

Aus dem CharitéCentrum für Diagnostische  
und Interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin

Direktor: Prof. Dr. med. Bernd Hamm

## **Habilitationsschrift**

# **Pharmakokinetische Parameter für die MRT-Diagnostik der Prostata: Histologische Validierung und Anwendungen für die Klinik**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Radiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. med. Tobias Franiel**

geboren am 17.11.1974

eingereicht: März 2011

Dekanin: Prof. Dr. med. Annette Grütters-Kieslich

Gutachter: Prof. Dr. med. Gerhard Adam

Prof. Dr. med. Dipl.-Phys. Heinz-Peter Schlemmer

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungen</b>	<b>4</b>
<b>1. Einleitung und Fragestellungen</b>	<b>5</b>
1.1. Anatomie und Erkrankungen der Prostata	5
1.2. Konventionelle MRT der Prostata	5
1.3. DCE-MRT der Prostata	6
1.4. Pharmakokinetische Modelle	7
1.5. Fragestellungen	8
<b>2. Eigene Arbeiten</b>	<b>9</b>
2.1. Entwicklung eines neuen pharmakokinetischen Mehr-Kompartimente-Modells zur getrennten Quantifizierung von Perfusion und Permeabilität	9
2.2. Pharmakokinetische Parameter zur Unterscheidung zwischen normalem Prostatagewebe, chronischer Prostatitis und Prostatakarzinom	27
2.3. Histologische Validierung pharmakokinetischer Parameter	35
2.4. Bedeutung der Hot Spots für die Diagnostik des Prostatakarzinoms	45
2.5. Monitoring der Veränderungen des Prostatagewebes nach Strahlentherapie	53
2.6. Lokalisation des Prostatakarzinoms	59
2.7. Detektion des Prostatakarzinoms	74
<b>3. Diskussion und Ausblick</b>	<b>88</b>
3.1. DCE-MRT und Konversion der Signalintensitäten in Kontrastmittelkonzentrationen	88
3.2. Arterielle Eingangsfunktion	89
3.3. Pharmakokinetische Mehr-Kompartimente-Modelle	90
3.4. Parameter zur Prognoseabschätzung	92
3.5. Nachweis eines Rezidivs nach Prostatektomie	92
3.6. Monitoring antiangiogener Therapien	93
3.7. Pharmakokinetische Parameter als zusätzliche Variable in Nomogrammen	93
<b>4. Zusammenfassung</b>	<b>95</b>
<b>5. Literatur</b>	<b>99</b>

<b>Danksagung</b>	<b>106</b>
<b>Erklärung</b>	<b>107</b>

## Abkürzungen

DCE-MRT	Dynamische Kontrastmittelunterstützte MRT
DWI	Diffusionsgewichtete Bildgebung
PD	Protonendichte
FoV	Field of View
<sup>1</sup> H-MRS	<sup>1</sup> H-Magnetresonanzspektroskopie
h	Stunde
min	Minute
MRT	Magnetresonanztomographie
MTT	Mittlere Transitzeit
PET	Positronenemissionstomographie
PSA	Prostata Spezifische Antigen
s	Sekunde
TE	Echozeit
TR	Wiederholungszeit
TSE	Turbo Spinecho
TRUS	Transrektaler Ultraschall
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
w	gewichtet

# 1. Einleitung und Fragestellungen

## 1.1. Anatomie und Erkrankungen der Prostata

Die Prostata ist ein walnussgroßes Organ, welches die Harnröhre zwischen Harnblasenboden und Diaphragma urogenitale umschließt. Der kraniale Anteil wird dabei als Basis bezeichnet und der kaudale Anteil als Apex. Kranial der Basis befinden sich lateral der beiden Ductus deferentes die paarig angelegten, länglichen, traubenförmigen Samenblasen. Der Ausführungsgang der jeweiligen Samenblase vereinigt sich mit dem ipsilateralen Ductus deferens zum Ductus ejaculatorius und mündet auf dem Colliculus seminalis in die Urethra (1). Im klinischen Alltag hat sich eine anatomische Unterteilung der Prostata in vier Zonen bewährt (1). Diese vier Zonen haben alle Kontakt zur prostatistischen Urethra und heißen periphere Zone, Transitionalzone, zentrale Zone und periurethrale Zone. Die periphere Zone kann in einen dorsalen, lateralen und apikalen Anteil unterteilt werden. Die Transitionalzone umschließt anteromedial mit ihren beiden Lappen die prostatistische Harnröhre und ist durch ein dünnes fibromuskuläres Band von der peripheren Zone getrennt. Die zentrale Zone wiederum liegt wie ein umgekehrter Kegel zwischen der Basis der Prostata und dem Colliculus seminalis und umschließt mit den proximalen Anteilen die sehr kleine periurethrale Zone, welche sich entlang der proximalen intraprostatistischen Harnröhre erstreckt. Bei jungen Männern hat die periphere Zone einen Volumenanteil von ca. 70 %, die zentrale und periurethrale Zone ca. 25 % und die Transitionalzone ca. 5 %. Mit zunehmendem Alter wird häufig die Transitionalzone aufgrund der Erkrankung der benignen Prostatahyperplasie zum dominierenden Anteil. Die Haupterkrankungen der peripheren Zone sind dagegen die chronische Prostatitis und das Adenokarzinom. Das Adenokarzinom der Prostata ist von allen Malignomen in Deutschland mit 58.500 Neuerkrankungen pro Jahr die häufigste bösartige Neubildung und die am zweithäufigsten zum Tode führende Tumorerkrankung beim Mann (2). Ca. 70 % der Adenokarzinome entstehen in der peripheren Zone, ca. 25 % in der Transitionalzone und ca. 5 % in der zentralen/periurethralen Zone (3).

## 1.2. Konventionelle MRT der Prostata

Am genauesten kann die Prostata mit der kombinierten Endorektal-Körper-Phased-Array-Spule im Magnetresonanztomographen untersucht werden (4-6). In der klinischen Routine sollten senkrecht zur Längsachse gewinkelte paraaxiale T2-gewichtete (w), T1w und coronare, in Längsrichtung der Ausführungsgänge der Samenblasen gewinkelte T2w Turbo Spinecho (TSE)-Sequenzen verwendet werden. Zur Darstellung der Lymphabflusswege und des Knochens kann eine Protonendichte (PD)w-Sequenz mit einem großen Field of View (FOV) eingesetzt werden. Alternativ zur der PDw- und der paraaxial gewinkelten T1w-Sequenz kann auch eine axiale T1w-TSE mit großem FoV verwendet werden. Auf T2w-

Bildern kommt die zonale Anatomie der Prostata sehr gut zur Darstellung. Die periphere Zone hat aufgrund des hohen glandulären Anteils im Allgemeinen hohe Signalintensitäten und die zentralen Drüsenanteile aufgrund eines erhöhten Stromaanteils niedrigere, heterogene Signalintensitäten. Das Prostatakarzinom stellt sich auf T2w-Bildern typischerweise als fokale Läsion mit erniedrigter Signalintensität dar (7). Mit den konventionellen T2w- und T1w-Bildern kann das Prostatakarzinom mit einer Sensitivität von 83 % und einer Spezifität von 62 % detektiert werden (8). Ein möglicher Grund für die unbefriedigende Spezifität sind die im Vergleich zum Prostatakarzinom ähnlichen bis identischen Signalintensitäten von Einblutungen, einer Prostatitis und einer Fibrose auf T2w-Bildern. Um die Spezifität aber auch die Sensitivität zu verbessern, kann zusätzlich zu den konventionellen T2w- und T1w-Sequenzen die Prostata mit der dynamischen Kontrastmittelunterstützten MRT (DCE-MRT) untersucht werden.

### **1.3. DCE-MRT der Prostata**

Die DCE-MRT ermöglicht die nicht-invasive Untersuchung der Vaskularisation der Prostata und des Prostatakarzinoms. Ab einer Größe von etwa 2 mm geht das Wachstum des Prostatakarzinoms mit einer Neubildung von Gefäßen, der sogenannten Neoangiogenese einher (9, 10). Hieraus resultiert eine im Vergleich zu normalem Prostatagewebe höhere Gefäßdichte im Prostatakarzinom (11, 12). Auch scheint eine höhere Gefäßdichte, eine größere Gefäßirregularität und eine abnehmende Größe der Neogefäße mit einer schlechteren Prognose des Prostatakarzinoms assoziiert zu sein (13, 14). Der Einsatz eines unspezifischen, niedermolekularen Kontrastmittels in der Magnetresonanztomographie (MRT) ist eine Möglichkeit, bildgebend die Neoangiogenese des Prostatakarzinoms darzustellen. Im Gegensatz zur Evaluierung der statischen T1w-Bilder nach Kontrastmittelgabe gelang mit zeitlich aufeinander folgenden, dynamischen T1w-Bildern nach Kontrastmittelgabe eine verbesserte Unterscheidung von Prostatakarzinom und normalem Prostatagewebe (15-18). Hierbei zeichnete sich das Prostatakarzinom im Vergleich zum umliegenden normalem Prostatagewebe durch ein früheres und stärkeres Enhancement sowie durch einen schnelleren Abfall des Enhancements nach Erreichen des Maximums aus (17).

Ganz allgemein misst die DCE-MRT zu mehreren Zeitpunkten nach der Kontrastmittelgabe die Signalintensitäten im Gewebe. Bei Verwendung eines niedermolekularen, unspezifischen gadoliniumhaltigen Kontrastmittels können dynamische MRT-Bilder prinzipiell mit T1w- oder T2\*w-Sequenzen akquiriert werden. Die Signalintensität einer T1w-Sequenz ist nach Gabe eines niedermolekularen, unspezifischen Kontrastmittels sensibler für den Kontrastmittelanteil im extravaskulären, extrazellulären Raum und repräsentiert sowohl den Kontrastmittelanteil im intravaskulären als auch im extravaskulären, extrazellulären Raum (19, 20), da das Kontrastmittel bereits nach wenigen Sekunden aus den Kapillaren extravasiert. Im

Gegensatz hierzu ist die auf einer T2\*w-Sequenz basierende dynamische suszeptibilitäts-gestützte (DSC)-MRT während des first pass des Kontrastmittels besonders sensitiv für den Kontrastmittelanteil im intravaskulären Raum und repräsentiert die Perfusion und das Blutvolumen (21).

#### **1.4. Pharmakokinetische Modelle**

Die Konversion der Signalintensitäten in Kontrastmittelkonzentrationen ermöglicht die Anwendung von pharmakokinetischen Kompartimentmodellen und die Berechnung von die Verteilungskinetik des Kontrastmittels beschreibenden pharmakokinetischen Parametern (23). Für diese Modellberechnungen wird die das Prostatagewebe erreichende arterielle Kontrastmittelkonzentration in Abhängigkeit der Zeit, die auch als arterielle Eingangsfunktion bezeichnet wird, benötigt. Hierfür können entweder standardisierte oder individuelle, d. h. für jeden Patienten getrennt und erneut zu berechnende arterielle Eingangsfunktionen verwendet werden. Die Berücksichtigung des von Patient zu Patient variierenden Herz-Zeit-Volumens, der Nierenfunktion und des Hämatokrits gelingt nur über die Bestimmung einer individuellen arteriellen Eingangsfunktion in einer möglichst hohen zeitlichen Auflösung und ist dann die optimale Voraussetzung für eine präzise Bestimmung der pharmakokinetischen Parameter (24-27).

Als pharmakokinetische Modelle stehen Ein-, Zwei- und Mehr-Kompartimente-Modelle zur Verfügung. Ein Ein-Kompartiment-Modell, bei dem zu allen Zeitpunkten ein Equilibrium des Kontrastmittels zwischen dem intravaskulären Raum und dem extravaskulären inklusive dem intrazellulären Raum angenommen wird und bei dem die Diffusion des Kontrastmittels keine Rolle spielt (28), ist für die Beschreibung der Kontrastmittelkinetik nicht geeignet. Komplexere Zwei-Kompartimente-Modelle, welche die Diffusion des niedermolekularen Kontrastmittels zwischen dem intravaskulären Raum und dem extravaskulären, extrazellulären Raum über Austauschkonstanten beschreiben, wurden erstmals in der MRT am Gehirn (29-31) und später auch für die Charakterisierung des Prostatakarzinoms angewendet (32-35). Für die Prostata konnte gezeigt werden, dass die Austauschkonstanten signifikant besser als die Signalintensität-Zeit-Kurve beschreibende Parameter für die Lokalisation des Prostatakarzinoms geeignet waren (36). Die Austauschkonstanten sind eine Funktion der Perfusion und des Oberflächenpermeabilitätsprodukts, wobei die einzelnen Abhängigkeiten im jeweils untersuchten Gewebe modellbedingt unklar bleiben (23). Erst die Anwendung komplexerer Modelle überwindet diese undefinierten Abhängigkeiten und ermöglicht die Berechnung pharmakokinetischer Anflutungs- und Extravasationsparameter wie Perfusion, Blutvolumen und Permeabilität (22, 23, 37, 38).

## 1.5. Fragestellungen

Im Rahmen der hier vorliegenden Habilitationsschrift sollte untersucht werden, ob und welche pharmakokinetischen Anflutungs- und Extravasationsparameter in der Lage sind, zwischen normalem Prostatagewebe, einer chronischen Prostatitis und einem Prostatakarzinom zu unterscheiden. Ein Vergleich mit der Histologie als Goldstandard sollte die Frage beantworten, wie gut die Realität und damit auch histologische Prognosefaktoren des Prostatakarzinoms mittels der MRT abgebildet werden können. Um diese Fragen zu beantworten, wurde in einem ersten Schritt ein neues Mehr-Kompartimente-Modell etabliert und dessen pharmakokinetischen Anflutungs- und Extravasationsparameter absolut quantifiziert.

Des Weiteren sollte diese Arbeit die Frage beantworten, wie genau diese pharmakokinetischen Parameter im Vergleich zu Parametern eines kommerziell erhältlichen Zwei-Kompartimente-Modells ein Prostatakarzinom lokalisieren können.

Abschließend sollte im Rahmen dieser Habilitationsschrift die DCE-MRT und deren pharmakokinetischen Parameter mit den konkurrierenden multiparametrischen MRT-Verfahren der  $^1\text{H}$ -Magnetresonanzspektroskopie ( $^1\text{H}$ -MRS) und der diffusionsgewichteten Bildgebung (DWI) verglichen werden. Es sollte die Frage beantwortet werden, welchen Nutzen eine zusätzlich zur konventionellen T2w/T1w-MR-Bildgebung eingesetzte Dreierkombination der multiparametrischen MRT, bestehend aus  $^1\text{H}$ -MRS, DWI und DCE-MRT im Vergleich zu einer Einer- oder Zweierkombination für die Detektion des Prostatakarzinoms hat.

## 2. Eigene Arbeiten

### 2.1. Entwicklung eines neuen pharmakokinetischen Mehr-Kompartimente-Modells zur getrennten Quantifizierung von Perfusion und Permeabilität

Ein pharmakokinetisches Modell vereint physiologisches und histologisches Wissen über die Mikrozirkulation im Gewebe und beschreibt dies mittels mathematischer Formeln, die als Rechengrundlage Konzentrationen eines Stoffes benötigen (28). Die nicht-invasive Untersuchung der Pharmakokinetik niedermolekularer, unspezifischer gadoliniumhaltiger Kontrastmittel mittels der MRT erfordert die Konversion der gemessenen Signalintensitäten in Kontrastmittelkonzentrationen. Die Ursache des Signalenhancements in der T1w-DCE-MRT ist die Verkürzung der T1-Relaxationszeit nach Kontrastmittelgabe, welche umgekehrt proportional zur Kontrastmittelkonzentration ist (39, 40). Für eine Inversion-Recovery-Gradientenecho-Sequenz ist der Zusammenhang zwischen T1w-Signalintensitäten und moderaten Kontrastmittelkonzentrationen linear und wurde für die pharmakokinetischen Modellrechnungen mathematisch beschrieben (41). Mit zunehmender Kontrastmittelkonzentration wird jedoch das T1w-Signal durch den T2\*-Effekt erniedrigt (42, 43). Die in dieser Arbeit verwendete Dual-Kontrast-Inversion-Recovery-Gradientenecho-Sequenz benötigt einen möglichst hochkonzentrierten Kontrastmittelbolus, um die Ankunft und den Durchfluss des Kontrastmittelbolus über den Suszeptibilitätseffekt des T2\*w-Bildes zu beobachten. Dies macht die Berücksichtigung des T2\*-Effekts auf das T1w-Signal notwendig, da neben den T1w-Signalintensitäten der niedrigeren Kontrastmittelkonzentrationen im Prostatagewebe auch die T1w-Signalintensitäten der hohen Kontrastmittelkonzentrationen der individuellen arteriellen Eingangsfunktion gleichzeitig in einer hohen zeitlichen Auflösung von 1,65s gemessen werden sollen. Die Kombination der Informationen aus den simultan gemessenen Signalintensität-Zeit-Kurven der T1w- und T2\*w-Bilder gestattete ferner die Separierung der Signalintensitätsanteile aus dem intravaskulären und dem extravaskulären, extrazellulären Raum eines jeden Voxels der untersuchten Prostataschicht.

Bei Anwendung der Dual-Kontrast-Inversion-Recovery-Gradientenecho-Sequenz wurde der das T1w-Signal beeinflussende T2\*-Effekt in Phantomstudien ab Konzentrationen von 12mmol/l des in dieser Arbeit verwendeten Gadolinium-DTPA (Magnevist<sup>®</sup>, Bayer Schering Pharma, Berlin, Deutschland) nachgewiesen und mathematisch beschrieben (44). Dieser dadurch nicht eindeutige Zusammenhang zwischen Signalintensität und Kontrastmittelkonzentration machte es erforderlich, dass die im pharmakokinetischen Modell benutzten Kontrastmittelkonzentration-Zeit-Kurven für die arterielle Eingangsfunktion und für die Gewebevoxel in Signalintensität-Zeit-Kurven konvertiert wurden. Diese wurden mit den gemessenen, intensitätshomogenisierten und im Falle der arteriellen Eingangsfunktion zusätzlich um die Pulsationsartefakte korrigierten Signalintensität-Zeit-Kurven iterativ

abgeglichen (44). Bei bestmöglicher Übereinstimmung der im Modell berechneten mit den gemessenen Signalintensität-Zeit-Kurven waren die den berechneten Signalintensität-Zeit-Kurven zugrunde liegenden Kontrastmittelkonzentration-Zeit-Kurven die Basis der pharmakokinetischen Modellberechnungen.

Das im Rahmen dieser Arbeit entwickelte pharmakokinetische Modell geht von drei Kompartimenten aus: einem intravaskulären Raum, einem extravaskulären, extrazellulären Raum mit einer schnellen Austauschrate und einem extravaskulären, extrazellulären Raum mit einer langsamen Austauschrate. Grund hierfür ist die Beobachtung, dass ein Drei-Kompartimente-Modell die gemessenen Signalintensitäten im Tumor besser als ein Ein-Kompartiment- oder ein Zwei-Kompartimente-Modell abbilden kann (45, 46). Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung könnte im Prostatakarzinom die vorherrschende heterogene Gefäßarchitektur sein, die zu unterschiedlich langen Diffusionsstrecken des Kontrastmittels im extravaskulären, extrazellulären Raum führt (47). Des Weiteren geht das Modell davon aus, dass kein aktiver Transport von Kontrastmittel zwischen den Kompartimenten stattfindet. Vielmehr diffundiert das Kontrastmittel vom intravaskulären Raum in den extravaskulären, extrazellulären Raum mit einer schnellen Austauschrate 1. Ordnung und von hier in den extravaskulären, extrazellulären Raum mit einer langsamen Austauschrate 1. Ordnung. Der schnelle Austausch wird dabei durch ein gemischtes perfusions- und permeabilitätslimitiertes Modell beschrieben, während der langsame Austausch durch ein permeabilitätslimitiertes Modell beschrieben wird (23, 38). Die getrennte Evaluation der intravaskulären Passage des Kontrastmittelbolus von der Extravasation des Kontrastmittels mittels der Dual-Kontrast-Inversion-Recovery-Gradientenecho-Sequenz für jedes Gewebevoxel und die arterielle Eingangsfunktion ermöglicht die absolute Quantifizierung pharmakokinetischer Anflutungs- und Extravasationsparameter des Kontrastmittels.

Die berechneten Anflutungsparameter sind im Einzelnen:

Die Perfusion [ $\text{ml}/\text{cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$ ], welche das Blutvolumen in ml beschreibt, das durch ein  $\text{cm}^3$  Prostatagewebe in einer Minute fließt.

Das Blutvolumen [%], welches der Anteil des intravaskulären Volumens am Gesamtvolumen eines Voxels ist.

Die Mittlere Transit Zeit (MTT) [s], welche die Zeit in Sekunden angibt, die das Kontrastmittel benötigt, um durch ein Gewebevoxel zu fließen und der Quotient aus dem Blutvolumen und der Perfusion ist.

Die Verzögerung [s], welche die Zeit in Sekunden angibt, die das Blut benötigt, um von der A. iliaca externa zum Prostatagewebe zu gelangen.

Die Dispersion [s] des Kontrastmittels mit dem Blut, welche sich auf die Strecke von der Arteria iliaca externa bis zum Prostatagewebe bezieht und in Sekunden angegeben wird.

Die berechneten Extravasationsparameter sind im Einzelnen:

Die Permeabilität [ $\text{min}^{-1}$ ], welche ein Maß für die Durchlässigkeit der Gefäßwand für das Kontrastmittel ist. In dem hier verwendeten pharmakokinetischen Modell wird die Permeabilität pro mittlerem Gefäßradius angegeben, wodurch sie unter der Annahme von zylindrischen Gefäßen unabhängig von der Gefäßoberfläche ist und pro Minute angegeben werden kann.

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

Der Extraktionskoeffizient, welcher dimensionslos ist und den Anteil des Kontrastmittels angibt, welches pro Durchfluss durch das Kapillarbett der Prostata in das interstitielle Volumen extrahiert wird.

Im Detail stellt das den schnellen Austausch zwischen dem intravaskulären Raum und dem extravaskulären, extrazellulären Raum beschreibende, gemischte perfusions- und permeabilitätslimitierte Modell die Veränderung der Kontrastmittelkonzentrationen im extravaskulären, extrazellulären Raum als Funktion der Perfusion, der Kontrastmittelkonzentration im Blutplasma und des Extraktionskoeffizienten dar (23, 38). Die Quantifizierung der Perfusion im Gewebevoxel basiert auf der sogenannten Indikator-Verdünnungstheorie und benötigt zur Berechnung die arterielle Eingangsfunktion (48). Der Extraktionskoeffizient ist dagegen eine Funktion der Permeabilität, der Gefäßoberfläche und der Perfusion (23, 38). Unter der Annahme von zylindrischen Gefäßen kann die Gefäßoberfläche mittels dem Blutvolumen und dem Gefäßradius berechnet werden, so dass die Permeabilität und die Perfusion als eigenständige Parameter angegeben werden können.

Es ist bekannt, dass die Einbeziehung der Verzögerung die pharmakokinetischen Modellberechnungen signifikant verbessern (49). Im Rahmen der Originalarbeit 1 konnte gezeigt werden, dass durch die zusätzliche Berücksichtigung der Dispersion des Kontrastmittels die Genauigkeit nochmals verbessert werden kann. Bei 13 Patienten mit stanzbiologisch nachgewiesenem Prostatakarzinom wurden die Unterschiede der Anflutungs- und Extravasationsparameter zwischen Prostatakarzinom und normalem Prostatagewebe in experimentellen Modellberechnungen mit und ohne Berücksichtigung der Dispersion berechnet. Hierbei zeigte sich, dass die Unterscheidbarkeit von Prostatakarzinom und normalem Prostatagewebe mit den verschiedenen pharmakokinetischen Parametern bei zusätzlicher Berücksichtigung der Dispersion statistisch signifikant verbessert wurde ( $p < 0,001$  bis  $p = 0,028$ ). Im Einzelnen konnte in dieser Machbarkeitsstudie bei Berücksichtigung der Dispersion statistisch signifikante Unterschiede für die Perfusion ( $1,38\text{ml}/\text{cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$  vs.  $0,23\text{ml}/\text{cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$ ,  $p = 0,004$ ), für das Blutvolumen ( $1,9\%$  vs.  $0,7\%$ ,  $p = 0,019$ ) und für die MTT ( $2,88\text{s}$  vs.  $4,88\text{s}$ ,  $p = 0,039$ ) nachgewiesen werden. Des Weiteren zeigte sich, dass die

berechnete individuelle arterielle Eingangsfunktion auf dem Weg von der Arteria iliaca externa bis zum Erreichen der Prostata signifikant dispergiert und verzögert war. Für eine genaue Berechnung der Anflutungs- und Extravasationsparameter müssen daher die Verzögerung und die Dispersion der arteriellen Eingangsfunktion in die Modellberechnungen einbezogen werden.

## Originalarbeit 1

Lüdemann L, Prochnow D, Rohlfing T, **Franiel T**, Warmuth C, Taupitz M, Rehbein H,  
Beyersdorff D

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 Apr;37(4):749-62

## 2.2. Pharmakokinetische Parameter zur Unterscheidung zwischen normalem Prostatagewebe, chronischer Prostatitis und Prostatakarzinom

Welche der pharmakokinetischen Anflutungs- und Extravasationsparameter für die Unterscheidung zwischen normalem Prostatagewebe, chronischer Prostatitis und einem Prostatakarzinom mit den Untergruppen low grade und high grade Prostatakarzinom geeignet sind, wurde in einer Studie von 27 Patienten mit nachfolgend geplanter Prostatektomie untersucht. Die Werte der pharmakokinetischen Anflutungsparameter in Arealen mit einem Prostatakarzinom ( $n = 25$ ), einer chronischen Prostatitis ( $n = 18$ ) und normalem Prostatagewebe ( $n = 22$ ) wurden nach Korrelation mit den Hämatoxylin-Eosin-Ganzflächenschnitten der Prostatektomiepräparate miteinander verglichen. Hierbei fanden sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen Prostatakarzinom und normalem Prostatagewebe für die Perfusion, das Blutvolumen und die MTT. Prostatakarzinome waren in dieser Studie im Mittel mit  $1,13\text{ml}/\text{cm}^3\cdot\text{min}^{-1}$  stärker perfundiert als normales Prostatagewebe mit  $0,26\text{ml}/\text{cm}^3\cdot\text{min}^{-1}$  ( $p < 0,001$ ), hatten ein größeres Blutvolumen ( $1,49\%$  vs.  $0,95\%$ ;  $p = 0,002$ ) und eine kürzere MTT ( $4,17\text{s}$  vs.  $4,40\text{s}$ ;  $p = 0,042$ ). Die getrennte Betrachtung von low grade Prostatakarzinomen (Gleason Score  $\leq 6$ ) und high grade Prostatakarzinomen (Gleason Score  $\geq 7$ ) ergab, dass sich die klinisch aggressiveren high grade Prostatakarzinome besser als low grade Prostatakarzinome von normalen Prostatagewebe unterscheiden lassen und dass eine Abgrenzung zur chronischen Prostatitis nur für high grade Prostatakarzinome möglich ist. Verglichen mit normalem Prostatagewebe hatten low grade Prostatakarzinome im Mittel ausschließlich eine stärkere Perfusion ( $1,01\text{ml}/\text{cm}^3\cdot\text{min}^{-1}$  vs.  $0,26\text{ml}/\text{cm}^3\cdot\text{min}^{-1}$ ;  $p = 0,05$ ), während high grade Prostatakarzinome im Mittel eine stärkere Perfusion ( $1,21\text{ml}/\text{cm}^3\cdot\text{min}^{-1}$  vs.  $0,26\text{ml}/\text{cm}^3\cdot\text{min}^{-1}$ ;  $p < 0,001$ ), ein größeres Blutvolumen ( $1,44\%$  vs.  $0,95\%$ ;  $p = 0,005$ ), eine kürzere MTT ( $3,55\text{s}$  vs.  $4,40\text{s}$ ;  $p = 0,019$ ), eine kürzere Verzögerung ( $10,15\text{s}$  vs.  $13,36\text{s}$ ;  $p = 0,0015$ ) und eine kleinere Dispersion ( $8,56\text{s}$  vs.  $12,11\text{s}$ ;  $p = 0,020$ ) hatten. Im Vergleich zu Arealen mit einer chronischen Prostatitis zeigten high-grade Prostatakarzinome im Mittel eine statistisch signifikant stärkere Perfusion mit  $1,21\text{ml}/\text{cm}^3\cdot\text{min}^{-1}$  vs.  $0,90\text{ml}/\text{cm}^3\cdot\text{min}^{-1}$  ( $p = 0,041$ ). Die anderen Parameter zeigten keine signifikanten Unterschiede. Von einer anderen Arbeitsgruppe wurde für die Perfusion und das Blutvolumen ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Prostatakarzinom und normalem Prostatagewebe nachgewiesen (49). Allerdings waren im Vergleich zu den Werten der Originalarbeit 2 die Perfusionswerte um den Faktor 0,5 zu niedrig und die Blutvolumenwerte um den Faktor 10 zu hoch. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte die fehlende Berücksichtigung der Dispersion in diesen Studien sein.

## **Originalarbeit 2**

**Franiel T**, Lüdemann L, Rudolph B, Rehbein H, Staack A, Taupitz M, Prochnow D,  
Beyersdorff D

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 Jul;43(7):481-7

### 2.3. Histologische Validierung pharmakokinetischer Parameter

Für eine histologische Validierung sind die pharmakokinetischen Parameter Blutvolumen und interstitielles Volumen gut geeignet, während Parameter wie z. B. die Perfusion oder die Permeabilität aufgrund der Dynamik dieser Prozesse histologisch nicht abgebildet werden können. Ein histologisches Korrelat für das Blutvolumen ist die mittlere Gefäßfläche und für das interstitielle Volumen die mittlere interstitielle Fläche eines histologischen Schnittpräparats. Die mittlere Gefäßfläche ist das Verhältnis der von den Gefäßen eingenommenen Fläche an der Gesamtfläche und die mittlere interstitielle Fläche das Verhältnis des Interstitiums zur Gesamtfläche. Die mittlere Gefäßdichte, d. h. die Anzahl der Gefäße pro Flächeneinheit, ist als möglicher Prognosefaktor eng mit dem Auftreten eines Prostatakarzinomrezidivs, von Metastasen und mit der krankheitsspezifischen Überlebenszeit assoziiert (47, 50, 51). Aufgrund der nur postoperativ sicher zu bestimmenden mittleren Gefäßdichte, wäre deren nicht invasive Darstellung mittels eines pharmakokinetischen Parameters optimal.

Gefäße können immunhistochemisch mit verschiedenen Antikörpern dargestellt werden. Hierfür wurden in der Prostata bisher die Antikörper anti-CD 34 (52, 53), anti-von Willebrand Faktor (12, 54, 55) und anti-CD 31 (50, 56) benutzt, wobei für Endothelzellen der Antikörper anti-CD 31 am spezifischsten ist (57). Ein praktikabler Ansatz zur Darstellung des Interstitiums ist die Färbemethode nach Goldner (58).

Für die Beantwortung der Frage, wie gut die Histologie mittels der pharmakokinetischen MRT abgebildet werden kann, wurden 35 Patienten vor geplanter Prostatektomie untersucht und die pharmakokinetischen Parameter Blutvolumen, interstitielles Volumen und Perfusion von 95 Arealen (36 x Prostatakarzinom, 27 x chronische Prostatitis, 32 x normales Prostatagewebe) mit der entsprechenden histologischen mittleren Gefäßfläche, mittleren interstitiellen Fläche und mittleren Gefäßdichte verglichen. Ein dem jeweiligen Areal entsprechendes histologisches 4 µm dünnes Schnittpräparat wurde für die Bestimmung der mittleren Gefäßfläche und der mittleren Gefäßdichte mit dem Antikörper anti-CD 31 behandelt und für die Bestimmung der mittleren interstitiellen Fläche nach Goldner gefärbt. Anschließend wurden zufällig und nicht überlappend je fünf Flächen á 1 mm<sup>2</sup> aus jedem der 95 Areale der entsprechenden histochemisch behandelten Schnittpräparate mit einer Vergrößerung von 1 : 100 fotografiert, semiautomatisch ausgewertet und der jeweilige Mittelwert gebildet. Der direkte Vergleich der Medianwerte für das Blutvolumen (0,84 % - 1,37 %) mit denen der mittleren Gefäßfläche (0,94 % - 1,37 %) und der Medianwerte für das interstitielle Volumen (22,59 % - 39,00 %) mit denen der mittleren interstitiellen Fläche (17,47 % - 21,89 %) ergab eine sehr gute Übereinstimmung. Die anschließende Korrelation der einzelnen Messwerte des Blutvolumens mit den entsprechenden mittleren Gefäßflächen ergab keine Signifikanz (Spearman Korrelationskoeffizient  $R = 0,0032$ ;  $p = 0,759$ ). Eine mögliche Erklärung hierfür

könnte die histologisch beobachtete heterogene Vaskularisation von normalem Prostatagewebe und von Prostatakarzinomen sein (47). Es ist daher anzunehmen, dass die immunhistochemisch dargestellte Vaskularisation eines 4 µm dünnen Schnittpräparats wahrscheinlich nicht repräsentativ für die Gefäßsituation eines 5 mm dicken Voxels ist. Die Korrelation der Messwerte des interstitiellen Volumens mit der mittleren interstitiellen Fläche ergab ebenfalls keine Signifikanz (Spearman Korrelationskoeffizient  $R = -0,069$ ;  $p = 0,507$ ).

Die Korrelation des Blutvolumens mit dem histologischen Prognosefaktor mittlere Gefäßdichte ergab eine nur geringe Korrelation (Spearman Korrelationskoeffizient  $R = 0,252$ ;  $p = 0,014$ ) und keine Korrelation mit der Perfusion (Spearman Korrelationskoeffizient  $R = 0,141$ ;  $p = 0,173$ ), so dass aufgrund der gegenwärtigen Datenlage das Blutvolumen und die Perfusion als Parameter zur Darstellung der mittleren Gefäßdichte nicht empfohlen werden können. Als mögliche Erklärung kann auch hier angeführt werden, dass die mittlere Gefäßdichte eines 4 µm dünnen Schnittpräparats wahrscheinlich nicht repräsentativ für die Gefäßsituation eines 5 mm dicken Voxels ist.

### **Originalarbeit 3**

**Franiel T**, Lüdemann L, Rudolph B, Rehbein H, Stephan C, Taupitz M, Beyersdorff D

Prostate MR imaging: tissue characterization with pharmacokinetic volume and blood flow parameters and correlation with histologic parameters

Radiology. 2009 Jul;252(1):101-8

## 2.4. Bedeutung der Hot Spots für die Diagnostik des Prostatakarzinoms

Histologisch ist schon länger bekannt, dass die Gefäßdichte in den zentralen Anteilen des Prostatakarzinoms höher als in der Peripherie und in normalem Prostatagewebe ist (12). Diese Areale erhöhter Gefäßdichte werden als Hot Spots bezeichnet und können histologisch mit der mittleren Gefäßdichte quantifiziert werden. Dies führte zu der Hypothese, dass eine bessere Differenzierung zwischen Prostatakarzinom und normalem Prostatagewebe auf den pharmakokinetischen Parameterkarten mit den Voxeln der höchsten Perfusions- und Blutvolumenwerten möglich ist.

Die Diskriminanzanalyse von 110 Arealen (62 x Prostatakarzinom und 48 x normales Prostatagewebe) von 53 Patienten ergab, dass eine Unterscheidung zwischen Prostatakarzinom und normalem Prostatagewebe am besten mit der Perfusion der gesamten Region möglich war. Hiermit ließen sich 61,8 % der Fälle mit einer Sensitivität von 45,2 % und einer Spezifität von 83,3 % korrekt klassifizieren. Der hieraus resultierende Trennwert für die Perfusion betrug  $0,77\text{ml/cm}^3 \text{ min}^{-1}$ . Im Vergleich hierzu ergab eine Diskriminierung mittels der Hot-Spot-Bereiche keine Verbesserung. Ein möglicher Grund könnte sein, dass innerhalb der betrachteten Regionen mit normalem Prostatagewebe sowohl Hot-Spot-Bereiche auf den Perfusions- als auch auf den Blutvolumenparameterkarten gefunden wurden. Die relativ geringe Sensitivität und hohe Spezifität des Trennwerts für die Perfusion unterstreicht die Notwendigkeit, pharmakokinetische Parameterkarten in Kombination mit den T2w- und T1w-Bildern zu interpretieren.

## Originalarbeit 4

**Franiel T**, Lüdemann L, Rudolph B, Lutterbeck E, Hamm B, Beyersdorff D

Differentiation of prostate cancer from normal prostate tissue: role of hotspots in  
pharmacokinetic MRI and histologic evaluation

AJR Am J Roentgenol. 2010 Mar;194(3):675-81

## 2.5. Monitoring der Veränderungen des Prostatagewebes nach Strahlentherapie

Neben der radikalen Prostatektomie und der interstitiellen Brachytherapie ist die Strahlentherapie und ihre Modifikation der intensitätsmodulierten Strahlentherapie eine der Therapieoptionen zur definitiven Heilung des Prostatakarzinoms (59). Um den Erfolg der Strahlentherapie zu monitoren, ist aktuell die Bestimmung des Serum PSA die meist genutzte Methode (60). Im posttherapeutischen Verlauf kommt es bei nahezu einem Drittel dieser Patienten zu mindestens einem PSA-Anstieg (61). Dieser beträgt in 75 % der Fälle zwischen 0.3 und 3.4ng/ ml (62). Zirka die Hälfte der Patienten mit einem post-therapeutischen Serum-PSA-Anstieg erkranken jedoch nicht erneut an einem Prostatakarzinom (61). Dies kann damit zusammenhängen, dass ein temporärer Anstieg des Serum PSA nach Strahlentherapie Folge eines späten Absterbens epithelialer Zellen oder einer Prostatitis ist (62), so dass ein Anstieg des Serum PSA kein zuverlässiger Indikator für ein Prostatakarzinomrezidiv ist. Auch mit Hilfe moderner bildgebender Methoden wie der MRT bleibt die Unterscheidung zwischen einem Lokalrezidiv und normalem Gewebe schwierig, da die zonale Anatomie nach Strahlentherapie häufig aufgehoben ist und die periphere Zone ihren für den Nachweis eines Prostatakarzinoms wichtigen hyperintensiven Charakter in den T2w-Aufnahmen verloren hat (63, 64). In ersten Studien konnte gezeigt werden, dass die DCE-MRT den Nachweis eines Rezidivs in der bestrahlten Prostata verbessern kann (65, 66). Die bisher verwendeten DCE-MRT-Sequenzen waren alle T1w-Sequenzen, hatten eine niedrige zeitliche Auflösung von wenigstens 30s und benutzten als einziges Kriterium für ein Prostatakarzinom ein frühes Enhancement (65, 66). Um exakte pharmakokinetische Parameter für die Verlaufsbeurteilung therapiebedingter Gewebeveränderungen des Prostatakarzinoms und des normalen Prostatagewebes berechnen zu können, wurde die zeitlich hochaufgelöste Dual-Kontrast-Inversion-Recovery-Gradientenecho-Sequenz und das darauf basierende pharmakokinetische Mehr-Kompartimente-Modell vor und zu drei post-therapeutischen Zeitpunkten (unmittelbar nach, drei Monate und einem Jahr nach Strahlentherapieende) intraindividuell bei sechs Patienten angewendet. Im Einzelnen zeigte das Prostatakarzinom einen statistisch signifikanten Abfall der Perfusion ( $p = 0,006$ ) und des Blutvolumens ( $p = 0,034$ ) sowie einen Anstieg des Extraktionskoeffizienten ( $p = 0,004$ ), während normales Prostatagewebe im posttherapeutischen Verlauf durch einen Abfall der Perfusion ( $p = 0,001$ ) und einen Anstieg des Extraktionskoeffizienten ( $p < 0,001$ ) charakterisiert war. Somit gaben diese Ergebnisse erste Hinweise, wie Serum-PSA-Anstiege nach Strahlentherapie besser zu interpretieren sind und wie möglicherweise ein Prostatakarzinomrezidiv von strahlentherapiebedingt verändertem normalem Prostatagewebe unterschieden werden kann.

## **Originalarbeit 5**

**Franiel T**, Lüdemann L, Taupitz M, Böhmer D, Beyersdorff D

MRI before and after external beam intensity-modulated radiotherapy of patients with prostate cancer: the feasibility of monitoring of radiation-induced tissue changes using a dynamic contrast-enhanced inversion-prepared dual-contrast gradient echo sequence

Radiother Oncol. 2009 Nov;93(2):241-5

## 2.6. Lokalisation des Prostatakarzinoms

Für die Therapie ist die genaue Lokalisation des Prostatakarzinoms in der MRT von großer Bedeutung. Zum einen ist die genaue Lokalisation Voraussetzung für ein genaues Staging mittels der MRT, wodurch die chirurgische Entscheidung für oder gegen den Erhalt des neurovaskulären Bündels signifikant verbessert wird (67). Zum anderen könnte der Patient bei einer geplanten Strahlentherapie von einem boost auf den mittels konventioneller MRT und pharmakokinetischen Parametern dargestellten Tumor durch eine verbesserte Tumorkontrolle profitieren (68).

Der Einsatz der DCE-MRT und der pharmakokinetischen Parameter für die Frage der Lokalisation des Prostatakarzinoms verbessert im Vergleich zur konventionellen MRT mit den T2w- und T1w-Sequenzen vor allem die Spezifität (69, 70). Jedoch verhindert neben der verlängerten Messzeit insbesondere der erhöhte personelle Aufwand für die Nachverarbeitung die routinemäßige Anwendung in vielen Krankenhäusern. Der personelle Einsatz könnte durch die Anwendung kommerziell erhältlicher Spezialsoftware begrenzt werden. Um die Leistungsfähigkeit solcher kommerziell erhältlicher Software besser beurteilen zu können, wurde diese Studie durchgeführt. Hierbei wurde die Lokalisationsgenauigkeit der kombinierten Diagnostik von konventioneller MRT und den pharmakokinetischen Parameterkarten zweier unterschiedlicher Nachverarbeitungsalgorithmen miteinander verglichen. Der erste Nachverarbeitungsalgorithmus basierte auf dem neuen pharmakokinetischen Mehr-Kompartimente-Modell mit Berücksichtigung der individuell gemessenen arteriellen Input-funktion und berechnete die Parameterkarten Perfusion und Blutvolumen. Der Zeitaufwand hierfür betrug etwa 30 min. Der zweite Nachverarbeitungsalgorithmus basierte auf einem kommerziell erhältlichen, standardisiert bedienbaren und auf dem offenen Zwei-Kompartimente-Modell nach Tofts und Kermode (30, 71) basierenden pharmakokinetischen Modell mit standardisierter arterieller Inputfunktion (Invivo DynaCAD Prostata Workstation, Software Version v2.1.0.64831, Schwerin) und berechnete die Parameterkarten der Austausch-konstanten Transferkonstante  $K^{\text{trans}}$  und Ratenkonstante  $k_{\text{ep}}$  sowie die maximale Steigung der Signalintensität-Zeit-Kurve. Die Berechnung dieser Parameterkarten dauerte etwa 5 min. Insgesamt konnten 48 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Die Lokalisation des Prostatakarzinoms wurde auf einer Vier-Punkte-Skala (0 nicht tumorsuspekt, 1 wenig tumor-suspekt, 2 eher tumorsuspekt und 3 tumorsuspekt) bewertet und mit dem Prostat-ektomiepräparat als Goldstandard verglichen. In einem ersten Schritt wurden die Bilder der konventionellen MRT in Kombination mit den pharmakokinetischen Parameterkarten Perfusion und Blutvolumen beurteilt. In einem zeitlichen Abstand von mehr als drei Wochen wurden in einem zweiten Schritt die Bilder der konventionellen MRT in Kombination mit den pharmakokinetischen Parameterkarten  $K^{\text{trans}}$ ,  $k_{\text{ep}}$  und maximale Steigung der Signalintensität-Zeit-Kurve des kommerziell erhältlichen pharmakokinetischen

Modells beurteilt. Die Lokalisationsgenauigkeit betrug für das pharmakokinetische Mehr-Kompartimente-Modell 79 % und für das kommerziell erhältliche pharmakokinetische Modell 78 % ( $p = 0,06$ ). Die entsprechenden Sensitivität/Spezifität-Paare betragen für das Mehr-Kompartimente-Modell 78 %/79 % und für das kommerziell erhältliche Modell 60 %/ 82 %. In der ROC-Analyse war für beide Modelle ein cut-off von  $\geq 2$  für die Unterscheidung von Prostatakarzinom und benignem Prostatagewebe am besten geeignet. Die entsprechende Fläche unter der ROC-Kurve, welche ebenfalls ein Maß für die Lokalisationsgenauigkeit ist, war für das neue Mehr-Kompartimente-Modell mit 0,84 größer als für das kommerziell erhältliche Modell mit 0,73. Als Fazit dieser Studie konnte festgehalten werden, dass die Auswertung der DCE-MRT effektiv mit einer kommerziell erhältlichen Software durchgeführt werden kann. Hierbei sollte man sich aber bewusst sein, dass die verbesserte Anwendbarkeit in der klinischen Routine mit einem durch die standardisierte Auswertung und das standardisierte Modell bedingten Informationsverlust einhergeht.

## **Originalarbeit 6**

Beyersdorff D, Lüdemann L, Dietz E, Galler D, Marchot P, **Franiel T**

Dynamische kontrastmittelunterstützte MRT der Prostata: Vergleich von zwei  
Auswerteverfahren

Fortschr Röntgenstr. 2011 May;183(5):456-461

## 2.7. Detektion des Prostatakarzinoms

Bei klinischem Verdacht auf ein Prostatakarzinom erfolgt die histologische Sicherung meist durch eine systematische transrektale ultraschall (TRUS)-gestützte Biopsie (72). Dabei liegt die Rate der initial negativen Biopsien bei 66 % - 71 % (73, 74). Im Falle einer negativen Biopsie und fortbestehendem Verdacht auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms sind systematische Wiederholungsbiopsien mit höheren Negativraten von 81 % - 83 % Mittel der Wahl (73, 74). Um unnötige Biopsien zu vermeiden, könnte in Zukunft die Diagnostik aus einer Kombination von konventioneller MRT und pharmakokinetischen Parameterkarten der DCE-MRT und anderen MRT-Methoden wie der  $^1\text{H}$ -MRS oder der DWI erfolgen (75, 76).

Sowohl die  $^1\text{H}$ -MRS als auch die DWI ermöglichen die Analyse von biologischen Gewebeeigenschaften, die verschieden zu denen der DCE-MRT sind. Die  $^1\text{H}$ -MRS ermöglicht die nicht-invasive Analyse der chemischen Zusammensetzung eines Gewebes. Hierfür wird das aus dem Gewebe empfangene Frequenzspektrum mittels der Fourier Transformation in die einzelnen Resonanzfrequenzen der darin enthaltenen Moleküle im externen Magnetfeld  $B_0$  zerlegt. In der Praxis werden diese Frequenzen in part per million (ppm) der Resonanzfrequenz von Trimethylsilylpropionat auf der Abszisse mit entsprechender Signalstärke auf der Ordinate dargestellt. Vorteil dieser Angabe ist die Unabhängigkeit von der Stärke des externen Magnetfelds  $B_0$ . Für die Prostadiagnostik bedeutsame Moleküle sind Cholin bei 3,2 ppm, Zitrat bei 2,6 ppm und Polyamine bei 3,1 ppm (77, 78). Für die Interpretation sind ferner die Metabolite Kreatin bei 3,0 ppm und Lipide bei 0,9 - 1,3 ppm wichtig (78).

Typischerweise ist im Prostatakarzinom die Cholinkonzentration erhöht und die Zitratkonzentration erniedrigt, während im normalen Prostatagewebe die Konzentrationen von Cholin niedrig und die von Zitrat hoch ist (79, 80). Da die Resonanzfrequenz von Kreatin und Cholin sehr nah beieinander liegen, können im klinischen Alltag beide häufig nicht voneinander separiert werden. Deshalb wird für die Beurteilung des Prostatagewebes das Verhältnis der Konzentrationen von (Cholin + Kreatin)/Zitrat berechnet.

Die DWI wiederum nutzt das Phänomen der Brown'schen Molekularbewegung von Wassermolekülen (81). Diese Bewegung kann durch den Signalverlust des Gewebes zwischen zwei Refokuspulsen visualisiert werden (82). Um störende Effekte der R2-Relaxation zu beseitigen, wird der apparent diffusion coefficient (ADC) aus den Signalintensitäten von zwei oder mehr Diffusionswichtungen berechnet (83). Diese Diffusionswichtungen werden durch b-Werte definiert, die eine Funktion der applizierten Diffusionsgradienten sind und mit ansteigenden b-Werten höhere Diffusionswichtungen implizieren. Im intrazellulären Raum ist die Diffusionsrestriktion von Wassermolekülen durch die vorhandenen Zellmembranen und intrazellulären Proteinen größer als im extrazellulären Raum (84, 85). Aufgrund der höheren Zelldichte und den vermehrten intra- und interzellulären Proteinen zeichnet sich das Prostatakarzinom im Vergleich zum normalen

Prostatagewebe durch eine größere Diffusionsrestriktion aus (86, 87). Typischerweise ist daher das Prostatakarzinom im Vergleich zum normalen Prostatagewebe der peripheren Zone durch einen erniedrigten ADC-Wert charakterisiert (88, 89).

Die Kombination von konventioneller MRT und DCE-MRT konnte bei Patienten mit mindestens einer negativen systematischen TRUS-Biopsie ein Prostatakarzinom mit einer Sensitivität von 83 % und einem negativ prädiktiven Wert von 100 % nachweisen (90). Mit der Kombination aus konventioneller MRT und  $^1\text{H-MRS}$  konnte bei Patienten mit mindestens zweimaliger negativer TRUS-Biopsie ein Prostatakarzinom bei insgesamt 55 % der Patienten mit karzinomsuspekten Spektren nachgewiesen werden (91). Die Detektionsgenauigkeit betrug 67 % und konnte durch die Kombination von konventioneller MRT und  $^1\text{H-MRS}$  und DCE-MRT auf 91 % gesteigert werden (91, 92). Bisher war es unklar, welchen Nutzen eine zusätzlich zur konventionellen MR-Bildgebung eingesetzte Dreierkombination der multiparametrischen MRT, bestehend aus  $^1\text{H-MRS}$ , DWI und DCE-MRT im Vergleich zu einer Einer- oder Zweierkombination für die Detektion des Prostatakarzinoms hat und welche Kombination am besten für die Detektion geeignet ist. Zur Beantwortung dieser Frage wurden 55 Patienten prospektiv mit konventionellen T2w/T1w-Sequenzen und allen drei multiparametrischen MRT-Methoden untersucht. Jede Prostata wurde standardisiert in 20 Areale unterteilt und jedes Areal getrennt mit der konventionellen MRT, dem Verhältnis (Cholin + Kreatin)/Zitrat der  $^1\text{H-MRS}$ , den ADC-Werten der DWI und den pharmakokinetischen Parameterkarten der Austauschkonstanten  $K^{\text{trans}}$  und  $k_{\text{ep}}$  als benigne, inkonklusive oder karzinomsuspekt eingestuft. Areale, die in der konventionellen MRT karzinomsuspekt oder in der konventionellen MRT inkonklusive und in mindestens einer multiparametrischen MRT-Methode karzinomsuspekt waren, wurden in einer zweiten Sitzung gezielt und MRT-gestützt biopsiert. Insgesamt wurden 178 karzinomsuspekte Areale biopsiert, von denen 64,0 % (114/178) in der peripheren Zone und 36,0 % (64/178) in den zentralen Drüsenanteilen, bestehend aus Transitionalzone und zentraler Zone, lokalisiert waren. 53 der biopsierten Areale waren positiv für ein Prostatakarzinom. Hiervon waren 53 % (28/53) in der peripheren Zone und 47 % (25/53) in den zentralen Drüsenanteilen lokalisiert. Die Detektionsraten der konventionellen MRT und der Kombinationen der multiparametrischen MRT betragen aufsteigend für die konventionelle MRT 70 % (36/53), konventionelle MRT +  $^1\text{H-MRS}$  81 % (43/53), konventionelle MRT + DCE-MRT 83 % (44/53), konventionelle MRT + DWI 85 % (45/53), konventionelle MRT +  $^1\text{H-MRS}$  + DCE-MRT 91 % (48/53), konventionelle MRT +  $^1\text{H-MRS}$  + DWI 94 % (50/53), konventionelle MRT + DWI + DCE-MRT 94 % (50/53), konventionelle MRT +  $^1\text{H-MRS}$  + DWI + DCE-MRT 100 % (53/53). Im Vergleich dazu wären bei alleiniger Beurteilung der Areale mit der konventionellen MRT 50 % (89/178) der Areale als nicht karzinomsuspekt eingestuft und demzufolge nicht biopsiert worden. Die korrespondierenden Werte betragen für die konventionelle MRT +  $^1\text{H-MRS}$  32 % (57/178), konven-

tionelle MRT + DWI 30 % (54/178), konventionelle MRT + DCE-MRT 29 % (51/178), konventionelle MRT + <sup>1</sup>H-MRS + DWI 15 % (27/178), konventionelle MRT + <sup>1</sup>H-MRS + DCE-MRT 13 % (23/178), konventionelle MRT + DWI + DCE-MRT 13 % (23/178) und konventionelle MRT + <sup>1</sup>H-MRS + DWI + DCE-MRT 0 % (0/178). Bei patientenweiser Betrachtung wurde bei 21 der 54 biopsierten Patienten (39 %) ein Prostatakarzinom (11 x Gleason Score 3 + 3; 10 x Gleason Score  $\geq$  3 + 4) nachgewiesen. Pro Patient betragen die Detektionsraten in aufsteigender Reihenfolge für die konventionelle MRT 86 % (18/21), konventionelle MRT + DCE-MRT 86 % (18/21), konventionelle MRT + <sup>1</sup>H-MRS 95 % (20/21), konventionelle MRT + <sup>1</sup>H-MRS + DCE-MRT 95 % (20/21), konventionelle MRT + DWI 100 % (21/21), konventionelle MRT + <sup>1</sup>H-MRS + DWI 100 % (21/21), konventionelle MRT + DWI + DCE-MRT 100 % (21/21) und konventionelle MRT + <sup>1</sup>H-MRS + DWI + DCE-MRT 100 % (21/21). Zusammenfassend konnten die Ergebnisse dieser prospektiven Studie belegen, dass nur eine Dreierkombination der multiparametrischen MRT, bestehend aus <sup>1</sup>H-MRS, DWI und DCE-MRT alle im MRT detektierbaren Prostatakarzinomareale als karzinomsuspekt bewertete, während eine Zweierkombination bestehend aus DWI und <sup>1</sup>H-MRS oder DCE-MRT 6 % der Prostatakarzinome nicht detektieren würde, gleichzeitig aber die Anzahl der zu biopsierenden Areale um mindestens 13 % reduzieren würde. Auch wenn bei patientenweiser Betrachtung die DWI für eine positive Diagnose auszureichen scheint, sollte für Patienten mit mindestens einer negativen TRUS-gestützten Biopsie und persistierendem Verdacht auf ein Prostatakarzinom bis zum Vorliegen von Studien mit großen Fallzahlen möglichst eine Zweier- oder Dreierkombination für die Detektion karzinomsuspekter Areale eingesetzt werden.

## **Originalarbeit 7**

**Franiel T**, Stephan C, Erbersdobler A, Dietz E, Maxeiner A, Hell N, Huppertz A, Miller K,  
Strecker R, Hamm B

Areas Suspicious for Prostate Cancer: MRI-guided Biopsy in Patients with at Least One  
Transrectal US-Guided Biopsy with a Negative Finding - Multiparametric MR Imaging for  
Detection and Biopsy Planning

Radiology. 2011 Apr;259(1):162-172

### 3. Diskussion und Ausblick

#### 3.1. DCE-MRT und Konversion der Signalintensitäten in Kontrastmittelkonzentrationen

Die verwendete MRT-Sequenz entscheidet darüber, wie die Konversion der Signalintensitäten in Kontrastmittelkonzentrationen erfolgt. Bei Verwendung einer Saturation Recovery ultraschnellen gespoilten Gradientenecho-Sequenz mit kurzer Wiederholungszeit (TR), kurzer Echozeit (TE) und kleinem flip Winkel, kann der T2\*-Suszeptibilitätseffekt vernachlässigt werden, da TE viel kleiner als die T2\*-Zeit ist (93). Wird des Weiteren die Recovery-Zeit  $\leq 150$  ms gewählt, so ist in guter Näherung die relative Signaländerung nach Kontrastmittelgabe über einen großen Bereich linear zur lokalen Kontrastmittelkonzentration im Gewebevoxel (93). Wird statt eines Saturation-Recovery-Vorimpulses ein Inversion-Recovery-Vorimpuls verwendet, steht die gesamte longitudinale Magnetisierung für die Messung der Signalintensitäten zur Verfügung. Dies macht die Sequenz sensitiver für Änderungen der Relaxivität, benötigt aber gleichzeitig mehr Zeit. Bei niedrigen, im Gewebe außerhalb der frühen Distributionsphase üblichen Kontrastmittelkonzentrationen von  $\leq 4$  mmol/l kann hierbei ebenfalls von einem linearen Zusammenhang zwischen den Signalintensitäten und den Kontrastmittelkonzentrationen ausgegangen werden (44). Soll jedoch die frühe Distributionsphase und insbesondere der first pass des Kontrastmittels mit der MRT-Sequenz korrekt bestimmt werden, müssen, wie bereits ausgeführt, T2\*-Effekte, die proportional zur Kontrastmittelkonzentration sind und das T1w-Signal erniedrigen, berücksichtigt werden (43, 44). Dies gelingt über eine Dual-Echo-Gradientenecho-Sequenz, die die simultane Messung T1w- und T2\*w-Bilder ermöglicht (42-44) (in Originalarbeiten 1 - 6 verwendet). Ultraschnelle, gespoilte Dual- oder Single-Gradientenecho-Sequenzen ohne Vorimpuls haben im Vergleich zu den Saturation-Recovery- und Inversion-Recovery-Gradientenecho-Sequenzen einen Geschwindigkeitsvorteil, welchem jedoch ein niedrigeres Kontrast-Rausch-Verhältnis gegenübersteht. Bei Anwendung ultraschneller, gespoilter T1w-3D-Single-Gradientenecho-Sequenzen ohne Vorimpuls (in Originalarbeit 7 angewendet) besteht ein komplexer, im Allgemeinen nicht linearer Zusammenhang zwischen den Signalintensitäten und den Kontrastmittelkonzentrationen, der keinen direkten Rückschluss von den Signalintensitäten auf die Kontrastmittelkonzentrationen erlaubt. Jedoch ermöglicht die Berechnung der relativen Relaxivitätsänderungen  $\Delta R1$  des Gewebes nach KM-Gabe die einfache und direkte Bestimmung der Kontrastmittelkonzentration, da zwischen  $\Delta R1$  und der Kontrastmittelkonzentration über einen großen Kontrastmittelbereich und mittels der Relaxivität des verwendeten Kontrastmittels ein linearer und direkt proportionaler Zusammenhang besteht (94). Die Relaxivität R1 des Gewebes kann zu jedem Zeitpunkt aus den gemessenen Signalintensitäten, den Sequenzparametern, der Relaxivität  $R1_0$  vor

Kontrastmittelgabe und der basalen Magnetisierung  $M_0$  berechnet werden (95, 96). Die Relaxivität  $R1_0$  und die basale Magnetisierung  $M_0$  des gesamten Gewebes wiederum kann aus den Signalintensitäten mindestens zweier Messungen mit verschiedenen flip-Winkeln und dem TR der benutzten Sequenz bestimmt werden (97). Durch die Messung der Signalintensitäten des Gewebes mit drei oder vier verschiedenen flip Winkeln kann der Einfluss des Rauschens minimiert werden (97).

### **3.2. Arterielle Eingangsfunktion**

Für die Berechnung der individuellen arteriellen Eingangsfunktion muss die Ankunft und der Durchfluss des Kontrastmittelbolus verfolgt werden, weshalb die zeitliche Auflösung der benutzten MRT-Sequenz 2s nicht überschreiten sollte (23). Da mit der gleichen Sequenz auch das Prostatagewebe untersucht werden muss, kann diese Voraussetzung bei guter räumlicher Auflösung (maximale Voxelgröße 1,5 x 1,5 x 5,0 mm Schichtdicke) und hohem Kontrast-Rausch-Verhältnis mit der heutigen am Patienten anwendbaren Technik nur bei Untersuchung von maximal zwei Schichten erfüllt werden. Dies würde zwar für die Bestimmung der arteriellen Eingangsfunktion ausreichen, jedoch wäre gleichzeitig die Prostata ebenfalls nur mit diesen zwei Schichten untersuchbar, was die klinische Anwendbarkeit stark einschränkt. Allerdings könnte die in dieser Arbeit verwendete Dual-Kontrast-Inversion-Recovery-Gradientenecho-Sequenz durch den Einsatz schnellerer Gradientensysteme mit höherer slew rate, der Verwendung einer 32-Kanal-Spule und paralleler Bildgebung mit einem größeren, als dem hier verwendeten Beschleunigungsfaktor von 2 und der Anwendung von k-t-sense für die Untersuchung der gesamten Prostata modifiziert werden. Um die Prostata bereits in der Gegenwart mit mehreren Schichten dynamisch zu untersuchen, gibt es zwei Möglichkeiten. Zum einen kann mittels der ultraschnellen gespoilten 3D-Single-Gradientenecho-Sequenz ohne Vorimpuls sowohl die gesamte Prostata mit mehreren Schichten als auch die arterielle Eingangsfunktion individuell mit einer ausreichend guten zeitlichen Auflösung gemessen werden. Bei Anwendung dieser Sequenz ist jedoch das vergleichsweise niedrige Kontrast-Rausch-Verhältnis als auch die fehlende Separierung des intravaskulären und extravaskulären, extrazellulären Anteils des Gesamtsignals zu beachten. Die andere Möglichkeit besteht in der Anwendung einer standardisierten arteriellen Eingangsfunktion. In guter Näherung können dabei die interindividuellen Schwankungen des Blutvolumens über eine gewichtsadaptierte Kontrastmittelgabe berücksichtigt werden (98). Eine übermäßig stark verlangsamte renale Elimination kann über den regelhaft zu bestimmenden Kreatininwert ausgeschlossen werden. Eine der ältesten, standardisierten arteriellen Eingangsfunktionen wurde am Beispiel des Gadolinium-DTPA für 20 gesunde Männer mit einem ersten Messzeitpunkt 1 min nach Kontrastmittelgabe invasiv durch Blutentnahme bestimmt (99). Es zeigt sich, dass die Kontrastmittelkonzentrationen im Körper

biexponentiell mit einer Halbwertszeit von 12 min für die Distributionsphase und 1h 35 min für die Eliminationsphase des Kontrastmittels abnimmt (99). Da gängige Protokolle für die Kontrastmittelapplikation in der heutigen Zeit das Kontrastmittel im Bolus infundieren, kann diese arterielle Eingangsfunktion mit einer geringen zeitlichen Auflösung nur bedingt angewendet werden. Bei invasiver Bestimmung der Kontrastmittelkonzentrationen im Blut aller 2s an gesunden Freiwilligen konnte eindeutig ein first pass peak, ein recirculation peak und ein wash out der Kontrastmittelkonzentrationen im Blut detektiert werden (100). Bei Bestimmung einer standardisierten arteriellen Eingangsfunktion für Tumorpatienten konnte eine ähnliche Kontrastmittel-Zeit-Kurve ermittelt werden (101). Eine solche, den first pass peak und den recirculation peak abbildende, standardisierte arterielle Eingangsfunktion wurde in Originalarbeit 7 verwendet. In der Zukunft sollten neue DCE-MRT-Sequenzen die Prostata in hoher räumlicher Auflösung darstellen, die arterielle Eingangsfunktion in hoher zeitlicher Auflösung bestimmen, den Einfluss des T2\*-Effekts auf das T1w-Signal quantifizieren und die Signalintensitätsanteile vom intravaskulären und extravaskulären, extrazellulären Raum voneinander separieren können.

### 3.3. Pharmakokinetische Mehr-Kompartimente-Modelle

Ein häufig verwendetes pharmakokinetisches Modell zur Beschreibung der Kontrastmittelkinetik im Gewebe ist das offene Zwei-Kompartimente-Modell mit einem zentralen Kompartiment, dem intravaskulären Raum (= Blutplasma), und einem peripheren Kompartiment, dem extravaskulären, extrazellulären Raum (29, 46). Hierbei infundiert das Kontrastmittel in das zentrale Kompartiment mit einer Kinetik 0. Ordnung und wird über eine Eliminationsrate 1. Ordnung wieder entfernt. Der Austausch zwischen dem zentralen und dem peripheren Kompartiment erfolgt passiv über Diffusionsprozesse 1. Ordnung in beide Richtungen mit jeweils einer Austauschkonstante. Über die Annahme einer sofortigen Verteilung des Kontrastmittels im arteriellen und venösen Blutplasma und einer Vernachlässigung des intravasalen Kontrastmittelanteils an der Gesamtsignalintensität hängt der zeitliche Verlauf der Kontrastmittelkonzentrationen und damit der Signalintensitäten ausschließlich von den Austauschkonstanten zwischen dem zentralen und dem peripheren Kompartiment ab (29, 30, 71, 102). Ist ferner die Relaxivität  $R1_0$  im untersuchten Gewebe vor Kontrastmittelgabe, der Anstieg der Relaxivität  $R1$  in Abhängigkeit der Kontrastmittelkonzentration im untersuchten Gewebe sowie das Volumen des Blutplasmas bekannt, kann der Anteil des extrazellulären, extravaskulären Volumens am Gesamtvolumen eines Voxels berechnet werden (30, 71). Gemäß einem Konsens wird die Austauschkonstante zwischen dem intravaskulären und dem extravaskulären, extrazellulären Raum als Transferkonstante  $K^{\text{trans}}$  und die Austauschkonstante zwischen dem extravaskulären, extrazellulären Raum und dem intravaskulären Raum als Ratenkonstante  $k_{ep}$  bezeichnet (23). Wird von einer

perfusionslimitierten Situation mit hoher Permeabilität zwischen dem intravaskulären Raum und dem extravaskulären, extrazellulären Raum in beiden Richtungen ausgegangen, extravasiert das gesamte Kontrastmittel im first pass und wird bei instantan gleicher Konzentration im extravaskulären, extrazellulären Raum und im venösen intravaskulären Raum wieder abtransportiert (23). In diesem Fall sind die Austauschkonstanten ausschließlich eine Funktion der Perfusion. Wird vom Gegenteil einer permeabilitätslimitierten Situation mit hoher Perfusion ausgegangen, wird die Diffusion des Kontrastmittels in den extravaskulären, extrazellulären Raum durch die Perfusion kompensiert (23). In diesem Fall sind die Austauschkonstanten nur von dem Permeabilitätsflächenprodukt der Gefäße abhängig. Da aber insbesondere im Tumor die Kapillaren fragil und für ein niedermolekulares Kontrastmittel sehr permeabel sind, kann die Diffusion in den extravaskulären, extrazellulären Raum in den meisten Fällen nicht durch die Kontrastmittelperfusion ausgeglichen werden (103, 104). Gleichzeitig ist eine instantane Verteilung des Kontrastmittels im intravaskulären Raum und im extravaskulären, extrazellulären Raum für das Prostatagewebe ebenfalls unwahrscheinlich, so dass die Austauschkonstanten eine Funktion sowohl der Permeabilität als auch der Perfusion des Kontrastmittels sind. Eine absolute Quantifizierung der Perfusion und Permeabilität kann nur durch die Anwendung komplexerer Modelle erreicht werden. Diese können die gesamte Bandbreite vom permeabilitätslimitierten bis zum perfusionslimitierten Zustand beschreiben und dann wie das in den Originalarbeiten 1 - 6 verwendete Mehr-Kompartimente-Modell die Perfusion, das Blutvolumen und die Permeabilität als eigenständige Parameter ermitteln (23, 38, 49). Die Berechnung eigenständiger Parameter ist ein großer Schritt in Richtung inter- und intraindividuelle Vergleichbarkeit von Patientendaten verschiedener MRT-Geräte verschiedener Hersteller. Zwar ist dies theoretisch auch mit den Austauschkonstanten  $K^{\text{trans}}$  und  $k_{\text{ep}}$  möglich, jedoch wird die Vergleichbarkeit in der Praxis aufgrund fehlender individuell erhobener arterieller Eingangsfunktionen oder Anwendung verschiedener standardisierter arterieller Eingangsfunktionen eingeschränkt. Die Anwendung und Berechnung von Austauschkonstanten für das Monitoring einer Therapie ist ebenfalls limitiert, da sich die Perfusions- und Permeabilitätseigenschaften des Gewebes therapiebedingt ändern. Dies könnte bei entgegen gesetzter Änderung der Perfusion und Permeabilität im schlechtesten Fall zu identischen Werten der Austauschkonstanten vor und nach Therapie führen. Die Separierung der Perfusion von der Permeabilität ermöglicht daher die genauere Darstellung und Quantifizierung des Therapieeffekts auf die Gefäßeigenschaften des Prostatagewebes.

Die Überlegungen dieser Habilitationsschrift beschränkten sich bisher auf ein unspezifisches, niedermolekulares gadoliniumhaltiges Kontrastmittel, welches sich im intravaskulären Raum und im extravaskulären, extrazellulären Raum der Prostata verteilt. Die Ergebnisse der hier vorgestellten Studien der Originalarbeiten 1 – 6 zeigen eine Überlegenheit des

Parameters Perfusion gegenüber den anderen Parametern. Dies legt die Anwendung eines intravaskulären Kontrastmittels nahe, das, wenn man von dem Kontrastmittel Gadofosveset Trinatrimiumsalz ausgeht, nur zu einem vernachlässigbaren Anteil extravasiert. Diese fehlende Extravasation würde die Separierung der Kontrastmittelkonzentrationen im intravaskulären Raum von denen im extravaskulären, extrazellulären Raum überflüssig machen und damit die Perfusion schnell und ohne großen, modellbedingten Rechenaufwand quantifizierbar machen. Dies wiederum wäre für den klinischen Routineeinsatz von großem Vorteil.

### **3.4. Parameter zur Prognoseabschätzung**

Histologisch konnte für das Prostatakarzinom belegt werden, dass mit zunehmendem Malignitätsgrad die mittlere Gefäßdichte zunimmt, die Gefäßfläche jedoch kleiner wird (13, 14, 54). Ferner konnte nachgewiesen werden, dass mit zunehmender mittlerer Gefäßdichte, zunehmender Gefäßirregularität und abnehmender Größe der Neugefäße die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Metastasen und eines Rezidivs nach Prostatektomie zunimmt (13, 14). Kombiniert man die morphologischen Beobachtungen der Histologie mit den Ergebnissen der Originalarbeit 2, nach denen mit zunehmender Malignität ein Trend zu einer erhöhten Perfusion in high grade Prostatakarzinomen festgestellt wurde, ist das ein weiteres Indiz für die Vermutung, dass die Tumore über veränderte rheologische Eigenschaften die reduzierte Gefäßfläche kompensieren. Dies könnte ferner die Beobachtung, dass selbst in hochmalignen Prostatakarzinomen keine Nekrosen auftreten, erklären (12). Des Weiteren wurde beobachtet, dass eine erhöhte Expression von Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) mit einer erhöhten Gefäßpermeabilität einhergeht (103). Eine erhöhte Expression von VEGF in Prostatakarzinomzellen ist wiederum mit einem zunehmenden pathologischen Stadium, zunehmenden Gleason Score und einer abnehmenden krankheitsspezifischer Überlebenszeit assoziiert (105, 106). In Zusammenschau dieser immunhistologischen Ergebnisse scheinen die pharmakokinetischen Parameter Perfusion und Permeabilität am besten für weiterführende Untersuchungen hinsichtlich nicht-invasiv zu erhebender und bildgebend darstellbarer Prognosefaktoren geeignet zu sein. Idealerweise müsste diese Evaluation an einem möglichst homogenen Patientenkollektiv im Rahmen einer Langzeitstudie durchgeführt werden.

### **3.5. Nachweis eines Rezidivs nach Prostatektomie**

Patienten mit einem lokalisierten Prostatakarzinom entwickeln in Abhängigkeit ihrer Risikogruppenzugehörigkeit nach erfolgreicher Prostatektomie in 12 % bis 67 % der Fälle ein Rezidiv (107). Die Unterscheidung zwischen Lokalrezidiv und Metastasen ist schwierig, da sowohl der Serum-PSA-Wert (108, 109), die digital rektale Untersuchung und die TRUS-gestützte Biopsie für diese Fragestellung limitiert sind (110). Die Detektion eines

Lokalrezidiv ist selbst mit Hilfe der konventionellen MRT schwierig, da die niedrigen Signalintensitäten der narbigen Veränderungen nach Prostatektomie auf T2w-Bildern ein Lokalrezidiv imitieren können (111, 112).

Der zusätzliche Einsatz der DCE-MRT für den Nachweis eines Prostatakarzinomrezidivs nach Prostatektomie erhöhte im Vergleich zu den T2w-Bildern signifikant die Sensitivität von 61 % auf 84 % bei etwa gleichbleibender Spezifität von 82 % bzw. 89 % (112). Dies konnte mit ähnlichen Zahlen durch eine weitere Studie belegt werden (113). Der Einsatz pharmakokinetischer Parameterkarten für den Nachweis eines Lokalrezidivs nach Prostatektomie wurde nach aktuellem Stand der Literatur bisher noch nicht evaluiert und könnte sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität nochmals erhöhen. Für die Anwendung der DCE-MRT zur Rezidivdiagnostik nach Prostatektomie sollte jedoch beachtet werden, dass die eingesetzten Gradientenecho-Sequenzen mit teilweise ausgeprägten Operationsclip bedingten Artefakten einhergehen (114), welche die Modellberechnungen stark beeinflussen können.

### **3.6. Monitoring antiangiogener Therapien**

In mehreren Studien konnte durch die Hemmung der Neovaskularisation eines malignen Tumors die progressfreie Zeit und die krankheitsspezifische Überlebenszeit signifikant erhöht werden (115). Beim Prostatakarzinom zeigte bisher insbesondere die Kombination von zwei antiangiogenen Therapeutika (Bevacizumab und Thalidomid) einen wachstumshemmenden Effekt auf hormonrefraktäre Metastasen (116). Idealerweise könnte in Zukunft die antiangiogene Therapie des lokalisierten Prostatakarzinoms die möglichen Nebenwirkungen heutiger Therapien vermeiden. In den bisherigen Studien zur antiangiogenen Therapie beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom war das Serum PSA als Marker für ein Ansprechen der Therapie nur bedingt geeignet, was auch hier die Notwendigkeit besserer Methoden unterstreicht (116). Da die histologische Grundlage der DCE-MRT die Neovaskularisation ist, scheint diese nicht-invasive Methode mit den darauf basierenden pharmakokinetischen Modellen für das Monitoring einer antiangiogenen Therapie sehr geeignet. Zukünftige Studien zur antiangiogenen Therapie des lokalisierten und fortgeschrittenen Prostatakarzinoms sollten daher auch die Wertigkeit der DCE-MRT und der pharmakokinetischen Parameter für das Therapiemonitoring prüfen.

### **3.7. Pharmakokinetische Parameter als zusätzliche Variable in Nomogrammen**

Die Evaluierung des individuellen Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos mittels Nomogramme ist eine elegante Methode, da diese gleichzeitig mehrere verschiedene Risikofaktoren (Variablen) berücksichtigen. Für das Prostatakarzinom existieren eine Vielzahl von klinischen Nomogrammen, die die Wahrscheinlichkeiten für die Detektion eines Prostatakarzinoms in

einer systematischen TRUS-gestützten Stanzbiopsie, für das postoperative Tumorstadium, für das Auftreten eines Rezidivs nach Prostatektomie und Strahlentherapie oder für das Vorliegen eines insignifikanten Prostatakarzinoms (Tumorvolumen  $\leq 0,5\text{cm}^3$ , kein Gleason Grad 4 oder 5 und kein kapselüberschreitendes Wachstum) vorhersagen. Bisher konnte gezeigt werden, dass bei Berücksichtigung der Ergebnisse der MRT und  $^1\text{H-MRS}$  der Prostata in gängigen klinischen Nomogrammen ein insignifikantes Prostatakarzinom und das pathologische Stadium eines Prostatakarzinoms statistisch signifikant besser vorhersagbar als ohne Berücksichtigung war (117-119). Der Einfluss der pharmakokinetischen Parameter auf die Vorhersagegenauigkeit der einzelnen klinischen Nomogramme wurde bisher noch nicht untersucht. Hierbei sollte neben der statistisch signifikant verbesserten Vorhersagegenauigkeit gegenüber den Basisvariablen des betrachteten Nomogramms auch die Unabhängigkeit der pharmakokinetischen Parameter gegenüber den Variablen des verwendeten Nomogramms in einer multivariablen Analyse nachgewiesen werden (120, 121). Die Ergebnisse dieser Nomogramme sollten dann mit den Ergebnissen neuerer Nomogramme, die zum Beispiel für die Detektion des Prostatakarzinoms auch die Menge der Prostatakarzinom Gen3 messenger Ribonucleinsäure (PCA3-mRNA) im Urin berücksichtigen, verglichen und auf ihre Überlegenheit hin überprüft werden (122).

## 4. Zusammenfassung

Die MRT der Prostata ist aktuell die genaueste Methode ein Prostatakarzinom zu lokalisieren und zu detektieren. Die Anwendung konventioneller T2w- und T1w-Sequenzen erreicht dabei vergleichsweise gute Sensitivitäten und befriedigende Spezifitäten. Eine Möglichkeit, die Spezifitäten aber auch die Sensitivitäten zu verbessern, ist die Anwendung der dynamischen Kontrastmittelunterstützten MRT (DCE-MRT). Die Konversion der gemessenen Signalintensitäten in Kontrastmittelkonzentrationen ermöglicht die Anwendung pharmakokinetischer Modelle, die die Vielzahl der Informationen der DCE-MRT zu einigen wenigen pharmakokinetischen Anflutungs- und Extravasationsparametern bündeln. Zu den Anflutungsparametern zählen die Perfusion, das Blutvolumen, die Mean Transit Time, die Verzögerung und die Dispersion. Zu den Extravasationsparametern zählen die Permeabilität, das interstitielle Volumen und der Extraktionskoeffizient. Es ist jedoch unklar, ob und welche der Parameter für die Unterscheidung von pathologischem und normalem Prostatagewebe geeignet sind. Für die Beantwortung dieser Frage wurde in einem ersten Schritt ein neues Mehr-Kompartimente-Modell etabliert und die pharmakokinetischen Parameter exakt und absolut quantifiziert. Eine höchstmögliche Genauigkeit wurde durch Anwendung einer schnellen Dual-Kontrast-Inversion-Recovery-Gradientenecho-Sequenz (zeitliche Auflösung 1,65s) und Berechnung einer individuellen arteriellen Eingangsfunktion erreicht. Anhand von experimentellen Modellberechnungen zeigte sich an 13 Patienten mit stanzbioptisch gesichertem Prostatakarzinom, dass die Unterscheidbarkeit von Prostatakarzinom und normalem Prostatagewebe durch zusätzliche Berücksichtigung der Dispersion des Kontrastmittelbolus signifikant verbessert wird ( $p < 0,001$  bis  $p = 0,028$ ). Erste Hinweise für statistisch signifikante Unterschiede zwischen Prostatakarzinom und normalem Prostatagewebe fanden sich im Rahmen dieser Studie für die Perfusion ( $p = 0,004$ ), für das Blutvolumen ( $p = 0,019$ ) und für die Mean Transit Time ( $p = 0,039$ ).

Das Prostatakarzinom mit den beiden klinisch relevanten Untergruppen der low grade und high grade Karzinome hat als wichtige Differentialdiagnose im MRT die Prostatitis. Im Rahmen einer Studie mit 27 Patienten wurden Areale mit einem Prostatakarzinom, einer chronischen Prostatitis und normalem Gewebe auf Hämatoxylin-Eosin-Ganzflächenschnitten der Prostatektomiepräparate identifiziert und die pharmakokinetischen Parameter absolut quantifiziert. Es zeigte sich, dass sich nur die aggressiveren high grade Prostatakarzinome und nicht die low grade Prostatakarzinome von einer chronischen Prostatitis mit der Perfusion ( $1,21 \text{ ml/cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$  vs.  $0,90 \text{ ml/cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$ ;  $p = 0,041$ ) abgrenzen ließen. Alle anderen untersuchten Parameter waren für diese Unterscheidung nicht geeignet. Auch ließen sich die high grade Prostatakarzinome besser als die low grade Prostatakarzinome von normalem Prostatagewebe unterscheiden. Hierbei ist die Perfusion als Parameter hervorzuheben, der eine Unterscheidung von low grade Prostatakarzinomen und normalem

Prostatagewebe ( $1,01\text{ml}/\text{cm}^3\cdot\text{min}^{-1}$  vs.  $0,26\text{ml}/\text{cm}^3\cdot\text{min}^{-1}$ ;  $p = 0,05$ ) sowie von high grade Prostatakarzinomen und normalem Prostatagewebe ( $1,21\text{ml}/\text{cm}^3\cdot\text{min}^{-1}$  vs.  $0,26\text{ml}/\text{cm}^3\cdot\text{min}^{-1}$ ;  $p < 0,001$ ) ermöglichte. Mit den Parametern Blutvolumen und Mean Transit Time konnte zusätzlich noch ein signifikanter Unterschied zwischen high grade Prostatakarzinomen und normalem Prostatagewebe nachgewiesen werden.

Wie gut die Realität und damit auch histologische Prognosefaktoren mit den im pharmakokinetischen Modell bestimmten Parameter übereinstimmen, wurde in einer weiteren Studie mit 35 Patienten eruiert. Auf den Schnittpräparaten der 35 Prostatektomiepräparate wurden 95 Areale (36 x Prostatakarzinom, 27 x chronische Prostatitis, 32 x normales Prostatagewebe) identifiziert und nach Übertragung auf die Parameterkarten die Perfusion, das Blutvolumen und das interstitielle Volumen absolut quantifiziert. Die immunohistochemische Darstellung der Vaskularisation erfolgte mit dem Antikörper anti-CD31 und die des Interstitiums mittels der Färbemethode nach Goldner. Durch semiautomatische Auswertung von mit einer Vergrößerung von 1 : 100 fotografierten fünf nicht überlappenden Flächen á  $1\text{mm}^2$  eines jeden Areals wurde die mittlere Gefäßfläche, die mittlere Gefäßdichte und die mittlere interstitielle Fläche am histologischen Präparat bestimmt. Der Vergleich dieser Ergebnisse mit dem Blutvolumen, dem interstitiellen Volumen und der Perfusion ergab eine sehr gute Übereinstimmung der Medianwerte des Blutvolumens (0,84 % - 1,49 %) mit der mittleren Gefäßfläche (0,94 % - 1,37 %) sowie der Medianwerte des interstitiellen Volumens (22,59 % - 39,00 %) mit der mittleren interstitiellen Fläche (17,47 % - 21,89 %). Eine Korrelation der Ergebnisse zeigte jedoch nur für das Blutvolumen und die mittlere Gefäßdichte eine statistisch signifikante schwache Korrelation (Spearman Korrelationskoeffizient  $R = 0,252$ ;  $p = 0,014$ ). Ein möglicher Grund für die schlechte Korrelation könnte sein, dass aufgrund des heterogenen Gewebeaufbaus der Prostata ein  $4\text{ }\mu\text{m}$  dünnes Schnittpräparat wahrscheinlich nicht repräsentativ für das Gewebe eines  $5\text{mm}$  dicken Voxels in der MRT ist.

Die verbesserte Unterscheidung von Prostatakarzinom und normalem Prostatagewebe mit Hilfe von Hot-Spot-Regionen mit einer erhöhten Gefäßdichte innerhalb des Prostatakarzinoms wurde in einer Studie mit 53 Patienten untersucht. Hierfür wurde von 110 Arealen (62 x Prostatakarzinom, 48 x normales Prostatagewebe) die mittlere Gefäßdichte, die pharmakokinetischen Parameter Perfusion und Blutvolumen in Hot-Spot-Regionen und im gesamten Areal bestimmt. Die beste Unterscheidung von Prostatakarzinom und normalem Prostatagewebe gelang im MRT mit der Perfusion des gesamten Areals und nicht mit der entsprechenden Hot-Spot-Region. Mit einem Trennwert von  $0,77\text{ml}/\text{cm}^3\cdot\text{min}^{-1}$  konnten 61,8 % der Areale mit einer Sensitivität von 45,2 % und einer Spezifität von 83,3 % korrekt klassifiziert werden. Die geringe Sensitivität und hohe Spezifität dieses Trennwertes verdeutlichte, dass die pharmakokinetischen Parameterkarten gemeinsam mit den konventionellen MRT-Bildern interpretiert werden sollten.

Um den Erfolg einer Strahlentherapie zu monitoren, wurde in einer weiteren Studie die pharmakokinetischen Parameter im Verlauf beurteilt. Hierfür wurden sechs Patienten intra-individuell vor Therapie, unmittelbar danach, drei Monate und ein Jahr nach Strahlentherapie untersucht. Im posttherapeutischen Verlauf zeigte sich ein statistisch signifikanter Abfall der Perfusion und ein Anstieg des Extraktionskoeffizienten für das bestrahlte Prostatakarzinom ( $p = 0,006$ ;  $p = 0,004$ ) und das bestrahlte normale Prostatagewebe ( $p = 0,001$ ;  $p < 0,001$ ). Ferner zeigte sich ein statistisch signifikanter Abfall des Blutvolumens für das bestrahlte Prostatakarzinom ( $p = 0,034$ ).

Die Berechnung der Parameter mit dem neuen Mehr-Kompartimente-Modell ist sehr aufwendig und dauert ca. 30 min. Aus diesem Grunde wurden die hier vorgestellten Parameter mit Parametern eines in der Nachverarbeitung weniger aufwändigen (Nachverarbeitungszeit ca. fünf min.), kommerziell erhältlichen Zwei-Kompartimente-Modells hinsichtlich der für das Staging wichtigen Lokalisation des Prostatakarzinoms verglichen und hieraus Empfehlungen für die Praxis abgeleitet. Die Lokalisation des Prostatakarzinoms wurde bei 48 Patienten mit einem gesicherten Prostatakarzinom und dem Prostatektomiepräparat als Goldstandard mit der konventionellen MRT und den Parameterkarten Perfusion und Blutvolumen angegeben. Im Abstand von mehr als drei Wochen wurde anschließend die Lokalisation des Prostatakarzinoms mit der konventionellen MRT und den Parameterkarten für die Transferkonstante  $K^{\text{trans}}$ , Ratenkonstante  $k_{ep}$  und maximale Steigung der Signalintensität-Zeit-Kurve des kommerziell erhältlichen pharmakokinetischen Modells bestimmt. Die Lokalisationsgenauigkeit mit den Parametern des Mehr-Kompartimente-Modells betrug 79 % (Sensitivität/ Spezifität: 78 %/79 %) und mit den Parametern des kommerziell erhältlichen Modells 78 % (Sensitivität/ Spezifität: 60 %/82 %). Dieser Unterschied war mit  $p = 0,06$  statistisch nicht signifikant. Ein weiteres Maß für die Genauigkeit ist die Fläche unter der ROC-Kurve. Diese war mit 0,84 für die Parameter des neuen Mehr-Kompartimente-Modells im Vergleich mit 0,73 für die Parameter des kommerziell erhältlichen Modells größer. Unter Berücksichtigung der Nachverarbeitungszeit konnte als Fazit dieser Studie festgehalten werden, dass die DCE-MRT effektiv mit einer kommerziell erhältlichen Software ausgewertet werden kann, jedoch die standardisierte Auswertung und das standardisierte Modell mit einem Informationsverlust einhergeht.

Konkurrierende MR-Verfahren der DCE-MRT sind die  $^1\text{H}$ -Magnetresonanzspektroskopie ( $^1\text{H}$ -MRS) und die diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI). Ob die Anwendung eines einzelnen Verfahrens oder einer Kombination am geeignetsten für die Detektion des Prostatakarzinoms ist, wurde in einer prospektiven Studie mit 55 Patienten mit mindestens einer negativen Stanzbiopsie und persistierendem Verdacht auf ein Prostatakarzinom untersucht. Jede Prostata wurde mit Hilfe der konventionellen MRT, der pharmakokinetischen Parameterkarten für  $K^{\text{trans}}$  und  $k_{ep}$  der DCE-MRT, dem Verhältnis von (Cholin + Kreatin)/Zitrat der  $^1\text{H}$ -

MRS und dem apparent diffusion coefficient der DWI auf vorhandene karzinomsuspekte Areale untersucht, welche anschließend MRT-gestützt biopsiert wurden. Bei 21 von 54 biopsierten Patienten (39 %) konnte ein Prostatakarzinom (11 x low grade, 10 x high grade) nachgewiesen werden. Insgesamt wurden 178 karzinomsuspekte Areale biopsiert, von denen 53 positiv für ein Prostatakarzinom waren. Die Detektionsrate betrug 70 % (36/53) für die konventionelle MRT und konnte bei Kombination mit der  $^1\text{H}$ -MRS auf 81 % (43/53), mit der DCE-MRT auf 83 % (44/53) und mit der DWI auf 85 % (45/53) gesteigert werden. Bei Kombination der konventionellen MRT mit der  $^1\text{H}$ -MRS + DCE-MRT betrug die Detektionsrate 91 % (48/53), mit  $^1\text{H}$ -MRS + DWI 94 % (50/53) und mit der DWI + DCE-MRT 94 % (50/53). Nur bei Kombination der konventionellen MRT mit allen drei zusätzlichen Methoden betrug die Detektionsrate 100 %, so dass nur bei dieser Kombination alle in der MRT detektierbaren Areale auch vorher richtig als karzinomsuspekt klassifiziert wurden.

Abschließend lässt sich festhalten, dass insbesondere der pharmakokinetische Parameter Perfusion in Kombination mit der konventionellen MRT die Diagnostik des Prostatakarzinoms verbessert. Die Anwendung kommerziell erhältlicher pharmakokinetischer Nachverarbeitungsalgorithmen mit den Parametern  $K^{\text{trans}}$  und  $k_{\text{ep}}$  ist hierbei eine ressourcensparende Alternative und erzielt in Kombination mit den Alternativmethoden der  $^1\text{H}$ -MRS und der DWI ausgezeichnete Ergebnisse bei der Detektion des Prostatakarzinoms.

## 5. Literatur

1. McNeal JE. Normal and pathologic anatomy of prostate. *Urology* 1981; 17:11-16.
2. Bertz J, Dahm S, Haberland J, Kraywinkel K, Kurth B, Wolf U. Prostata. In: *Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland*, Robert Koch Institut (Hrsg.). Berlin, 2010; 98-102.
3. McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol* 1988; 12:897-906.
4. Beyersdorff D, Darsow U, Stephan C, Schnorr D, Loening S, Taupitz M. [MRI of prostate cancer using three different coil systems: image quality, tumor detection, and staging]. *Rofo* 2003; 175:799-805.
5. 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.
6. Heijmink SW, Futterer JJ, Hambrock T, et al. Prostate cancer: body-array versus endorectal coil MR imaging at 3 T--comparison of image quality, localization, and staging performance. *Radiology* 2007; 244:184-195.
7. Schiebler ML, Tomaszewski JE, Bezzi M, et al. Prostatic carcinoma and benign prostatic hyperplasia: correlation of high-resolution MR and histopathologic findings. *Radiology* 1989; 172:131-137.
8. Beyersdorff D, Taupitz M, Winkelmann B, et al. Patients with a history of elevated prostate-specific antigen levels and negative transrectal US-guided quadrant or sextant biopsy results: value of MR imaging. *Radiology* 2002; 224:701-706.
9. Folkman J, Watson K, Ingber D, Hanahan D. Induction of angiogenesis during the transition from hyperplasia to neoplasia. *Nature* 1989; 339:58-61.
10. Nicholson B, Schaefer G, Theodorescu D. Angiogenesis in prostate cancer: biology and therapeutic opportunities. *Cancer Metastasis Rev* 2001; 20:297-319.
11. Bigler SA, Deering RE, Brawer MK. Comparison of microscopic vascularity in benign and malignant prostate tissue. *Hum Pathol* 1993; 24:220-226.
12. Siegal JA, Yu E, Brawer MK. Topography of neovascularity in human prostate carcinoma. *Cancer* 1995; 75:2545-2551.
13. Erbersdobler A, Isbarn H, Dix K, et al. Prognostic value of microvessel density in prostate cancer: a tissue microarray study. *World J Urol* 2009.
14. Mucci LA, Powolny A, Giovannucci E, et al. Prospective study of prostate tumor angiogenesis and cancer-specific mortality in the health professionals follow-up study. *J Clin Oncol* 2009; 27:5627-5633.
15. Brown G, Macvicar DA, Ayton V, Husband JE. The role of intravenous contrast enhancement in magnetic resonance imaging of prostatic carcinoma. *Clin Radiol* 1995; 50:601-606.
16. Huch Boni RA, Boner JA, Lutolf UM, Trinkler F, Pestalozzi DM, Krestin GP. Contrast-enhanced endorectal coil MRI in local staging of prostate carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 1995; 19:232-237.
17. 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.
18. 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.
19. Henderson E, Sykes J, Drost D, Weinmann HJ, Rutt BK, Lee TY. Simultaneous MRI measurement of blood flow, blood volume, and capillary permeability in mammary tumors using two different contrast agents. *J Magn Reson Imaging* 2000; 12:991-1003.
20. 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.

21. Kuhl CK, Bieling H, Gieseke J, et al. Breast neoplasms: T2\* susceptibility-contrast, first-pass perfusion MR imaging. *Radiology* 1997; 202:87-95.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Kety SS. Theory of blood-tissue exchange and its application to measurement of blood flow. *Meth Med Res* 1960; 8:223-227.
26. Port RE, Knopp MV, Brix G. Dynamic contrast-enhanced MRI using Gd-DTPA: interindividual variability of the arterial input function and consequences for the assessment of kinetics in tumors. *Magn Reson Med* 2001; 45:1030-1038.
27. Henderson E, Rutt BK, Lee TY. Temporal sampling requirements for the tracer kinetics modeling of breast disease. *Magn Reson Imaging* 1998; 16:1057-1073.
28. Kety SS. The theory and applications of the exchange of inert gas at the lungs and tissues. *Pharmacol Rev* 1951; 3:1-41.
29. 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.
30. Tofts PS, Kermode AG. Measurement of the blood-brain barrier permeability and leakage space using dynamic MR imaging. 1. Fundamental concepts. *Magn Reson Med* 1991; 17:357-367.
31. 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.
32. 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.
33. Schlemmer HP, Merkle J, Grobholz R, et al. Can pre-operative contrast-enhanced dynamic MR imaging for prostate cancer predict microvessel density in prostatectomy specimens? *Eur Radiol* 2004; 14:309-317.
34. 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.
35. 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.
36. Futterer 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.
37. St Lawrence KS, Lee TY. An adiabatic approximation to the tissue homogeneity model for water exchange in the brain: I. Theoretical derivation. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998; 18:1365-1377.
38. 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.
39. 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.
40. Rosen BR, Belliveau JW, Vevea JM, Brady TJ. Perfusion imaging with NMR contrast agents. *Magn Reson Med* 1990; 14:249-265.

41. Vallee JP, Sostman HD, MacFall JR, et al. MRI quantitative myocardial perfusion with compartmental analysis: a rest and stress study. *Magn Reson Med* 1997; 38:981-989.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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)<sup>2-</sup> and <sup>99m</sup>Tc(DTPA) in rats. *Magn Reson Imaging* 1990; 8:567-575.
46. 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.
47. 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.
48. Stephenson JL. Theory of the measurement of blood flow by the dilution of an indicator. *Bull Math Biophys* 1948; 10:117-121.
49. 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.
50. Silberman MA, Partin AW, Veltri RW, Epstein JI. Tumor angiogenesis correlates with progression after radical prostatectomy but not with pathologic stage in Gleason sum 5 to 7 adenocarcinoma of the prostate. *Cancer* 1997; 79:772-779.
51. Concato J, Jain D, Li WW, Risch HA, Uchio EM, Wells CK. Molecular markers and mortality in prostate cancer. *BJU Int* 2007; 100:1259-1263.
52. Bettencourt MC, Bauer JJ, Sesterhenn IA, Connelly RR, Moul JW. CD34 immunohistochemical assessment of angiogenesis as a prognostic marker for prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Urol* 1998; 160:459-465.
53. Vartanian RK, Weidner N. Endothelial cell proliferation in prostatic carcinoma and prostatic hyperplasia: correlation with Gleason's score, microvessel density, and epithelial cell proliferation. *Lab Invest* 1995; 73:844-850.
54. Barth PJ, Weingartner K, Kohler HH, Bittinger A. Assessment of the vascularization in prostatic carcinoma: a morphometric investigation. *Hum Pathol* 1996; 27:1306-1310.
55. Lissbrant IF, Stattin P, Damber JE, Bergh A. Vascular density is a predictor of cancer-specific survival in prostatic carcinoma. *Prostate* 1997; 33:38-45.
56. Rubin MA, Buyyounouski M, Bagiella E, et al. Microvessel density in prostate cancer: lack of correlation with tumor grade, pathologic stage, and clinical outcome. *Urology* 1999; 53:542-547.
57. de la Taille A, Katz AE, Bagiella E, et al. Microvessel density as a predictor of PSA recurrence after radical prostatectomy. A comparison of CD34 and CD31. *Am J Clin Pathol* 2000; 113:555-562.
58. Haupt G, Haupt A, Richter KD, Senge T. New way to deliver fluids: endoscopic jet injection into the beagle prostate. *J Urol* 2003; 170:2097-2100.
59. Thompson I, Thrasher JB, Aus G, et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *J Urol* 2007; 177:2106-2131.
60. Roach M, 3rd. Commentary on a multi-institutional analysis of external beam radiotherapy for T1-T2 prostate cancer: "love the one you're with" and "do the right thing". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57:907-909.

61. Hanlon AL, Pinover WH, Horwitz EM, Hanks GE. Patterns and fate of PSA bouncing following 3D-CRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50:845-849.
62. Cavanagh W, Blasko JC, Grimm PD, Sylvester JE. Transient elevation of serum prostate-specific antigen following (125)I/(103)Pd brachytherapy for localized prostate cancer. *Semin Urol Oncol* 2000; 18:160-165.
63. Sala E, Eberhardt SC, Akin O, et al. Endorectal MR imaging before salvage prostatectomy: tumor localization and staging. *Radiology* 2006; 238:176-183.
64. Coakley FV, Teh HS, Qayyum A, et al. Endorectal MR imaging and MR spectroscopic imaging for locally recurrent prostate cancer after external beam radiation therapy: preliminary experience. *Radiology* 2004; 233:441-448.
65. Rouviere O, Valette O, Grivolat S, et al. Recurrent prostate cancer after external beam radiotherapy: value of contrast-enhanced dynamic MRI in localizing intraprostatic tumor--correlation with biopsy findings. *Urology* 2004; 63:922-927.
66. Haider MA, Chung P, Sweet J, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for localization of recurrent prostate cancer after external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70:425-430.
67. Hricak H, Wang L, Wei DC, et al. The role of preoperative endorectal magnetic resonance imaging in the decision regarding whether to preserve or resect neurovascular bundles during radical retropubic prostatectomy. *Cancer* 2004; 100:2655-2663.
68. Jackson AS, Reinsberg SA, Sohaib SA, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI for prostate cancer localization. *Br J Radiol* 2009; 82:148-156.
69. 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.
70. 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.
71. Tofts PS, Berkowitz B, Schnall MD. Quantitative analysis of dynamic Gd-DTPA enhancement in breast tumors using a permeability model. *Magn Reson Med* 1995; 33:564-568.
72. 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.
73. Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS. Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J Urol* 1994; 151:1571-1574.
74. Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ. Serial biopsy results in prostate cancer screening study. *J Urol* 2002; 167:2435-2439.
75. Langer DL, van der Kwast TH, Evans AJ, Trachtenberg J, Wilson BC, Haider MA. Prostate cancer detection with multi-parametric MRI: logistic regression analysis of quantitative T2, diffusion-weighted imaging, and dynamic contrast-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging* 2009; 30:327-334.
76. Tanimoto A, Nakashima J, Kohno H, Shinmoto H, Kuribayashi S. Prostate cancer screening: the clinical value of diffusion-weighted imaging and dynamic MR imaging in combination with T2-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging* 2007; 25:146-152.
77. Shukla-Dave A, Hricak H, Moskowitz C, et al. Detection of prostate cancer with MR spectroscopic imaging: an expanded paradigm incorporating polyamines. *Radiology* 2007; 245:499-506.
78. Swindle P, Ramadan S, Stanwell P, McCredie S, Russell P, Mountford C. Proton magnetic resonance spectroscopy of the central, transition and peripheral zones of the prostate: assignments and correlation with histopathology. *Magma* 2008; 21:423-434.
79. Mountford CE, Doran S, Lean CL, Russell P. Proton MRS can determine the pathology of human cancers with a high level of accuracy. *Chem Rev* 2004; 104:3677-3704.
80. Swanson MG, Vigneron DB, Tabatabai ZL, et al. Proton HR-MAS spectroscopy and

- quantitative pathologic analysis of MRI/3D-MRSI-targeted postsurgical prostate tissues. *Magn Reson Med* 2003; 50:944-954.
81. Einstein A. Über die von der molekularkinetischen Theorie der Wärme geforderte Bewegung von in ruhenden Flüssigkeiten suspendierten Teilchen. *Ann Phys (Leipzig)* 1905; 17:549-569.
  82. Stejskal EO, Tanner JE. Spin diffusion measurements: spin echos in the presence of a time dependent field gradient. *J. Chem. Phys.* 1965; 42:288-292.
  83. Moseley ME, Butts K, Yenari MA, Marks M, de Crespigny A. Clinical aspects of DWI. *NMR Biomed* 1995; 8:387-396.
  84. Garcia-Perez AI, Lopez-Beltran EA, Kluner P, Luque J, Ballesteros P, Cerdan S. Molecular crowding and viscosity as determinants of translational diffusion of metabolites in subcellular organelles. *Arch Biochem Biophys* 1999; 362:329-338.
  85. Szafer A, Zhong J, Gore JC. Theoretical model for water diffusion in tissues. *Magn Reson Med* 1995; 33:697-712.
  86. Langer DL, van der Kwast TH, Evans AJ, et al. Prostate tissue composition and MR measurements: investigating the relationships between ADC, T2, K(trans), v(e), and corresponding histologic features. *Radiology* 2010; 255:485-494.
  87. Zelhof B, Pickles M, Liney G, et al. Correlation of diffusion-weighted magnetic resonance data with cellularity in prostate cancer. *BJU Int* 2009; 103:883-888.
  88. Mazaheri Y, Shukla-Dave A, Hricak H, et al. Prostate cancer: identification with combined diffusion-weighted MR imaging and 3D 1H MR spectroscopic imaging--correlation with pathologic findings. *Radiology* 2008; 246:480-488.
  89. Tamada T, Sone T, Jo Y, et al. Apparent diffusion coefficient values in peripheral and transition zones of the prostate: comparison between normal and malignant prostatic tissues and correlation with histologic grade. *J Magn Reson Imaging* 2008; 28:720-726.
  90. Cheikh AB, Girouin N, Colombel M, et al. Evaluation of T2-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI in localizing prostate cancer before repeat biopsy. *Eur Radiol* 2009; 19:770-778.
  91. Prando A, Kurhanewicz J, Borges AP, Oliveira EM, Jr., Figueiredo E. Prostatic biopsy directed with endorectal MR spectroscopic imaging findings in patients with elevated prostate specific antigen levels and prior negative biopsy findings: early experience. *Radiology* 2005; 236:903-910.
  92. Sciarra A, Panebianco V, Ciccariello M, et al. Value of magnetic resonance spectroscopy imaging and dynamic contrast-enhanced imaging for detecting prostate cancer foci in men with prior negative biopsy. *Clin Cancer Res* 2010; 16:1875-1883.
  93. Hoffmann U, Brix G, Knopp MV, Hess T, Lorenz WJ. Pharmacokinetic mapping of the breast: a new method for dynamic MR mammography. *Magn Reson Med* 1995; 33:506-514.
  94. Tweedle MF, Wedeking P, Telser J, et al. Dependence of MR signal intensity on Gd tissue concentration over a broad dose range. *Magn Reson Med* 1991; 22:191-194; discussion 195-196.
  95. Walker-Samuel S, Leach MO, Collins DJ. Reference tissue quantification of DCE-MRI data without a contrast agent calibration. *Phys Med Biol* 2007; 52:589-601.
  96. Pintaske J, Martirosian P, Graf H, et al. Relaxivity of Gadopentetate Dimeglumine (Magnevist), Gadobutrol (Gadovist), and Gadobenate Dimeglumine (MultiHance) in human blood plasma at 0.2, 1.5, and 3 Tesla. *Invest Radiol* 2006; 41:213-221.
  97. Cheng HL, Wright GA. Rapid high-resolution T(1) mapping by variable flip angles: accurate and precise measurements in the presence of radiofrequency field inhomogeneity. *Magn Reson Med* 2006; 55:566-574.
  98. Feldschuh J, Katz S. The importance of correct norms in blood volume measurement. *Am J Med Sci* 2007; 334:41-46.
  99. Weinmann HJ, Laniado M, Mutzel W. Pharmacokinetics of GdDTPA/dimeglumine after intravenous injection into healthy volunteers. *Physiol Chem Phys Med NMR* 1984; 16:167-172.
  100. Fritz-Hansen T, Rostrup E, Larsson HB, Sondergaard L, Ring P, Henriksen O.

- Measurement of the arterial concentration of Gd-DTPA using MRI: a step toward quantitative perfusion imaging. *Magn Reson Med* 1996; 36:225-231.
101. Parker GJ, Roberts C, Macdonald A, et al. Experimentally-derived functional form for a population-averaged high-temporal-resolution arterial input function for dynamic contrast-enhanced MRI. *Magn Reson Med* 2006; 56:993-1000.
  102. Brix G, Schreiber W, Hoffmann U, Guckel F, Hawighorst H, Knopp MV. [Methodological approaches to quantitative evaluation of microcirculation in tissues with dynamic magnetic resonance tomography]. *Radiologe* 1997; 37:470-480.
  103. 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.
  104. Gerlowski LE, Jain RK. Microvascular permeability of normal and neoplastic tissues. *Microvasc Res* 1986; 31:288-305.
  105. Borre M, Nerstrom B, Overgaard J. Association between immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF-expressing neuroendocrine-differentiated tumor cells, and outcome in prostate cancer patients subjected to watchful waiting. *Clin Cancer Res* 2000; 6:1882-1890.
  106. El-Gohary YM, Silverman JF, Olson PR, et al. Endoglin (CD105) and vascular endothelial growth factor as prognostic markers in prostatic adenocarcinoma. *Am J Clin Pathol* 2007; 127:572-579.
  107. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era. *Cancer* 2002; 95:281-286.
  108. Kestin LL, Vicini FA, Ziaja EL, Stromberg JS, Frazier RC, Martinez AA. Defining biochemical cure for prostate carcinoma patients treated with external beam radiation therapy. *Cancer* 1999; 86:1557-1566.
  109. Pound CR, Brawer MK, Partin AW. Evaluation and treatment of men with biochemical prostate-specific antigen recurrence following definitive therapy for clinically localized prostate cancer. *Rev Urol* 2001; 3:72-84.
  110. Nudell DM, Wefer AE, Hricak H, Carroll PR. Imaging for recurrent prostate cancer. *Radiol Clin North Am* 2000; 38:213-229.
  111. Sella T, Schwartz LH, Swindle PW, et al. Suspected local recurrence after radical prostatectomy: endorectal coil MR imaging. *Radiology* 2004; 231:379-385.
  112. Cirillo S, Petracchini M, Scotti L, et al. Endorectal magnetic resonance imaging at 1.5 Tesla to assess local recurrence following radical prostatectomy using T2-weighted and contrast-enhanced imaging. *Eur Radiol* 2009; 19:761-769.
  113. Casciani E, Poletti E, Carmenini E, et al. Endorectal and dynamic contrast-enhanced MRI for detection of local recurrence after radical prostatectomy. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190:1187-1192.
  114. Zand KR, Reinhold C, Haider MA, Nakai A, Rohoman L, Maheshwari S. Artifacts and pitfalls in MR imaging of the pelvis. *J Magn Reson Imaging* 2007; 26:480-497.
  115. Ferrara N, Kerbel RS. Angiogenesis as a therapeutic target. *Nature* 2005; 438:967-974.
  116. Kluetz PG, Figg WD, Dahut WL. Angiogenesis inhibitors in the treatment of prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother*; 11:233-247.
  117. Shukla-Dave A, Hricak H, Kattan MW, et al. The utility of magnetic resonance imaging and spectroscopy for predicting insignificant prostate cancer: an initial analysis. *BJU Int* 2007; 99:786-793.
  118. Wang L, Hricak H, Kattan MW, et al. Prediction of seminal vesicle invasion in prostate cancer: incremental value of adding endorectal MR imaging to the Kattan nomogram. *Radiology* 2007; 242:182-188.
  119. Wang L, Hricak H, Kattan MW, Chen HN, Scardino PT, Kuroiwa K. Prediction of organ-confined prostate cancer: incremental value of MR imaging and MR spectroscopic imaging to staging nomograms. *Radiology* 2006; 238:597-603.
  120. Kattan MW. Judging new markers by their ability to improve predictive accuracy. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:634-635.

121. Kattan MW. Evaluating a new marker's predictive contribution. *Clin Cancer Res* 2004; 10:822-824.
122. Chun FK, de la Taille A, van Poppel H, et al. Prostate cancer gene 3 (PCA3): development and internal validation of a novel biopsy nomogram. *Eur Urol* 2009; 56:659-667.

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Bernd Hamm, Leiter der Radiologie und des CharitéCentrum 6, für das mir entgegengebrachte Vertrauen und die kontinuierliche Unterstützung der Arbeiten für diese Habilitationsschrift bedanken.

Von unschätzbarem Wert für den Erfolg dieser Arbeit war die Zusammenarbeit mit der Prostata-Arbeitsgruppe und der Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Dr. med. Matthias Taupitz. Mein großer Dank gilt insbesondere Herrn PD Dr. med. Dirk Beyersdorff, PD Dr. rer. nat. Lutz Lüdemann und Prof. Dr. med. Matthias Taupitz, deren Vorarbeiten einen Großteil meiner wissenschaftlichen Arbeit ermöglichte. Danken möchte ich namentlich auch Dr. rer. nat. Daniel Prochnow, Dipl. Inf. Hagen Rehbein, Dr. rer. nat. Guido Carreira, Dr. med. vet. Jörg Schnorr und Dr. med. vet. Ole Gemeinhardt.

Diese Arbeit wäre ohne die ausgezeichnete Kooperation mit der Klinik für Urologie (Direktor Prof. Dr. med. Kurt Miller), dem Institut für Pathologie (Direktor Prof. Dr. med. Manfred Dietel) und der Klinik für Strahlentherapie (Direktor Prof. Dr. med. Volker Budach) nicht möglich gewesen. Mit den ärztlichen Kollegen Prof. Dr. med. Kurt Miller, Prof. Dr. med. Schrader, PD Dr. med. Andrea Staack, PD Dr. med. Carsten Stephan und Dr. med. Jonas Busch der Klinik für Urologie, den ärztlichen Kollegen Prof. Dr. med. Andreas Erbersdobler, Dr. med. Birgit Rudolph und Dr. med. Florian Fritzsche des Instituts für Pathologie sowie mit Herrn PD Dr. med. Dirk Böhmer der Klinik für Strahlentherapie besteht und bestand eine enge langjährige Zusammenarbeit, für die ich mich hiermit ganz herzlich bedanken möchte.

Bedanken möchte ich mich auch bei den Statistikern Dr. rer. nat. Ekkehart Dietz und Dr. P. H. Carsten Schwenke für die Hilfe bei der statistischen Planung und Auswertung der Studien.

Mein Dank gilt natürlich ebenfalls den Doktoranden Juliane Rost, Eva Lutterbeck, Nina Hell und Andreas Maxeiner, den Mitarbeitern des Unternehmens Invivo der Philips Medizinische Systeme GmbH Dipl. Ing. Axel Winkel, Diether Galler und Dipl. Ing. Patrick Marchot, den Mitarbeiter der Siemens AG Medical Solutions, MR Division, Erlangen, Germany Dr. rer. nat. Berthold Kiefer, Dr. rer. nat. Ralph Strecker und Dr. rer. nat. André de Oliveira sowie allen Koautoren der Publikationen.

Herzlich bedanken möchte ich mich an dieser Stelle auch bei Frau Bettina Herwig für die editorielle Überarbeitung der Manuskripte und bei Frau Gabriele Förster für die sorgfältige orthographische Korrektur der Habilitationsschrift.

## Erklärung

### § 4 Abs. 3 (k) der HaboMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde,

die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.

mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

.....

Datum

.....

Unterschrift