Vorgehen ist zeitaufwendig, da bei der Messsequenz zwei Impulse appliziert werden und die um  $90^\circ$  in die XY-Ebene geklappten atomaren Dipole eine verhältnismäßig lange Zeit benötigen, um in die Z-Richtung zu relaxieren. Die Zeit, in welcher sich die Anregung mit diesen Pulsen innerhalb derselben untersuchten Schicht wiederholt, wird Repititionszeit (TR) genannt. Diese ist im Wesentlichen verantwortlich für den T1-Kontrast. So stellen sich bei kurzer TR Gewebe mit kurzer T1-Zeit hell dar. Gegensätzlich hierzu verhält sich die T2-Zeit und die Echozeit (TE). Die Echozeit ist die Zeit, welche zwischen der Anregung und dem Auslesen des Signals verstreicht. Liegt ein Gewebe mit langem T2 vor, so sind bei einer langen Echozeit noch viele synchron präzedierende Protonen vorhanden, und das Gewebe erscheint hell.

Eine weitere Sequenz ist die Gradienten-Echo-Sequenz. Hierbei wird das magnetische Summationsmoment üblicherweise um einen Pulswinkel (Flip-Winkel)  $\alpha < 90^\circ$  aus der Z-Richtung ausgelenkt. Das Zeitintervall bis zur ausreichenden Rückkehr des magnetischen Summationsmoment in die Ausgangslage ist dementsprechend kürzer. Die Dephasierung der Spins durch die Feldgradienten werden durch eine Inversion der

Gradienten rückgängig gemacht und so ein Echo erzeugt. Die  $T_2^*$ -Effekte durch Gewebehomogenitäten werden nicht refokussiert.

Durch die Inversion-prepared-Gradienten-Echo-Sequenz erfolgt nach Spininvertierung der Longitudinalmagnetisierung durch einen  $180^\circ$ -Puls ein Anregungspuls. Die Zeit, die dazwischen verstreicht, wird definitionsgemäß als Inversionszeit (TI) bezeichnet und ist für den Signalkontrast von Bedeutung. Jedes Gewebe wird durch die Protonendichte und durch die Relaxationszeiten ( $T_1$ ,  $T_2$ ) charakterisiert und zeigt demzufolge eine unterschiedliche Darstellung in den MR-Bildern. Die Signalintensität und der Kontrast dieser Bilder kann zusätzlich in den verschiedenen Sequenzen durch eine entsprechende Wahl der zuvor aufgeführten Zeiten verändert werden (52).

Das MR-Signal wird von Empfangsspulen detektiert und die Daten in digitaler Form in einen Rohdatenspeicher, den sogenannten k-Raum, übergeführt. Wird dieser Datensatz fourier-transformiert, erhält man das endgültige MR-Bild. Die Anwendung der Parallel Acquisition Technique (PAT) bringt eine Messzeitverkürzung mit sich, ohne dass gravierende Bildqualitätsverluste zu verzeichnen sind. Die Scanlänge verkürzt sich, indem die Anzahl der akquirierten Zeilen im k-Raum verringert werden. Die räumliche Verteilung multipler Oberflächenspulen kann dazu verwendet werden, die Informationen wiederzugewinnen, die durch Verzicht der Messung von jeder 2. Fourier-Zeile verloren gegangen sind. Die Signalintensität, die von der Oberflächenspule detektiert wird, variiert entsprechend dem Sensitivitätsprofil der Spule und der Position zur Signalquelle. Durch diese amplitudenmodulierten empfangenen Signale lassen sich die fehlenden Fourier-Zeilen rekonstruieren, womit eine eindeutige Intensitätszuordnung wieder möglich ist und Einfaltungsartefakte eliminiert werden. Dies ist das grundlegende Prinzip der k-Raum orientierten parallelen Bildgebung wie der von uns angewandten Generalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisition (GRAPPA) - Technik (53).

#### 1.2.4. Kontrastmittel

Paramagnetische Substanzen besitzen kleine, lokale Magnetfelder, die zu einer Verkürzung der Relaxationszeiten von Protonen in ihrer Umgebung führen. Die paramagnetische Substanz Gadolinium (Gd) wird als MR-Kontrastmittel eingesetzt. Da ungebundenes Gd giftig ist, wird es durch Chelatbildung an Diäthylentriaminpentaessigsäure (DTPA) gebunden, wodurch das Problem der Toxizität

gelöst wird. Dieses Kontrastmittel bewirkt eine Reduktion der Relaxationswerte T1 und T2 in seiner Umgebung. Diese Verkürzung zeigt eine Zunahme der Signalintensität im T1-w Bild, während diese in der T2-Wichtung abnimmt.

Das in dieser Arbeit angewandte Gd-DTPA (Magnevist<sup>®</sup>) ist stark hydrophil und hat ein niedriges Molekulargewicht von 938 D. Dieses Kontrastmittel ist nicht zellwandgängig, somit erfolgt seine Anreicherung nur unspezifisch, extrazellulär im Intravasalraum oder im Interstitium. Die Ausscheidung erfolgt rasch durch glomeruläre Filtration (54-56). Die dynamische MRT unter Nutzung von Gd-DTPA hat sich zur Unterscheidung von krankhaften und gesunden Veränderungen der Prostata bewährt und wird in der Detektion, im Staging (57, 58), zur Therapieplanung (59) oder zur Verlaufskontrolle nach Therapie angewandt (60).

#### 1.2.5. Dynamic Contrast Enhanced - Dynamic Susceptibility Contrast-MRT (DCE-DSC-MRT)

Seit Entwicklung der schnellen MR-Sequenzen mit hoher Ortsauflösung können zeitliche Veränderungen eines MR-Signals nach Applikation eines paramagnetischen Kontrastmittels erfasst werden. Ein niedrig molekulares Kontrastmittel, wie z.B. Gd-DTPA, gelangt nach i.v. Injektion und Durchfluss der großen arteriellen Gefäße in die Kapillaren und schließlich, nach nur wenigen Millisekunden, in den interstitiellen Raum. Durch den Kontrastmittel-Signalverlauf können Rückschlüsse auf die Mikrozirkulation im untersuchten Gewebe gezogen werden. Hierzu bedarf es A.) einer genauen Kenntnis der Signalveränderung während und nach Applikation des paramagnetischen Kontrastmittel und B.) der Analyse von Signal-Zeit-Verläufen mittels eines pharmakokinetischen Modells.

A) Signalveränderung während und nach Applikation des paramagnetischen Kontrastmittels

Zur genauen Messung des Signal-Zeit-Verlaufes werden der Relaxationseffekt und Suszeptibilitätseffekt ausgenutzt. Der Relaxationseffekt beschreibt die Abnahme der Relaxationszeiten T1 und T2 durch paramagnetische Kontrastmittel. Daraus resultiert eine Zunahme der Signalintensitäten in T1w- und Abnahme der Signalintensitäten in T2w-Bildern. Befindet sich ein paramagnetisches Kontrastmittel intravasal, ist dessen Suszeptibilität, seine Magnetisierbarkeit, deutlich höher als diejenige des umgebenden

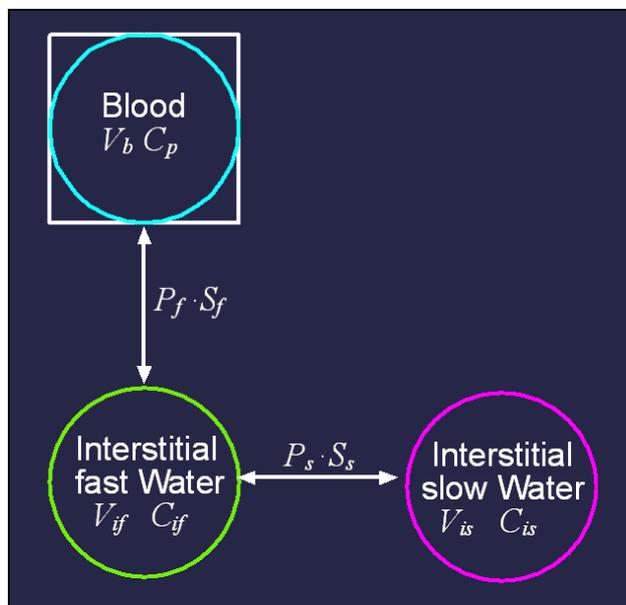
Gewebewassers, so dass sich zwischen dem Intra- und dem Extravasalraum lokale Magnetfeldinhomogenitäten ausbilden. Dieser Suszeptibilitätseffekt reicht über das Gefäßvolumen hinaus, so dass es auf T2\*w-Aufnahmen zu einer nachweisbaren transienten Signalintensitätsreduktion im Gewebe kommt (61, 62). Die Stärke der Signalintensitätsreduktion ist vom lokalen Blutvolumen und vom lokalen Blutfluss abhängig (62-64). Dieser Signalintensitätsabfall auf T2\*w-Bildern ist hoch sensitiv für den Kontrastmittel-Gradienten zwischen Blutgefäß der terminalen Strombahn und umgebenden Gewebe in der Bolusphase. Um einen möglichst deutlichen Effekt zu zeigen, sollte der durch das Gewebe strömende Kontrastmittel-Bolus möglichst kurz und hoch konzentriert sein. Um diesen Effekt zu visualisieren, bedarf es schneller MR-Sequenzen.

#### B) Analyse im pharmakokinetischen Modell

Die Konzentration des applizierten Kontrastmittels in der MRT kann nicht direkt, sondern nur die Veränderung der Signalintensität, die in komplexer Weise indirekt mit der Kontrastmittel-Konzentration im Gewebe verknüpft ist, gemessen werden. Es ist nötig, die Kontrastmittel-Pharmakokinetik physikalisch zu beschreiben und eine mathematische Beziehung zwischen der gemessenen Signalveränderung und der lokalen Kontrastmittel-Konzentration aufzustellen. Durch das physikalische Modell wird histologisches und physiologisches Wissen bezüglich der Mikrozirkulation im Gewebe beschrieben, so dass relevante Gewebeparameter quantitativ aus den dynamischen Bildserien berechnet werden können. In der vorliegenden Arbeit werden die funktionellen Gewebeparameter: Perfusion, Mean Transit Time, Delay, Blutvolumen, Permeabilität, Dispersion, Extraktionskoeffizient und interstitielles Volumen berechnet. Im Wesentlichen bestehen sie aus einer Differentialgleichung, welche die Konzentrationsänderung einer Substanz in Abhängigkeit von der Zeit in den einzelnen Kompartimenten angibt. Es konnte gezeigt werden, dass ein Drei-Kompartiment-Modell die gemessenen Signalintensitäts-Zeit-Kurven besser beschreibt als ein Ein- oder Zwei-Kompartiment-Modell (65). Das in der vorliegenden Arbeit verwendete pharmakokinetische Modell geht daher von drei Kompartimenten aus. Diese bestehen aus dem Blutplasma, einem interstitiellen Gewebe mit einer schnellen Austauschrate und einem interstitiellen Gewebe mit einer langsamen Austauschrate (66). Es wurde angenommen, dass kein aktiver Transport zwischen den einzelnen Kompartimenten stattfindet. Der Transport des Kontrastmittels wird nur durch Diffusion bestimmt. Es wird

angenommen, dass das Kontrastmittel vom Gefäß zuerst in das Interstitium mit der schnellen Austauschrate und dann in das Interstitium mit der langsamen Austauschrate diffundiert. Daher handelt es sich bei dem in dieser Arbeit angewendeten pharmakokinetischen Modell um ein sequentielles Drei-Kompartiment-Modell.

Jeder einzelne Voxel beinhaltet die drei Kompartimente. Somit besteht die Signalintensität jedes einzelnen Voxels aus einem vaskulären und einem extravaskulären Anteil. Das Volumen des extravaskulären Raumes besteht aus dem Zellvolumen und dem interstitiellen Volumen. Da das Kontrastmittel nicht zellwandgängig ist, repräsentiert das Signal des extravaskulären Raumes den Anteil des interstitiellen Volumens.



**Abbildung 2** Das sequentielle Drei-Kompartiment-Modell (66) beschreibt die KM-Kinetik im Gewebe. Dieses besteht aus drei Kompartimenten, einem Gefäßkompartiment ( $V_b$  = Blutvolumen,  $C_p$  = KM-Konzentration im Blutplasma) und den beiden interstitiellen Kompartimenten mit einer schnellen und einer langsamen Austauschkonstante ( $P_f \cdot S_f$  = fast permeability surface product,  $P_s \cdot S_s$  = slow permeability surface product,  $V_{if}$  = intersitielles Volumen des schnell KM-anreichernden Interstitiums,  $C_{if}$  = KM-Konzentration des schnell anreichernden Interstitiums,  $V_{is}$  = intersitielles Volumen des langsam KM-anreichernden Interstitiums,  $C_{is}$  = KM-Konzentration des langsam anreichernden Interstitiums).

Der Austausch zwischen dem Blutplasma und dem interstitiellen Kompartiment mit der schnellen Austauschrate ist sowohl perfusions- als auch permeabilitätslimitiert, während der Austausch zwischen den beiden interstitiellen Kompartimenten lediglich von der

Permeabilität abhängt (67). Das interstitielle Volumen mit einer langsamen Austauschrate repräsentiert nekrotisches Gewebe (68). Da sich histologisch weder im gesunden Prostatagewebe noch im Prostatakarzinom Nekrosen finden (69), spielt das Interstitium mit der langsamen Austauschrate keine Rolle, weshalb nur das interstitielle Volumen mit der schnellen Austauschrate und die dazugehörige Permeabilität in dieser Studie näher betrachtet wurden.

Die in dieser Arbeit untersuchte pharmakokinetische Dynamic Contrast Enhanced-Dynamic Susceptibility Contrast-MRT (DCE-DSC-MRT) basiert auf einer inversionspräparierten Dual Contrast Gradienten ECHO Sequenz zur Visualisierung der Signalintensitäts-Zeit-Verläufe und der Berechnung funktioneller Gewebeparameter durch Verwendung eines sequentiellen Drei-Kompartiment-Modells (70). Unter der Kenntnis, dass funktionelle Parameter in Astrozytomen mit deren histopathologischem Grading korrelieren (71), wird in der vorliegenden Arbeit untersucht, ob die pharmakokinetische DCE-DSC-MRT als nicht invasives Untersuchungsverfahren Information über die funktionellen Parameter: Perfusion, Mean Transit Time, Delay, Blutvolumen, Permeabilität, Dispersion, Extraktionskoeffizient und interstitielles Volumen von Prostatakarzinomen liefert, durch die eine Unterscheidung von low-grade und high-grade Prostatakarzinomen gelingt. Ebenso soll überprüft werden, ob diese pharmakokinetischen Parameter der DCE-DSC-MRT eine Aussage über das Tumorstadium von Prostatakarzinomen, insbesondere über das organüberschreitende Wachstum von Prostatakarzinomen ermöglichen.

## 2. Frage- und Zielstellung

1. Gibt die DCE-DSC-MRT als nicht invasives Untersuchungsverfahren Information über Malignitätskriterien von Prostatakarzinomen und welcher der pharmakokinetischen Parameter Perfusion, Mean Transit Time, Delay, Blutvolumen, Permeabilität, Dispersion, Extraktionskoeffizient und interstitielles Volumen der DCE-DSC-MRT ist zur Unterscheidung von low-grade und high-grade Prostatakarzinomen geeignet bzw. ungeeignet?
2. Existiert ein Zusammenhang zwischen den pharmakokinetischen Parametern der DCE-DSC-MRT und einem organüberschreitenden Wachstum von Prostatakarzinomen?

### **3. Patienten und Methoden**

#### **3.1. Studienplan**

Für diese Studie lag ein positives Ethikvotum der Ethikkommission Charité Campus Mitte vor. Alle Patienten wurden vor der Untersuchung aufgeklärt und unterschrieben danach eine Einwilligungserklärung. Im Rahmen der Studie sollte bei Patienten mit einem stanzbioptisch gesicherten Prostatakarzinom der peripheren Zone vor geplanter radikaler Prostatektomie neben dem Standardprotokoll eine eigens hierfür entwickelte pharmakokinetische MR-Sequenz eingesetzt werden.

Orientierend an der axialen T1w- / T2w-Schicht, in welcher das Karzinom am sichersten dargestellt werden konnte, wurde die pharmakokinetische DCE-DSC-MRT in einer einzigen 5 mm dicken Schicht durchgeführt. Mithilfe einer Nachbearbeitungssoftware, basierend auf einem sequentiellen Drei-Kompartiment-Modell, wurden die pharmakokinetischen Parameterkarten Perfusion, Blutvolumen, Mean Transit Time (MTT), interstitielles Volumen, Permeabilität, Extraktionskoeffizient (EF), Delay und Dispersion absolut quantifiziert.

Nach Prostatektomie wurden diejenigen Hämatoxylin-Eosin (HE)-Schnitte ausgewählt, die der DCE-DSC-MRT Schicht entsprachen. Anhand dieser wurden low-grade und high-grade Prostatakarzinomareale identifiziert. Somit war die anschließende Analyse statistisch signifikanter Unterschiede der verschiedenen pharmakokinetischen Parameter in low-grade und high-grade Prostatakarzinomenarealen möglich (Abbildung 3).

#### **3.2. Ein- und Ausschlusskriterien**

In einem Zeitraum von Juli 2004 bis Oktober 2008 wurden im Rahmen dieser Studie 66 Patienten, bei denen stanzbioptisch ein Prostatakarzinom gesichert wurde, prätherapeutisch in der DCE-DSC-MRT untersucht. Patienten mit einem Herzschrittmacher, einer Klaustrophobie, einer Allergie auf gadoliniumhaltiges Kontrastmittel, einer Niereninsuffizienz oder ohne schriftliche Einwilligung wurden von der Studie ausgeschlossen.

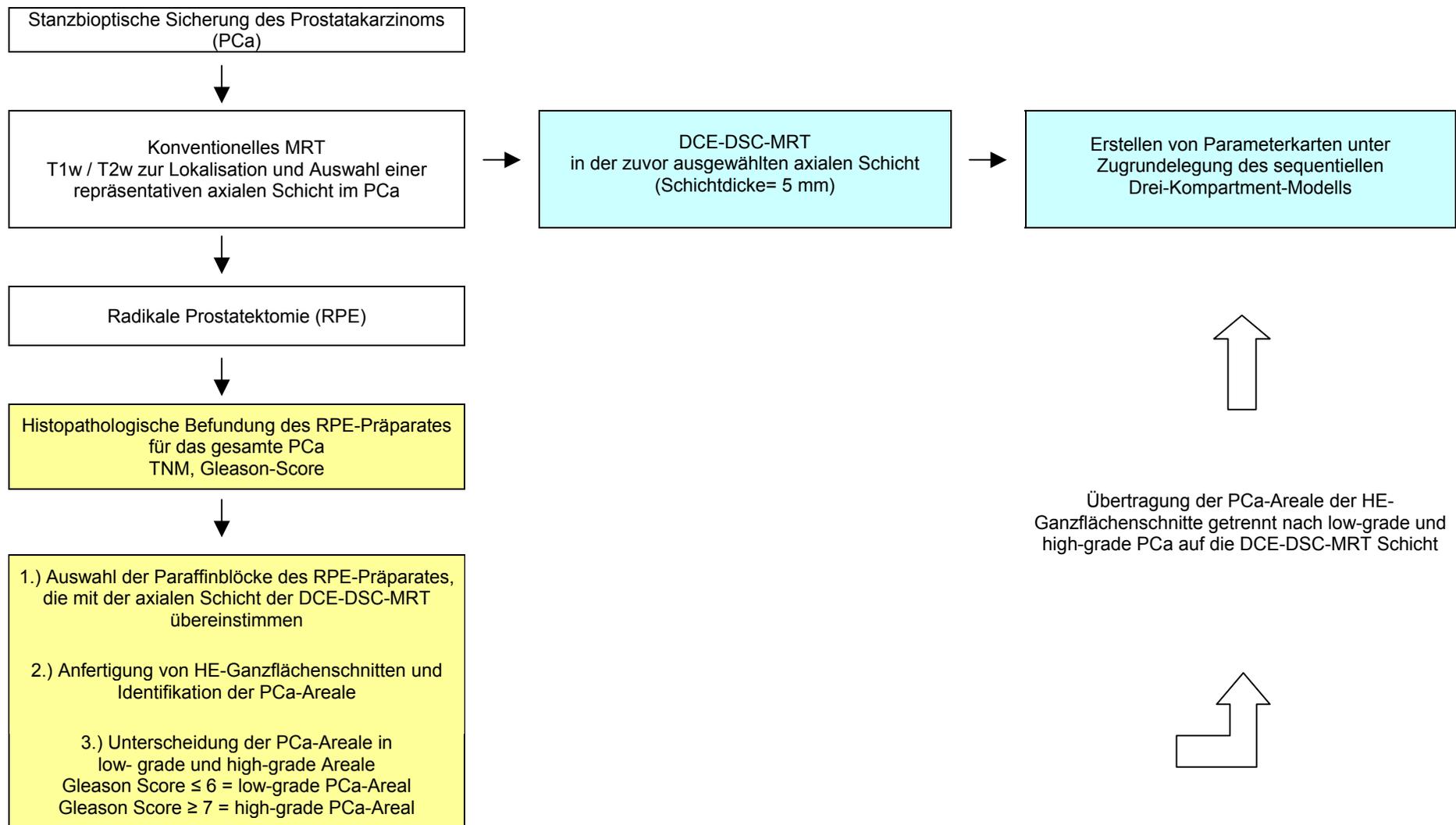


Abbildung 3 Studienplan

### **3.3. Patientenkollektiv**

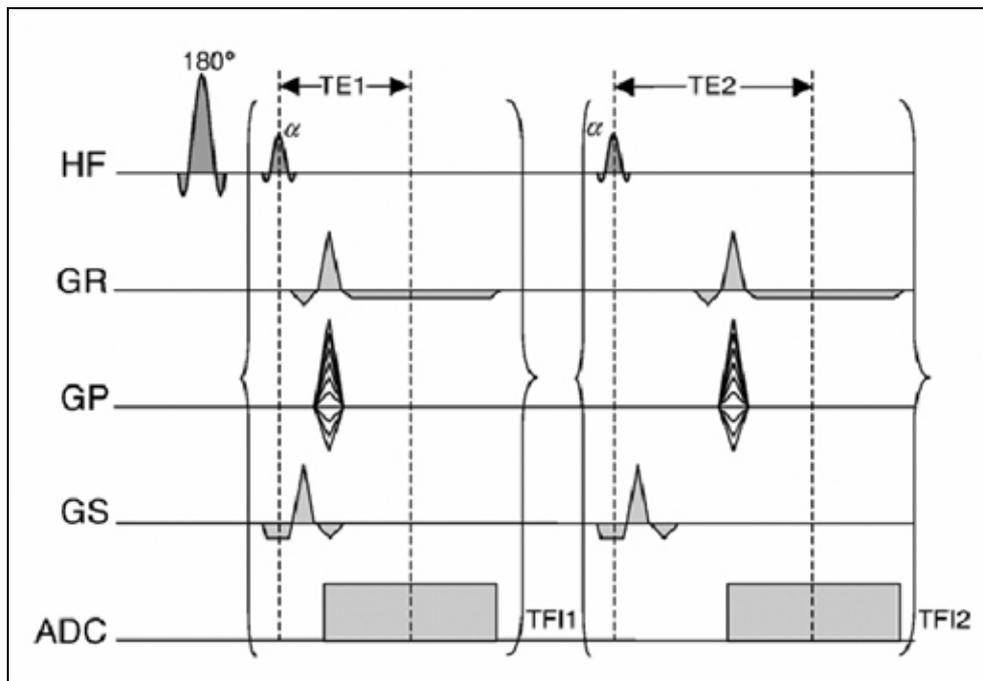
Die Patienten waren im Mittel 64 Jahre alt (Minimum 49 Jahre, Maximum 71 Jahre). Der PSA-Wert vor Stanzbiopsie betrug im Mittel 7,8 ng/ml (Minimum 1,4 ng/ml, Maximum 31,4 ng/ml) und die PSA-Ratio 11,9 % (Minimum 4,0 %, Maximum 25,9 %). Zwischen stanzbiopischer Sicherung des Protatakarzinoms und Durchführung der DCE-DSC-MRT vergingen im Mittel 48 Tage (Minimum 12 Tage, Maximum 211 Tage). Zwischen der MRT Untersuchung und der Prostatektomie vergingen im Mittel 10 Tage (Minimum 1 Tag, Maximum 49 Tage). Aufgrund kardiovaskulärer Risikofaktoren konnte die geplante Prostatektomie bei einem Patienten nicht durchgeführt werden. Bei 3 Patienten wurden intraoperativ in der pelvinen Lymphadenektomie Lymphknotenmetastasen nachgewiesen. Nach klinischen Behandlungsstandards profitieren Patienten im Stadium pN1 nicht von einer Prostatektomie, weshalb diese Patienten nicht prostatektomiert wurden und ein Vergleich mit dem histopathologischen Präparat nicht möglich war. Aufgrund technischer Probleme konnten die Parameterkarten von 2 Patienten nicht berechnet werden. Nach Korrelation mit den histologischen Schnittpräparaten wurde bei 10 Patienten kein Prostatakarzinom in der gemessenen axialen DCE-DSC-MRT Schicht gefunden. Das Prostatakarzinom lag in diesen Fällen in einer anderen nicht mit der DCE-DSC-MRT untersuchten Höhe der Prostata. Demnach wurden von 50 Patienten die Parameterkarten für die weitere Analyse berechnet.

### **3.4. MR-Sequenz**

Alle Patienten wurden prospektiv in einem 1,5 Tesla Ganzkörpertomographen (Magnetom Sonata, Siemens, Erlangen, Deutschland) mit der Körper-Spule zur Signalausendung und zwei Elementen einer Spine-Array-Spule, zwei Elementen einer Körper-Phased-Array-Spule und einer Endorektalspule (Medrad, Pittsburgh, PA, USA) für den Datenempfang untersucht. Die Endorektalspule wurde in Linksseitenlage positioniert. Anschließend erfolgte die Insufflation von 50 bis 100 ml Luft. Zur ersten räumlichen Orientierung wurden schnelle sagittale, coronare und axiale Localizer-Sequenzen angefertigt. Die Kontrolle der korrekten Position der Endorektalspule erfolgte mittels axialer und sagittaler Half Fourier Acquired Single Shot Turbo Spin Echo (HASTE)-Sequenzen. Diese Bilder dienten gleichzeitig als Planungsgrundlage für

nachfolgende Sequenzen. Nun erfolgte die Untersuchung der Prostata und Samenblasen mit einer senkrecht zur Längsachse der Prostata paraaxial angulierten T1w-TSE Sequenz (TR 530 ms, TE 10 ms, ETL 3, FoV 16 x 16 cm), einer paraaxial angulierten T2w-TSE Sequenz (TR 3720 ms, TE 100 ms, ETL 13, FoV 16 x 16 cm) und einer parallel zu den Ausführungsgängen der Samenbläschen verlaufenden paracoronar angulierten T2w-TSE Sequenz (TR 3720 ms, TE 100 ms, ETL 13, FoV 16 x 16 cm). Die Matrix betrug jeweils 256 x 256, die Schichtdicke 3,0 mm, der Zwischenzeilenabstand 0,9 mm, das Phasenoversampling 100 %. Diese T1w- und T2w-Bilder dienten zur Lokalisation karzinomverdächtiger Areale und zur Auswahl einer repräsentativen paraaxial angulierten Schicht für die DCE-DSC-MRT. Die pelvinen Lymphknoten wurden abschließend mit einer axialen Protonendichte (PD) gewichteten Sequenz (TR 1200 ms, TE 13 ms, ETL 3, FoV 32 x 24 cm) untersucht (Tabelle 4).

Die Daten der Dynamic contrast enhanced-Dynamic susceptibility contrast-MRT (DCE-DSC-MRT) wurden durch eine Inversion-präparierte Dual-Contrast Gradienten Echo Sequenz akquiriert (70, 72).

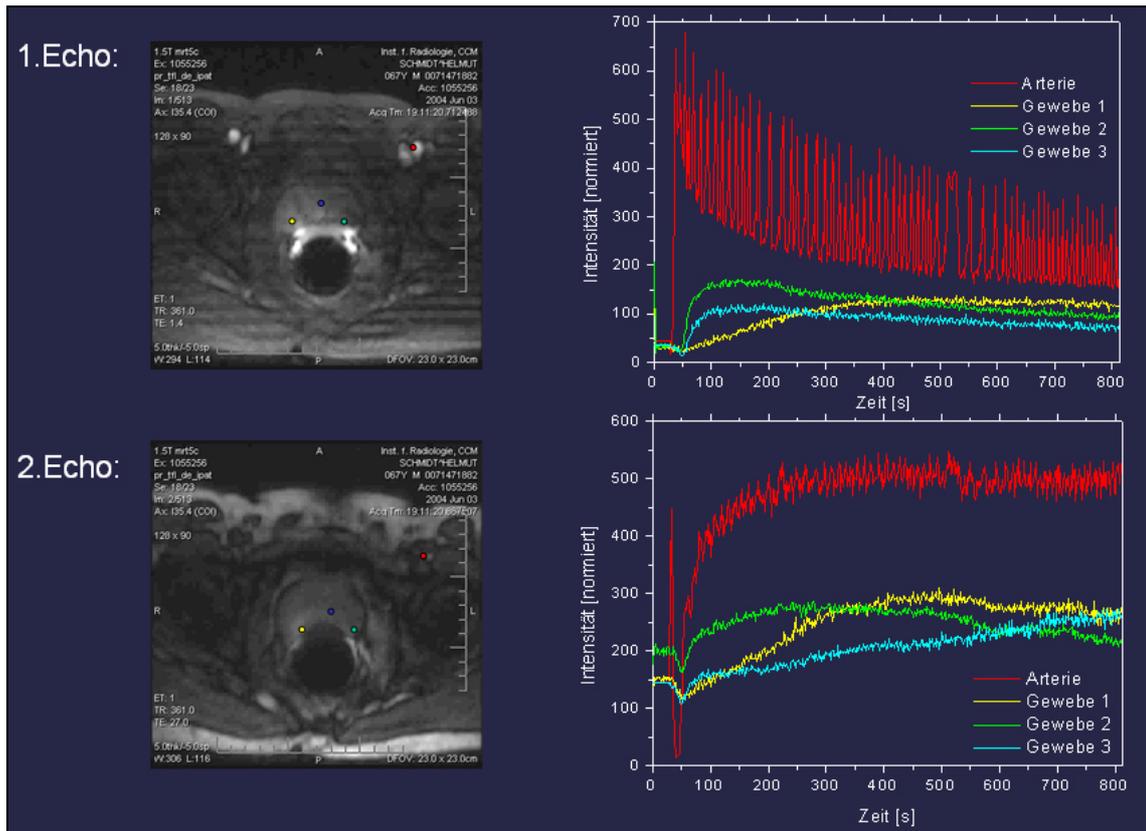


**Abbildung 4** Schematische Darstellung der inversionspräparierten Dual Echo Sequenz (72). Nach einem nicht schichtselektiven 180° Impuls werden die beiden Bilder TFI 1 und TFI 2 mit einer kurzen Echozeit TE 1 und einer langen Echozeit TE 2 sukzessive ausgelesen (HF = Hochfrequenzanregungspuls, GR = Frequenzkodiergradient, GP = Phasenkodiergradient, GS = Schichtselektionsgradient, ADC = Analog-Digital-Converter).

Im Gegensatz zu üblichen MR-Sequenzen werden mit dieser Inversion-präparierten Dual-Contrast Gradienten Echo Sequenz sequentiell zwei Echos mit einer kurzen und einer langen Echozeit zu mehreren Zeitpunkten ausgelesen (Abbildung 4). Nach einem nicht-schichtselektiven  $180^\circ$  Inversionspuls wurden jeweils zwei Einzelschicht Gradienten Echo (GE) Bilder, TFI<sub>1</sub> und TFI<sub>2</sub>, mit verschiedenen Inversions-, Repititions- und Echozeiten nacheinander aufgenommen ( $TI_1 = 280$  ms,  $TI_2 = 1310$  ms;  $TE_1 = 2,1$  ms,  $TE_2 = 27$  ms;  $TR_1 = 3,8$  ms,  $TR_2 = 28,3$  ms,  $\alpha = 30^\circ$ , bandwidth = 490 Hz/Px, d = 5 mm, phase partial Fourier factor = 6/8) (72). Das TFI1 ist hierbei ein T1 gewichtetes und das TFI2 ein T2\*-gewichtetes Bild. Dabei wurde die Inversionszeit ( $TI_1$ ) für TFI<sub>1</sub> so gewählt, dass das Signal des nicht kontrastierten arteriellen Bluts im Zentrum des k-Raums Null ist. Dadurch kann der Kontrast zwischen Kontrastmittel enthaltenden und nicht Kontrastmittel enthaltendem Gewebe maximiert werden. Die Inversionszeit ( $TI_2$ ) von TFI<sub>2</sub> wurde so gewählt, dass die Passage des Kontrastmittels durch die Gefäße der Prostata als Signalabschwächung sichtbar wird. Grund für die Signalabschwächung ist der Suszeptibilitätseffekt.

Zur Verbesserung der zeitlichen Bildauflösung wurde eine parallele Bildgebungstechnik, parallel acquisition technique (PAT) verwendet (Kapitel 1.2.3.), welche den Rekonstruktionsalgorithmus Generalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisition (GRAPPA) (53) benutzte. Der Beschleunigungsfaktor betrug hierbei 2. Auf diese Weise konnte die Bildrate von 0,34/s ohne parallele Bildgebungstechnik auf 0,61/s mit dem Rekonstruktionsalgorithmus GRAPPA gesteigert werden, was einer Ausleszeit für ein TFI1-TFI2-Paar von 1,65 s entsprach. Insgesamt wurden zu 513 Zeitpunkten dynamische Betrags- und Phasenbilder gemessen. Bei einem FoV von 22,8 x 22,8 cm und einer Bildmatrix von 128 x 90, welche auf 128 x 128 interpoliert wurde, ergab sich eine Voxelgröße von 1,8 x 1,8 x 5 mm.

Pro Patient wurden 513 T1w-Bilder und 513 T2\*w-Bilder der Prostata erstellt. Somit konnte für jeden Voxel des Bildes eine T1w- und eine T2\*w-Signalintensitäts-Zeit-Kurve erstellt werden (Abbildung 5), welche zur Berechnung der funktionellen Gewebeparameter in das pharmakokinetische Modell einfließen.



**Abbildung 5** T1w- (1. Echo) und T2\*w- (2. Echo) Signalintensitäts-Zeit-Verläufe in der zentralen Arterie (rot) und in drei Punkten in der Prostata (grün, gelb, hellblau). Deutlich zu erkennen ist der Signalintensitätsabfall auf dem T2\*w- Bild bei initialem Durchfluss des Kontrastmittelbolus (72).

### 3.5. Kontrastmittel

Simultan zur 10. Aufnahme erfolgte standardisiert die bolusförmige Applikation von 24 ml Gadolinium-DTPA (Magnevist<sup>®</sup>, Bayer-Schering-Pharma, Berlin, Deutschland) in einer Konzentration von 0,5 mmol/ml mit nachfolgender Injektion von 24 ml isotonischem Natriumchlorid (Injektionsrate jeweils 6 ml/s) in eine antecubitale Vene. Hierzu wurde ein speziell für das MRT entwickeltes Injektionssystem (Medrad Spectrics Solaris<sup>®</sup>, Medrad, Pittsburgh, PA USA) genutzt. Vor der MRT-Untersuchung wurde nach Ausschluss von Kontraindikationen (Glaukom, Herzrhythmusstörung, Megacolon, Myasthenia Gravis) allen Patienten 20 mg Butylscopolamin (Buscopan<sup>®</sup>; Boehringer Ingelheim, Deutschland) intravenös zur Reduktion der Darmtätigkeit appliziert. Die Gesamtuntersuchungsdauer pro Patient betrug ca. 50 Minuten.

**Tabelle 4** MRT Protokoll mit den in Untersuchungsreihenfolge aufgelisteten Sequenzen und ihren charakteristischen Parametern.

Sequenz	TR [ms]	TE [ms]	TI [ms]	SD [mm]	FoV [cm]	Matrix	Akquisi- tionszeit [min]	Anzahl der Akquisi- tionen	Anzahl der Schichten	Flipwinkel [°]	Zwischen- zeilen- abstand [mm]	Phasen- over- sampling [%]	ETL
1. axiale, coronare, sagittale Lokalizer-Sequenz	20	5	–	10,0	40 x 40	256 x 256	ca. 0,24	1	je 3	40	2	–	–
2a. axiale HASTE-Sequenz	900	86	–	7,0	35 x 26,3	256 x 256	ca. 0,35	1	23	150	1,4	–	116
2b. sagittale HASTE-Sequenz	900	86	–	6,0	32 x 24	256 x 256	ca. 0,35	1	23	150	0,6	–	116
3. paraaxial T2w TSE	3720	100	–	3,0	16 x 16	256 x 256	ca. 7	2	19	150	0,9	100	13
4. paraaxial T1w TSE	530	10	–	3,0	16 x 16	256 x 256	ca. 6	2	19	150	0,9	100	3
5. paracoronar T2w TSE	3720	100	–	3,0	16 x 16	256 x 256	ca. 7	2	19	150	0,9	100	13
6. axiale PD-Sequenz	1200	13	–	7,0	32 x 24	512 x 512	ca. 5	2	19	150	1,4	0	3
7. zwei SE Sequenzen (zur späteren Signalintensitäts- homogenisierung)	1340	10	–	5,0	39,8 x 29,8	256 x 192	ca. 5	2	22	180	–	–	–
8. Inversions-präparierte Dual- Contrast Gradient Echo Sequenz (zur Akquisition der DCE-DSC-MRT)	3,8/28,3	2,1/27	280/1310	5,0	22,8 x 22,8	128 x 128	ca. 13	1	1	30	–	–	–

### **3.6. Nachverarbeitung**

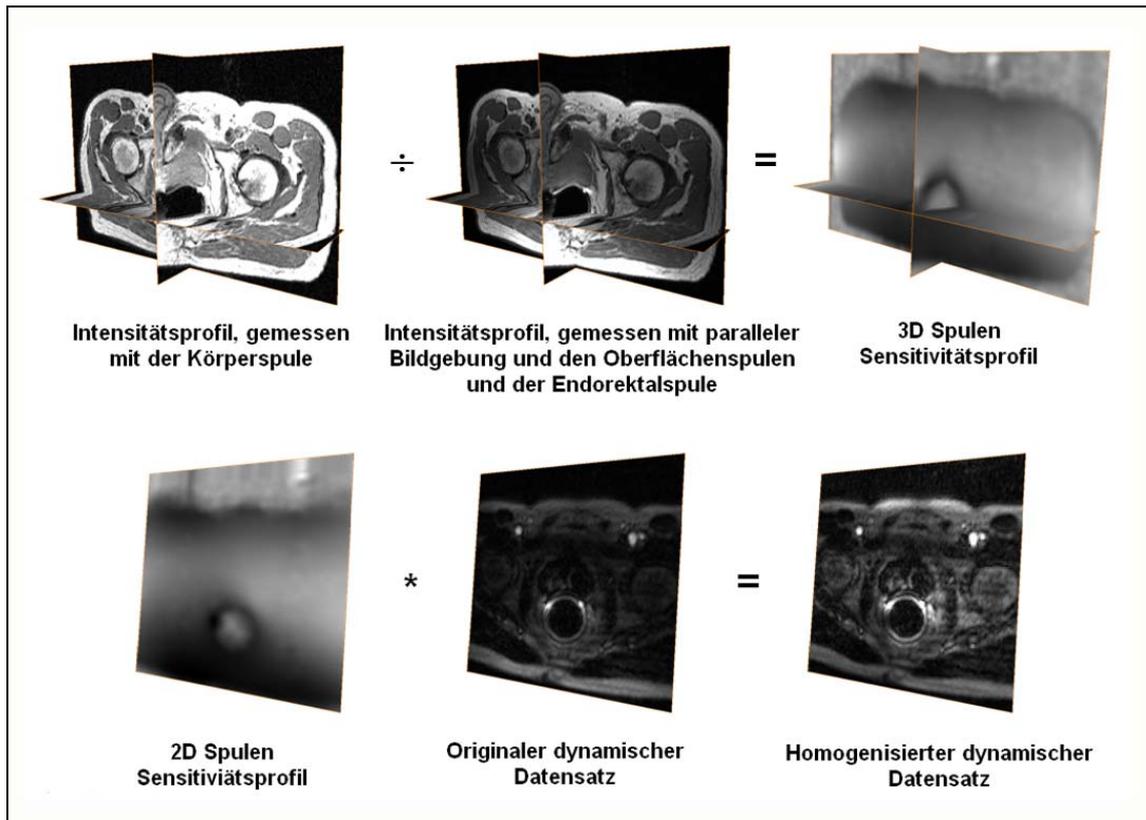
Die Nachverarbeitung und die Auswertung der durch die einzelnen Spulen ermittelten Bilder erfolgte mittels der Software AmiraDev 3.1.1 (73).

#### 3.6.1. Homogenisierung der Signalintensitäten

Aufgrund der parallelen Bildgebung ergeben sich unterschiedliche Intensitäten für einen Voxel, abhängig von dessen räumlicher Position zu den verschiedenen Empfangsspulen. Zur Homogenisierung dieser Signalintensitäten wurden zwei Datensätze mittels SE-Sequenz (TE = 10 ms, TR = 1340 ms, SD 5 mm, FoV 39,8 x 29,8 cm, Matrix 256 x 192) akquiriert, wobei der erste mittels der Körperspule und der zweite mit allen verwendeten Spulen aufgenommen wurde. Durch Division der beiden Datensätze lässt sich ein Spulenempfindlichkeitsprofil berechnen, mit dem eine Korrekturkarte der repräsentativen axialen Schicht für die DCE-MRT erzeugt wurde. Durch Multiplikation dieses Bildes mit dem dynamischen DCE-MRT Datensatzes wurde der intensitätshomogenisierte dynamische DCE-MRT Datensatz gewonnen. Dieses erfolgte für jeden einzelnen Patienten individuell (Abbildung 6).

#### 3.6.2. Bewegungskorrektur

Die Lage der Prostata bzw. der Schicht der DCE-DSC-MRT und der zentralen Arterie werden durch Atembewegungen und Muskelkontraktionen des Patienten verändert. Daher ist für die exakte Ortskodierung der empfangenen Signale während der dynamischen Messung eine Bewegungskorrektur aller Bilder notwendig. Hierfür wurden beide Echos gleichzeitig genutzt. Als Vorlage diente ein Referenzbild, welches aus 20 Bildern der post-Kontrastmittel-Phase gemittelt wurde. Die Bewegungskorrektur der Bilder erfolgte in Anlehnung an den 1999 veröffentlichten Algorithmus (70, 74, 75). Diese erfolgte für die zentrale Arterie und die Prostata separat, da die genannten Strukturen ihre Lage bei Atembewegungen oder Muskelkontraktionen nicht im gleichen Ausmaß verändern.



**Abbildung 6** Intensitätshomogenisierung der dynamischen Datensätze (freundlichst überlassen von PD Dr. L. Lüdemann). In der Reihe A ist die Berechnung des 3D Spulen Sensitivitätsprofils durch Division des mit den Körperspulen gemessenen Intensitätsprofils und des mit den Oberflächenspulen und der Endorektalspule gemessenen Intensitätsprofils dargestellt. In der Reihe B ist die Berechnung des homogenisierten dynamischen Datensatzes durch Multiplikation des mit der gemessenen Schicht korrespondierenden 2D Spulen Sensitivitätsprofils mit dem originalen dynamischen Datensatz dargestellt.

### 3.7. Analyse im pharmakokinetischen Modell

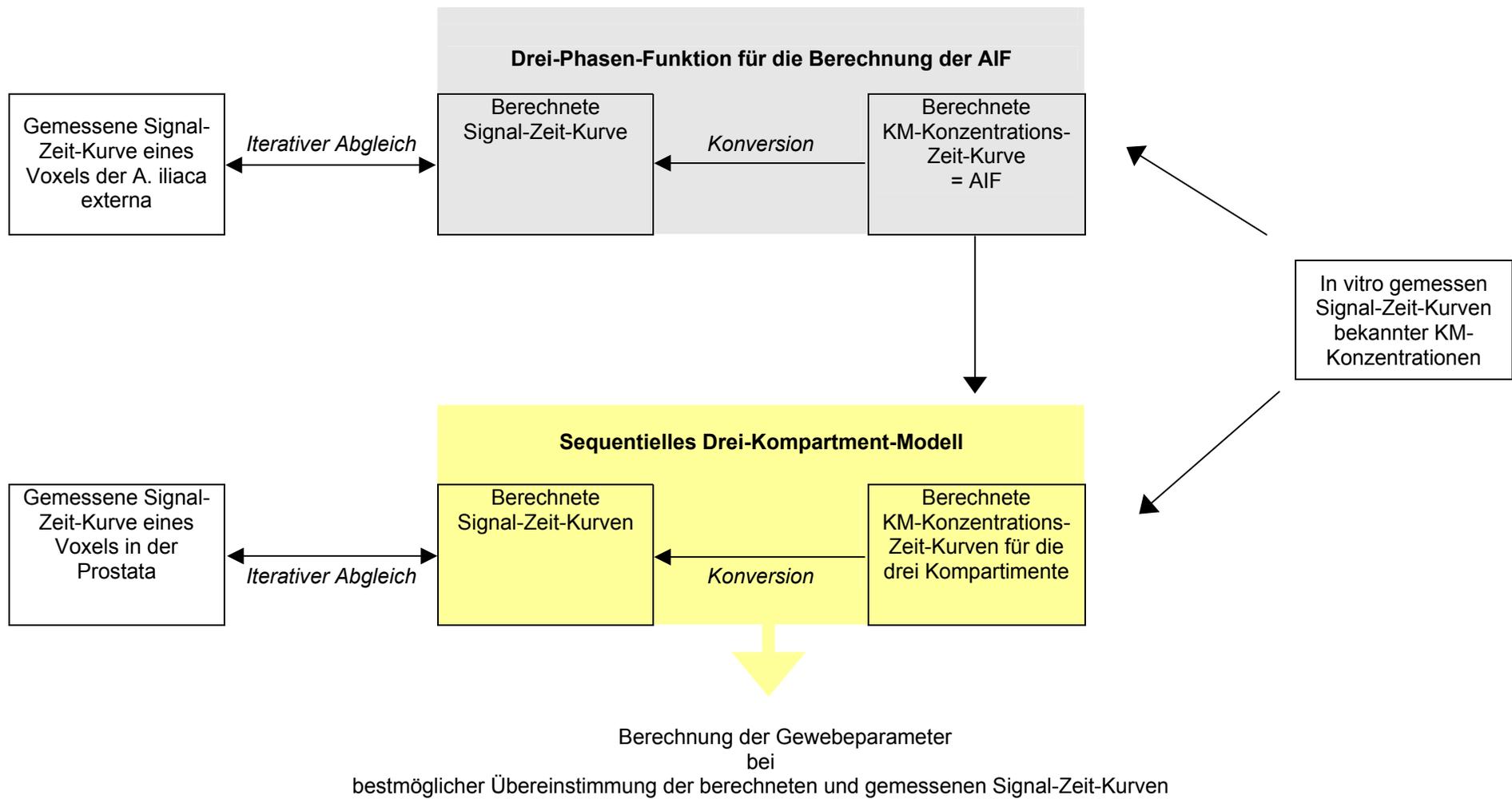
#### 3.7.1. Arterielle Eingangsfunktion (AIF)

Um den Anteil des Kontrastmittels, der die Prostata erreicht, in der Analyse zu beachten, ist es nötig die Signalintensitäts-Zeit-Kurve in einem größeren die Prostata versorgenden Gefäß, der zentralen Arterie, zu ermitteln. Ideal wäre hierzu die Signalintensitäts-Zeit-Kurve der A. iliaca interna. Dieses Gefäß kann jedoch nicht in der untersuchten Schicht dargestellt werden. Unter der Annahme, dass die Signalintensitäts-Zeit-Kurven der A. iliaca interna und der A. iliaca externa übereinstimmen, geht die Signalintensitäts-Zeit-Kurve der A. iliaca externa als AIF in die Modellrechnung ein. Durch Beachtung der AIF werden individuelle patientenabhängige Faktoren wie die Herzfrequenz, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, die Blutmenge,

das Körpergewichtes und die Nierenfunktion berücksichtigt. Erst hierdurch kann die Höhe der gemessenen Signalintensitäten in der Prostata im Verhältnis zur AIF beurteilt werden.

Die AIF ist eine analytische Konzentrations-Zeit-Kurve und berechnet sich aus zwei Komponenten. Die erste Komponente beschreibt den ersten Durchfluss des Kontrastmittels durch die A. iliaca externa sowie den Anstieg der Kontrastmittel-Konzentration auf Grund der Rezirkulation im Kreislauf (65, 76). Diese Komponente wird auch als First-pass oder Bolus-Phase des Kontrastmittels bezeichnet (72, 77, 78). Die zweite Komponente, welche aus einer schnellen und einer langsamen Clearance des Kontrastmittels besteht, kann durch eine biexponentielle Funktion beschrieben werden. Die schnelle Kontrastmittel-Clearance ergibt sich aus dem Abfall der Kontrastmittel-Konzentration durch die Diffusion des Kontrastmittels in den extravaskulären Raum. Die langsame Kontrastmittel-Clearance beschreibt die Ausscheidung des Kontrastmittels durch die Nieren (56).

Die Bestimmung der individuellen AIF erfolgte über die Anpassung einer analytischen Konzentrations-Zeit-Kurve an die aus der zentralen Arterie gewonnenen intensitätshomogenisierten Signalintensität-Zeit-Kurven von  $TFI_1$  und  $TFI_2$ , wobei Pulsationsartefakte durch die zusätzlich aufgezeichneten Phasenbilder korrigiert wurden und die Konzentrationen mit experimentell gemessenen, nicht linearen Funktionen in T1w- und T2\*w-Signalintensitäten konvertiert wurden (72). Zur Erhöhung der Genauigkeit der Parameterdaten wurde die AIF durch das Delay des Kontrastmittels und durch die Dispersion auf dieser Strecke korrigiert (69, 79-81).



**Abbildung 7** Schema zur Ermittlung der Gewebeparameter mit Hilfe des pharmakokinetischen sequentiellen Drei-Kompartiment-Modells

### 3.7.2. Berechnung der Parameterkarten

Die Signalintensitäts-Zeit-Kurven der beiden dynamischen Datensätze von TFI1 und TFI2 wurden für jedes einzelne Voxel der Prostata separat gemessen. Die Signalintensität ist auch hier abhängig von der Kontrastmittel-Konzentration in den Voxeln. Durch einen Nachbearbeitungsalgorithmus (70) wird unter Zugrundelegung des sequentiellen Drei-Kompartiment-Modells und unter Berücksichtigung der AIF die gemessene Signalintensitäts-Zeit-Kurve mit einer analytischen Signalintensitäts-Zeit-Kurve, welche aus einer dazugehörigen analytischen Konzentrations-Zeit-Kurve konvertiert wurde, iterativ abgeglichen. Bei bestmöglicher Übereinstimmung können über die Modellrechnung Parameterkarten erstellt und Parameter für jedes Voxel berechnet werden (Abbildung 7). Hierbei wird über die mittlere quadratische Abweichung der Unterschied zwischen gemessenem und berechnetem Modellparameter minimiert.

Im Folgenden werden die einzelnen berechneten Parameter aufgeführt und erläutert.

Die Perfusion [ $\text{ml}/\text{cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$ ] gibt das Blutvolumen in ml an, das pro Minute durch ein Voxel Prostatagewebe fließt und berechnet sich aus dem Quotienten des Blutvolumens und der Mean Transit Time (MTT).

Die MTT [s] beschreibt die mittlere Zeit in Sekunden, die das Blut benötigt, um ein Gewebevoxel zu durchfließen.

Das Delay [s] gibt die Zeit in Sekunden an, die das Blut benötigt, um von der zentralen Arterie zur Prostata zu gelangen.

Das Blutvolumen [%] ist als Anteil der Blutgefäße am Gesamtvolumen eines Voxels definiert.

Die Permeabilität [ $\text{min}^{-1}$ ] beschreibt die Durchlässigkeit der Gefäßwand für das Kontrastmittel. In den Formeln des Modells (70) wird die Permeabilität, welche die Einheit  $\mu\text{m}$  pro min hat, pro mittlerer Gefäßradius angegeben. Hiermit lässt sich  $\mu\text{m}$  in der Einheit der Permeabilität herauskürzen und die Permeabilität pro Minute und unabhängig von der Gefäßoberfläche bestimmen.

Die Dispersion [s] des Kontrastmittels mit dem Blut bezieht sich auf die Strecke von der zentralen Arterie bis zur Prostata und wird im Modell in Sekunden angegeben.

Der dimensionslose Extraktionskoeffizient gibt den Anteil des Kontrastmittels an, welcher pro Durchfluss durch die terminale Strombahn der Prostata in das interzelluläre Volumen extrahiert wird.

Das interstitielle Volumen [%] ist als Anteil des Interstitiums am Gesamtvolumen eines Voxels definiert.

### **3.8. Histopathologie**

Nach der Prostatektomie wurde die Drüse in 10 % Formalin fixiert, zur Pathologie gesandt und für 24 Stunden gelagert. Der makroskopische Zuschnitt und die anschließende histopathologische Auswertung erfolgte für alle Studienfälle durch ein und dieselbe Pathologin des Institutes für Pathologie in der Charité Campus Mitte mit über 10-jähriger Erfahrung auf dem Gebiet der Prostatadiagnostik. Vor dem Zuschnitt wurde der Pathologin ein Ausdruck mit der gekennzeichneten axialen Schicht, welche in der DCE-DSE-MRT analysiert wurde, in der coronalen und sagittalen T2w-Ansicht zugesandt.

Die makroskopische Schnitfführung erfolgte senkrecht zur Längsachse des Prostataektomiepräparates, um eine optimale spätere Korrelation mit den ebenfalls senkrecht zur Längsachse axial angulierten T2w-Bildern der DCE-DSC-MRT Schicht zu gewährleisten. Die Drüse wurde in Abhängigkeit der Größe durch 5 bis 7 Schnitte senkrecht zur Urethra in 6 bis 8 maximal 5 mm hohe Anteile zerlegt. Diese Anteile wurden in weitere 3 bis 4 Gewebelöcke unterteilt. Anschließend wurden alle Blöcke in Paraffin gebettet, eindeutig mit der pathologischen Fallnummer und einem fortlaufenden Buchstaben markiert. Für die spätere Reproduzierbarkeit wurde die Schnitfführung und die resultierenden Gewebelöcke auf eine makroskopische standardisierte Schemazeichnung übertragen.

Von den mit der DCE-DSC-MRT-Schicht korrespondierenden Gewebelöcken wurden 4 µm dünne Schnittpräparate auf einen Objektträger gebracht und mit Hämatoxylin-Eosin (HE) gefärbt. Die Pathologin markierte auf diesen HE-Ganzflächenschnittpräparaten die in der peripheren Zone lokalisierten Prostatakarzinomareale. Dabei wurden Areale, die  $\leq 0,5 \text{ cm}^2$  groß waren, nicht berücksichtigt, da diese zum einen klinisch nicht signifikant sind und zum anderen mit einer größenbedingten Ungenauigkeit in der Korrelation einhergehen würden (82). Die

Pathologin bewertete die Malignitätskriterien der Karzinomareale in den histopathologischen HE-Schnitten, welche der DCE-DSC-MRT Schicht entsprachen, entsprechend dem Gleason-Score. Hierbei charakterisierte ein Gleason-Score  $\leq 6$  ein low-grade Prostatakarzinomareal und ein Gleason-Score  $\geq 7$  ein high-grade Prostatakarzinomareal.

### **3.9. Auswertung der pharmakokinetischen Parameterkarten**

Die auf den HE-Ganzflächenschnitten markierten Prostatakarzinomareale wurden auf das mit der DCE-DSC-MRT Schicht korrespondierende T2w-Bild übertragen und farblich als so genannte „region of interest“ (ROI) hervorgehoben. Für diese ROI wurde der jeweilige Mittelwert und Standardabweichung von allen Parameterkarten eines jeden Patienten berechnet.

### **3.10. Statistische Auswertung**

Die statistischen Analysen erfolgten mit der Software SPSS für Windows Version 16.0 (SPSS Incorporation, Chicago, Illinois, USA). Zur Überprüfung der Annahme signifikanter Unterschiede zwischen low-grade und high-grade Prostatakarzinomen bezüglich der DCE-DSC-MRT Parameter wurde die Generalized Estimation Equation Methode verwendet. Diese erlaubt auch bei abhängigen Beobachtungen eine Schätzung von Regressionsmodellen.

Zur Untersuchung der Gruppenunterschiede zwischen low-grade und high-grade Karzinomen für die pharmakokinetischen MRT Parameter wurde das multivariante Verfahren der Diskriminanzanalyse angewandt.

Die Überprüfung eines Zusammenhanges zwischen pT-Stadium der Prostatakarzinome und den pharmakokinetischen MRT Parametern erfolgte durch die Berechnung des Spearman Rangkorrelationskoeffizienten für ordinalskalierte, nicht lineare Abhängigkeiten.

Die Berechnung der Receiver Operating Characteristic-Kurve (ROC-Kurve) ermöglichte die Ermittlung der Wertepaare von Spezifität und Sensitivität der Trennwerte der einzelnen pharmakokinetischen MRT Parameter für die Unterscheidung zwischen low-

grade und high-grade Prostatakarzinomen sowie zwischen dem Vorliegen und Nichtvorliegen eines extraprostatatischen Wachstums.

Ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  wurde als statistisch signifikant gewertet.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Prostatektomiepräparate

Für die Studie wurden die 50 Prostatektomiepräparate der Patienten ausgewertet, von denen die Parameterkarten berechnet wurden. Das pT-Stadium dieser Prostatektomiepräparate betrug in 3 Fällen pT2a, in 7 Fällen pT2b, in 21 Fällen pT2c, in 12 Fällen pT3a, in 5 Fällen pT3b und in 2 Fällen pT4 (Tabelle 5). In 14 Fällen lag eine R1 Situation vor. Wie in Tabelle 5 aufgeführt, betrug der maximale Gleason-Score im Prostatektomiepräparat in 14 Fällen 3+3, in 14 Fällen 3+4, in 6 Fällen 4+3, in 11 Fällen 4+4 und in 5 Fällen 4+5. Im Vergleich mit dem Gleason-Score der präoperativen Stanzbiopsien wurde in 29 Fällen (58%) nach Prostatektomie ein höherer Gleason-Score angegeben. Dabei musste in 22 der 29 Fälle ein stanzbioptisch gesicherter Gleason-Score  $\leq$  3+3 (low-grade Prostatakarzinom) durch einen Gleason-Score  $\geq$  3+4 (high-grade Prostatakarzinom) korrigiert werden. In den übrigen 7 Fällen wurde 6 mal ein stanzbioptisch gesicherter Gleason-Score  $\geq$  3+4 durch einen jeweils höheren Gleason-Score und in einem Fall ein stanzbioptisch gesicherter Gleason-Score 2+3 durch einen Gleason-Score 3+3 korrigiert.

**Tabelle 5** pT-Stadium und maximaler Gleason-Score in den 50 Prostatektomiepräparaten

	pT2a	PT2b	pT2c	pT3a	pT3b	pT4
<b>Gleason-Score 3+3</b>	2	5	6	1		
<b>Gleason-Score 3+4</b>	1	1	5	5	1	1
<b>Gleason-Score 4+3</b>			4	1	1	
<b>Gleason-Score 4+4</b>		1	5	4	1	
<b>Gleason-Score 4+5</b>			1	1	2	1

### 4.2. Nicht invasive Differenzierung von low-grade und high-grade Prostatakarzinomarealen

#### 4.2.1. Anzahl von low-grade und high-grade Prostatakarzinomen in den zur DCE-DSC-MRT korrespondierenden HE-Ganzflächenschnitten

In den mit der DCE-DSC-MRT Schicht korrespondierenden HE-Ganzflächenschnitten der 50 Prostatektomiepräparate lagen insgesamt 67 Prostatakarzinomareale vor. In 36

Fällen fand sich im entsprechenden HE-Ganzflächenschnitt jeweils ein Prostatakarzinomareal. In 11 Fällen wurden zwei und in 3 Fällen drei Prostatakarzinomareale diagnostiziert. Wie in Tabelle 6 dargestellt, entsprachen diese Prostatakarzinomareale 28 Arealen mit einem low-grade Prostatakarzinom mit einem Gleason-Score von 28 x 3+3 sowie 39 Arealen mit einem high-grade Prostatakarzinom mit einem Gleason-Score von 19 x 3+4, 4 x 4+3, 12 x 4+4 und 4 x 4+5.

**Tabelle 6** Anzahl der Gleason-Score und low-grade bzw. high-grade Prostatakarzinomareale in der DCE-DSE-MRT Schicht

Gleason-	Low-grade Prostatakarzinomareale	High-grade Protatakarzinomareale			
	3+3	3 + 4	4 + 3	4 + 4	4 + 5
<b>Anzahl <math>\Sigma</math> 67</b>	28	19	4	12	4
	$\Sigma$ 28		$\Sigma$ 39		

Von den 14 Fällen, in denen sich in den HE-Ganzflächenschnitten der Protatektomiepräparate mehrere Karzinomareale befanden, wurden in 10 Fällen sowohl low-grade als auch high-grade Karzinomareale gefunden. In den restlichen 4 Fällen wurden ausschließlich high-grade Karzinomareale in den HE-Ganzflächenschnitten gefunden.

#### 4.2.2. Pharmakokinetische MRT Parameterkarten - Unterschiede zwischen low-grade und high-grade Prostatakarzinomarealen

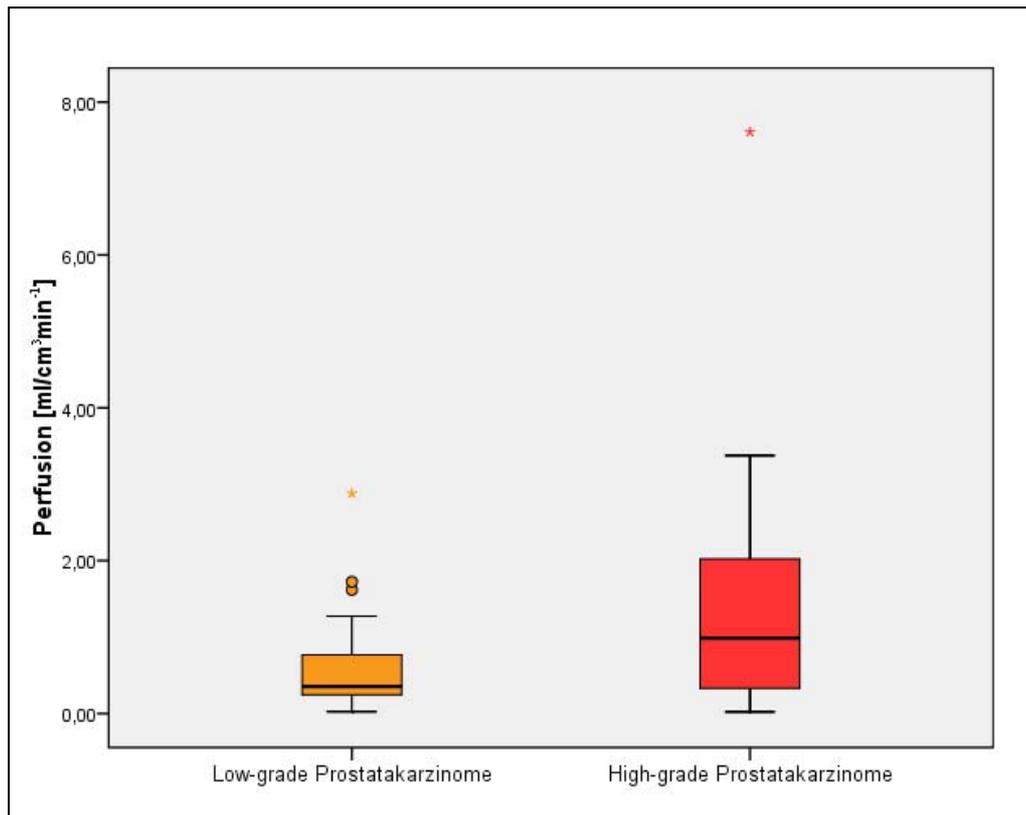
##### 4.2.2.1. Perfusion

Für die 67 Prostatakarzinomareale lag die Perfusion im Mittel bei  $1,05 \text{ ml/cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$  (Minimum  $0,02 \text{ ml/cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$ , Maximum  $7,61 \text{ ml/cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$ ). Der positive Zusammenhang zwischen Gleason-Score und Perfusion war mit einem Pearson-Korrelationskoeffizient von  $R_p=0,351$  statistisch signifikant ( $p=0,004$ ).

Wie in Tabelle 7 aufgeführt, ergab sich für die low-grade Prostatakarzinomareale eine Perfusion von minimal  $0,02 \text{ ml/cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$  und maximal  $2,88 \text{ ml/cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$ . Für die high-grade Karzinomareale zeigte sich eine Perfusion von minimal  $0,02 \text{ ml/cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$  und maximal  $7,61 \text{ ml/cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$ . Die mittlere Perfusion in Arealen mit einem low-grade Prostatakarzinom war mit  $0,62 \text{ ml/cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$  kleiner als die mittlere Perfusion in Arealen

mit einem high-grade Prostatakarzinom mit  $1,36 \text{ ml/cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$ . Dieser Unterschied war mit  $p = 0,024$  statistisch signifikant (Abbildung 8).

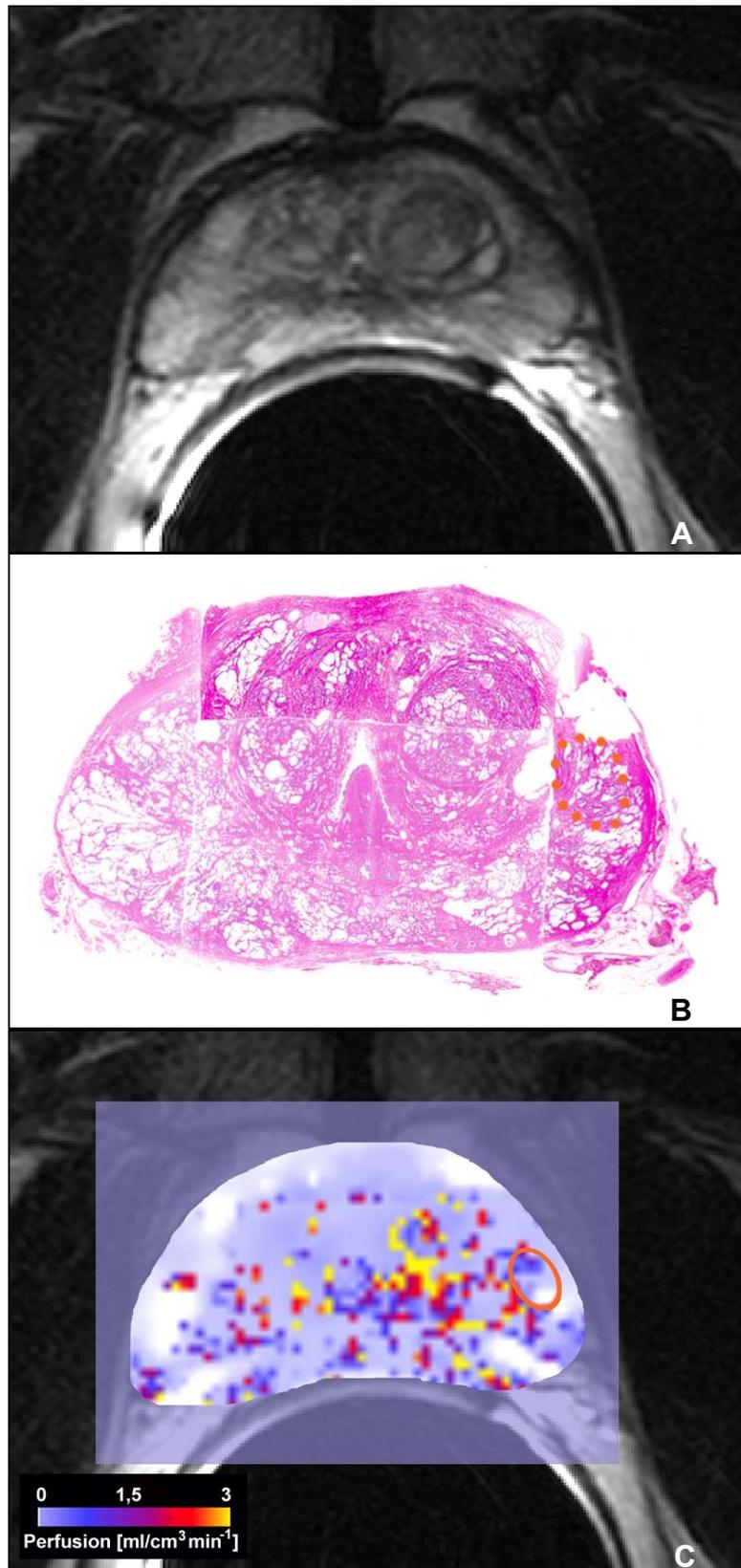
In Abbildung 9 und 10 finden sich ein representatives T2w-Bild eines low-grade Prostatakarzinoms bzw. eines high-grade Prostatakarzinoms, dem jeweils korrespondierenden histologischen Ganzflächenschnitt und die dazugehörige Parameterkarte für den pharmakokinetischen Parameter der Perfusion.



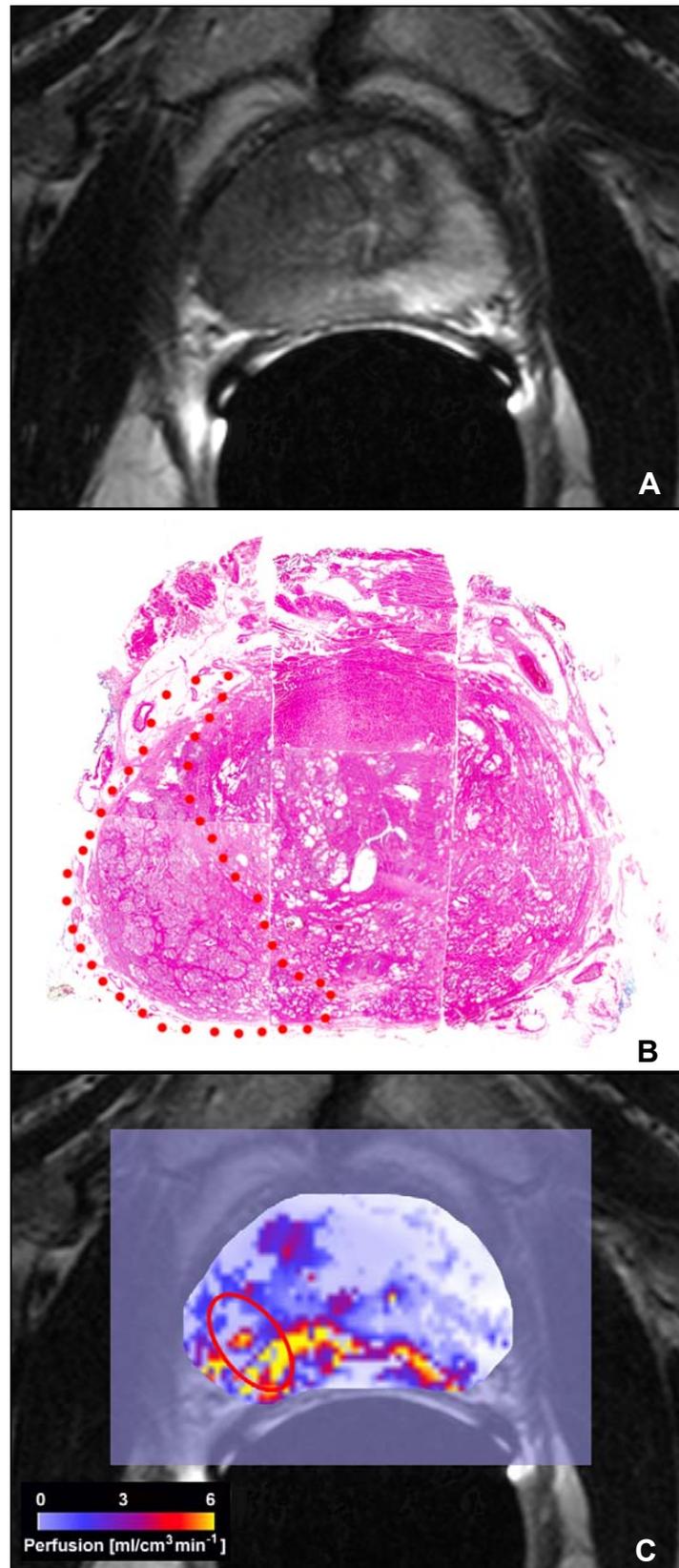
**Abbildung 8** Boxplots für die Perfusion der low-grade und high-grade Prostatakarzinomareale. Die Ausreißer (mehr als 1,5 bis 3 Boxlängen von der 75. Perzentile entfernt) sind durch Kreise und die Extremwerte (mehr als 3 Boxlängen von der 75. Perzentile entfernt) durch Sterne gekennzeichnet.

**Tabelle 7** Mittelwert, Minimum, Maximum, 25. Perzentile, 50. Perzentile und 75. Perzentile der Perfusion [ $\text{ml/cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$ ] von low-grade und high-grade Prostatakarzinomen

	Low-grade Karzinome	High-grade Karzinome
<b>Mittelwert</b>	0,62	1,36
<b>Minimum</b>	0,02	0,02
<b>Maximum</b>	2,88	7,61
<b>25. Perzentile</b>	0,25	0,31
<b>50. Perzentile</b>	0,35	0,99



**Abbildung 9** Repräsentatives axiales T2w-TSE Bild (TR 4110 ms, TE 100 ms, ETL 13) einer Prostata eines 57-jährigen Patienten (A) mit einem Prostatakarzinom (Gleason-Score 3+3) auf dem korrespondierenden histologischen HE-Ganzflächenschnitt (B) orange markiert. Auf der Parameterkarte der Perfusion (C) betrug die Perfusion des Prostatakarzinomareals (orange ROI)  $0,29 \text{ ml/cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$ .



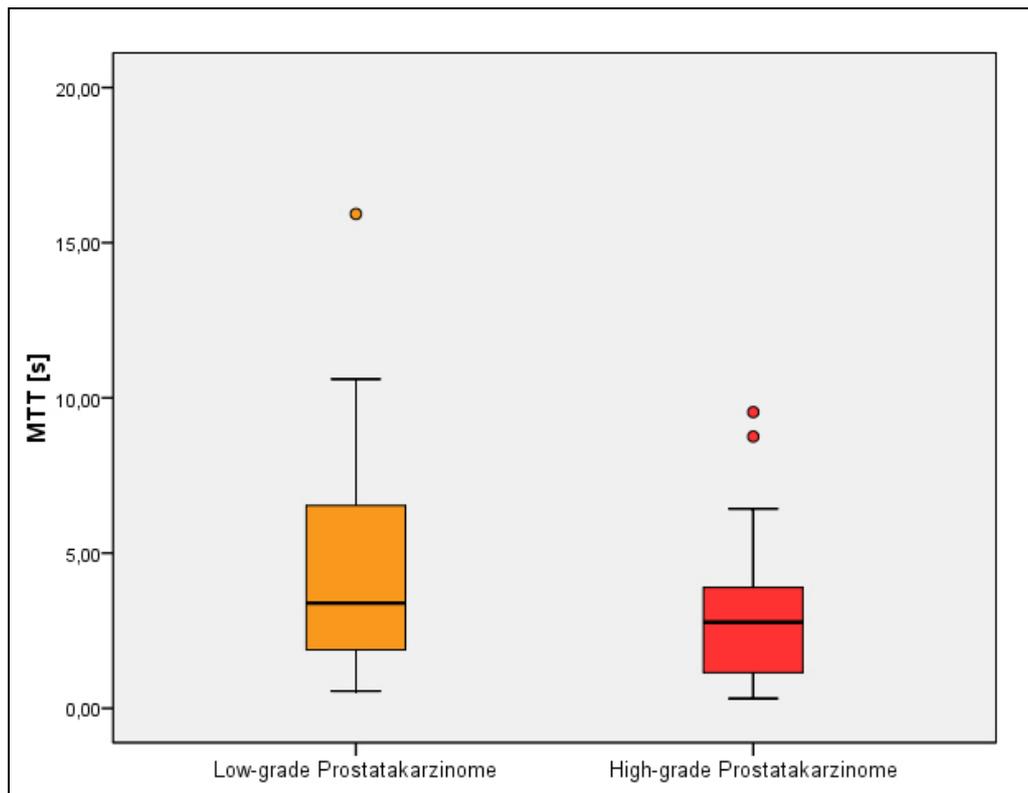
**Abbildung 10** Repräsentatives axiales T2w-TSE Bild (TR 5640 ms, TE 100 ms, ETL 13) einer Prostata eines 64-jährigen Patienten (A) mit einem Prostatakarzinom (Gleason-Score 4+4) auf dem korrespondierenden histologischen HE-Ganzflächenschnitt (B) rot markiert. Auf der Parameterkarte der Perfusion (C) betrug die Perfusion des Prostatakarzinomareals (rote ROI)  $2,55 \text{ ml/cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$ .

#### 4.2.2.2. Mean Transit Time (MTT)

Die MTT betrug für die 67 Karzinomareale im Mittel 3,58 s (Minimum 0,32 s, Maximum 15,93 s). Dabei korrelierte eine kurze MTT für ein Karzinomareal in der DCE-DSE-MRT Schicht mit einem hohen Gleason-Score im DCE-DSE-MRT entsprechenden HE-Ganzflächenschnitt (Korrelationskoeffizient nach Pearson  $R_p = -0,243$ ,  $p = 0,047$ ).

Das Minimum der MTT für die low-grade Karzinome betrug 0,55 s und das Maximum 15,93 s. Das Minimum und Maximum der MTT bei den high-grade Karzinomen betrug dagegen 0,32 s bzw. 9,54 s. Der Mittelwert der low-grade Karzinome war 4,47 s und der high-grade Karzinome 2,94 s (Tabelle 8). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ( $p = 0,001$ ) (Abbildung 11).

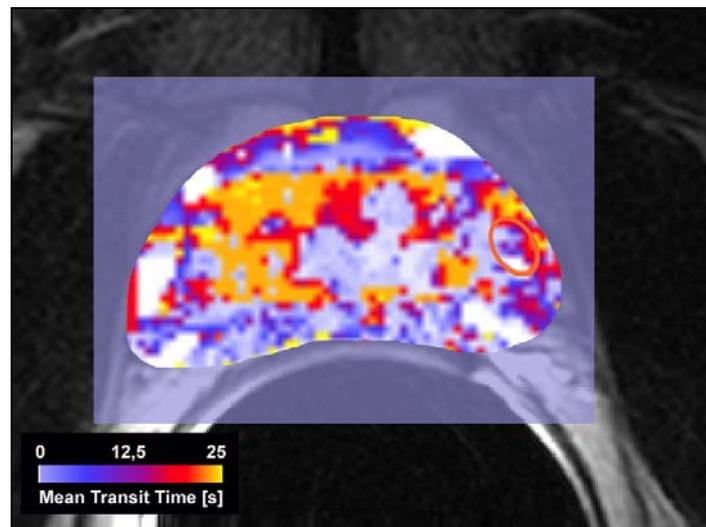
Die Parameterkarten für den pharmakokinetischen Parameter MTT werden für ein low-grade und ein high-grade Prostatakarzinomareal in Abbildung 12 und 13 dargestellt.



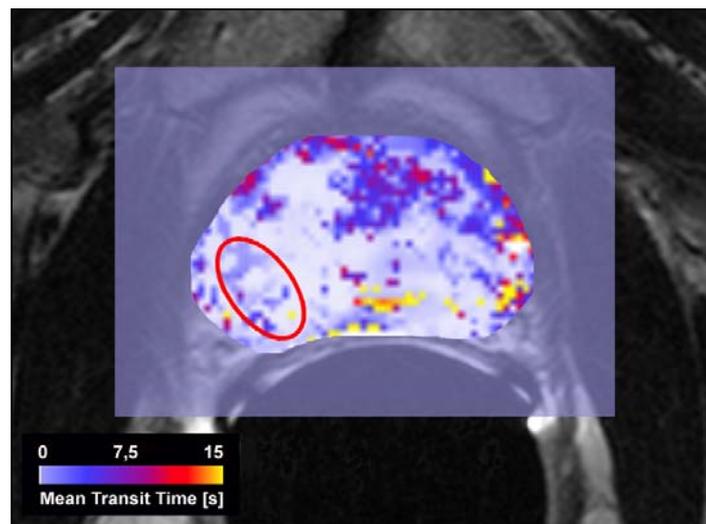
**Abbildung 11** Boxplots für die Mean Transit Time (MTT) der low-grade und high-grade Prostatakarzinomareale. Die Ausreißer (mehr als 1,5 bis 3 Boxlängen von der 75. Perzentile entfernt) sind durch Kreise gekennzeichnet.

**Tabelle 8** Mittelwert, Minimum, Maximum, 25. Perzentile, 50. Perzentile und 75. Perzentile der MTT [s] von low-grade und high-grade Prostatakarzinomen

	Low-grade Karzinome	High-grade Karzinome
<b>Mittelwert</b>	4,47	2,94
<b>Minimum</b>	0,55	0,32
<b>Maximum</b>	15,93	9,54
<b>25. Perzentile</b>	1,85	1,09
<b>50. Perzentile</b>	3,38	2,77
<b>75. Perzentile</b>	7,19	3,89



**Abbildung 12** Parameterkarte der Mean Transit Time des Patienten aus Abbildung 9: die Mean Transit Time des orangenen ROI (Prostatakarzinom – Gleason-Score 3+3) beträgt 10,25 s.



**Abbildung 13** Parameterkarte der Mean Transit Time des Patienten aus Abbildung 10: die Mean Transit Time des roten ROI (Prostatakarzinom – Gleason-Score 4+4) beträgt 1,21s.

#### 4.2.2.3. Delay

Für den Parameter Delay ergab sich für die 67 Karzinomareale ein Mittelwert von 11,06 s (Minimum 2,47 s ,Maximum 28,46 s).

Wie in Tabelle 9 aufgeführt, betrug das Delay für die Areale mit einem low-grade Karzinom im Mittel 12,28 s (Minimum 3,00 s, Maximum 24,93 s) und für die high-grade Prostatakarzinomareale im Mittel 10,18 s (Minimum 2,47 s, Maximum 28,46 s). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ( $p = 0,059$ ).

**Tabelle 9** Mittelwert, Minimum, Maximum, 25. Perzentile, 50. Perzentile und 75. Perzentile des Delay [s] von low-grade und high-grade Prostatakarzinomen

	Low-grade Karzinome	High-grade Karzinome
<b>Mittelwert</b>	12,28	10,18
<b>Minimum</b>	3,00	2,47
<b>Maximum</b>	24,93	28,46
<b>25. Perzentile</b>	8,44	6,36
<b>50. Perzentile</b>	10,78	8,35
<b>75. Perzentile</b>	13,99	11,32

#### 4.2.2.4. Blutvolumen

Das Blutvolumen lag für die 67 Fälle im Mittel bei 1,33 % (Minimum 0,26 %, Maximum 5,81 %). In Tabelle 10 werden die absoluten Zahlen für den pharmakokinetischen Parameter Blutvolumen in low-grade Prostatakarzinomarealen und high-grade Prostatakarzinomarealen dargestellt. Für die low-grade Prostatkarzinomareale betrug das Blutvolumen im Mittel 1,14 % (Minimum 0,26 %, Maximum 4,96 %). Das Blutvolumen der high-grade Prostatakarzinomareale betrug im Mittel 1,46 % (Minimum 0,30 %, Maximum 5,81 %). Der Unterschied zwischen den low-grade und den high-grade Prostatakarzinomen war statistisch nicht signifikant ( $p = 0,169$ ).

**Tabelle 10** Mittelwert, Minimum, Maximum, 25. Perzentile, 50. Perzentile und 75. Perzentile des Blutvolumens [%] von low-grade und high-grade Prostatakarzinomen

	Low-grade Karzinome	High-grade Karzinome
<b>Mittelwert</b>	1,14	1,46
<b>Minimum</b>	0,26	0,30
<b>Maximum</b>	4,96	5,81
<b>25. Perzentile</b>	0,45	0,54
<b>50. Perzentile</b>	0,85	1,37
<b>75. Perzentile</b>	1,26	2,01

#### 4.2.2.5. Permeabilität

Die Permeabilität lag in den 67 Arealen zwischen  $0,90 \text{ min}^{-1}$  und  $14,10 \text{ min}^{-1}$ . Der Mittelwert betrug  $4,12 \text{ min}^{-1}$ .

Wie in Tabelle 11 aufgelistet betrug die Permeabilität der low-grade Prostatakarzinomareale im Mittel  $3,57 \text{ min}^{-1}$  (Minimum  $1,11 \text{ min}^{-1}$ , Maximum  $8,88 \text{ min}^{-1}$ ). Für die high-grade Areale betrug die Permeabilität im Mittel  $4,51 \text{ min}^{-1}$  (Minimum  $0,90 \text{ min}^{-1}$ , Maximum  $14,10 \text{ min}^{-1}$ ). Der Unterschied zwischen den low-grade und den high-grade Prostatakarzinomarealen war statistisch nicht signifikant ( $p = 0,213$ ).

**Tabelle 11** Mittelwert, Minimum, Maximum, 25. Perzentile, 50. Perzentile und 75. Perzentile der Permeabilität [ $\text{min}^{-1}$ ] von low-grade und high-grade Prostatakarzinomen

	Low-grade Karzinome	High-grade Karzinome
<b>Mittelwert</b>	3,57	4,51
<b>Minimum</b>	1,11	0,90
<b>Maximum</b>	8,88	14,10
<b>25. Perzentile</b>	1,96	2,55
<b>50. Perzentile</b>	3,11	4,23
<b>75. Perzentile</b>	4,89	5,95

#### 4.2.2.6. Dispersion

Für die 67 Karzinomareale wurde eine Dispersion von minimal 1,54 s und maximal 28,46 s gemessen. Der Mittelwert betrug 9,85 s. Tabelle 12 veranschaulicht die absoluten Werte der Dispersion in low-grade und high-grade Prostatakarzinomarealen.

Für die low-grade Prostatakarzinomareale betrug das Minimum 2,08 s und das Maximum 26,18 s. Für die high-grade Prostatakarzinomareale wurde ein Minimum von 1,54 s und ein Maximum von 28,46 s ermittelt. Der Unterschied in der Dispersion, die für low-grade Prostatakarzinomareale im Mittel 11,37 s und für high-grade Prostatakarzinomareale im Mittel 8,76 s betrug, war statistisch nicht signifikant ( $p = 0,224$ ).

**Tabelle 12** Mittelwert, Minimum, Maximum, 25. Perzentile, 50. Perzentile und 75. Perzentile der Dispersion von low-grade und high-grade Prostatakarzinomen

	Low-grade Karzinome	High-grade Karzinome
<b>Mittelwert</b>	11,37	8,76
<b>Minimum</b>	2,08	1,54
<b>Maximum</b>	26,18	28,46
<b>25. Perzentile</b>	6,14	4,17
<b>50. Perzentile</b>	10,02	6,21
<b>75. Perzentile</b>	14,12	11,14

#### 4.2.2.7. Extraktionskoeffizient

Der Extraktionskoeffizient maß in den 67 Prostatakarzinomarealen im Mittel 0,47 (Minimum 0,12, Maximum 0,83).

In Tabelle 13 sind Mittelwert, Minimum, Maximum des Extraktionskoeffizienten von low-grade und high-grade Prostatakarzinomarealen aufgelistet. Der Extraktionskoeffizient betrug für die low-grade Prostatakarzinomareale minimal 0,17 und maximal 0,82. Für die high-grade Prostatakarzinomareale betrug er minimal 0,12 und maximal 0,83. Der Mittelwert des Extraktionskoeffizienten war für die low-grade und die high-grade Prostatakarzinomareale jeweils 0,47 ( $p=0,598$ ). Somit war kein signifikanter Unterschied vorhanden.

**Tabelle 13** Mittelwert, Minimum, Maximum, 25. Perzentile, 50. Perzentile und 75. Perzentile des Extraktionskoeffizienten von low-grade und high-grade Prostatakarzinomen

	Low-grade Karzinome	High-grade Karzinome
<b>Mittelwert</b>	0,47	0,47
<b>Minimum</b>	0,17	0,12
<b>Maximum</b>	0,82	0,83
<b>25. Perzentile</b>	0,35	0,35
<b>50. Perzentile</b>	0,44	0,46
<b>75. Perzentile</b>	0,61	0,60

#### 4.2.2.8. Interstitielles Volumen

Das interstitielle Volumen lag für die 67 Prostatakarzinomareale im Mittel bei 32,41 % (Minimum 3,25 %, Maximum 82,89 %).

Wie Tabelle 14 veranschaulichen soll, ergab sich für die low-grade Prostatakarzinome ein interstitielles Volumen von minimal 3,25 % und maximal 80,84 % und für die high-grade Prostatakarzinome von minimal 3,90 % und maximal 82,89 %. Der Mittelwert des interstitiellen Volumens in low-grade Prostatakarzinomarealen war mit 33,31 % dem der high-grade Prostatakarzinomareale mit 31,77 % ähnlich ( $p = 0,773$ ).

**Tabelle 14** Mittelwert, Minimum, Maximum, 25. Perzentile, 50. Perzentile und 75. Perzentile des interstitiellen Volumens [%] von low-grade und high-grade Prostatakarzinomen

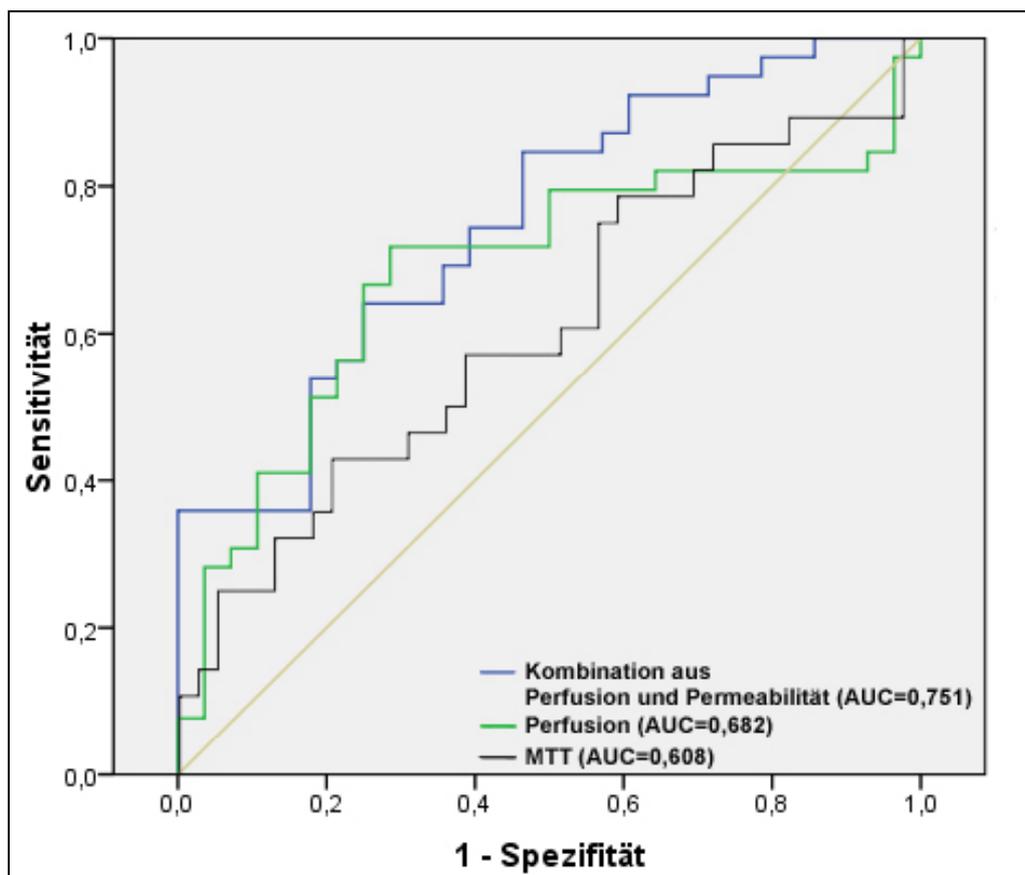
	Low-grade Karzinome	High-grade Karzinome
<b>Mittelwert</b>	33,31	31,77
<b>Minimum</b>	3,25	3,90
<b>Maximum</b>	80,84	82,89
<b>25. Perzentile</b>	17,37	18,01
<b>50. Perzentile</b>	26,58	23,39
<b>75. Perzentile</b>	44,28	42,77

#### 4.2.3. Geeignete Parameter zur Unterscheidung von low-grade und high-grade Prostatakarzinomen

Die schrittweise Diskriminanzanalyse für alle 8 pharmakokinetischen Parameter und den PSA-Wert ergab, dass die beste Diskriminierung zwischen low-grade und high-grade Prostatakarzinomen durch die Kombination der Parameter Perfusion und

Permeabilität möglich ist. Die zugehörige nicht standardisierte kanonische Diskriminanzfunktion lautet  $D = -2,156 + 0,817 \times \text{Perfusion} + 0,315 \times \text{Permeabilität}$ .

Die ROC-Analyse für die Diskriminanzfunktion und für die beiden Parameter mit einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen low-grade und high-grade Prostatakarzinomen, Perfusion und MTT, errechnete den Area under the curve (AUC) Wert für die Diskriminanzfunktion mit 0,751, für die Perfusion mit 0,682 und für die MTT mit 0,608 (Abbildung 14). Die entsprechend beste Kombination von Sensitivität / Spezifität betrug für die Diskriminanzfunktion 42,9 % / 79,5 % für Perfusion und MTT gemeinsam, für die Perfusion 71,8 % / 71,4 % und für die MTT 75,0 % / 43,4 %. Obwohl die AUC für die Diskriminanzfunktion aus Perfusion und Permeabilität größer als die AUC für die Perfusion ist, erscheint die Diskriminierung von low-grade und high-grade Prostatakarzinomen mit der Perfusion und einer Sensitivität von 71,8 % und eine Spezifität von 71,4 % besser und auch praktikabler. Der entsprechende Perfusionswert beträgt  $0,61 \text{ ml/ cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$ .



**Abbildung 14** ROC-Analyse für die Unterscheidung zwischen low-grade Prostatakarzinomen und high-grade Prostatakarzinomen bei gemeinsamer Verwendung der pharmakokinetischen MRT Parameter Perfusion und Permeabilität, der Perfusion alleine und der Mean Transit Time.

### 4.3. Parameter zur Unterscheidung zwischen dem Vorliegen und Nichtvorliegen eines extraprostatatischen Wachstums

Bestandteil dieser Analyse waren nur die Prostatakarzinomareale, deren größter Gleason-Score identisch mit dem Gleason-Score des Referenztumors im Prostataektomiepräparat war und gleichzeitig in der gemessenen DCE-DSC-MRT Schicht gelegen waren. Dies waren insgesamt 14 low-grade Prostatakarzinome (14 x Gleason Score 3+3) und 29 high-grade Prostatakarzinome (12 x Gleason Score 3+4, 3 x Gleason Score 4+3, 10 x Gleason Score 4+4 und 4 x Gleason Score 4+5) (Tabelle 15). Das korrespondierende T-Stadium betrug 3 x pT2a, 7 x pT2b, 17 x pT2c, 10 x pT3a, 5 x pT3b und 1 x pT4.

**Tabelle 15** pT-Stadium und Gleason-Score der 43 Prostatakarzinome, die Bestandteil der Analyse der Parameter zur Vorhersage eines extraprostatatischen Wachstums waren

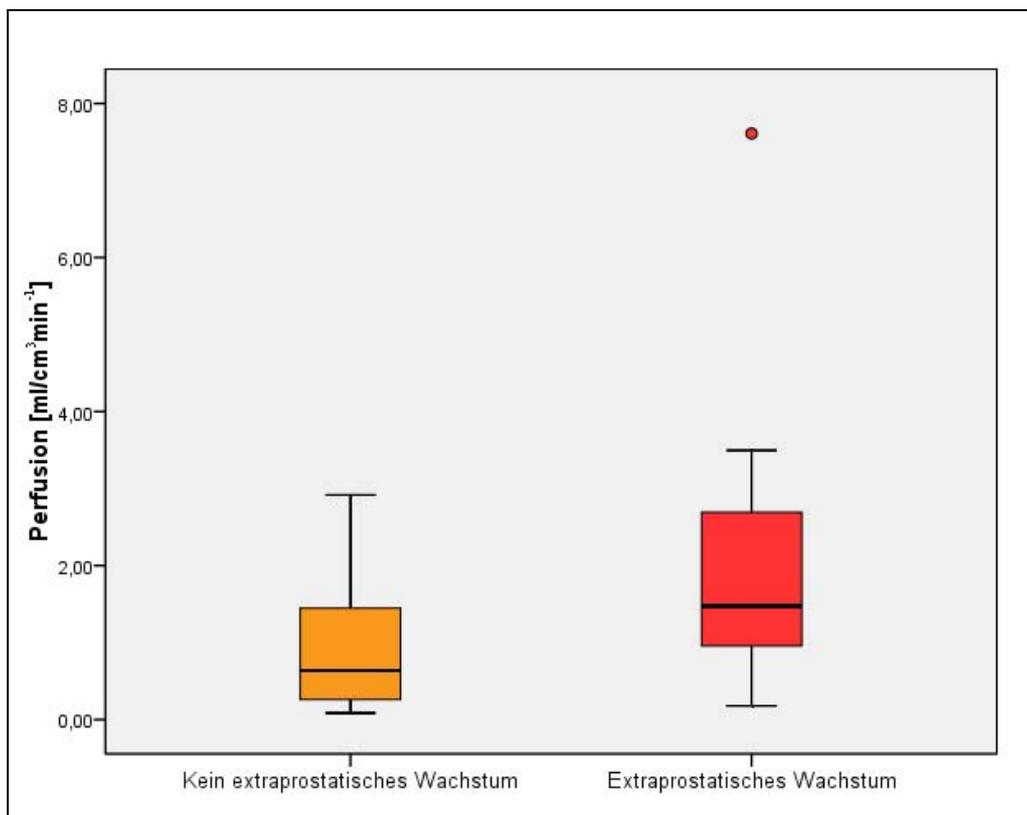
	pT2a	pT2b	pT2c	pT3a	pT3b	pT4
Gleason-Score 3+3	2	5	6	1		
Gleason-Score 3+4	1	1	4	4	1	1
Gleason-Score 4+3			2		1	
Gleason-Score 4+4		1	4	4	1	
Gleason-Score 4+5			1	1	2	

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Fällen mit einem T-Stadium  $\leq$  pT2c und den Fällen mit einem T-Stadium  $\geq$  pT3a gab es für die Perfusion ( $p=0,033$ ), für die MTT ( $p=0,050$ ) und für die Dispersion ( $p=0,011$ ) (Abbildungen 15 bis 17).

Die Perfusion der Fälle ohne Vorliegen eines extraprostatatischen Wachstums betrug im Mittel  $0,95 \text{ ml/cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$  und für die Fälle mit einem extraprostatatischen Wachstum  $1,99 \text{ ml/cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$  (Tabelle 16). Der Mittelwert der MTT für die Fälle ohne Vorliegen eines extraprostatatischen Wachstums betrug 3,61 s und für die Fälle mit einem extraprostatatischen Wachstum 2,41 s. Der Mittelwert der Dispersion für die Fälle ohne Vorliegen eines extraprostatatischen Wachstums betrug 11,45 s, während er für die Fälle mit einem extraprostatatischen Wachstum 7,19 s betrug.

Keine statistisch signifikanten Unterschiede ergaben sich für das Delay ( $p=0,056$ ), für den Extraktionskoeffizienten ( $p=0,303$ ), für das Blutvolumen ( $p=0,087$ ), für das interstitielle Volumen ( $p=0,421$ ) und für die Permeabilität ( $p=0,125$ ).

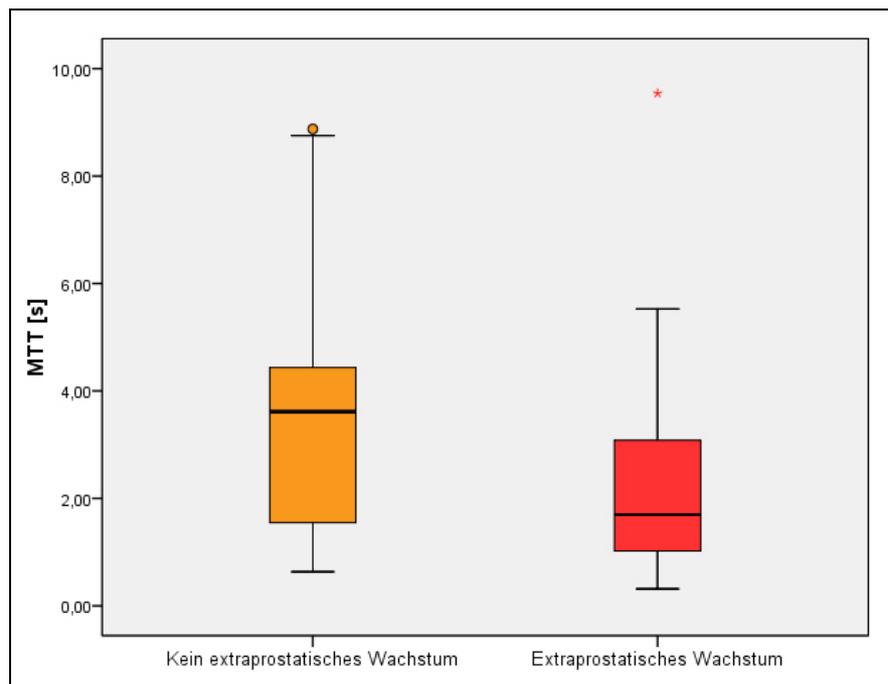
Abbildung 18 zeigt ein T2w-TSE Bild einer Prostata mit dem zugehörigen histologischen HE-Ganzflächenschnitt, in welchem rechts dorsolateral histopathologisch ein extrakapsuläres Wachstum diagnostiziert wurde. Abbildung 19 stellt die dazugehörigen Parameterkarten für die Perfusion und die MTT dar.



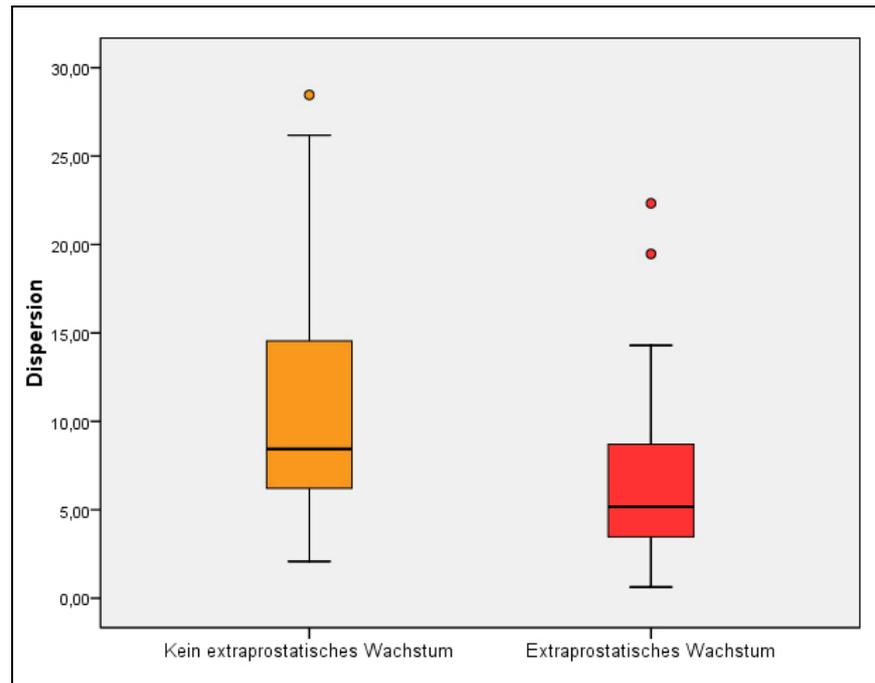
**Abbildung 15** Boxplots für die Perfusion der Prostatakarzinome ohne und mit einem extraprostatitisches Wachstum. Die Ausreißer (mehr als 1,5 bis 3 Boxlängen von der 75. Perzentile entfernt) sind durch Kreise gekennzeichnet.

**Tabelle 16** Mittelwert, Minimum, Maximum, 25. Perzentile, 50. Perzentile und 75. Perzentile der Parameter mit einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Fällen ohne/mit einem extraprostatatischen Wachstum

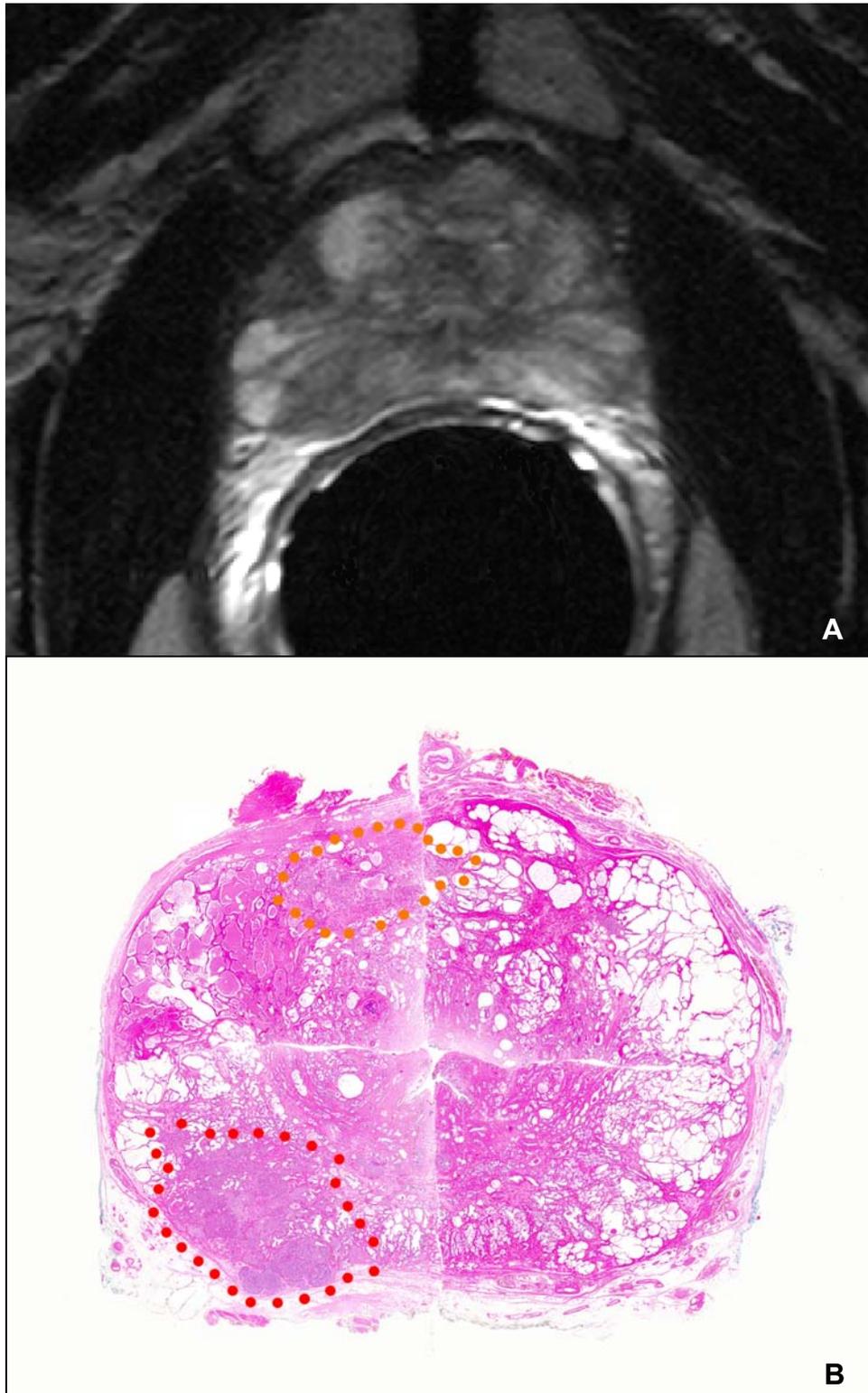
	Perfusion [ $\text{ml}/\text{cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$ ]		MTT [s]		Dispersion	
	Extraprostatatisches Wachstum		Extraprostatatisches Wachstum		Extraprostatatisches Wachstum	
	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	ja
<b>Mittelwert</b>	0,95	1,99	3,61	2,41	11,45	7,19
<b>Minimum</b>	0,09	0,18	0,64	0,32	2,08	0,63
<b>Maximum</b>	2,92	7,61	8,87	9,54	28,46	22,33
<b>25. Perzentile</b>	0,26	0,94	1,30	0,99	6,06	3,44
<b>50. Perzentile</b>	0,64	1,47	3,61	1,70	8,44	5,17
<b>75. Perzentile</b>	1,62	2,76	4,57	3,13	15,92	9,92



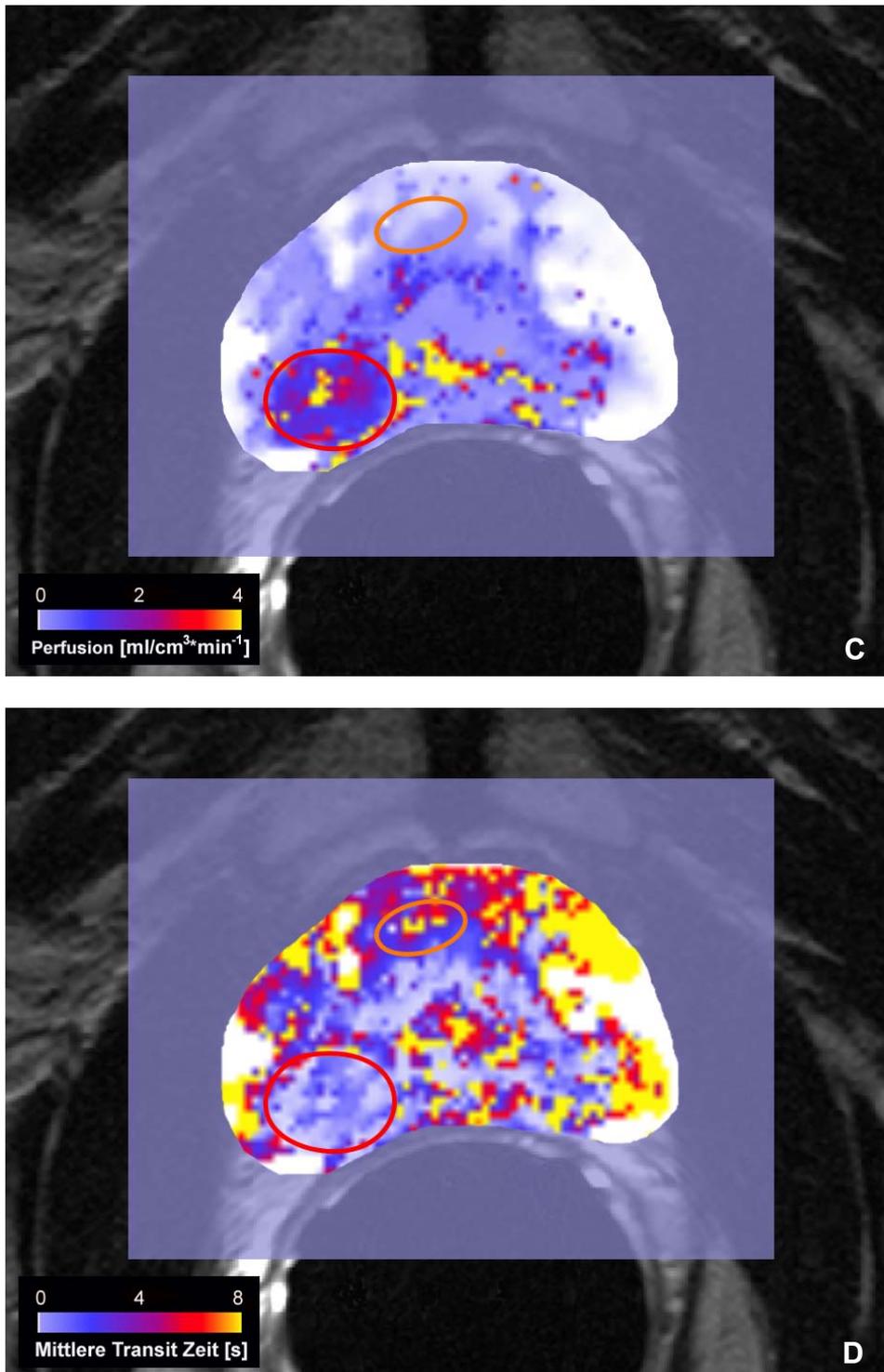
**Abbildung 16** Boxplots für die Mean Transit Time der Prostatakarzinome ohne und mit einem extraprostatatischen Wachstum. Die Ausreißer (mehr als 1,5 bis 3 Boxlängen von der 75. Perzentile entfernt) sind durch Kreise und die Extremwerte (mehr als 3 Boxlängen von der 75. Perzentile entfernt) durch Sterne gekennzeichnet.



**Abbildung 17** Boxplots für die Dispersion der Prostatakarzinome ohne und mit einem extraprostatiches Wachstum. Die Ausreißer (mehr als 1,5 bis 3 Boxlängen von der 75. Perzentile entfernt) sind durch Kreise gekennzeichnet.



**Abbildung 18** Repräsentatives T2w-TSE Bild (TR 3500 ms, TE 96 ms, ETL 13) einer Prostata eines 57-jährigen Patienten (A) mit einem Prostatakarzinom (Gleason-Score 4+4) auf dem Ganzflächenschnitt (B) rot markiert und einem Prostatakarzinom (Gleason-Score 3+3) orange markiert. Rechts dorsolateral lag histopathologisch ein extrakapsuläres Wachstum vor.

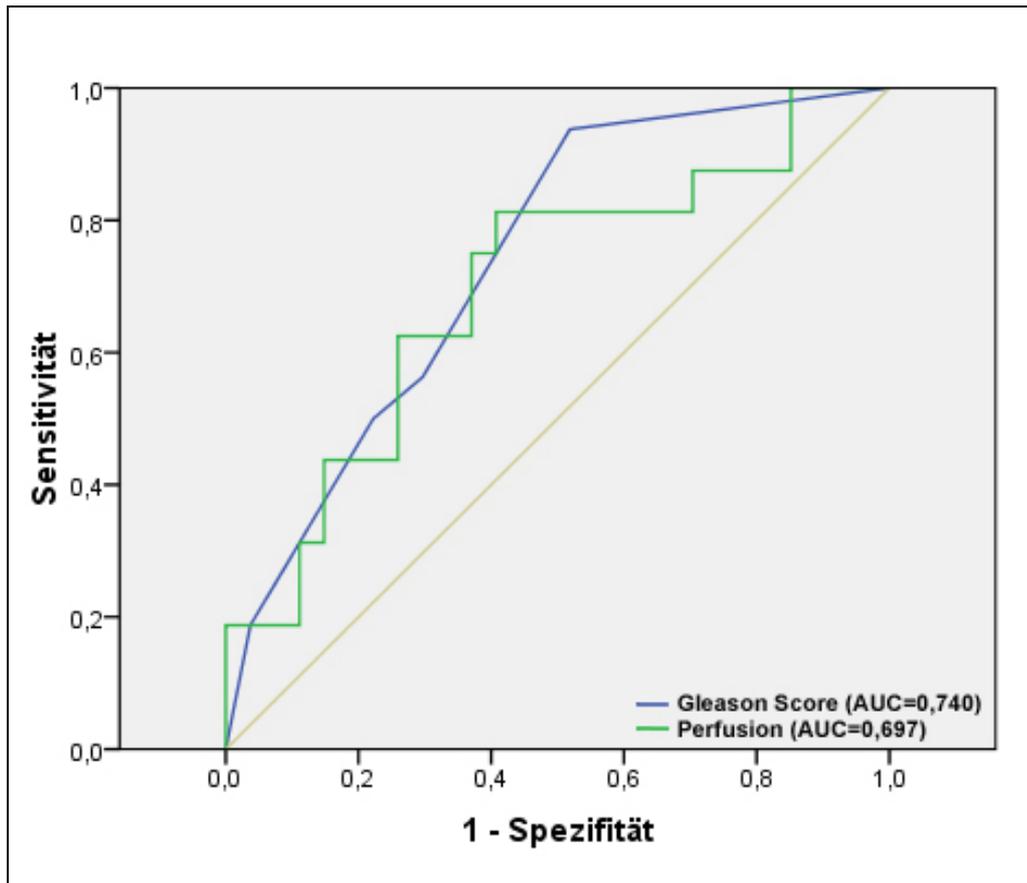


**Abbildung 19** Auf der Parameterkarte der Perfusion (C) betrug die Perfusion des Prostatakarzinomareals mit einem Gleason-Score 4+4 (rote ROI)  $2,55 \text{ ml/cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$  und des Prostatakarzinomareals mit einem Gleason-Score 3+3 (orange ROI)  $0,24 \text{ ml/cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$ . Die Mean Transit Time (D) des Prostatakarzinomareals mit einem Gleason-Score 4+4 (rote ROI) beträgt  $0,79 \text{ s}$  und des Prostatakarzinomareals mit einem Gleason-Score 3+3 (orange ROI)  $8,49 \text{ s}$ .

#### 4.3.1. Identifizierung der für die Unterscheidung am besten geeigneten Parameter

Die schrittweise Diskriminanzanalyse für alle 8 pharmakokinetischen Parameter und dem PSA-Wert identifizierte die Perfusion als den für eine Unterscheidung zwischen dem Vorliegen und Nichtvorliegen eines extraprostatatischen Wachstums am besten geeigneten Parameter. Die ROC-Analyse berechnete für die Perfusion einen AUC Wert von 0,697 (Abbildung 20), woraus sich entsprechende Kombinationen der Sensitivität / Spezifität von 81,2 % / 59,3 % bzw. 62,5 % / 74,1 % ergaben. Der Perfusionswert beträgt im ersten Fall  $0,84 \text{ ml/cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$  und im zweiten Fall  $1,28 \text{ ml/cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$ .

Unter Hinzunahme des postoperativen Gleason-Scores zu den 8 pharmakokinetischen Parametern und dem PSA-Wert zeigte die schrittweise Diskriminanzanalyse, dass der nur invasiv bestimmbare Gleason-Score besser noch als die Perfusion zwischen dem Vorliegen und Nichtvorliegen eines extraprostatatischen Wachstums unterscheiden konnte. Die ROC-Analyse berechnete für den Gleason-Score einen AUC Wert von 0,740.



**Abbildung 20** ROC-Analyse für die Unterscheidung zwischen dem Vorliegen und Nichtvorliegen eines extraprostatatischen Wachstums des am besten geeigneten Parameter Perfusion und des nur invasiv bestimmbaren Gleason-Scores

#### 4.4. Korrelation der Parameter mit dem pT-Stadium

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang konnte zwischen dem pT-Stadium und dem Parameter Perfusion ( $R_P=0,363$ ,  $p=0,017$ ) nachgewiesen werden. Kein statistisch signifikanter Zusammenhang fand sich zwischen dem pT-Stadium und den Parametern MTT ( $R_P=-0,247$ ,  $p=0,110$ ), Delay ( $R_P=-0,256$ ,  $p=0,097$ ), Blutvolumen ( $R_P=0,198$ ,  $p=0,202$ ), Permeabilität ( $R_P=0,168$ ,  $p=0,282$ ), Dispersion ( $R_P=-0,276$ ,  $p=0,073$ ), Extraktionskoeffizient ( $R_P=-0,148$ ,  $p=0,343$ ) und interstitielles Volumen ( $R_P=-0,139$ ,  $p=0,373$ ).

Eine positive Korrelation ergab sich ebenfalls für das pT-Stadium und den Gleason-Score ( $R_P=0,388$ ,  $p=0,010$ ) und für das pT-Stadium und den PSA-Wert ( $R_P=0,358$ ,  $p=0,019$ ).

## 5. Diskussion

Die verschiedenen Therapieoptionen des Prostatakarzinoms bedürfen einer exakten Diagnostik. Genaue Angaben über die Lokalisation, die Ausdehnung der Tumorerkrankung wie auch die Einschätzung der individuellen Aggressivität des Prostatakarzinoms sind notwendig, um den Therapieerfolg zu verbessern und die therapiebedingten Nebenwirkungen zu minimieren. Eine vielversprechende Methode um diesen Anforderungen gerecht zu werden, ist die dynamische, kontrastmittelgestützte MRT (DCE-MRT), die in einer Untersuchung Angaben zur Anatomie, zu funktionellen Parametern, und den Nachbarstrukturen der Prostata liefern kann. Mit der in dieser Arbeit untersuchten nicht invasiven Methode der pharmakokinetischen DCE-DSC-MRT konnten die funktionellen Parameter: Perfusion, Mean Transit Time (MTT), Delay, Blutvolumen, Permeabilität, Dispersion, Extraktionskoeffizient (EF) und Interstitielles Volumen in Prostatakarzinomen absolut berechnet werden. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Unterschied einzelner Parameter zwischen low-grade und high-grade Prostatakarzinomen. Ebenso konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen einzelnen Parametern und dem pT-Stadium, insbesondere dem Vorliegen bzw. Nichtvorliegen eines organüberschreitenden Stadiums von Prostatakarzinomen, festgestellt werden.

Im Folgenden werden die routinemäßig angewandten diagnostischen Methoden zur Differenzierung von low-grade und high-grade Prostatakarzinomen sowie die neu entwickelten Methoden der MRT zur Identifizierung von low-grade und high-grade Prostatakarzinomen erörtert. Nachfolgend werden die angewandte MR-Sequenz, das verwendete pharmakokinetische Modell sowie die Bedeutung der einzelnen Parameter im Hinblick auf die Differenzierung zwischen low-grade und high-grade Prostatakarzinomen diskutiert. Ebenso wird die Nützlichkeit der einzelnen pharmakokinetischen Parameter zur Verbesserung des Tumorstagings erörtert. Schließlich werden die Limitationen und der praktische Nutzen dieser Arbeit dargelegt.

### **5.1. Routinemäßig angewandte diagnostische Methoden zur Differenzierung von low-grade und high-grade Prostatakarzinomen**

Zur Unterscheidung von low-grade und high-grade Prostatakarzinomen werden routinemäßig die DRU, die Bestimmung des PSA-Wertes und die TRUS-gesteuerte Prostatastanzbiopsie zur Ermittlung des Gleason-Scores durchgeführt. Diese diagnostischen Methoden sind jedoch fehleranfällig. Besonders vor dem Hintergrund, dass Patienten mit einem low-grade Prostatakarzinom von einer Therapie im Rahmen des „Active Surveillance“ profitieren, wäre eine exakte Diagnose eines low-risk Prostatakarzinoms wünschenswert. Nur so kann eine Übertherapie und die damit einhergehenden Komplikationen vermieden werden. Auch für die Überwachung der Patienten im „Active Surveillance“ stehen momentan nur die bereits genannten diagnostischen Routinemethoden zur Verfügung. Zur Bestimmung der Tumorprogression im Rahmen des „Active Surveillance“ sollen die DRU, der Anstieg des PSA-Wertes bzw. die Änderung seiner Kinetik und die Zunahme des Gleason-Scores bzw. die Zunahme der Tumorausdehnung in der Kontrollbiopsie herangezogen werden (34). Allerdings ist die Ermittlung eines biochemischen Progresses des Prostatakarzinoms mittels der PSA-Werte Kontrolle wenig spezifisch (83), da ein PSA-Anstieg auch mit einer akuten oder chronischen Prostatitis, mit einer benignen Prostatahyperplasie oder einer mechanischen Reizung der Prostata einhergehen kann (84-86). Die Beurteilung eines histopathologischen Progresses, die Zunahme des Gleason-Scores des Prostatakarzinoms in Re-Stanzbiopsien ist ebenfalls limitiert, da die stanzbiopsische Bestimmung des Gleason-Scores in vielen Fällen nicht repräsentativ ist. Meist erfolgt keine gezielte, sondern eine systematische Stanzbiopsie. In 30 – 40 % der Fälle stimmt der Gleason-Score in der Stanzbiopsie und im Prostatektomiepräparat nicht überein (87, 88). Im vorgestellten Kollektiv ist diese Zahl sogar noch höher und liegt bei 58 % (29 von 50 Fällen). Eine weitere ungeklärte Frage ist, welche Untersuchungen in welchen Zeitintervallen zur aktiven Überwachung eines low-risk Prostatakarzinoms im Rahmen des „Active Surveillance“ notwendig sind, wie der Tumorprogress definiert ist, und zu welchem Zeitpunkt die aktive Therapie eingeleitet werden soll, wengleich hierzu bereits verschiedene Studien initiiert worden (89-92).

## 5.2. MRT zur Differenzierung von low-grade und high-grade Prostatakarzinomen

Die DCE-MRT findet bei der Unterscheidung von low-grade und high-grade Prostatakarzinomen momentan keine Berücksichtigung. Dabei hat sich die DCE-MRT zur Charakterisierung verschiedener Tumorentitäten bewährt (93) und kann unter anderem Hinweise für die Prognoseabschätzung des Mammakarzinoms und des Zervixkarzinoms geben (94, 95). Ähnlich wie bei diesen onkologischen Fragestellungen könnte die DCE-MRT des Prostatakarzinoms einen Beitrag für die Risikoeinschätzung und die Transformation eines low-grade Prostatakarzinoms in ein high-grade Prostatakarzinom leisten. In einer Querschnittsstudie aus dem Jahr 2008 konnte gezeigt werden, dass der Gleason-Grad und das Verhältnis der Signalintensitäten zwischen Prostatakarzinom und M. obturatorius internus in nativen T2w-Aufnahmen signifikant korrelieren. Dabei gingen höhere Gleason-Grade mit einem niedrigeren Verhältnis der Signalintensitäten zwischen Tumor und Muskel auf den T2w-Bildern einher (96). Angaben zu funktionellen Eigenschaften des Gewebes waren hierdurch allerdings nicht möglich. Durch die diffusionsgewichtete MRT (DW-MRT), welche die Darstellung der Diffusion von Wassermolekülen in vivo ermöglicht, konnte gezeigt werden, dass der effektive Diffusionskoeffizient (apparent diffusion coefficient, ADC) von Wassermolekülen in Prostatakarzinomen signifikant niedriger als in normalem Prostatagewebe ist (97). Ebenso konnte ein Unterschied des ADC-Wertes zwischen low-grade und high-grade Prostatakarzinomen festgestellt werden. Der ADC-Wert in low-grade Prostatakarzinomen war dabei signifikant größer als in high-grade Prostatakarzinomen (97). Ähnlich wie mit der DW-MRT scheint mit der Protonen-MR-Spektroskopie ( $^1\text{H}$ -MRS) eine Differenzierung zwischen low-grade und high-grade Prostatakarzinomen möglich zu sein. Die  $^1\text{H}$ -MRS der Prostata ist eine Methode zur semiquantitativen Analyse der Metabolite Cholin, Kreatin und Ziträt in der Prostata. Die spezifische MR-Resonanzfrequenz des jeweiligen Metaboliten wird im MR-Spektrum dargestellt. Die  $^1\text{H}$ -MRS der Prostata unterscheidet gesundes Prostatagewebe mit hohen Ziträt- und niedrigen Cholinsignalen von Gewebe des Prostatakarzinoms mit niedrigen Ziträt- und hohen Cholinsignalen (98, 99). Bei Prostatakarzinomen waren mit einem steigenden Gleason-Score ein Trend zu einem steigenden Verhältnis von (Cholin + Kreatin / Ziträt) nachweisbar (100). Allerdings gab es zwischen den verschiedenen Ausprägungen des Gleason Scores deutliche Überschneidungen.

Die DCE-MRT ist eine vielversprechende Technik für die Diagnostik von Prostatakarzinomen. Die Anatomie der Prostata ist auf den nativen T2w-Bildern gut abgrenzbar. Die gesunde periphere Zone wird im T2w-Bild signalhyperintens abgebildet, während sich Prostatakarzinome in der peripheren Zone als signalarme Areale abgrenzen lassen (101, 102). Die Detektionsrate von Prostatakarzinomen > 5 mm in der endorektalen MRT liegt bei 97 % (103). Für die endorektale MRT werden für das Staging sehr unterschiedliche Angaben gemacht. Die Angaben zur Sensitivität reichen von 51 bis 97 % (104-107). Durch Einsatz von Kontrastmittel lassen sich Vaskularisation und Gefäßpermeabilität eines Gewebes darstellen (108, 109). Nach Applikation des Kontrastmittels werden in kurzen Zeitintervallen T1w-Bilder aufgenommen, wodurch die Analyse des Signalintensitäts-Zeit-Verlaufs des Kontrastmittels möglich wird. Prostatakarzinome sind in der DCE-MRT durch ein steileren Signalanstieg, eine höhere maximale Signalintensität (110) und ein „Wash out“ (111) von normalem Prostatagewebe zu unterscheiden. Durch Einsatz der DCE-MRT konnte die Sensitivität der Detektion des Prostatakarzinoms verbessert werden (110). Eine Differenzierung zwischen besser und schlechter differenzierten Prostatakarzinomen mittels der DCE-MRT allein gelang bisher allerdings nur im Tierversuch (112). Wie in der vorliegenden Arbeit gezeigt, kann durch den zusätzlichen Einsatz der pharmakokinetischen MRT mithilfe pharmakokinetischer Modelle funktionelle Gewebeparameter berechnet werden, durch welche eine Unterscheidung von low-grade und high-grade Prostatakarzinomen möglich ist. Voraussetzung einer exakten Analyse des Signalintensitäts-Zeit-Verlaufes sind schnelle MR-Sequenzen.

### 5.2.1. MR-Sequenz

Die Vaskularisation kann bei Anwendung einer Gradienten Echo MR-Sequenz und eines niedermolekularen, interstitiellen, paramagnetischen Kontrastmittels entweder durch T1w- oder T2\*w-Bilder visualisiert werden. Niedermolekulare, interstitielle, paramagnetische Kontrastmittel, wie zum Beispiel das in dieser Arbeit verwendete Magnevist® verkürzen sowohl die T1-Zeit als auch aufgrund von Suszeptibilitätseffekten (T2\*-Effekte) die T2-Zeit des Gewebes (113).

Auf T1w-Bildern überwiegt bei niedrigen und mittleren Kontrastmitteldosen die T1-Verkürzung, weshalb ein positiver, nahezu linearer Zusammenhang zwischen der Konzentration des Kontrastmittels und der Signalintensität auf dem T1w-Bild besteht

(114, 115). Über diesen Zusammenhang können quantitative Angaben zu funktionellen Gewebeparametern gemacht werden (116). Jedoch führt bei hohen Kontrastmittelkonzentrationen (für Magnevist<sup>®</sup> > 15 mmol/l) ein stärker ins Gewicht fallender T2\*-Effekt zu einer Signalintensitätsabnahme (72). Auf einem Schaubild, auf dem die T1w-Signalintensitäten gegen die Kontrastmittelkonzentrationen aufgetragen sind, können daher jeder Signalintensität zwei Kontrastmittelkonzentrationen zugeordnet werden. Da das Kontrastmittel in den Extravasalraum übertritt, besteht die gemessene Signalintensität aus zwei Anteilen, der Signalintensität des intravaskulären Raums und der Signalintensität des Interstitiums (116), so dass eine genaue Quantifizierung für das gesamte Gewebe, jedoch nicht für die einzelnen Kompartimente gelingt.

Auf T2\*w-Bildern führt der Suszeptibilitätseffekt aufgrund der zunehmenden Inhomogenitäten des lokalen Magnetfeldes während des Kontrastmittel-Durchflusses durch die terminale Strombahn zu einem Abfall der Signalintensität. Da ein Teil des niedermolekularen Kontrastmittels in den Extravasalraum übertritt und damit der Kontrastmittelgradient und die Magnetfeldinhomogenitäten reduziert werden, wird das gemessene Blutvolumen und damit auch die Perfusion unterschätzt (116). Ferner ist hierbei zu bedenken, dass über die Analyse des T2\*w-Signalintensitäts-Zeit-Verlaufes nur relative Vaskularisationsparameter bestimmt werden können (117). Eine absolute Quantifizierung von Perfusion und Blutvolumen ist ohne Kenntnisse über die terminale Strombahn des untersuchten Gewebes nicht möglich (117).

Die in dieser Arbeit verwendete inversions-präparierte Dual-Contrast Gradienten Echo Sequenz ermöglicht durch die gleichzeitige Messung des T1w- und T2\*w-Bildes die Kombination der Vorteile beider Methoden. Über die Signalintensität des T2\*w-Bildes kann der Zeitpunkt des Durchflusses des Kontrastmittelbolus determiniert und gleichzeitig jeder gemessenen Signalintensität im T1w-Bild eindeutig eine Kontrastmittelkonzentration zugeordnet werden. Hierfür wurden durch in vitro Experimente mit standardisierten Kontrastmittel-Blut-Gemischen die T1w- und T2\*w-Signalintensitäten mittels der inversions-präparierten Dual-Contrast Gradienten Echo Sequenz quantifiziert (70, 72). Die Berücksichtigung im Modell ermöglicht dann im weiteren die Berechnung kompartimentspezifischer Parameter (118-120).

Die sequentielle Auslesung eines T1w- und T2\*w-Echos ermöglicht eine exaktere Analyse des Kontrastmittel-Verlaufs im Prostatagewebe. Die Inversionszeit des T1w-

Bildes wurde so gewählt, dass zum Zeitpunkt der Messung das Signal des nicht kontrastierten arteriellen Bluts im Zentrum des k-Raums Null ist, so dass die Signalintensitäten nur noch von der Kontrastmittelkonzentration abhängig sind (72). Im Gegensatz zu einer Saturations-präparierten Sequenz steht dabei zum Zeitpunkt der Messung die gesamte Spannbreite der Longitudinalmagnetisierung für die Signalintensitätsmessung zur Verfügung. Etwas später, zum Zeitpunkt der Messung des T2\*w-Bildes hat das nicht kontrastierte Blut eine positive Signalintensität, so dass der Einbruch des T2\*w-Signals beim Durchfluss des Kontrastmittelbolus aufgrund des hohen Konzentrationsgradienten zwischen dem intra- und extravaskulären Raum messbar wird (72). Dies ermöglicht eine Bestimmung des Maximums und eine Quantifizierung der zeitlichen Dauer des Durchflusses des Kontrastmittelbolus. Das kann mit einer Single-Contrast T1w-DCE-MRT Sequenz nur eingeschränkt gelingen, da die Form der Signalintensitäts-Zeit-Kurve sowohl von der Perfusion, dem Blutvolumen und der Permeabilität abhängig ist, so dass eine Trennung des perfusions- von dem permeabilitätsbedingten Signal schwierig und fehleranfällig ist (121). Die zeitliche Auflösung der hier angewandten Sequenz ist mit 1,65 s genügend klein und erfüllt die Voraussetzung von circa 2,0 s, den Kontrastmittelfluss suffizient abzubilden (67).

Die Entwicklung von Dual Echo MR-Sequenzen erfolgte ursprünglich zur Analyse des Kontrastmittelverhaltens im cerebralen Gewebe mit nicht intakter Blut-Hirn-Schranke (122-125). Die Dual-Echo MR-Sequenz wird bisher nur selten zur Analyse des Kontrastmittelverlaufs in anderen Geweben angewandt, wie z.B. in Metastasen beim Nierenzellkarzinom (126) oder in der Plazenta von Mäusen (127). Studien anderer Arbeitsgruppen zur Anwendung einer Dual Echo Sequenz zur Analyse des Kontrastmittelverhaltens in der Prostata sind in der Literatur nicht zu finden.

Die Prostata wurde in der Vergangenheit v.a. mittels phenomologischer Parameter charakterisiert, die sich ausschließlich aus den T1w-Signalintensitäts-Zeit-Kurven einer DCE-MRT herleiteten. Zu den phenomologischen Parametern zählen u.a. „start of enhancement“, „time to peak“, „peak enhancement“ und „wash-out“ (128). Dabei entspricht „start of enhancement“ dem Delay und beschreibt „time to peak“ die Zeitdauer bis zum Erreichen des Signalintensitätsmaximums, „peak enhancement“ die maximale Signalintensität und „wash-out“ die Höhe des Signalintensitätsverlustes nach Erreichen des Maximums (129). Es zeigte sich, dass die Unterschiede zwischen

Prostatakarzinom und normalem Gewebe in der frühen Phase am größten waren (110). Dabei wies das Prostatakarzinomgewebe ein früheres „start of enhancement“, ein kürzeres „time to peak“ und ein höheres „peak enhancement“ als gesundes Prostatagewebe auf. Durch Einführung der dynamischen MRT konnte die Sensitivität zur Detektion von Prostatkarzinomen in der peripheren Zone von 76 auf 83 % verbessert werden. Das Staging konnte jedoch nicht verbessert werden (110).

### 5.2.2. Pharmakokinetisches Modell

Die Anwendung von entsprechenden, die Kontrastmittelkinetik beschreibenden Modellen ermöglichte die Berechnung von funktionellen Gewebeparametern. Es existieren verschiedene Modelle, die auf zwei Kompartimenten beruhen (67, 108, 130). Das am häufigsten angewandte Modell ist das von Tofts et al. 1999 (67). Der Kontrastmittelaustausch zwischen den zwei Kompartimenten Blutplasma ( $v_p$ ) und extrazellulären, extravaskulärem Raum ( $v_e$ ) wird durch zwei Austauschkonstanten ( $k^{\text{trans}}$ ,  $k_{ep}$ ) beschrieben. Diese Parameter sind signifikant besser als die phenomologischen Parameter für die Lokalisation des Prostatakarzinoms geeignet (131). Die Austauschkonstante  $k^{\text{trans}}$  ist in Prostatakarzinomen signifikant größer als in gesundem Prostatagewebe (132-134). Die Austauschkonstante  $k^{\text{trans}}$  und  $k_{ep}$  sind eine Funktion der Perfusion und des Oberflächenpermeabilitätsprodukts, wobei die einzelnen Abhängigkeiten im jeweils untersuchten Gewebe unklar sind (67). Erst die Anwendung komplexerer Modelle überwindet diese undefinierten Abhängigkeiten und ermöglicht neben der Berechnung des Oberflächenpermeabilitätsprodukts die Berechnung der Parameter Perfusion, Blutvolumen und MTT (67, 135, 136).

Ein Drei-Kompartiment-Modell mit einer schnellen und einer langsamen Austauschrate zwischen dem Blutvolumen und dem interstitiellen Volumen beschreibt den langsamen Signalintensitätsverlust nach Erreichen des Signalintensitätsmaximums besser als ein Zwei-Kompartiment-Modell (72). Diese biexponentielle Abnahme der Signalintensität wurde in der Vergangenheit im Tiermodell (65, 76), im Mammakarzinom und in Gliomen des Menschen nachgewiesen (66, 137). Als histomorphologische Ursache für die zwei unterschiedlich schnell Kontrastmittel anreichernde Anteile des interstitiellen Volumens wird das Nebeneinander von vitalen und nekrotischen Tumorgewebe angeführt (66, 137). Diese Erklärung trifft für das Prostatakarzinom jedoch nicht zu, da selbst in hochmalignen Prostatakarzinomen keine Nekrosen auftreten (69). Vielmehr könnte die

heterogene Gefäßarchitektur, die zu unterschiedlich langen Diffusionsstrecken des Kontrastmittels im interstitiellen Volumen führt, als mögliche Erklärung dienen.

Ein weiterer wichtiger Punkt bei der genauen Quantifizierung pharmakokinetischer Parameter im Modell ist die exakte Erhebung der arteriellen Eingangsfunktion (AIF) (138). Dabei ist es eine Grundvoraussetzung, die AIF individuell für jeden Patienten und für jede Messung getrennt zu bestimmen (139). Die Entscheidung, die AIF auf Basis der simultanen Messung von T1w- und T2\*w-Bildern zu berechnen, basiert auf dem Erkenntnis, dass bei alleiniger Berücksichtigung von T1w-Bildern die resultierenden Kontrastmittelkonzentrationen um  $59 \pm 38$  % unterschätzt werden (126).

### 5.2.3. Pharmakokinetische Parameter

Funktionelle Gewebeparameter verschiedener Gewebe werden mit unterschiedlichen pharmakokinetischen Modellen und mit verschiedenen MR-Sequenzen ermittelt. In der Literatur finden sich Angaben über absolute funktionelle Gewebeparameter unter Verwendung einer Dual Contrast MR-Sequenz vorwiegend für cerebrale Prozesse. Hier lassen sich Angaben über das Blutvolumen, den Blutfluss und die MTT im gesunden Hirngewebe finden (120). Ein Unterschied des cerebralen Blutflusses und des cerebralen Blutvolumens bei Gesunden und an multipler Sklerose Erkrankten konnte festgestellt werden (140). Eine nicht invasive Differenzierung von Meningeomen und Neurinomen durch deren Gewebeparameter Permeabilität und Perfusion scheint möglich zu sein (123). Im Tierversuch an Mäusen konnte mit einer Dual Echo MR-Sequenz die plazentare Durchblutung und Permeabilität berechnet werden (127).

#### 5.2.3.1. Pharmakokinetische Parameter zur Differenzierung von low-grade und high-grade Prostatakarzinomarealen

Die beiden einzigen bisher veröffentlichten Studien mit Angabe absoluter funktioneller Gewebeparameter von Prostatakarzinomen beziehen sich auf ein Kollektiv von 22 Patienten, deren Prostatakarzinome einen durchschnittlichen Gleason-Score von 6 aufwiesen (80, 135). Es konnte gezeigt werden, dass sich Prostatakarzinome signifikant durch die pharmakokinetischen Parameter Perfusion, Blutvolumen, Permeabilität und interstitielles Volumen von normalem Prostatagewebe unterscheiden (135). Während die Berechnung der funktionellen Parameter in der Arbeit von Buckley et al. 2004 (135)

ohne Berücksichtigung des Delay erfolgte, wurden 2006 die korrigierten Daten unter Beachtung des Delay publiziert (80). Zwischen low-grade und high-grade Prostatakarzinomen wurde jedoch nicht unterschieden. Die von Kershaw et al., 2006 (80) publizierten Gewebeparameter in Prostatakarzinomen (EF 0,65, Perfusion 0,36 ml ml<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup>, MTT 0,31 min, interstitielles Volumen 0,35 % und Blutvolumen 0,12 %) weichen von den vorliegenden Ergebnissen ab (EF 0,47, Perfusion 1,05 ml/cm<sup>3</sup>·min<sup>-1</sup>, MTT 3,58 s, interstitielles Volumen 32,41 % und Blutvolumen 1,33 %). Dies könnte an der unterschiedlichen Aggressivität der untersuchten Prostatakarzinome liegen. Im vorgestellten Kollektiv findet sich ein durchschnittlicher Gleason-Score von 7. Allerdings ist ein Vergleich der Daten nur bedingt möglich, da eine T1w-Sequenz ohne Endorektalspule und ein Zwei-Kompartiment-Modell zur Parameterberechnung angewendet wurden. Ferner wurde die Permeabilität durch Berechnung des Permeabilitätsflächenproduktes bestimmt, während die Permeabilität in der vorliegenden Arbeit unabhängig von der Gefäßoberfläche pro mittleren effektiven Gefäßradius berechnet wird.

Durch bereits veröffentlichte Ergebnisse unserer Arbeitsgruppe konnte an einem Kollektiv von 35 Patienten gezeigt werden, dass der pharmakokinetische Parameter Perfusion und die mittlere Gefäßdichte in Prostatakarzinomen signifikant größer als in normalem Prostatagewebe oder in chronisch entzündlichem Prostatagewebe sind (141). Auch eine ältere Untersuchung konnte bestätigen, dass die Perfusion in low-grade bzw. high-grade Prostatakarzinomarealen signifikant größer als in chronisch entzündlichem und normalem Prostatagewebe ist (142). Signifikante Unterschiede in low-grade und high-grade Prostatakarzinomen konnten jedoch in diesem Kollektiv mit nur 23 Patienten nicht beobachtet werden (142). In der vorliegenden Arbeit kann durch Auswertung der Daten eines größeren Kollektives von 50 Patienten eine signifikant geringere Perfusion ( $p = 0,024$ ) und eine signifikant höhere MTT ( $p = 0,001$ ) in low-grade Prostatakarzinomarealen als in high-grade Prostatakarzinomarealen festgestellt werden. Die Annahme, dass der Blutfluss in aggressiveren Tumoren höher als in weniger aggressiven Tumoren ist, wird durch histologische Untersuchungen erhärtet. Es konnte gezeigt werden, dass es mit zunehmender Malignität von Tumoren zur Erhöhung der histologischen Gefäßdichte kommt (143). Da die Perfusion mit der MTT über die Beziehung  $\text{Perfusion} = \text{Blutvolumen} / \text{MTT}$  zusammenhängt (138), lässt sich auch eine Zunahme der mittleren Durchflusszeit durch den Voxel in einem high-grade

Prostatakarzinomareal erklären. Weiterhin wurde histologisch gezeigt, dass mit zunehmendem Malignitätsgrad von Tumoren die Gefäßfläche abnimmt (144). Dies legt die Vermutung nahe, dass Tumore über veränderte rheologische Eigenschaften die reduzierte Gefäßfläche kompensieren (144). Dies könnte ferner die Beobachtung, dass selbst in hochmalignen Prostatakarzinomen keine Nekrosen auftreten, erklären (69).

In der Vergangenheit wurde die Permeabilität von menschlichen Prostatakarzinomen nicht direkt gemessen, sondern als Permeabilitätsoberflächenprodukt berechnet (80). Da es mit zunehmender Malignität von Tumoren zur Erhöhung der histologischen Gefäßdichte (143) und gleichzeitig zur Abnahme der mittleren Gefäßfläche (144) kommt, ist sowohl der Anteil der Gefäßoberfläche als auch der Permeabilität am Permeabilitätsoberflächenprodukt ungewiss. Histologisch ist schon länger bekannt, dass Tumore durch eine erhöhte Gefäßpermeabilität für Makromoleküle charakterisiert sind (145) und eine erhöhte Permeabilität mit einer erhöhten Angiogenese einhergeht (146). Außerdem konnte im Tiermodell gezeigt werden, dass eine erhöhte Permeabilität mit einer erhöhten Metastierungswahrscheinlichkeit und einem schnelleren Tumorwachstum verbunden ist (76, 147). Mit dem hier angewandten Modell konnte über die Annahme, dass die Gefäße eine Zylinderform haben, die Permeabilität als eigenständiger Parameter und damit unabhängig von der Gefäßoberfläche berechnet werden. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass durch eine kombinierte Betrachtung der Parameter Perfusion und Permeabilität am besten zwischen low-grade und high-grade Prostatakarzinomarealen unterschieden werden kann. Die AUC in der ROC-Kurve beträgt hierbei 0,751. High-grade Prostatakarzinome hatten eine höhere Permeabilität (Mittel =  $4,51 \text{ min}^{-1}$ ) als low-grade Prostatakarzinome (Mittel =  $3,57 \text{ min}^{-1}$ ), wenngleich es große Überschneidungen zwischen beiden Gruppen gab und der Unterschied der Permeabilität, als alleiniger Parameter, nicht signifikant war.

Bisher veröffentlichte Daten legen die Vermutung nahe, dass das im MRT bestimmte interstitielle Volumen im Prostatakarzinom größer als im gesunden Gewebe ist (135, 148). Im vorgestellten Kollektiv konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich des interstitiellen Volumens zwischen low-grade und high-grade Karzinom gefunden werden. Allerdings wurden unerwartet hohe Einzelwerte für das interstitielle Volumen in Prostatakarzinomen (82,84 % in low-grade Prostatakarzinomarealen und 82,89 % in high-grade Prostatakarzinomarealen) ermittelt. Im Normalfall ist davon auszugehen, dass das Kontrastmittel nicht ins Drüsenlumen übertritt. In diesen Einzelfällen könnte

eine Barrierestörung zum Drüsenlumen vorgelegen haben. In der Literatur fehlen Angaben zum mittels MRT bestimmten interstitiellen Volumen in Abhängigkeit des Gleason-Scores.

Zu beachten ist weiterhin die Überschneidung der jeweiligen Parameter für low-grade und high-grade Prostatakarzinomareale, was u.a. auch auf eine hohe intra- und interindividuelle Variabilität der Prostatakarzinome zurückgeführt werden kann. Die Festlegung von Grenzwerten für die jeweiligen Parameter ist daher schwierig.

Das ausgewertete Kollektiv von 50 Patienten beinhaltet 32 Patienten, deren Daten bereits publiziert wurden (149). Beim Vergleich der Ergebnisse fällt eine Diskrepanz der sich signifikant unterscheidenden Parameter zwischen low-grade und high-grade Prostatakarzinomarealen auf. In der Publikation zeigten Areale mit einem low-grade Prostatakarzinomareal im Mittel ein größeres Blutvolumen (1,76 % vs. 1,64 %), eine längere MTT (6,39 s vs. 3,25 s) und eine geringere Permeabilität ( $2,57 \text{ min}^{-1}$  vs.  $3,86 \text{ min}^{-1}$ ) als die Areale mit einem high-grade Prostatakarzinomareal. Im Gegensatz dazu ist für das hier ausgewertete Patientenkollektiv ein statistisch signifikanter Unterschied von low-grade und high-grade Prostatakarzinomen für die Perfusion ( $0,62 \text{ ml/cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$  vs.  $1,36 \text{ ml/cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$ ) und MTT (4,47 s vs. 2,94 s), jedoch nicht mehr für das Blutvolumen und die Permeabilität nachweisbar. Eine mögliche Erklärung könnte die Erhöhung des Stichprobenumfangs von 15 auf 28 low-grade Prostatakarzinomarealen und von 26 auf 39 high-grade Prostatakarzinomarealen sein. Hierdurch steigt die Teststärke des angewandten statistischen Tests. Eine größere Teststärke ist umso wichtiger, je kleiner der tatsächliche Unterschied des betrachteten Parameters zwischen low- und high-grade Prostatakarzinomarealen ist.

#### 5.2.3.2. Pharmakokinetische Parameter zur Verbesserung des Stagings

Die klinische Abschätzung des T-Stadiums durch DRU und des PSA-Wertes geht mit einer Unterschätzung des T-Stadiums in 40 – 60 % der Fälle einher (150). Da die genaue Bestimmung des T-Stadiums, insbesondere die Detektion eines extrakapsulären Wachstums, für die klinische Therapieentscheidung bedeutsam ist, kommen zusätzlich bildgebende Verfahren zur Anwendung. Der TRUS ermöglicht eine korrekte Einschätzung lokal fortgeschrittener Prostatakarzinome, ist jedoch nicht sensitiv genug, eine initiale extraprostatiche Ausdehnung über die Kapsel oder in die

Samenblasen klinisch lokalisierter Karzinome richtig zu detektieren (151, 152). Die native T2w-MRT der Prostata erreicht bei Einsatz der kombinierten Endorektal-Body-Phased-Array Spule eine Staginggenauigkeit von 77 % (153). MRT Kriterien einer extrakapsulären Ausdehnung sind dabei eine Asymmetrie des neurovaskulären Bündels, die Verlegung des rektoprostatichen Winkels, die Vorwölbung der Kapsel durch den Tumor und ein breiter Kontakt des Karzinoms mit der Kapsel (154). Zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines extrakapsulären Wachstums werden von den Urologen häufig die Partin-Tabellen, welche den PSA-Wert und den stanzbioptischen Gleason-Score berücksichtigen, verwendet (155). Auch die vorgestellten Ergebnisse bestätigen eine positive Korrelation des PSA-Wertes und des Gleason-Scores des Prostataektomiepräparates mit dem pT-Stadium. Zur Therapieplanung steht allerdings nur der Gleason-Score der Stanzbiopsie zur Verfügung und dieser korreliert wie bereits erläutert in nur 30-40 % der Fälle (87), in unserem Kollektiv in nur 58% der Fälle, mit dem tatsächlichen Gleason-Score des Prostatakarzinoms. Auch auf die geringe Spezifität des PSA-Wertes wurde bereits eingegangen. In den vorgestellten Ergebnissen findet sich außerdem eine positive Korrelation der Perfusion mit dem pT-Stadium. Daher könnte die nicht invasive, prätherapeutische Bestimmung der Perfusion mittels der DCE-DSC-MRT in Zukunft wertvolle Zusatzinformationen für das Staging des Prostatakarzinoms liefern. Für das Staging des Prostatakarzinoms ist es wichtig, hoch spezifisch ein extrakapsuläres Wachstum zu detektieren, da unter den Urologen weitgehend Konsens herrscht, lieber einen Patienten im Stadium  $\geq$  pT3a zu operieren, als einen Patienten mit potentiell kurativer Erkrankung nicht zu operieren. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass bezüglich des T-Stadiums im MRT eine Erhöhung der Spezifität bei gleich bleibender Sensitivität kosteneffektiver als eine um den gleichen Prozentsatz erhöhte Sensitivität bei gleich bleibender Spezifität ist (156). Unter diesem Aspekt scheint der höhere Perfusionstrennwert von  $1,28 \text{ ml/cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$  für die Identifizierung eines extraprostatichen Wachstums geeignet, da hiermit eine höhere Spezifität erreicht wird.

In der Literatur besteht keine Einigkeit darüber, bei welchen Patienten ein Staging mittels der MRT sinnvoll ist. So gibt es eine Empfehlung, dass Patienten mit einem intermediate-risk Prostatakarzinom (PSA-Wert 10-20 ng/ml, Gleason Score von 7, T-Stadium T2b) ein MRT-Staging erhalten sollten, da in dieser Gruppe die Wahrscheinlichkeit eines extrakapsulären Wachstums hinreichend groß ist, eine

Bildgebung mittels MRT zu rechtfertigen. Jedoch konnte bei 27 % der Patienten mit einem low-risk Prostatakarzinom ein extrakapsuläres Wachstum gefunden werden, was ein Staging von Patienten mit einem low-risk Prostatakarzinom ebenfalls sinnvoll erscheinen lässt (157).

Es ist bekannt, dass das Staging des Prostatakarzinoms im MRT einer steilen Lernkurve unterliegt (158). Unter diesem Gesichtspunkt wäre ein quantifizierbarer Parameter, wie zum Beispiel die Perfusion, objektiver und damit vom Befunder unabhängiger. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen eine signifikant höhere Perfusion von Prostatakarzinomen im Stadium  $\geq$  pT3a als von Prostatakarzinomen im Stadium  $\leq$  pT2c. Dies steht im Einklang mit histologischen Untersuchungen von Prostatektomiepräparaten, bei denen eine Zunahme der maximalen Mikrogefäßdichte bei steigendem pT-Stadium beschrieben wurde (144, 159). In dem hier betrachteten Kollektiv war nur der Gleason-Score des Prostatektomiepräparates besser noch als der pharmakokinetische Parameter Perfusion zur Unterscheidung von Prostatakarzinomen  $\geq$  pT3a und  $\leq$  pT2c geeignet. Bei der Interpretation muss jedoch beachtet werden, dass die Perfusion präoperativ und nicht invasiv erhoben werden kann, während der tatsächliche Gleason-Score erst postoperativ sicher diagnostizierbar ist.

Nach unserem Wissen wurde bisher in der Literatur noch nicht beschrieben, dass kapselüberschreitende Prostatakarzinome eine statistisch signifikant geringere MTT und Dispersion als Prostatakarzinome mit einem Stadium  $\leq$  pT2c haben. Bisher wurde die MTT des Kontrastmittels im Gehirn für die verschiedenen Malignitätsstufen von Astrozytomen untersucht (71). Hierbei zeigten sich weder statistisch signifikante Unterschiede zwischen low-grade und high-grade Astrozytomen, noch eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der MTT und den verschiedenen Graduierungen der Astrozytome. In unseren Ergebnissen fand sich ebenfalls keine statistisch signifikante Korrelation der MTT und der Dispersion mit dem pT-Stadium, weshalb diese beiden Parameter für das Staging wahrscheinlich weniger geeignet als die Perfusion sind.

### **5.3. Limitationen der Studie**

Aufgrund des hohen technischen Aufwandes kann die DCE-DSC-MRT der Prostata aktuell nur wenigen Patienten an nur einzelnen Zentren in Deutschland angeboten werden. Außerdem kann die Untersuchung zur Zeit noch nicht kostendeckend erbracht

werden. Trotzdem lassen die vorgestellten Ergebnisse weitere Studien zum klinischen Einsatz der pharmakokinetischen DCE-DSC-MRT zur Differenzierung von low-grade und high-grade Prostatakarzinomen anhand pharmakokinetischer Parameter und zur Verbesserung des Stagings beim Prostatakarzinom unter Zuhilfenahme der objektiven untersucherunabhängigen pharmakokinetischen Parameter, besonders des Parameters Perfusion, sehr sinnvoll erscheinen.

Bei der Bewertung der vorgestellten Ergebnisse sollte allerdings beachtet werden, dass durch die vorgestellte DCE-DSC-MR-Sequenz eine nur 5 mm dicke Schicht der Prostata dargestellt wurde. Bei der Berechnung der funktionellen Parameter von Karzinomen, deren Ausdehnung in der Längsebene der Prostata weniger als 5 mm beträgt, fließen möglicherweise Daten von nicht malignem Prostatagewebe in die Auswertung mit ein. Ziel zukünftiger Studien sollte die Darstellung der gesamten Prostata in der DCE-DSC-MRT sein. Dies scheint bereits heute durch Erhöhung des Beschleunigungsfaktors auf 4 bis 6 durch Verwendung einer 32-Kanal Spule und paralleler Bildgebung mit höheren PAT-Faktoren und durch den Einsatz von schnelleren Gradienten mit höherer slew-rate möglich. In dieser Studie wurde die Lokalisation der Prostatakarzinome auf den T2w-Bildern bestimmt. Anhand dieser Bilder wurde die 5 mm dicke Schicht der pharmakokinetischen MRT im Karzinom positioniert. Nach histopathologischer Aufarbeitung aller Prostatektomiepräparate mussten 10 Fälle von der Auswertung ausgeschlossen werden, da sich in dem mit der DCE-DSC-MRT Schicht korrelierenden HE-Ganzflächenschnitt kein Karzinom nachweisen ließ. Vor dem Hintergrund, dass Prostatakarzinome mittels der T2w-Endorektal-MRT mit einer Sensitivität von 77 – 91 % und teilweise geringen Spezifität von 27 - 67 % nachgewiesen werden (99, 153), sind diese falsch positiven Fälle nicht ungewöhnlich. Zukünftige Studien sollten klären, ob der Einsatz der DCE-DSC-MRT für die gesamte Prostata die Detektion von Prostatakarzinomen verbessert. Ferner beschränkte sich unsere Studie ausschließlich auf Karzinome in der peripheren Zone der Prostata. Allerdings entstehen bis zu 24 % der Prostatakarzinome in der Transitionalzone (160). Daher wäre es interessant, ob der Einsatz der DCE-DSC-MRT die Sensitivität für den Nachweis von Prostatakarzinomen der peripheren Zone und auch in der Transitionalzone erhöht. Eine weitere Limitation ist das Querschnittsdesign der vorliegenden Arbeit. Aber nur hierdurch war der unmittelbare Vergleich mit dem Gleason-Score des Prostatektomiepräparates möglich. Interessant wäre die

Überprüfung der vorgestellten Ergebnisse in einer Längsschnittstudie. Denkbar wäre der Einsatz der pharmakokinetischen MRT als additive Methode zur Routinediagnostik bei der Identifizierung und Überwachung von Patienten im „Active Surveillance“. Bei Veränderung der funktionellen pharmakokinetischen MR-Parameter im Prostatakarzinom könnte eine MR-gestützte Biopsie in dem jeweiligen Prostatakarzinomareal gezielt durchgeführt werden.

## 6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit sollte geprüft werden, ob durch das nicht invasive Untersuchungsverfahren der pharmakokinetischen DCE-DSC-MRT eine Unterscheidung von low-grade (Gleason-Score  $\leq 6$ ) und high-grade Prostatakarzinomen (Gleason-Score  $\geq 7$ ) möglich ist und welche der pharmakokinetischen MR-Parameter Perfusion, Blutvolumen, Mean Transit Time (MTT), Interstitielles Volumen, Permeabilität, Extraktionskoeffizient (EF), Delay und Dispersion für diese Differenzierung geeignet sind. Ebenso sollte überprüft werden, ob zwischen den pharmakokinetischen MR-Parametern und dem pT-Stadium, insbesondere dem Vorliegen oder Nichtvorliegen eines extraprostatatischen Wachstums ein Zusammenhang besteht.

Bestandteil der Studie waren 50 Patienten mit stanzbioptisch gesichertem Prostatakarzinom (PSA 1,4 bis 31,4 ng/ml). Diese wurden vor geplanter Prostatektomie mit der dynamischen kontrastmittelgestützten Inversions-präparierten Dual-Contrast Gradienten Echo Sequenz (zeitliche Auflösung 1,65 s) bei 1,5 Tesla mit der kombinierten Endorektal Body Phased-Array Spule untersucht. Die Berechnung der Parameterkarten erfolgte mit einem sequentiellen Drei-Kompartiment-Modell, entsprechenden Nachverarbeitungsalgorithmen und unter Berücksichtigung der arteriellen Eingangsfunktion. Insgesamt konnten 67 Prostatakarzinomareale (28 x low-grade, 39 x high-grade) nach Korrelation mit den Prostatektomiepräparaten ausgewertet werden.

Hierbei zeigten low-grade Prostatakarzinome im Vergleich zu high-grade Prostatakarzinomen im Mittel eine geringere Perfusion ( $0,62 \text{ ml/cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$  vs.  $1,36 \text{ ml/cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$ ,  $p=0,024$ ) und eine längere MTT (4,47 s vs. 2,94 s,  $p=0,001$ ). Kein statistisch signifikanter Unterschied fand sich für das Delay ( $p=0,059$ ), für das Blutvolumen ( $p=0,169$ ), für die Permeabilität ( $p=0,213$ ), für die Dispersion ( $p=0,224$ ), für den Extraktionskoeffizienten ( $p=0,598$ ) und für das Interstitielle Volumen ( $p=0,773$ ).

Eine sinnvolle Diskriminierung von low-grade und high-grade Prostatakarzinomen ist durch eine Kombination der MR-Parameter Perfusion und Permeabilität mit einem AUC Wert von 0,751 und einer Sensitivität / Spezifität von 42,9% / 79,5% als auch durch die Perfusion (AUC = 0,682; 71,8 % / 71,4 %) möglich. Am praktikabelsten erscheint für die

Diskriminierung die Perfusion mit einem entsprechenden Perfusionstrennwert von  $0,61 \text{ ml/cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$ .

Eine positive Korrelation fand sich zwischen dem pT-Stadium der Prostatakarzinome und dem Gleason-Score ( $p=0,010$ ), dem pT-Stadium und dem PSA-Wert ( $p=0,019$ ) sowie dem pT-Stadium und dem pharmakokinetischen MR-Parameter Perfusion ( $p=0,017$ ). Die Parameter MTT, Delay, Blutvolumen, Permeabilität, Dispersion, Extraktionskoeffizient und interstitielles Volumen korrelierten nicht mit dem pT-Stadium der Prostatakarzinome.

Prostatakarzinome mit extraprostatatischem Wachstum ( $\geq \text{pT3a}$ ) zeigten eine höhere Perfusion ( $1,99 \text{ ml/cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$  vs.  $0,95 \text{ ml/cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$ ,  $p=0,033$ ), eine geringere MTT ( $2,41 \text{ s}$  vs.  $3,61 \text{ s}$ ,  $p=0,050$ ) und eine geringere Dispersion ( $7,19$  vs.  $11,45$ ,  $p=0,011$ ) als Prostatakarzinome in einem organbegrenztem Tumorstadium ( $\leq \text{pT2c}$ ).

Der Parameter Perfusion wurde in der schrittweisen Diskriminanzanalyse als der am besten geeignete Parameter zur Unterscheidung von Prostatakarzinomen im organbegrenzten und Prostatakarzinomen im organüberschreitenden Tumorstadium identifiziert ( $\text{AUC}=0,697$ ). Nur der Gleason-Score des Prostatektomiepräparates war besser als der pharmakokinetische Parameter Perfusion zur Unterscheidung von Prostatakarzinomen im organbegrenzten und Prostatakarzinomen in einem organüberschreitenden Tumorstadium geeignet ( $\text{AUC}=0,740$ ).

Die vorliegenden Ergebnisse legen nahe, dass durch die pharmakokinetischen MR-Parameter Perfusion und MTT eine nicht invasive Unterscheidung von low-grade und high-grade Prostatakarzinomen möglich ist. In der Primärdiagnostik könnte der nicht invasiv zu erhebende pharmakokinetische MR-Parameter Perfusion als additiver Marker zu den obligat bestimmten Prognoseparametern des Prostatakarzinoms (PSA-Wert, Gleason-Score der Stanzbiopsie, klinisches Tumorstadium) zur Identifizierung von low-risk Prostatakarzinomen herangezogen werden, um dem Patienten die bestmögliche und risikoärmste Therapie empfehlen zu können. Im Rahmen des Therapiekonzeptes der „Active surveillance“ könnte dieser Parameter dazu dienen, einen Progress im MRT nachzuweisen. Außerdem könnte der pharmakokinetische MR-Parameter Perfusion im Rahmen des Tumorstagings eine Zusatzinformation bezüglich des organüberschreitenden Wachstums des Prostatakarzinoms liefern.

## 8. Literaturverzeichnis

1. Robert-Koch-Institut. Prostata. In: Krebs in Deutschland 2003 – 2004. Häufigkeiten und Trends. 6. überarbeitete Auflage: Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2008; 70-73.
2. Dall'Era MA, Cooperberg MR, Chan JM, et al. Active surveillance for early-stage prostate cancer: review of the current literature. *Cancer* 2008; 112:1650-1659.
3. Yatani R, Chigusa I, Akazaki K, Stemmermann GN, Welsh RA, Correa P. Geographic pathology of latent prostatic carcinoma. *Int J Cancer* 1982; 29:611-616.
4. www.rki.de. Krebsinzidenzschätzungen für Deutschland bis 2004. In: Robert-Koch-Institut, 2004.
5. Riede UN, Schaefer HE. Allgemeine und spezielle Pathologie: Georg Thieme Verlag Stuttgart - New York, 1999.
6. Franiel T, Beyersdorff D. Prostatakarzinom - Diagnostik und Staging. *Radiologie up2date* 2007; 7:95-110.
7. Gleason DF. Veterans Administration Cooperative Urological Group: Histologic grading and staging of prostatic carcinoma. In: M T, ed. *Urologic Pathology*. Philadelphia: Lea and Febinger, 1977; 171-198.
8. Schmelz HU. Onkologie und Tumoren. In: *Facharztwissen Urologie*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2006; 224-256.
9. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *Jama* 1998; 280:975-980.
10. American-Urological-Association. Prostate-Specific Antigen Best Practice Statement: 2009 Update. In. <http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines/main-reports/psa09.pdf>, 2009.
11. Carter HB, Epstein JI, Chan DW, Fozard JL, Pearson JD. Recommended prostate-specific antigen testing intervals for the detection of curable prostate cancer. *Jama* 1997; 277:1456-1460.
12. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2008; 53:68-80.

13. International-Union-Against-Cancer. TNM Klassifikation maligner Tumoren: Wittekind, Ch., Meyer, H.J., Bootz, F., 2002.
14. Bishoff JT, Reyes A, Thompson IM, et al. Pelvic lymphadenectomy can be omitted in selected patients with carcinoma of the prostate: development of a system of patient selection. *Urology* 1995; 45:270-274.
15. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *Jama* 1997; 277:1445-1451.
16. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol* 2004; 171:2122-2127.
17. Murphy GP, Snow PB, Brandt J, Elgamal A, Brawer MK. Evaluation of prostate cancer patients receiving multiple staging tests, including ProstaScint scintiscans. *Prostate* 2000; 42:145-149.
18. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61:1285-1290.
19. Widmark A, Klepp O, Solberg A, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet* 2009; 373:301-308.
20. Choo R, DeBoer G, Klotz L, et al. PSA doubling time of prostate carcinoma managed with watchful observation alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50:615-620.
21. Etzioni R, Gulati R, Falcon S, et al. Impact of PSA screening on the incidence of advanced stage prostate cancer in the United States: a surveillance modeling approach. *Med Decis Making* 2008; 28:323.
22. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level  $\leq$  4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004; 350:2239-2246.
23. Presti JC, Jr., Chang JJ, Bhargava V, Shinohara K. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. *J Urol* 2000; 163:163-166; discussion 166-167.
24. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009; 360:1320-1328.

25. Woolf SH. Screening for prostate cancer with prostate-specific antigen. An examination of the evidence. *N Engl J Med* 1995; 333:1401-1405.
26. Tumorzentrum-Brandenburg. In: [http://tumorzentrum-brandenburg.de/pwp/uploads/Sachbericht\\_2007.pdf](http://tumorzentrum-brandenburg.de/pwp/uploads/Sachbericht_2007.pdf), 2007.
27. Walsh PC, DeWeese TL, Eisenberger MA. Clinical practice. Localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2007; 357:2696-2705.
28. Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Amols H. Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2006; 176:1415-1419.
29. Mohler JL, Williams BT, Freeman JA. Expectant management as an option for men with stage T1c prostate cancer: a preliminary study. *World J Urol* 1997; 15:364-368.
30. Choo R, Klotz L, Danjoux C, et al. Feasibility study: watchful waiting for localized low to intermediate grade prostate carcinoma with selective delayed intervention based on prostate specific antigen, histological and/or clinical progression. *J Urol* 2002; 167:1664-1669.
31. Chen WM, Yang CR, Ou YC, et al. Clinical outcome of patients with stage T1a prostate cancer. *J Chin Med Assoc* 2003; 66:236-240.
32. Khan MA, Carter HB, Epstein JI, et al. Can prostate specific antigen derivatives and pathological parameters predict significant change in expectant management criteria for prostate cancer? *J Urol* 2003; 170:2274-2278.
33. Patel MI, DeConcini DT, Lopez-Corona E, Ohori M, Wheeler T, Scardino PT. An analysis of men with clinically localized prostate cancer who deferred definitive therapy. *J Urol* 2004; 171:1520-1524.
34. Martin RM, Gunnell D, Hamdy F, Neal D, Lane A, Donovan J. Continuing controversy over monitoring men with localized prostate cancer: a systematic review of programs in the prostate specific antigen era. *J Urol* 2006; 176:439-449.
35. Carter HB, Walsh PC, Landis P, Epstein JI. Expectant management of nonpalpable prostate cancer with curative intent: preliminary results. *J Urol* 2002; 167:1231-1234.
36. Epstein JI, Potter SR. The pathological interpretation and significance of prostate needle biopsy findings: implications and current controversies. *J Urol* 2001; 166:402-410.

37. Stamey TA, Freiha FS, McNeal JE, Redwine EA, Whittemore AS, Schmid HP. Localized prostate cancer. Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer* 1993; 71:933-938.
38. Epstein JI, Partin AW, Sauvageot J, Walsh PC. Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:286-292.
39. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, et al. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 1994; 330:242-248.
40. Soos G, Tsakiris I, Szanto J, Turzo C, Haas PG, Dezso B. The prevalence of prostate carcinoma and its precursor in Hungary: an autopsy study. *Eur Urol* 2005; 48:739-744.
41. Zincke H. Re: Is tumor volume an independent predictor of progression following radical prostatectomy? A multivariate analysis of 185 clinical stage B adenocarcinomas of the prostate with 5 years of followup. *J Urol* 1994; 151:435.
42. Brawn PN, Speights VO, Kuhl D, et al. Prostate-specific antigen levels from completely sectioned, clinically benign, whole prostates. *Cancer* 1991; 68:1592-1599.
43. Antunes AA, Srougi M, Dall'Oglio MF, Crippa A, Campagnari JC, Leite KR. The percentage of positive biopsy cores as a predictor of disease recurrence in patients with prostate cancer treated with radical prostatectomy. *BJU Int* 2005; 96:1258-1263.
44. Ochiai A, Troncoso P, Chen ME, Lloreta J, Babaian RJ. The relationship between tumor volume and the number of positive cores in men undergoing multisite extended biopsy: implication for expectant management. *J Urol* 2005; 174:2164-2168, discussion 2168.
45. Cheng L, Poulos CK, Pan CX, et al. Preoperative prediction of small volume cancer (less than 0.5 ml) in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2005; 174:898-902.
46. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *Jama* 1994; 271:368-374.
47. Jeldres C, Suardi N, Walz J, et al. Validation of the contemporary epstein criteria for insignificant prostate cancer in European men. *Eur Urol* 2008; 54:1306-1313.

48. American-Urological-Association. Guideline for management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. In. <http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines/main-reports/proscan07/content.pdf>, 2007.
49. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Jama* 1998; 280:969-974.
50. Cooperberg MR, Pasta DJ, Elkin EP, et al. The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *J Urol* 2005; 173:1938-1942.
51. Kattan MW, Eastham JA, Wheeler TM, et al. Counseling men with prostate cancer: a nomogram for predicting the presence of small, moderately differentiated, confined tumors. *J Urol* 2003; 170:1792-1797.
52. Lackner KJ. Technisch-physikalische Grundlagen. In: Einführung in die radiologische Diagnostik. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1998; 1-55.
53. Griswold MA, Jakob PM, Heidemann RM, et al. Generalized autocalibrating partially parallel acquisitions (GRAPPA). *Magn Reson Med* 2002; 47:1202-1210.
54. Brasch RC, Weinmann HJ, Wesbey GE. Contrast-enhanced NMR imaging: animal studies using gadolinium-DTPA complex. *AJR Am J Roentgenol* 1984; 142:625-630.
55. Goldstein EJ, Burnett KR, Hansell JR, et al. Gadolinium DTPA (an NMR proton imaging contrast agent): chemical structure, paramagnetic properties and pharmacokinetics. *Physiol Chem Phys Med NMR* 1984; 16:97-104.
56. Weinmann HJ, Brasch RC, Press WR, Wesbey GE. Characteristics of gadolinium-DTPA complex: a potential NMR contrast agent. *AJR Am J Roentgenol* 1984; 142:619-624.
57. Hara N, Okuizumi M, Koike H, Kawaguchi M, Bilim V. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) is a useful modality for the precise detection and staging of early prostate cancer. *Prostate* 2005; 62:140-147.
58. Kiessling F, Lichy M, Grobholz R, et al. Simple models improve the discrimination of prostate cancers from the peripheral gland by T1-weighted dynamic MRI. *Eur Radiol* 2004; 14:1793-1801.

59. van Lin EN, Futterer JJ, Heijmink SW, et al. IMRT boost dose planning on dominant intraprostatic lesions: gold marker-based three-dimensional fusion of CT with dynamic contrast-enhanced and <sup>1</sup>H-spectroscopic MRI. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65:291-303.
60. Heverhagen JT, von Tengg-Koblighk H, Baudendistel KT, et al. Benign prostate hyperplasia: evaluation of treatment response with DCE MRI. *Magma* 2004; 17:5-11.
61. Fisel CR, Ackerman JL, Buxton RB, et al. MR contrast due to microscopically heterogeneous magnetic susceptibility: numerical simulations and applications to cerebral physiology. *Magn Reson Med* 1991; 17:336-347.
62. Villringer A, Rosen BR, Belliveau JW, et al. Dynamic imaging with lanthanide chelates in normal brain: contrast due to magnetic susceptibility effects. *Magn Reson Med* 1988; 6:164-174.
63. Edelman RR, Mattle HP, Atkinson DJ, et al. Cerebral blood flow: assessment with dynamic contrast-enhanced T2\*-weighted MR imaging at 1.5 T. *Radiology* 1990; 176:211-220.
64. Rosen BR, Belliveau JW, Chien D. Perfusion imaging by nuclear magnetic resonance. *Magn Reson Q* 1989; 5:263-281.
65. Wedeking P, Eaton S, Covell DG, Nair S, Tweedle MF, Eckelman WC. Pharmacokinetic analysis of blood distribution of intravenously administered <sup>153</sup>Gd-labeled Gd(DTPA)<sub>2</sub>- and <sup>99m</sup>Tc(DTPA) in rats. *Magn Reson Imaging* 1990; 8:567-575.
66. Lüdemann L, Hamm B, Zimmer C. Pharmacokinetic analysis of glioma compartments with dynamic Gd-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging* 2000; 18:1201-1214.
67. Tofts PS, Brix G, Buckley DL, et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols. *J Magn Reson Imaging* 1999; 10:223-232.
68. Lüdemann L, Grieger W, Wurm R, Wust P, Zimmer C. Quantitative measurement of leakage volume and permeability in gliomas, meningiomas and brain metastases with dynamic contrast-enhanced MRI. *Magn Reson Imaging* 2005; 23:833-841.
69. Siegal JA, Yu E, Brawer MK. Topography of neovascularity in human prostate carcinoma. *Cancer* 1995; 75:2545-2551.

70. Lüdemann L, Prochnow D, Rohlfing T, et al. Simultaneous quantification of perfusion and permeability in the prostate using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging with an inversion-prepared dual-contrast sequence. *Ann Biomed Eng* 2009; 37:749-762.
71. Law M, Young R, Babb J, et al. Comparing perfusion metrics obtained from a single compartment versus pharmacokinetic modeling methods using dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MR imaging with glioma grade. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27:1975-1982.
72. Prochnow D, Beyersdorff D, Warmuth C, Taupitz M, Gemeinhardt O, Lüdemann L. Implementation of a rapid inversion-prepared dual-contrast gradient echo sequence for quantitative dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the human prostate. *Magn Reson Imaging* 2005; 23:983-990.
73. AmiraDev. Advanced 3D visualization and volume modeling 3.1. In. San Diego (USA) ed: Mercury Computer Systems GmbH, 2004.
74. Studholme C, Hill DL, Hawkes DJ. Automated three-dimensional registration of magnetic resonance and positron emission tomography brain images by multiresolution optimization of voxel similarity measures. *Med Phys* 1997; 24:25-35.
75. Studholme C, Hill DL, Hawkes DJ. An overlap invariant entropy measure of 3D medical image alignment. *Pattern Recognition* 1999; 32:71-86.
76. Su MY, Muhler A, Lao X, Nalcioglu O. Tumor characterization with dynamic contrast-enhanced MRI using MR contrast agents of various molecular weights. *Magn Reson Med* 1998; 39:259-269.
77. Thompson HK, Jr., Starmer CF, Whalen RE, McIntosh HD. Indicator Transit Time Considered as a Gamma Variate. *Circ Res* 1964; 14:502-515.
78. Benner T, Heiland S, Erb G, Forsting M, Sartor K. Accuracy of gamma-variate fits to concentration-time curves from dynamic susceptibility-contrast enhanced MRI: influence of time resolution, maximal signal drop and signal-to-noise. *Magn Reson Imaging* 1997; 15:307-317.
79. Calamante F, Gadian DG, Connelly A. Delay and dispersion effects in dynamic susceptibility contrast MRI: simulations using singular value decomposition. *Magn Reson Med* 2000; 44:466-473.

80. Kershaw LE, Buckley DL. Precision in measurements of perfusion and microvascular permeability with T1-weighted dynamic contrast-enhanced MRI. *Magn Reson Med* 2006; 56:986-992.
81. Ostergaard L, Weisskoff RM, Chesler DA, Gyldensted C, Rosen BR. High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part I: Mathematical approach and statistical analysis. *Magn Reson Med* 1996; 36:715-725.
82. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974; 111:58-64.
83. Coakley FV, Chen I, Qayyum A, et al. Validity of prostate-specific antigen as a tumour marker in men with prostate cancer managed by watchful-waiting: correlation with findings at serial endorectal magnetic resonance imaging and spectroscopic imaging. *BJU Int* 2007; 99:41-45.
84. Kandirali E, Boran C, Serin E, Semercioz A, Metin A. Association of extent and aggressiveness of inflammation with serum PSA levels and PSA density in asymptomatic patients. *Urology* 2007; 70:743-747.
85. Kawakami J, Siemens DR, Nickel JC. Prostatitis and prostate cancer: implications for prostate cancer screening. *Urology* 2004; 64:1075-1080.
86. Tarhan F, Orcun A, Kucukercan I, Camursoy N, Kuyumcuoglu U. Effect of prostatic massage on serum complexed prostate-specific antigen levels. *Urology* 2005; 66:1234-1238.
87. Kulkarni GS, Lockwood G, Evans A, et al. Clinical predictors of Gleason score upgrading: implications for patients considering watchful waiting, active surveillance, or brachytherapy. *Cancer* 2007; 109:2432-2438.
88. Fukagai T, Namiki T, Namiki H, Carlile RG, Shimada M, Yoshida H. Discrepancies between Gleason scores of needle biopsy and radical prostatectomy specimens. *Pathol Int* 2001; 51:364-370.
89. Bott SRJ, Birtle AJ, Taylor CJ, Kirby RS. Prostate cancer management: (1) an update on localised disease. *Postgrad Med J* 2003; 79:575-580.
90. Klotz LH, Nam RK. Active surveillance with selective delayed intervention for favorable risk prostate cancer: clinical experience and a 'number needed to treat' analysis. *Can J Urol* 2006; 13 Suppl 1:48-55.

91. van den Bergh RC, Roemeling S, Roobol MJ, Roobol W, Schroder FH, Bangma CH. Prospective validation of active surveillance in prostate cancer: the PRIAS study. *Eur Urol* 2007; 52:1560-1563.
92. Wilt TJ, Brawer MK, Barry MJ. The Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial: VA/NCI/AHRQ Cooperative Studies Program #407(PIVOT): design and baseline results of a randomized controlled trial comparing radical prostatectomy to watchful waiting for men with clinically localized prostate cancer. *Contemp Clin Trials* 2009 2009; 1:81-87.
93. Padhani AR, Dzik-Jurasz A. Perfusion MR imaging of extracranial tumor angiogenesis. *Top Magn Reson Imaging* 2004; 15:41-57.
94. Gilles R, Guinebretiere JM, Shapeero LG, et al. Assessment of breast cancer recurrence with contrast-enhanced subtraction MR imaging: preliminary results in 26 patients. *Radiology* 1993; 188:473-478.
95. Hawighorst H. Dynamic MR imaging in cervical carcinoma. *Radiology* 1999; 213:617-618.
96. Wang L, Mazaheri Y, Zhang J, Ishill NM, Kuroiwa K, Hricak H. Assessment of biologic aggressiveness of prostate cancer: correlation of MR signal intensity with Gleason grade after radical prostatectomy. *Radiology* 2008; 246:168-176.
97. deSouza NM, Reinsberg SA, Scurr ED, Brewster JM, Payne GS. Magnetic resonance imaging in prostate cancer: the value of apparent diffusion coefficients for identifying malignant nodules. *Br J Radiol* 2007; 80:90-95.
98. Kurhanewicz J, Vigneron DB, Nelson SJ, et al. Citrate as an in vivo marker to discriminate prostate cancer from benign prostatic hyperplasia and normal prostate peripheral zone: detection via localized proton spectroscopy. *Urology* 1995; 45:459-466.
99. Scheidler J, Hricak H, Vigneron DB, et al. Prostate cancer: localization with three-dimensional proton MR spectroscopic imaging--clinicopathologic study. *Radiology* 1999; 213:473-480.
100. Zakian KL, Sircar K, Hricak H, et al. Correlation of proton MR spectroscopic imaging with gleason score based on step-section pathologic analysis after radical prostatectomy. *Radiology* 2005; 234:804-814.
101. Andriole GL, Kavoussi LR, Torrence RJ, Lepor H, Catalona WJ. Transrectal ultrasonography in the diagnosis and staging of carcinoma of the prostate. *J Urol* 1988; 140:758-760.

102. Rifkin MD, Zerhouni EA, Gatsonis CA, et al. Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in staging early prostate cancer. Results of a multi-institutional cooperative trial. *N Engl J Med* 1990; 323:621-626.
103. Ikonen S, Karkkainen P, Kivisaari L, et al. Magnetic resonance imaging of clinically localized prostatic cancer. *J Urol* 1998; 159:915-919.
104. Nicolas V, Beese M, Keulers A, Bressel M, Kastendieck H, Huland H. [MR tomography in prostatic carcinoma: comparison of conventional and endorectal MRT]. *Rofo* 1994; 161:319-326.
105. Pegios W, Bentas W, Wittmann L, et al. [MRI staging of prostate cancer with the combined endorectal body phased-array coil and histologic correlation]. *Rofo* 2003; 175:1660-1666.
106. Yu KK, Hricak H, Alagappan R, Chernoff DM, Bacchetti P, Zaloudek CJ. Detection of extracapsular extension of prostate carcinoma with endorectal and phased-array coil MR imaging: multivariate feature analysis. *Radiology* 1997; 202:697-702.
107. Quinn SF, Franzini DA, Demlow TA, et al. MR imaging of prostate cancer with an endorectal surface coil technique: correlation with whole-mount specimens. *Radiology* 1994; 190:323-327.
108. Brix G, Semmler W, Port R, Schad LR, Layer G, Lorenz WJ. Pharmacokinetic parameters in CNS Gd-DTPA enhanced MR imaging. *J Comput Assist Tomogr* 1991; 15:621-628.
109. Hawighorst H, Dorsam J, Knopp MV, et al. [MR tomographic monitoring of prostate carcinoma after cryotherapy: initial results]. *Rofo* 1998; 168:44-48.
110. Jager GJ, Ruijter ET, van de Kaa CA, et al. Dynamic TurboFLASH subtraction technique for contrast-enhanced MR imaging of the prostate: correlation with histopathologic results. *Radiology* 1997; 203:645-652.
111. Padhani AR, MacVicar AD, Gapinski CJ, et al. Effects of androgen deprivation on prostatic morphology and vascular permeability evaluated with mr imaging. *Radiology* 2001; 218:365-374.
112. Gossmann A, Okuhata Y, Shames DM, et al. Prostate cancer tumor grade differentiation with dynamic contrast-enhanced MR imaging in the rat: comparison of macromolecular and small-molecular contrast media--preliminary experience. *Radiology* 1999; 213:265-272.

113. Lauffer RB. Magnetic resonance contrast media: principles and progress. *Magn Reson Q* 1990; 6:65-84.
114. Koenig SH, Spiller M, Brown RD, 3rd, Wolf GL. Relaxation of water protons in the intra- and extracellular regions of blood containing Gd(DTPA). *Magn Reson Med* 1986; 3:791-795.
115. Strich G, Hagan PL, Gerber KH, Slutsky RA. Tissue distribution and magnetic resonance spin lattice relaxation effects of gadolinium-DTPA. *Radiology* 1985; 154:723-726.
116. Hacklander T, Reichenbach JR, Modder U. Comparison of cerebral blood volume measurements using the T1 and T2\* methods in normal human brains and brain tumors. *J Comput Assist Tomogr* 1997; 21:857-866.
117. Kiselev VG. On the theoretical basis of perfusion measurements by dynamic susceptibility contrast MRI. *Magn Reson Med* 2001; 46:1113-1122.
118. Heiland S, Benner T, Debus J, Rempp K, Reith W, Sartor K. Simultaneous assessment of cerebral hemodynamics and contrast agent uptake in lesions with disrupted blood-brain-barrier. *Magn Reson Imaging* 1999; 17:21-27.
119. Uematsu H, Maeda M, Sadato N, et al. Blood volume of gliomas determined by double-echo dynamic perfusion-weighted MR imaging: a preliminary study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22:1915-1919.
120. Vonken EP, Beekman FJ, Bakker CJ, Viergever MA. Maximum likelihood estimation of cerebral blood flow in dynamic susceptibility contrast MRI. *Magn Reson Med* 1999; 41:343-350.
121. Buckley DL. Uncertainty in the analysis of tracer kinetics using dynamic contrast-enhanced T1-weighted MRI. *Magn Reson Med* 2002; 47:601-606.
122. Uematsu H, Maeda M. Double-echo perfusion-weighted MR imaging: basic concepts and application in brain tumors for the assessment of tumor blood volume and vascular permeability. *Eur Radiol* 2006; 16:180-186.
123. Uematsu H, Maeda M, Sadato N, et al. Vascular permeability: quantitative measurement with double-echo dynamic MR imaging--theory and clinical application. *Radiology* 2000; 214:912-917.
124. Vonken EP, van Osch MJ, Bakker CJ, Viergever MA. Simultaneous quantitative cerebral perfusion and Gd-DTPA extravasation measurement with dual-echo dynamic susceptibility contrast MRI. *Magn Reson Med* 2000; 43:820-827.

125. Miyati T, Banno T, Mase M, et al. Dual dynamic contrast-enhanced MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 1997; 7:230-235.
126. de Bazelaire C, Rofsky NM, Duhamel G, et al. Combined T2\* and T1 measurements for improved perfusion and permeability studies in high field using dynamic contrast enhancement. *Eur Radiol* 2006; 16:2083-2091.
127. Taillieu F, Salomon LJ, Siauve N, et al. Placental perfusion and permeability: simultaneous assessment with dual-echo contrast-enhanced MR imaging in mice. *Radiology* 2006; 241:737-745.
128. Engelbrecht MR, Huisman HJ, Laheij RJ, et al. Discrimination of prostate cancer from normal peripheral zone and central gland tissue by using dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 2003; 229:248-254.
129. Huisman HJ, Engelbrecht MR, Barentsz JO. Accurate estimation of pharmacokinetic contrast-enhanced dynamic MRI parameters of the prostate. *J Magn Reson Imaging* 2001; 13:607-614.
130. Larsson HB, Stubgaard M, Frederiksen JL, Jensen M, Henriksen O, Paulson OB. Quantitation of blood-brain barrier defect by magnetic resonance imaging and gadolinium-DTPA in patients with multiple sclerosis and brain tumors. *Magn Reson Med* 1990; 16:117-131.
131. Fütterer JJ, Heijmink SW, Scheenen TW, et al. Prostate Cancer Localization with Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging and Proton MR Spectroscopic Imaging. *Radiology* 2006; 241:449-458.
132. Kozlowski P, Chang SD, Jones EC, Berean KW, Chen H, Goldenberg SL. Combined diffusion weighted and dynamic contrast-enhanced MRI for prostate cancer diagnosis-correlation with biopsy and histopathology. *J Magn Reson Imaging* 2006; 24:108-113.
133. Ocak I, Bernardo M, Metzger G, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of prostate cancer at 3 T: a study of pharmacokinetic parameters. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189:849.
134. van Dorsten FA, van der Graaf M, Engelbrecht MR, et al. Combined quantitative dynamic contrast-enhanced MR imaging and (1)H MR spectroscopic imaging of human prostate cancer. *J Magn Reson Imaging* 2004; 20:279-287.
135. Buckley DL, Roberts C, Parker GJ, Logue JP, Hutchinson CE. Prostate cancer: evaluation of vascular characteristics with dynamic contrast-enhanced T1-weighted MR imaging--initial experience. *Radiology* 2004; 233:709-715.

136. St Lawrence KS, Lee TY. An adiabatic approximation to the tissue homogeneity model for water exchange in the brain: II. Experimental validation. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998; 18:1378-1385.
137. Port RE, Knopp MV, Hoffmann U, Milker-Zabel S, Brix G. Multicompartment analysis of gadolinium chelate kinetics: blood-tissue exchange in mammary tumors as monitored by dynamic MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 1999; 10:233-241.
138. Kety SS. Theory of blood-tissue exchange and its application to measurement of blood flow. *Meth Med Res* 1960; 8:223-227.
139. Rijpkema M, Kaanders JH, Joosten FB, van der Kogel AJ, Heerschap A. Method for quantitative mapping of dynamic MRI contrast agent uptake in human tumors. *J Magn Reson Imaging* 2001; 14:457-463.
140. Adhya S, Johnson G, Herbert J, et al. Pattern of hemodynamic impairment in multiple sclerosis: dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging at 3.0 T. *Neuroimage* 2006; 33:1029-1035.
141. Franiel T, Lüdemann L, Rudolph B, et al. Prostate MR imaging: tissue characterization with pharmacokinetic volume and blood flow parameters and correlation with histologic parameters. *Radiology* 2009; 252:101-108.
142. Franiel T, Lüdemann L, Rudolph B, et al. Evaluation of normal prostate tissue, chronic prostatitis, and prostate cancer by quantitative perfusion analysis using a dynamic contrast-enhanced inversion-prepared dual-contrast gradient echo sequence. *Invest Radiol* 2008; 43:481-487.
143. Weidner N, Carroll PR, Flax J, Blumenfeld W, Folkman J. Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate carcinoma. *Am J Pathol* 1993; 143:401-409.
144. Barth PJ, Weingartner K, Kohler HH, Bittinger A. Assessment of the vascularization in prostatic carcinoma: a morphometric investigation. *Hum Pathol* 1996; 27:1306-1310.
145. Gerlowski LE, Jain RK. Microvascular permeability of normal and neoplastic tissues. *Microvasc Res* 1986; 31:288-305.
146. Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, Dvorak AM. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am J Pathol* 1995; 146:1029-1039.

147. Bhujwala ZM, Artemov D, Natarajan K, Ackerstaff E, Solaiyappan M. Vascular differences detected by MRI for metastatic versus nonmetastatic breast and prostate cancer xenografts. *Neoplasia* 2001; 3:143-153.
148. Padhani AR, Gapinski CJ, Macvicar DA, et al. Dynamic contrast enhanced MRI of prostate cancer: correlation with morphology and tumour stage, histological grade and PSA. *Clin Radiol* 2000; 55:99-109.
149. Franiel T, Lüdemann L, Taupitz M, Rost J, Asbach P, Beyersdorff D. [Pharmacokinetic MRI of the prostate: parameters for differentiating low-grade and high-grade prostate cancer]. *Rofo* 2009; 181:536-542.
150. Heiken JP, Forman HP, Brown JJ. Neoplasms of the bladder, prostate, and testis. *Radiol Clin North Am* 1994; 32:81-98.
151. May F, Treumann T, Dettmar P, Hartung R, Breul J. Limited value of endorectal magnetic resonance imaging and transrectal ultrasonography in the staging of clinically localized prostate cancer. *BJU Int* 2001; 87:66-69.
152. Sauvain JL, Palascak P, Bourscheid D, et al. Value of power doppler and 3D vascular sonography as a method for diagnosis and staging of prostate cancer. *Eur Urol* 2003; 44:21-30; discussion 30-21.
153. Hricak H, White S, Vigneron D, et al. Carcinoma of the prostate gland: MR imaging with pelvic phased-array coils versus integrated endorectal--pelvic phased-array coils. *Radiology* 1994; 193:703-709.
154. Outwater EK, Petersen RO, Siegelman ES, Gomella LG, Chernesky CE, Mitchell DG. Prostate carcinoma: assessment of diagnostic criteria for capsular penetration on endorectal coil MR images. *Radiology* 1994; 193:333-339.
155. Partin AW, Yoo J, Carter HB, et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 1993; 150:110-114.
156. Langlotz CP, Schnall MD, Malkowicz SB, Schwartz JS. Cost-effectiveness of endorectal magnetic resonance imaging for the staging of prostate cancer. *Acad Radiol* 1996; 3 Suppl 1:S24-27.
157. Fütterer JJ, Engelbrecht MR, Jager GJ, et al. Prostate cancer: comparison of local staging accuracy of pelvic phased-array coil alone versus integrated endorectal-pelvic phased-array coils. Local staging accuracy of prostate cancer using endorectal coil MR imaging. *Eur Radiol* 2007; 17:1055-1065.

158. Harris RD, Schned AR, Heaney JA. Staging of prostate cancer with endorectal MR imaging: lessons from a learning curve. *Radiographics* 1995; 15:813-829; discussion 829-832.
159. Brawer MK, Deering RE, Brown M, Preston SD, Bigler SA. Predictors of pathologic stage in prostatic carcinoma. The role of neovascularity. *Cancer* 1994; 73:678-687.
160. McNeal JE. Normal anatomy of the prostate and changes in benign prostatic hypertrophy and carcinoma. *Semin Ultrasound CT MR* 1988; 9:329-334.

## 8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Beyerdorff aus dem Institut für Radiologie der Charité Campus Mitte für die Überlassung des Themas und die ausgezeichnete Betreuung bedanken.

Mein Dank gilt außerdem Herrn Dr. med. Franiel aus dem Institut für Radiologie der Charité Campus Mitte, der die Arbeit mit vielen Anregungen, motivierenden Gesten und Worten und die stets schnelle Korrektur des Manuskriptes außerordentlich erleichterte.

Einen nicht unerheblichen Anteil am Gelingen der Arbeit hatte auch die überaus freundliche Unterstützung von Frau Dr. med. Rudolph aus dem Institut für Pathologie Charité Campus Mitte, Herrn PD Dr. rer. nat. Lüdemann aus der Klinik für Strahlentherapie Charité Campus Virchow und Herr Dr. rer. nat. Dietz aus dem Institut für Biometrie und medizinische Epidemiologie Charité Campus Mitte.

## **9. Lebenslauf**

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

## 10. Publikationsliste

Franiel T, Lüdemann L, Taupitz M, Rost J, Asbach P, Beyersdorff D. Pharmacokinetic MRI of the prostate: parameters for differentiating low-grade and high-grade prostate cancer. *Rofo* 2009; 181:536-542.

## Erklärung

„Ich, Juliane Rost, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „MRT der Prostata: Prüfung von pharmakokinetischen Parametern zur nicht invasiven Differenzierung von low-grade und high-grade Prostatakarzinomen sowie zur Vorhersage eines extraprostatatischen Wachstums von Prostatakarzinomen“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, 12.11.2009

Juliane Rost