

Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Diagnostische und Interventionelle Radiologie

**Quantitative Charakterisierung von Prostataläsionen
mittels multiparametrischer
Magnetresonanztomographie**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Kalmbach, Laura Theresa

2022

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. S. Kaufmann

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. V. Steger

Tag der Disputation 11.08.2021

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	IV
-----------------------------------	-----------

TABELLENVERZEICHNIS	VI
----------------------------------	-----------

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VII
------------------------------------	------------

1. EINLEITUNG.....	1
---------------------------	----------

1.1 Die Prostata: Anatomie und Pathologie	1
--------------------------------------------------------	----------

1.1.1 Anatomie der Prostata.....	1
----------------------------------	---

1.1.2 Klassifikation und Pathohistologie des Prostatakarzinoms.....	2
---------------------------------------------------------------------	---

1.1.3 Epidemiologie.....	3
--------------------------	---

1.1.4 Risikofaktoren.....	4
---------------------------	---

1.2 Magnetresonanztomographie.....	4
-------------------------------------------	----------

1.3 Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms.....	9
---------------------------------------------------------------	----------

1.3.1 Prostataspezifisches Antigen.....	9
-----------------------------------------	---

1.3.2 Digital rektale Untersuchung.....	10
-----------------------------------------	----

1.3.3 Transrektaler Ultraschall.....	11
--------------------------------------	----

1.3.4 Multiparametrische MRT der Prostata	11
-------------------------------------------------	----

1.3.5 Prostate Imaging - Reporting and Data System.....	14
---------------------------------------------------------	----

1.3.6 Klinische Anwendungen der mpMRT.....	15
--------------------------------------------	----

1.3.7 Stanzbiopsie der Prostata	16
---------------------------------------	----

1.4 Zielsetzung.....	18
-----------------------------	-----------

2. MATERIAL UND METHODEN.....	19
--------------------------------------	-----------

2.1 Ethikvotum	19
-----------------------------	-----------

2.2 Studienpopulation	19
------------------------------------	-----------

2.3	Histopathologie	21
2.4	Bildakquisition.....	23
2.5	Konventionelle Befundung	25
2.6	Bildexport.....	27
2.7	Quantitative Bildanalyse.....	27
2.7.1	Segmentierung.....	27
2.7.2	Extraktion quantitativer Bildparameter	30
2.8	Statistische Methoden.....	30
3.	ERGEBNISSE.....	32
3.1	Histopathologie	32
3.2	Konventionelle Befundung	33
3.2.1	Verteilung der PI-RADS-Scores	33
3.2.2	Lokalisation der Läsionen.....	34
3.2.3	Fläche der Läsionen.....	34
3.2.4	Prostatavolumen	35
3.2.5	PSA-Dichte.....	35
3.3	Quantitative Bildanalyse.....	36
3.3.1	Quantitative T2-Werte	36
3.3.2	Quantitative ADC-Werte.....	42
3.3.3	Multivariable Analyse.....	48
3.3.3.1.	Differenzierung zwischen Karzinom und Prostatitis.....	48
3.3.3.2.	Differenzierung zwischen Karzinom und Normalgewebe	52
3.3.3.3.	Differenzierung zwischen chronischer Prostatitis und Normalgewebe..	56
3.3.3.4.	Differenzierung zwischen High Risk- und Non-High Risk-Karzinomen.	60
4.	DISKUSSION	63
5.	ZUSAMMENFASSUNG	73

6. LITERATURVERZEICHNIS 75

ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL

VERÖFFENTLICHUNGEN.....

DANKSAGUNG

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flowchart zur Auswahl und Zusammensetzung des Patientenkollektivs.	20
Abbildung 2: Flowchart zur Ermittlung des PI-RADS-Scores.	26
Abbildung 3: Bildbeispiel des Segmentierungsprozesses.	29
Abbildung 4: Säulendiagramm zur Häufigkeitsverteilung der einzelnen Gleason-Scores.	32
Abbildung 5: Säulendiagramm zur Häufigkeitsverteilung der einzelnen T-Stadien.	33
Abbildung 6: Boxplot-Darstellung der quantitativen T2-Mittelwerte von benignen Referenzarealen und pathologischen Läsionen.	36
Abbildung 7: Boxplot-Darstellung der quantitativen T2-Mittelwerte von chronischen Prostatitiden und Karzinomgewebe.	37
Abbildung 8: Boxplot-Darstellung der quantitativen T2-Mittelwerte von benignen Referenzarealen und Karzinomgewebe.	38
Abbildung 9: Boxplot-Darstellung der quantitativen T2-Mittelwerte von benignen Referenzarealen und chronischen Prostatitiden.	39
Abbildung 10: Boxplot-Darstellung der quantitativen T2-Mittelwerte von Non-High Risk- und High Risk-Karzinomen.	40
Abbildung 11: Boxplot-Darstellung der quantitativen ADC-Mittelwerte von benignen Referenzarealen und pathologischen Läsionen.	42
Abbildung 12: Boxplot-Darstellung der quantitativen ADC-Mittelwerte von chronischen Prostatitiden und Karzinomgewebe.	43
Abbildung 13: Boxplot-Darstellung der quantitativen ADC-Mittelwerte von benignen Referenzarealen und Karzinomgewebe.	44
Abbildung 14: Boxplot-Darstellung der quantitativen ADC-Mittelwerte von benignen Referenzarealen und chronischen Prostatitiden.	45
Abbildung 15: Boxplot-Darstellung der quantitativen ADC-Mittelwerte von Non-High Risk- und High Risk-Karzinomen.	46
Abbildung 16: Streudiagramm der ADC- und T2-Werte aller pathologischen Läsionen, gruppiert nach Prostatakarzinom und chronischer Prostatitis. ...	48

Abbildung 17: Differenzierung zwischen Prostatakarzinom und chronischer Prostatitis.	51
Abbildung 18: Streudiagramm der ADC- und T2-Werte aller Prostatakarzinome und ihrer korrespondierenden benignen Referenzareale.	52
Abbildung 19: Differenzierung zwischen Prostatakarzinom und Normalgewebe	55
Abbildung 20: Streudiagramm der ADC- und T2-Werte aller chronischen Prostatitiden und ihrer korrespondierenden benignen Referenzareale.	56
Abbildung 21: Differenzierung zwischen chronischer Prostatitis und Normalgewebe.	59
Abbildung 22: Streudiagramm der ADC- und T2-Werte aller Prostatakarzinome, gruppiert nach High Risk- und Non-High Risk-Karzinomen.	60
Abbildung 23: Differenzierung zwischen High Risk- und Non-High Risk-Karzinomen.	62

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientencharakteristika.....	21
Tabelle 2: MRT-Akquisitionsparameter.	24
Tabelle 3: Verteilung der PI-RADS-Scores.....	34
Tabelle 4: Korrelation von quantitativen T2-Mittelwerten der Läsionen mit ausgewählten Untersuchungsbefunden und klinischen Parametern.	41
Tabelle 5: Korrelation von quantitativen ADC-Mittelwerten der Läsionen mit ausgewählten Untersuchungsbefunden und klinischen Parametern.	47
Tabelle 6: Multivariable logistische Regressionsanalyse der quantitativen ADC- und T2-Werte für die Differenzierung zwischen Prostatakarzinom und chronischer Prostatitis.	50
Tabelle 7: AUC-Werte der ROC-Kurven für die Differenzierung zwischen Prostatakarzinom und chronischer Prostatitis.	51
Tabelle 8: Multivariable logistische Regressionsanalyse der quantitativen ADC- und T2-Werte für die Differenzierung zwischen Prostatakarzinom und Normalgewebe.	54
Tabelle 9: AUC-Werte der ROC-Kurven für die Differenzierung zwischen Prostatakarzinom und Normalgewebe.	55
Tabelle 10: Multivariable logistische Regressionsanalyse der quantitativen ADC- und T2-Werte für die Differenzierung zwischen chronischer Prostatitis und Normalgewebe.	57
Tabelle 11: AUC-Werte der ROC-Kurven für die Differenzierung zwischen chronischer Prostatitis und Normalgewebe.	58
Tabelle 12: AUC-Werte der ROC-Kurven für die Differenzierung zwischen High Risk und Non-High Risk-Karzinomen.	61

Abkürzungsverzeichnis

ADC	Apparent diffusion coefficient
AUC	Area Under the Curve
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
DCE	Dynamic contrast-enhanced
DRU	Digital rektale Untersuchung
DWI	Diffusion-weighted imaging
EPI	Echo-Planar Imaging
FSE	Fast Spin-Echo
HR	High Risk
mpMRT	multiparametrische MRT
MRT	Magnetresonanztomographie
NHR	Non-High Risk
NPV	Negative predictive value
PCa	Prostatakarzinom
PI-RADS	Prostate Imaging - Reporting and Data System
PPV	Positive predictive value
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PZ	Periphere Zone
RA-TB	Roboterassistierte transperineale mpMRT-TRUS-Fusionsbiopsie
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROI	Region of Interest
T1w	T1-gewichtet
T2w	T2-gewichtet
TRUS	Transrektaler Ultraschall
TRUS-GB	Transrektale ultraschallgesteuerte Biopsie
TZ	Transitionszone
v2	Version 2
v2.1	Version 2.1

1. Einleitung

1.1 Die Prostata: Anatomie und Pathologie

1.1.1 Anatomie der Prostata

Die Prostata ist ein unpaariges, zu den inneren Geschlechtsorganen zählendes drüsiges Organ des Mannes, welches unmittelbar kaudal der Harnblase liegt und die blasennahe Urethra ringförmig umschließt. Nach dorsal an die Prostata angrenzend befindet sich das Rektum, von welchem aus sie palpiert werden kann. Die paarige Glandula vesiculosa und die Ductus deferentia sind dorso-kranial der Prostata, am Harnblasenfundus, aufzufinden. Die Prostata ist von einer fibrösen Kapsel umgeben und beherbergt ca. 30-50 verzweigte tubulo-alveoläre Drüsen, die in ein fibromuskuläres Stroma eingebettet sind. Das normwertige Prostatavolumen beträgt etwa 20 ml (Hautmann, 2010).

Von kranial nach kaudal wird die Prostata in Basis, midglandulären Anteil und Apex unterteilt. Die von McNeal begründete zonale Einteilung der Prostata untergliedert das Organ in vier verschiedene Zonen: die periphere, die zentrale und die Transitionszone sowie die anteriore fibromuskuläre Zone (bzw. anteriores fibromuskuläres Stroma) (McNeal, 1968).

Die periphere Zone (PZ) macht bei jungen Männern fast drei Viertel des Prostata-volumens aus und stellt somit die größte Zone dar. Sie umfasst die posterioren und lateralen Anteile der Prostata. In dieser Zone findet sich mit 70-75% der Großteil der Prostatakarzinome (PCas) (Sklinda et al., 2019).

Die Transitionszone (TZ) umgibt den prostatistischen Teil der Urethra und stellt den Bereich der Prostata dar, der sich im Rahmen der benignen Prostatahyperplasie (BPH) vergrößert. Die zentrale Zone liegt in der Basis der Prostata, posterior der TZ, und umgibt die beiden Ductus ejaculatorii, die am Colliculus seminalis in die Pars prostatica der Urethra münden (Hautmann, 2010). Das anteriore fibromuskuläre Stroma liegt im ventralen Teil der Prostata und enthält nur wenig Drüsengewebe (Sklinda et al., 2019).

1.1.2 Klassifikation und Pathohistologie des Prostatakarzinoms

TNM - Klassifikation

Die Stadieneinteilung des PCa erfolgt anhand der TNM-Klassifikation der Internationalen Vereinigung gegen Krebs (UICC) (Wittekind C, 2017, Deutsche Krebsgesellschaft, 2018). Das T-Stadium beschreibt die lokale Ausdehnung des Tumors. Dabei ist die Unterscheidung eines lokal begrenzten ($\leq T2$) von einem lokal fortgeschrittenen Befund mit extrakapsulärem Wachstum ($\geq T3$) von entscheidender Bedeutung für die weitere Therapieplanung. Das N- bzw. M-Stadium gibt an, ob regionäre Lymphknoten- oder Fernmetastasen vorliegen. Das PCa metastasiert vorzugsweise lymphogen, wobei primär die Lymphknoten im Bereich der Iliakalgefäße und der Fossa obturatoria betroffen sind. Die hämatogene Streuung betrifft in erster Linie das Skelettsystem. Die vorwiegend osteoblastischen Metastasen sind zuerst im Bereich der Lendenwirbelsäule und des Beckens aufzufinden (Hautmann, 2010).

Pathohistologie

Histologisch handelt es sich bei 98% der malignen Prostatatumoren um Adenokarzinome, die aus dem Drüsenepithel der Prostata entstehen. In sehr seltenen Fällen sind vom Stroma der Prostata ausgehende Sarkome nachweisbar (Hautmann, 2010).

Das Grading von Prostatakarzinomgewebe erfolgt anhand des Gleason-Scores, welcher auf der Bewertung der glandulären Differenzierung beruht. Dabei werden Punktwerte von 1-5 zugewiesen, wobei der Grad der histomorphologischen Entdifferenzierung mit höheren Punktzahlen ansteigt. Aufgrund der histologischen Heterogenität des PCa, erfolgt die Bestimmung des Gleason-Scores, indem zwei Gleason-Grade addiert werden. Wurde das untersuchte Gewebe mithilfe einer Stanzbiopsie gewonnen, so werden der am häufigsten vorkommende und der höchste Gleason-Grad zusammengezählt. Liegt ein Prostatektomiepräparat vor, werden der häufigste und zweithäufigste Entdifferenzierungsgrad berücksichtigt (Schlomm and Sauter, 2016).

Der Gleason-Score korreliert stark mit der biologischen Aggressivität und dem klinischen Verlauf des PCa und stellt somit, neben dem klinischen Tumorstadium,

einen wichtigen prognostischen Faktor dar (Egevad et al., 2002). Im Jahr 2014 beschloss die ‚*International Society of Urological Pathology*‘ (ISUP) die Einführung eines neuen Grading-Systems, welches fünf Risikogruppen unterscheidet, um eine bessere prognostische Einschätzung zu gewährleisten. Dabei wird insbesondere die signifikant schlechtere Prognose des Gleason-Scores 7b (4+3) gegenüber dem Score 7a (3+4) berücksichtigt (Epstein et al., 2016, Stark et al., 2009).

Risikostratifizierung

Das lokal begrenzte PCa (T-Stadium \leq T2) kann in Bezug auf die Rezidivwahrscheinlichkeit in drei Risikogruppen nach d’Amico eingeteilt werden (D’Amico et al., 1998, Deutsche Krebsgesellschaft, 2018):

- Niedriges Risiko: prostataspezifisches Antigen (PSA) \leq 10 ng/ml und Gleason-Score 6 und cT-Stadium \leq T2a
- Intermediäres Risiko: PSA = 10-20 ng/ml oder Gleason-Score 7 oder cT-Stadium T2b
- Hohes Risiko: PSA $>$ 20 ng/ml oder Gleason-Score \geq 8 oder cT-Stadium T2c

1.1.3 Epidemiologie

Weltweit werden jährlich ca. 1,1 Millionen PCas erstdiagnostiziert, womit es nach dem Bronchialkarzinom, die zweithäufigste maligne, nicht-kutane Erkrankung des Mannes darstellt (15 % der Krebsneuerkrankungen) (Ferlay et al., 2015). Auf die gesamte männliche Weltbevölkerung bezogen sind 6,6 % (307.000) aller durch Krebs verursachten Todesfälle auf das PCa zurückzuführen. Damit liegt die Erkrankung auf Platz fünf der krebsbedingten Mortalität bei Männern (Ferlay et al., 2015).

In Deutschland stellt das PCa mit 22,7% aller Krebsneuerkrankungen die häufigste Tumorerkrankung des Mannes dar. Im Jahr 2016 wurde bei knapp 58.800 Männern die Diagnose eines PCa gestellt, was einer altersstandardisierten Erkrankungsrate von 91,6 pro 100.000 männlichen Einwohnern entspricht. Dabei lag das mittlere Erkrankungsalter bei 72 Jahren. Das Lebenszeitrisko für

die Diagnose eines PCa ist bei deutschen Männern mit 10,9% zu beziffern (RKI, 2019). In Bezug auf die tumorbedingte Mortalität der männlichen Bevölkerung befindet sich das PCa in Deutschland mit 11,6% und rund 14.400 Todesfällen pro Jahr an zweiter Stelle hinter dem Bronchialkarzinom. Die 5-Jahres-Überlebensrate des PCa lässt sich jedoch mit 89% als günstig beschreiben. Folglich ist die oben genannte Sterberate vor allem auf die hohe Prävalenz des PCa zurückzuführen (RKI, 2019).

1.1.4 Risikofaktoren

Die genauen Ursachen für die Entstehung eines PCa und die, den Verlauf der Krankheit bestimmenden, Faktoren sind weiterhin unbekannt (RKI, 2019).

Epidemiologische Daten belegen jedoch, dass das steigende Lebensalter einen entscheidenden Risikofaktor für die Entwicklung eines PCa darstellt (Deutsche Krebsgesellschaft, 2018). Während die Erkrankungsraten in jungen Altersklassen noch sehr gering sind (0,1/ 100.000 Männer in der Altersgruppe der 30- bis 34-Jährigen), steigt die Inzidenz ab dem 50. Lebensjahr deutlich an, bis die Höchstzahl von Neuerkrankungen (661,1 pro 100.000 Männer) in der Altersgruppe der 75- bis 79-jährigen Männer erreicht wird (RKI, 2019).

Aufgrund des demografischen Wandels ist bis zum Jahr 2050 mit einer Verdopplung der Zahl der über 60-Jährigen in der deutschen Bevölkerung zu rechnen. Diese Bevölkerungsentwicklung wird voraussichtlich einen, in gleichem Maße, starken Anstieg der Inzidenz des PCa nach sich ziehen (Deutsche Krebsgesellschaft, 2018, RKI, 2017). Somit wird der Diagnostik des PCa eine immer wichtigere Rolle zuteilwerden.

1.2 Magnetresonanztomographie

Bereits im Jahre 1982 wurde die Magnetresonanztomographie (MRT) zum ersten Mal in der Prostata-Bildgebung eingesetzt, damals an einem 0,08 Tesla - Magneten (Steyn and Smith, 1982). Seitdem hat sich die MRT-Bildgebung dank des beachtlichen technischen Fortschrittes im Bereich der Hard- und Software von Magnetresonanztomographen, wie der weit verbreiteten Einführung von

starken supraleitenden Magneten (1,5 - 3 Tesla), allgemein als Hochfeld-MRT bezeichnet, beträchtlich verbessert.

Die MRT ist ein bildgebendes Verfahren, das sich die physikalischen Eigenschaften von Wasserstoffkernen, die aus einem Proton bestehen, zunutze macht. Dabei kommt, im Gegensatz zu vielen anderen radiologischen Untersuchungsformen, keine ionisierende Strahlung zur Anwendung.

Zunächst erfolgt die Ausrichtung der Protonen in einem starken externen Magnetfeld, darauffolgend werden sie mit sogenannten Radiofrequenz-Impulsen angeregt. Anschließend kehrt das System wieder zu seinem Ausgangszustand zurück. Dabei werden die Relaxationsprozesse der longitudinalen und transversalen Magnetisierung unterschieden. Die Zeitkonstanten T1 und T2 beschreiben hierbei, wie schnell diese Prozesse ablaufen und sind spezifisch für verschiedene Gewebearten.

Die, bei der Relaxation entstehenden, elektromagnetischen Signale werden mithilfe von Empfänger-Spulen detektiert. Aus diesen empfangenen Daten kann daraufhin das MRT-Bild rekonstruiert werden (G.W. Kauffmann, 2006).

Bildkontrast

Durch die Auswahl unterschiedlicher Repetitions- und Echozeiten können verschiedene Bildkontraste erzielt werden. Die Repetitionszeit beschreibt dabei die Zeit, nach der ein anregender Radiofrequenz-Impuls wiederholt wird. Die Echozeit definiert das Zeitintervall zwischen dem initiierenden Hochfrequenzimpuls und der Signalaufnahme. Allgemein lässt sich die Aussage treffen, dass eine kurz gewählte Repetitions- und Echozeit ein T1-gewichtetes (T1w) Bild erzeugen, wohingegen ein T2-gewichtetes (T2w) Bild entsteht, wenn für diese beiden Parameter ein längeres Zeitintervall festgelegt wird.

In der T1-Wichtung erscheint Fettgewebe hyperintens, wohingegen Wasser eine niedrige Signalintensität generiert. In T2w Bildern lässt sich wasserhaltiges Gewebe im Gegensatz dazu durch ein hyperintenses Signal abgrenzen. Auch Fettgewebe erscheint in dieser Wichtung hell (jedoch weniger hyperintens als in T1w Bildern).

Der Gewebekontrast wird stets von mehreren Parametern beeinflusst, die Gewichtung der jeweiligen Sequenzen bringt dabei die Unterschiede in T1 bzw. T2 der abgebildeten Strukturen besonders stark zum Ausdruck (G.W. Kauffmann, 2006).

T2-Mapping

Neben klassischen Bildkontrasten treten Methoden zur absoluten Quantifizierung von physikalischen Gewebsparametern in der MRT-Bildgebung zunehmend in den Vordergrund.

Zur quantitativen Erfassung von T2-Relaxationszeiten werden T2w Spin-Echo Sequenzen mit unterschiedlichen Echozeiten akquiriert. Aus den resultierenden Signalintensitäten und den zugehörigen Echozeiten kann ein Modell für den bekanntermaßen exponentiellen Zerfall des Quermagnetisierungsvektors gefittet werden. Aus diesem Kurvenmodell können die quantitativen Relaxationszeiten extrahiert und den entsprechenden Voxeln zugeordnet werden, wodurch die sogenannte T2-Map entsteht. Aus dieser, oft farbkodierten, Parameterkarte kann der T2-Wert in Millisekunden für jedes Volumenelement direkt abgelesen werden (Nöth et al., 2017, Walker et al., 2020, Hilbert et al., 2018).

Diffusionsgewichtete Bildgebung

Die diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI – *diffusion-weighted imaging*) erfasst die Mobilität von Wassermolekülen aufgrund der Brownschen Molekularbewegung.

Diffusionsgewichtete Messsequenzen basieren auf *Echo-Planar Imaging* (EPI), wobei die dabei eingesetzten Magnetfeldgradienten, die für eine De- und Rephasierung der Protonen sorgen, besonders stark sind. Die Stärke dieser Gradienten und deren Schaltdauer werden unter dem Begriff des b-Wertes bzw. des Diffusionswichtungsfaktors zusammengefasst. Je höher der b-Wert gewählt wird, desto stärker werden die Effekte der Diffusion im MR-Bild hervorgehoben. Areale mit eingeschränkter Diffusion erscheinen in der DWI hyperintens, Gewebe mit normaler Diffusionskapazität stellen sich hypointens dar.

Im Extrazellulärraum der meisten Gewebetypen findet eine weitgehend ungehinderte Diffusion statt. Aufgrund einer Zellschwellung oder einer erhöhten Zelldichte im Rahmen einer onkologischen Erkrankung wird diese Diffusionskapazität signifikant eingeschränkt.

Trotz der hohen b-Werte spielt die T2*-Wichtung der EPI-Sequenz weiterhin eine Rolle bei der Entstehung des Bildkontrastes. Besitzen untersuchte Strukturen lange T2-Relaxationszeiten, kann eine Diffusionsstörung in diesem Bereich vorgetäuscht werden, die als '*T2-shine-through-Phänomen*' bezeichnet wird. Ob es sich in diesen Fällen tatsächlich um eine pathologische Diffusionsrestriktion handelt, kann mithilfe einer *apparent diffusion coefficient* (ADC)-Map festgestellt werden (Dietrich et al., 2010, Attenberger et al., 2017).

Apparent diffusion coefficient

Der ADC-Wert kann durch mehrere Messungen mit unterschiedlichen b-Werten bestimmt werden. Wird der b-Wert bei den aufeinanderfolgenden Messungen jeweils immer höher gewählt, so wird die Signalintensität eines ausgewählten Voxels unter Annahme einer unverminderten Diffusionskapazität immer schwächer. Die gemessenen Signalintensitäten des Voxels können logarithmisch gegen die gewählten b-Werte aufgetragen werden. Durch lineare Regression der Messwerte erhält man eine Gerade, deren Steigung dem ADC-Wert entspricht. Somit ist der ADC-Wert für eine normwertige Molekularbewegung hoch, bei einer Diffusionseinschränkung nimmt der Wert ab.

Für jedes Voxel kann der entsprechende ADC-Wert ermittelt und zugewiesen werden, wodurch eine parametrische Darstellung der Werte, die sogenannte ADC-Map, resultiert. Dabei stellt sich die ADC-Map als Negativbild der DWI dar: je höher der Grad der Diffusionsrestriktion, desto niedriger der ADC-Wert und desto höher die Signalintensität in der DWI-Sequenz.

Der ADC-Wert stellt einen quantitativen Parameter dar, der die Diffusionseigenschaften des untersuchten Gewebes charakterisiert. Dabei zeigt er sich unbeeinflusst von anderen Faktoren, wie T2-Effekten. Somit kann festgestellt werden, ob eine hohe Signalintensität in der DWI tatsächlich auf eine

pathologisch verminderte Diffusionskapazität zurückzuführen ist, da nur diese Areale verminderte ADC-Werte aufweisen (Attenberger et al., 2017).

Dynamische Kontrastmittelunterstützte Bildgebung

Gadolinium ist eine paramagnetische Substanz, die als MR-Kontrastmittel eingesetzt wird. Der Effekt des Kontrastmittels beruht auf einer Verkürzung der Relaxationszeiten, also T1 und T2, von Protonen in seiner Umgebung. Hieraus resultiert eine Veränderung der Signalintensität, die in T1w Bildern zunimmt und somit einen besseren Bildkontrast erzeugt. Aus diesem Grund werden nach Kontrastmittel-Injektion vorzugsweise T1w Sequenzen akquiriert.

Mithilfe von dynamischer Kontrastmittelunterstützter (DCE – *dynamic contrast-enhanced*) Bildgebung kann beispielsweise stark vaskularisiertes Tumorgewebe anhand des resultierenden Enhancements präziser nachgewiesen werden (G.W. Kauffmann, 2006).

Vor- und Nachteile der MRT-Diagnostik

Mithilfe der MRT lässt sich ein ausgezeichneter Weichteilkontrast erzielen, wodurch sich diese Bildgebungsmodalität sehr gut für die Prostatadiagnostik eignet. Ein weiterer großer Vorteil der MRT besteht darin, dass keine ionisierende Strahlung für die Bildakquisition benötigt wird.

Aufgrund von Wechselwirkungen mit dem starken Magnetfeld ist eine MRT-Untersuchung bei Patienten mit bestimmten Metallimplantaten kontraindiziert. Infolge der Bauweise ergeben sich weitere Limitationen für Patienten, die an Klaustrophobie oder starker Adipositas leiden. Einen gewissen Nachteil stellt zudem die vergleichsweise lange Untersuchungsdauer dar (G.W. Kauffmann, 2006).

1.3 Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms

Aufgrund des meist asymptomatischen Verlaufs des PCa im organbegrenzten Stadium kommen Früherkennungsmaßnahmen eine besondere Bedeutung zu (Ilic et al., 2013). Im Rahmen des gesetzlichen Früherkennungsprogramms für das PCa erfolgt eine digital rektale Untersuchung (DRU) der Prostata. Männer, die keine spezifischen Risikofaktoren aufweisen, können das Programm ab dem 45. Lebensjahr in Anspruch nehmen. Die Bestimmung des Serum-PSA-Wertes ist bisher nicht Bestandteil der gesetzlichen Früherkennung, da der Nutzen eines bevölkerungsweiten Screenings nach wie vor umstritten ist (RKI, 2019, Deutsche Krebsgesellschaft, 2018).

1.3.1 Prostataspezifisches Antigen

Das PSA ist eine Serinprotease, die in der Prostata gebildet wird und der Verflüssigung des Ejakulates dient. Der Serum-PSA-Wert ist somit organ-spezifisch, jedoch kein Tumormarker. Ein erhöhter PSA-Wert kann neben dem Vorliegen eines Karzinoms auch durch gutartige Prozesse, wie eine BPH, Entzündungen (wie z.B. akute oder auch chronische Prostatitiden) oder durch Manipulationen an der Prostata bedingt sein (Müller-Lisse and Hofstetter, 2003, Hautmann, 2010).

Ein exakter Grenzwert, ab dem das Ergebnis eines PSA-Tests als pathologisch angesehen wird, existiert nicht. Jedoch gilt ein Wert von $\geq 4,0$ ng/ml als weit verbreiteter Standard für einen auffälligen Befund, dem weitere diagnostische Maßnahmen zur Abklärung eines PCa folgen sollten (Hautmann, 2010). Bei Annahme dieses Cutoff-Wertes besitzt der PSA-Test eine Sensitivität von 72,1 % und eine Spezifität von 93,2 % für die Detektion eines PCa, wobei der positive prädiktive Wert jedoch nur 25,1 % beträgt (Mistry and Cable, 2003).

Um die diagnostische Genauigkeit der Untersuchung zu erhöhen, können zusätzliche, vom PSA-Wert abgeleitete, Größen Anwendung finden. Hierzu gehört unter anderem die PSA-Dichte, die das Serum-PSA und das Volumen der Prostata zueinander ins Verhältnis setzt (Jue et al., 2017, Froehner et al., 2009). Dabei wird das Risiko für das Vorliegen eines PCa ab einem Wert von $0,15$ ng/ml² als erhöht eingestuft (Epstein et al., 1994, Bastian et al., 2004).

Der Nutzen des PSA-Screenings ist Gegenstand vieler Diskussionen. Einerseits werden Karzinome häufiger in einem frühen, organbegrenzten Stadium diagnostiziert (Schroder et al., 2012), andererseits kann jedoch keine eindeutige Reduktion der karzinomspezifischen Mortalitätsrate gezeigt werden (Ilic et al., 2013). Daraus ist ableitbar, dass viele Patienten, deren Karzinome niemals klinische Relevanz gezeigt hätten, überdiagnostiziert und übertherapiert werden (Bell et al., 2015).

Die vermehrte Inanspruchnahme von Active Surveillance-Programmen könnte jedoch dazu beitragen, die Übertherapie von indolenten Karzinomen zu reduzieren. Dabei werden die Patienten engmaschig überwacht und eine definitive Therapie mit kurativer Intention erst eingeleitet, wenn sich ein Tumorprogress zeigt (Bul et al., 2013, Erne et al., 2019). In diesem Zusammenhang spielt die mpMRT der Prostata für die Auswahl geeigneter Patienten eine entscheidende Rolle (Vargas et al., 2012, Klotz, 2019).

1.3.2 Digital rektale Untersuchung

Bei der DRU wird die Prostata vom Enddarm aus palpirt und hinsichtlich karzinomverdächtiger Auffälligkeiten bewertet (Hautmann, 2010).

Ein eindeutiger Vorteil der DRU ist die einfache und schnelle Durchführbarkeit, wobei diese Untersuchungsmethode jedoch nur eine geringe Sensitivität (51 %) und Spezifität (59 %) für den Nachweis eines PCa aufweist (Naji et al., 2018).

Die geringe Sensitivität ist unter anderem der Tatsache geschuldet, dass im Rahmen einer DRU nicht alle Bereiche der Prostata erfasst werden können.

Trotzdem ist ein ergänzender Einsatz der DRU zum PSA-Test sinnvoll, da in einer multizentrischen Studie gezeigt werden konnte, dass die Kombination aus beiden Screening-Methoden zu einer verbesserten PCa-Detektion führt. Die Nachweisrate für Malignome der Prostata betrug dabei 3,2 % für die DRU allein, 4,6 % für das PSA-Screening (bei einem Cutoff von 4 ng/ml) und 5,8 % für beide Methoden zusammen (Catalona et al., 1994).

1.3.3 Transrektaler Ultraschall

Der transrektale Ultraschall (TRUS) kann als ergänzende Primärdiagnostik des PCa eingesetzt werden. Diese Bildgebungsmodalität erlaubt die Beurteilung der Größe und Form der Prostata sowie eine erste Evaluation von Organveränderungen.

Die Graustufen-Sonografie ermöglicht jedoch keine zuverlässige Identifikation von fokalen PCas und ist somit als alleinige Modalität für die Diagnostik nicht ausreichend (Smeenge et al., 2012).

Die transrektale Sonografie spielt jedoch eine maßgebliche Rolle im Rahmen von interventionellen Eingriffen und ist für die Navigation von Prostatabiopsien unerlässlich.

1.3.4 Multiparametrische MRT der Prostata

In der Diagnostik des PCa spielt die MRT eine immer bedeutendere Rolle. Die multiparametrische MRT (mpMRT) vereint dabei morphologisch hochauflösende T2w Sequenzen mit funktionellen Methoden der MRT, zu denen die DWI mit korrespondierender ADC-Map, die dynamische kontrastmittelverstärkte MRT und optional die Protonen-MR-Spektroskopie gehören. Letztere wird im klinischen Alltag jedoch nicht routinemäßig eingesetzt (Franiel, 2011).

Somit liefert die mpMRT nicht nur Informationen über die Zusammensetzung des Prostatagewebes, sondern charakterisiert auch dessen funktionelle Eigenschaften, wie die Perfusion oder den Grad der Diffusivität. Aufgrund dessen stellt die mpMRT die beste Bildgebungsmodalität in Bezug auf die Detektion, Lokalisation und das Staging des PCa dar (Franiel et al., 2015).

Gemäß aktueller Qualitätsstandards sollten alle Sequenzen der mpMRT an einem Hochfeldgerät (1,5 oder 3,0 Tesla) generiert werden. Dabei ist die Anwendung einer Endorektalspule nicht zwingend erforderlich, sie sollte jedoch eingesetzt werden, sofern dies für die Bildqualität sinnvoll erscheint (Deutsche Krebsgesellschaft, 2018).

Die aktuelle Leitlinie spricht eine Empfehlung für die Durchführung einer MRT-Untersuchung der Prostata bei Männern mit negativem Biopsiebefund aus, bei denen weiterhin der Verdacht auf ein Karzinom besteht. Anschließend sollen,

mittels MRT identifizierte, karzinomsuspekte Areale gezielt biopsiert werden. Außerdem wird der multiparametrischen Prostata-MRT auch ein Stellenwert in der Primärdiagnostik bei der Beantwortung spezifischer Fragestellungen, die für die Therapieplanung entscheidend sind, zugeschrieben. Der routinemäßige Einsatz der mpMRT im Vorfeld einer Biopsie wird hingegen nicht empfohlen (Deutsche Krebsgesellschaft, 2018).

Im klinischen Alltag wird die mpMRT jedoch immer häufiger auch bei Biopsie-naiven Männern zur Detektion von PCas eingesetzt, da zahlreiche Studien ihre diagnostische Genauigkeit belegen konnten (de Rooij et al., 2014, Thompson et al., 2016, Futterer et al., 2015, Drost et al., 2019, Bjurlin et al., 2020).

So zeigte die mpMRT in der ‚*PROstate MR Imaging Study*‘ (PROMIS) eine höhere Sensitivität für die Detektion von klinisch signifikanten PCas als die transrektale ultraschallgesteuerte Prostatabiopsie (TRUS-GB) (93% vs. 48%), die den bisherigen Goldstandard-Test für den Karzinom-Nachweis darstellt (Ahmed et al., 2017).

T2-gewichtete Bildgebung

In der MRT-Diagnostik der Prostata spielen hochauflösende T2w Sequenzen eine entscheidende Rolle, da sie die beste Darstellung der zonalen Anatomie der Prostata ermöglichen. Infolge des großen glandulären Anteils präsentiert sich die PZ in dieser Wichtung mit einer hohen und homogenen Signalintensität. Die TZ lässt sich dabei durch eine niedrigere, heterogene Signalintensität abgrenzen und beherbergt häufig klar umschriebene Knoten verschiedener Signalstärke als morphologisches Korrelat einer BPH (Franiel, 2011).

Das PCa präsentiert sich in dieser Sequenz als fokale hypointense Läsion, die in der TZ häufig eine linsenförmige Konfiguration aufzeigt und unscharf begrenzt ist (*‘erased charcoal sign’*) (Akin et al., 2006, Attenberger et al., 2017).

T2-Mapping

Die Signalintensitäten der T2w Bildgebung ermöglichen jedoch lediglich eine Interpretation auf qualitativer Ebene und müssen im Kontext der umgebenden Grauwerte interpretiert werden. Die Intensitäten werden beispielsweise durch die gewählten Akquisitionsparameter oder durch Radiofrequenz-Inhomogenitäten der Sender- und Empfängerspulen beeinflusst (Hegde et al., 2013, van Houdt et al., 2018, Mai et al., 2019). Ein quantitativer Parameter, wie die absolute T2-Relaxationszeit, könnte die MRT-Interpretation objektivieren und eine Vergleichbarkeit im Rahmen multizentrischer Studien realisieren (van Houdt et al., 2018, Walker et al., 2020).

Bisherige Forschungsergebnisse konnten bereits belegen, dass sich quantitative T2-Werte von Karzinomen und benignem Prostatagewebe unterscheiden (Yamauchi et al., 2015, Liu et al., 2011, Chatterjee et al., 2019, Hoang Dinh et al., 2015). Die Charakterisierung von chronischen Prostatitiden, als häufige Differentialdiagnose des PCa, anhand quantitativer T2-Werte wurde bislang jedoch noch nicht thematisiert.

Diffusionsgewichtete Bildgebung

Das PCa weist allgemein eine erhöhte Zelldichte auf. Diese stellt sich in der DWI im Vergleich zu gesundem Prostatagewebe mit einer fokal eingeschränkten Diffusivität dar (Hegde et al., 2013). In mehreren Studien konnte bereits die zuverlässige Differenzierbarkeit von PCas und Normalgewebe mithilfe von ADC-Werten bestätigt werden (Tamada et al., 2008a, Vargas et al., 2011). Darüber hinaus belegen mehrere Arbeiten eine negative Korrelation zwischen ADC-Wert und Gleason-Score. Demzufolge ermöglicht der ADC-Wert als regionaler quantitativer Parameter eine Prognose in Bezug auf die Aggressivität des PCa (Turkbey et al., 2011, Bittencourt et al., 2012, Tamada et al., 2008a).

Dynamische Kontrastmittelunterstützte Bildgebung

Die DCE-MRT misst die Signalintensitäten im Prostatagewebe nach intravenöser Gabe von Gadolinium-basiertem Kontrastmittel mithilfe von T1w *Rapid Imaging*-Sequenzen. Anhand dieser Sequenzen kann der zeitliche Verlauf von

Signalintensitätsänderungen beurteilt werden. In der kontrastmittelgestützten Bildgebung zeichnet sich das PCa, aufgrund der Neovaskularisation und der damit verbundenen abnormen Gefäßpermeabilität, im Vergleich zu gesundem Prostatagewebe typischerweise durch ein frühes, vermehrtes Enhancement, ein höheres maximales Signalintensitätsniveau (Peak) und ggf. ein rasches Wash-Out aus (Engelbrecht et al., 2003, Franiel et al., 2011).

Differentialdiagnose der chronischen Prostatitis

In vielen Fällen lässt sich eine chronische Prostatitis in der T2w Bildgebung durch ihre band- oder keilförmige Morphologie von einem PCa abgrenzen, welches eine eher rundliche bzw. ovale Konfiguration aufweist. Eine chronische Entzündung der Prostata kann jedoch auch ein fokales bzw. irreguläres Erscheinungsbild annehmen, wodurch ein Karzinom imitiert wird (Lovegrove et al., 2018, Rosenkrantz and Taneja, 2014). Da die chronische Prostatitis ebenfalls zu einer Diffusionsrestriktion führt und eine veränderte Kontrastmitteldynamik hervorrufen kann, wird die eindeutige Differenzierung der beiden Krankheitsbilder erschwert (Lovegrove et al., 2018, Kitzing et al., 2016, Sciarra et al., 2010). Aufgrund der relativ hohen Prävalenz von 5-13% stellt die Prostatitis eine relevante Differentialdiagnose des PCa dar (Attenberger et al., 2017). Einer Charakterisierung chronisch entzündlicher Veränderungen der Prostata anhand absoluter T2-Relaxationszeiten würde aus diesem Grund eine hohe klinische Relevanz zukommen, warum dies, unter anderem, Gegenstand der vorliegenden Arbeit sein soll.

1.3.5 Prostate Imaging - Reporting and Data System

Das *Prostate Imaging - Reporting and Data System* (PI-RADS) wurde mit dem Ziel entwickelt, die Akquisition, Interpretation und Befundung der multiparametrischen Prostata-MRT zu standardisieren.

Das PI-RADS Steering Committee veröffentlichte 2015 die aktuelle zweite Version des Scoring-Systems (PI-RADS v2) (Weinreb et al., 2016). Einzelne Aspekte dieser Fassung wurden gemäß aktueller Erkenntnisse überarbeitet und im Jahr 2019 in der PI-RADS Version 2.1 (v2.1) publiziert (Turkbey et al., 2019).

Die PI-RADS-Klassifikation liefert ein strukturiertes Befundungsschema für intraglanduläre Prostataläsionen. Dabei wird jeder Läsion ein Score zugeordnet, der die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines klinisch signifikanten PCa auf einer Skala von 1 (höchstwahrscheinlich benigne) bis 5 (höchstwahrscheinlich maligne) angibt (Franiel et al., 2015, Weinreb et al., 2016).

Eine einheitliche anatomische Zuordnung der Läsionen wird durch ein Sektorenmodell ermöglicht, welches 41 unterschiedliche Regionen umfasst (Turkbey et al., 2011).

Darüber hinaus schreibt das System auch technische Standards für die Untersuchungs-Hardware vor und beinhaltet Protokolle für die Bildakquisition.

In der Metaanalyse von Woo et al., die 21 Studien umfasst, zeigte PI-RADS v2 eine gute diagnostische Genauigkeit für die Detektion von PCas mit einer hohen Sensitivität von 89% und einer Spezifität von 73% (Woo et al., 2017). Diese zusammenfassenden Studienergebnisse lassen darauf schließen, dass PI-RADS v2 ein zuverlässiges und replizierbares Befundungsschema für die Beurteilung von PCas darstellt.

1.3.6 Klinische Anwendungen der mpMRT

Aufgrund der bemerkenswerten technischen Fortschritte der mpMRT in den letzten Jahren nimmt diese Untersuchungsmodalität eine immer wichtiger werdende Rolle in der Diagnostik und Therapie des PCa ein.

Eines der wichtigsten neuen Anwendungsgebiete der mpMRT der Prostata ist die Steuerung von gezielten Biopsien (Radtke et al., 2015).

Außerdem erweist sich die MRT auch bei Männern mit bereits diagnostiziertem Karzinom als vorteilhaft: Die mpMRT stellt das beste Verfahren für das lokale Staging des PCa dar und liefert somit wichtige Informationen für die Therapieplanung (Bjurlin et al., 2020, Deutsche Krebsgesellschaft, 2018, Kaufmann et al., 2020, Franiel et al., 2015). In diesem Zusammenhang stellt die Beurteilung eines extrakapsulären Wachstums mit möglicher Invasion der neurovaskulären Bündel und Samenbläschen ein entscheidendes diagnostisches Kriterium dar, welches das operative Vorgehen maßgeblich beeinflusst (Hegde et al., 2013, Park et al., 2014).

Die MRT kann darüber hinaus auch für den Nachweis von Lymphknotenmetastasen eingesetzt werden. Dabei zeigen sich im Vergleich zur CT keine signifikanten Unterschiede bezüglich der diagnostischen Genauigkeit (Hövels et al., 2008, Deutsche Krebsgesellschaft, 2018).

Im Falle einer Radiatio liefert die mpMRT genaue Informationen über die Lokalisation und das Volumen des Tumors, wodurch die Strahlendosis entsprechend angepasst werden kann (Tabatabaei et al., 2011, Deutsche Krebsgesellschaft, 2018).

Zudem erleichtert der zuverlässige Ausschluss von Hochrisiko-Tumoren die Auswahl von geeigneten Kandidaten für die Active Surveillance (Vargas et al., 2012, Futterer et al., 2015, Klotz, 2019). Welchen Stellenwert die mpMRT im Rahmen des Monitorings von Patienten unter Active Surveillance einnimmt ist Gegenstand aktueller Studien (Erne et al., 2019, Cantiello et al., 2019).

1.3.7 Stanzbiopsie der Prostata

Besteht ein begründeter Verdacht auf ein PCa ist eine Stanzbiopsie zur histologischen Sicherung der Diagnose indiziert (Deutsche Krebsgesellschaft, 2018). Hierbei handelt es sich um einen minimalinvasiven Eingriff, bei dem entweder über einen transrektalen oder transperinealen Zugang Gewebeproben aus der Prostata gewonnen werden (Attenberger et al., 2017).

Erstbiopsie

Die systematische TRUS-GB stellt in der Primärdiagnostik den aktuellen Goldstandard für den Nachweis eines PCa dar. Gemäß aktueller Leitlinie sollen hierbei 10-12 Stanzproben nach einem festen Schema entnommen werden (Deutsche Krebsgesellschaft, 2018, Eichler et al., 2006). Darüber hinaus kann die Biopsie um zusätzliche Entnahmen aus suspekten Arealen erweitert werden, die im Rahmen bildgebender Verfahren oder der DRU ermittelt wurden (Renfer et al., 1995, Deutsche Krebsgesellschaft, 2018).

Rebiopsie

Die TRUS-GB ist hochspezifisch und einfach durchzuführen, ihr fehlt es jedoch an Sensitivität (Kaufmann et al., 2015). Wie bereits erwähnt liegt diese laut Ermittlungen der ‚*PROstate MR Imaging Study*‘ bei lediglich 48 % (Ahmed et al., 2017). Aufgrund der resultierenden Rate an falsch-negativen Ergebnissen sollte bei persistierendem Verdacht auf ein PCa eine Rebiopsie erfolgen. Die aktuelle Leitlinie empfiehlt in Anbetracht der hohen diagnostischen Genauigkeit der mpMRT in der Detektion von klinisch signifikanten PCas (Ahmed et al., 2017, Woo et al., 2017) eine MRT-Bildgebung der Prostata im Vorfeld einer Zweitbiopsie (Deutsche Krebsgesellschaft, 2018). Anschließend sollte eine gezielte MRT-gestützte mit ergänzender systematischer Biopsie durchgeführt werden, da durch die Kombination beider Verfahren höhere Detektionsraten erzielt werden können als für die jeweilige Modalität allein (Deutsche Krebsgesellschaft, 2018, Ahdoot et al., 2020, Filson et al., 2016).

Die gezielte MRT-gestützte Biopsie zeigt sich nicht nur in der Detektion klinisch signifikanter PCas der TRUS-GB überlegen, sondern identifiziert gleichzeitig eine geringere Anzahl insignifikanter Befunde, wodurch deren Überdiagnostik reduziert werden kann (Kasivisvanathan et al., 2018, Drost et al., 2019).

Aufgrund dieser Erkenntnisse wird neben der Indikation zur mpMRT auch die Rolle der MRT-gesteuerten Biopsie im Rahmen der Primärdiagnostik diskutiert. Bisher haben sich drei verschiedene MRT-gestützte Biopsieverfahren im klinischen Alltag etabliert:

- 1) ‚*In-Bore*‘-Biopsie - Nach der Befundung des mpMRT werden in einer zweiten Sitzung gezielte Stanzproben karzinomverdächtiger Foci entnommen. Der Eingriff erfolgt direkt in der Gantry des MRT-Gerätes, wobei die korrekte Lage der Biopsienadel durch Kontrollsequenzen verifiziert wird (Kaufmann et al., 2015, Anastasiadis et al., 2006, Attenberger et al., 2017).
- 2) Kognitive Fusionsbiopsie - Diese Technik kann im Rahmen einer TRUS-GB durchgeführt werden, wobei zusätzlich suspekte Läsionen aus der MRT-Untersuchung in die Auswahl der zu biopsierenden Areale miteinbezogen werden (Puech et al., 2014).

3) Softwaregestützte MRT-TRUS-Fusionsbiopsie - Bei diesem Verfahren wird ein 3D-MRT-Datensatz, in dem suspekte Läsionen markiert wurden, auf Echtzeit-Ultraschallbilder projiziert. Anschließend können die zuvor ausgewählten Areale gezielt biopsiert und ggf. weitere ungezielte Gewebeprobe entnommen werden. Die Lage der entnommenen Stanzzyylinder kann mithilfe der Fusionssoftware präzise dokumentiert und im 3D-Modell der Prostata dargestellt werden (Kaufmann et al., 2017, Venderink et al., 2020). Neben der manuellen Punktion steht auch ein roboterassistiertes Verfahren zur Verfügung. Dieses ermöglicht eine Durchführung der softwaregestützten Fusionsbiopsie in reproduzierbarer Qualität durch eine räumlich präzise und automatisierte Biopsie der zuvor geplanten Gewebezyylinder (Mischinger et al., 2018, Kaufmann et al., 2017, Ho et al., 2011).

1.4 Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Ermittlung der quantitativen T2-Werte von PCas, chronischen Prostatitiden und Normalgewebe der PZ der Prostata und ihre Evaluation in Bezug auf die Differenzierbarkeit zwischen

- PCa und chronischer Prostatitis
- PCa und Normalgewebe
- Chronischer Prostatitis und Normalgewebe
- Karzinomen verschiedener Risikoprofile

im Vergleich zu den korrespondierenden ADC-Werten (Hepp et al., 2022). Darüber hinaus wird untersucht, ob ein gemeinsamer diagnostischer Einsatz der beiden quantitativen Parameter einen Informationsgewinn liefert.

2. Material und Methoden

2.1 Ethikvotum

Die Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität Tübingen genehmigte das Protokoll der Studie unter der Projekt-Nummer 359/2019BO2 (Hepp et al., 2022).

2.2 Studienpopulation

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine klinisch-retrospektive Studie. Das Studienkollektiv wurde aus der Gesamtzahl aller Patienten akquiriert, die aufgrund des Verdachts auf ein PCa im Zeitraum zwischen Januar 2015 und März 2018 eine mpMRT inklusive T2-Mapping mit nachfolgender roboterassistierter Fusionsbiopsie im Universitätsklinikum Tübingen erhalten haben (Hepp et al., 2022).

Dabei wurde eine Auswahl von 61 Probanden aus dem Krankenhaus-informationssystem getroffen, die die folgenden Einschlusskriterien erfüllten:

- Die MRT-Untersuchung der Patienten musste alle Sequenzen beinhalten, die für die Auswertung und die quantitative Analyse laut Studienprotokoll relevant waren (T2w Bildgebung, T2-Maps, DWI mit zugehörigen ADC-Maps und DCE Imaging).
- Bei der Befundung der mpMRTs gemäß PI-RADS v2.1 wurde ein Score zwischen 3 und 5 bestimmt, welcher die Entscheidung zu einer gezielten Biopsie unterstützt.
- Ein histopathologisches Korrelat der Indexläsion wurde mithilfe einer roboterassistierten transperinealen mpMRT-TRUS-Fusionsbiopsie (RA-TB) gewonnen.
- Es lag ein PSA-Wert vor, der im unmittelbaren Zeitraum vor der Biopsie erhoben wurde (Hepp et al., 2022).

Sechs Patienten wurden aufgrund der nachstehenden Kriterien von der Studie ausgeschlossen:

- Die MRT-Aufnahmen wiesen relevante, diagnostisch einschränkende Bewegungsartefakte auf (4 Patienten).
- Technische Probleme beim Postprocessing und Export der MRT-Bilddatensätze (2 Patienten) (Hepp et al., 2022).

Somit wurden von ursprünglich 61 ausgewählten Patienten 55 Probanden in der Auswertung berücksichtigt (Abb. 1) (Hepp et al., 2022).

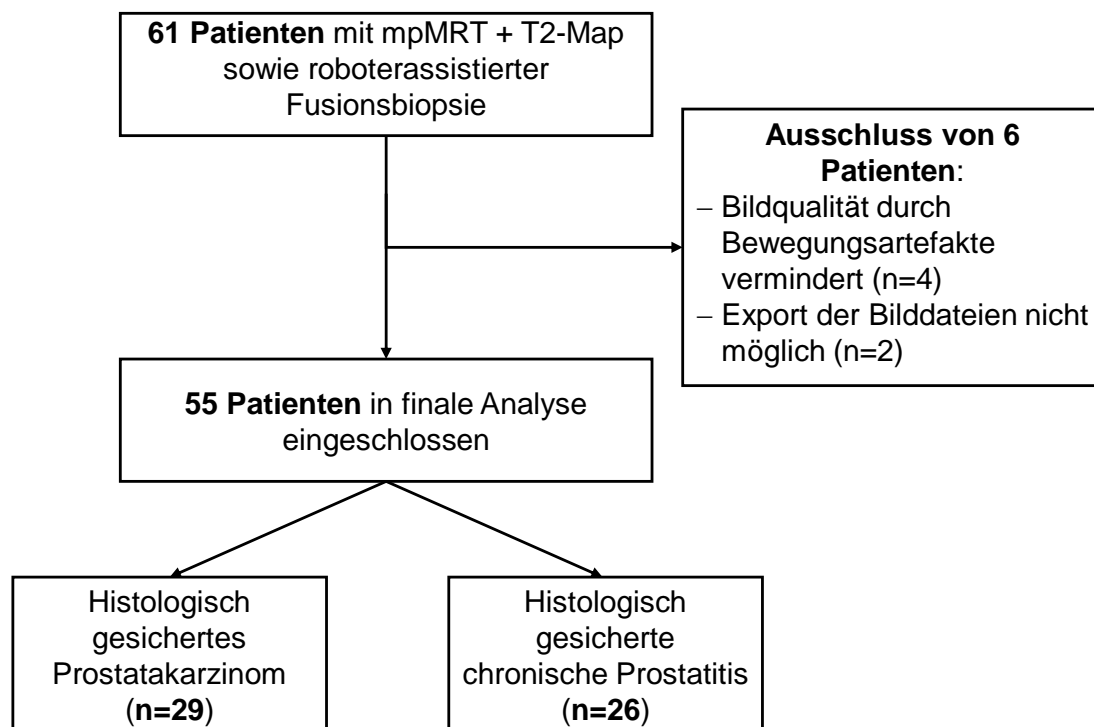


Abbildung 1: Flowchart zur Auswahl und Zusammensetzung des Patientenkollektivs.

n= absolute Zahl

Das Kollektiv ließ sich in zwei Subgruppen unterteilen: Bei 29 der Patienten wurde der Verdacht auf ein Karzinom bestätigt, in den anderen 26 Fällen hingegen zeigten die fokalen Läsionen in der pathohistologischen Untersuchung

unspezifische entzündliche Infiltrate im klinischen Sinne einer chronischen Prostatitis (Hepp et al., 2022).

In Bezug auf die Altersverteilung und die Höhe des Serum-PSA-Wertes ergab sich für die beiden Untergruppen des Patientenkollektivs kein signifikanter Unterschied (Altersverteilung: $p=0,08$; PSA-Wert: $p=0,07$) (Tabelle 1) (Hepp et al., 2022).

Tabelle 1: Patientencharakteristika.

Für Alter und PSA-Wert ist jeweils der Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben
TK=Teilkollektiv, n=absolute Zahl, PSA=prostata-spezifisches Antigen (Hepp et al., 2022)

Merkmal	Gesamtkollektiv	Karzinom-TK	Prostatitis-TK
	(n=55)	(n=29)	(n=26)
Alter [Jahre]	63,8 \pm 7,4	65,5 \pm 7,2	62,0 \pm 7,2
PSA [ng/ml]	8,6 \pm 3,4	9,4 \pm 3,3	7,7 \pm 3,4

2.3 Histopathologie

Bei allen Patienten der Studie wurde eine RA-TB in der Universitätsklinik für Urologie Tübingen durchgeführt (Hepp et al., 2022). Die verwendete Biopsietechnik wurde bereits 2017 von Kaufman et al. beschrieben (Kaufmann et al., 2017):

Anhand des MRT-Datensatzes wird im Vorfeld der Biopsie ein dreidimensionales Prostatamodell erstellt, in dem die Läsionen mithilfe der Software *Urofusion*TM (*Biobot Surgical, Singapore*) markiert werden. Dieses vordefinierte Modell wird im ersten Schritt des Eingriffes in das Fusionsbiopsiesystem eingelesen.

Die Biopsie erfolgt unter Allgemeinanästhesie in Steinschnittlagerung. Zunächst wird die Prostata mithilfe des TRUS dargestellt (verwendetes Ultraschallgerät: *Pro Focus 2202, BK Medical, Peabody, MA* mit Multifrequenz-Rektalsonde *BK*

8848, BK Medical, Peabody, MA). Auf Basis der Ultraschalldaten wird ein weiteres dreidimensionales Modell der Prostata erstellt (*UroBiopsy™*, *Biobot Surgical, Singapore*).

Nach der elastischen Fusion beider Modelle wird die gezielte, gefolgt von der systematischen roboterassistierten Biopsie (*iSR'obot™ Mona Lisa, Biobot Surgical, Singapore*) über einen transperinealen Zugang durchgeführt. Hierbei kann die korrekte Lage der Biopsienadel jederzeit mit Hilfe von Echtzeit-Ultraschallbildern überprüft werden. Unabhängig von der Anzahl der entnommenen Biopsiestanzen sind lediglich zwei Einstichstellen durch die Haut erforderlich, um den rechten und linken Prostatalappen bioptisch erfassen zu können. Die Lokalisation der Stanzzyylinder wird bildlich im 3D-Modell der Prostata festgehalten. Darüber hinaus erfolgt die Dokumentation jeder Probenentnahme in einem detaillierten Protokoll unter Angabe der genauen Stanzenposition. Dadurch kann das Biopsiematerial im Nachhinein seiner genauen Ursprungslokalisierung zugeordnet werden (Kaufmann et al., 2017).

Die Biopsate wurden routinemäßig in einer Formalin-Lösung fixiert und von erfahrenen Uro-Pathologen des Instituts für Pathologie des Universitätsklinikums Tübingen analysiert (Hepp et al., 2022).

Die Karzinompatienten wurden anhand ihres Gleason-Scores in zwei Gruppen unterteilt: Die Gruppe der *Non-High Risk* (NHR)-Karzinome umfasste die Gleason-Scores 6 (3+3) und 7a (3+4). Alle Karzinome, die einen Gleason-Score $\geq 7b$ (4+3) aufwiesen, wurden aufgrund der signifikant schlechteren Prognose als *High Risk* (HR)-Karzinome klassifiziert.

Klassifikation

Um die lokale Ausdehnung der PCas beurteilen zu können, wurden für jeden Karzinompatienten Informationen zum T-Stadium aus dem Krankenhausinformationssystem erhoben.

2.4 Bildakquisition

Alle mpMRT-Untersuchungen wurden, gemäß den Leitlinien der ‘*European Society of Urogenital Radiology*’, an einem 3 Tesla Scanner (MAGNETOM Skyra, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Tübingen durchgeführt (Hepp et al., 2022). Um eine optimale Bildqualität zu erzielen, erfolgte die Untersuchung unter Verwendung einer Oberflächen- und einer Wirbelsäulen-Empfängerspule mit jeweils mehreren Empfangskanälen.

Laut Standardprotokoll erfolgte eine native und kontrastmittelverstärkte MRT-Untersuchung der Prostata. Dabei wurde die multiplanare T2w Bildgebung mittels einer *Fast Spin-Echo* (FSE) Sequenz akquiriert. Eine EPI-Sequenz wurde für die DWI verwendet (Tabelle 2). An dem oben genannten MRT-Gerät beinhaltete das Untersuchungsprotokoll zusätzlich eine modellbasierte beschleunigte T2-Mapping-Prototypsequenz von Siemens Healthineers (Hilbert et al., 2018, Hepp et al., 2022). Anhand dieser Sequenz konnten absolute T2-Relaxationszeiten voxelweise bestimmt und MRT-Bilder mit einem simulierten Kontrast verschiedener Echozeiten (50, 100 und 150 ms) berechnet bzw. rekonstruiert werden (Tabelle 2).

Tabelle 2: MRT-Akquisitionsparameter.

T2w = T2-gewichtet, FSE = *Fast Spin-Echo*, DWI = *diffusion-weighted imaging*,
DCE = *dynamic contrast-enhanced*, T2sim = simulierte T2-gewichtete Sequenz,
NA = nicht anwendbar (Hepp et al., 2022)

	T2w FSE	T2w FSE	T2-Mapping	DWI	DCE MRT
Repetitionszeit [ms]	7480	8930	5000	5800	4,08
Echozeit [ms]	101	104	10,8-172,8 <i>Intervall: 10,8 ms</i> <i>T2sim: 50,100,150 ms</i>	70	1,23
Field of View [mm]	200	200	220	200	300
Flipwinkel [Grad]	142	160	180	-	10
Orientierung	sagittal	axial	axial	axial	axial
Aufnahmedauer [Min:Sek]	2:37	4:37	4:37	6:07	5:08
b-Werte [s/mm²]	NA	NA	NA	50,500, 1000, 2000	NA
Schichtdicke [mm]	3	3	3	3	3
Schichtlücke	-	-	-	-	30%
Schichtanzahl	26	30	25	30	40
räumliche Auflösung [mm]	0,3x0,3x 3,0	0,3x0,3x 3,0	0,7x0,7x 3,0	1,8x1,8x 3,0	1,3x1,3x 3,0
Beschleuni- gungsfaktor	2	3	10	2	2

2.5 Konventionelle Befundung

Die Befundung aller mpMRTs erfolgte gemäß PI-RADS v2.1 unter Anleitung von zwei erfahrenen, zertifizierten Uro-Radiologen (Hepp et al., 2022).

Zunächst wurden alle intraglandulären Läsionen identifiziert und anhand der PI-RADS-Klassifikationskriterien mit dem entsprechenden Score bewertet. Hierfür wurde, gemäß den Vorgaben, die DWI für die Bewertung suspekter Areale in der PZ als Leitsequenz herangezogen. Die zentralen Drüsenbereiche wurden anhand von T2w Sequenzen evaluiert.

Im Falle eines unklaren Befundes (PI-RADS-Score 3) fanden zusätzliche Sequenzen Berücksichtigung (Abb. 2): Bei einer Läsion der Kategorie 3 in der PZ führte eine auffällige Kontrastmitteldynamik in der DCE-MRT zu einem Upgrading des Scores.

Bei PI-RADS 3-Läsionen in der TZ wurde die DWI zur abschließenden Begutachtung hinzugezogen. Zeigte sich in der diffusionsgewichteten Sequenz ein höchstwahrscheinlich maligner Befund, so erfolgte auch hier die Einstufung in eine PI-RADS 4-Kategorie (Weinreb et al., 2016).

In der überarbeiteten PI-RADS v2.1 wird außerdem der Tatsache Rechnung getragen, dass es sich bei einem atypischen BPH-Knoten in der TZ mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit um ein PCa handelt, wenn dieser suspekte DWI-Scores aufweist. Aufgrund dessen wurden atypische Knoten (T2w Score von 2) zu PI-RADS 3 angehoben, falls in der DWI ein Score ≥ 4 ermittelt wurde (Abb. 2) (Turkbey et al., 2019).

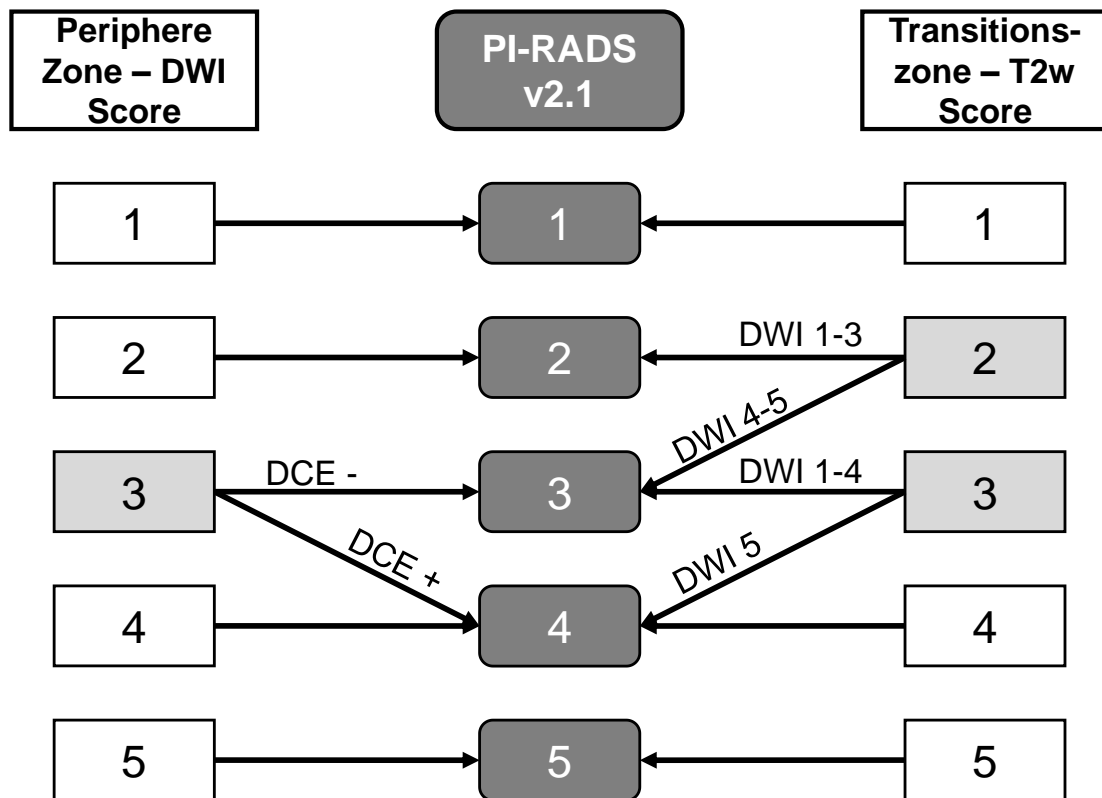


Abbildung 2: Flowchart zur Ermittlung des PI-RADS-Scores.

Der PI-RADS v2.1 Gesamtscore ist dunkelgrau hinterlegt. Die Scores der Leitsequenzen, die zusätzliche Sequenzen für die abschließende Bewertung erfordern, werden durch ein helleres grau hervorgehoben.

PI-RADS v2.1 = *Prostate Imaging-Reporting and Data System Version 2.1*,
 DWI = *diffusion-weighted imaging*, DCE = *dynamic contrast-enhanced imaging*,
 T2w = T2-gewichtet

Modifiziert nach (Turkbey et al., 2019, Deng, 2019).

Im Anschluss wurde die Indexläsion ermittelt, für die die weiteren Schritte der Auswertung erfolgten: Zunächst wurde die genaue Lokalisation der Läsion gemäß des Sektorenmodells nach PI-RADS v2.1 vermerkt.

Nachfolgend wurde die maximale Ausdehnung der Läsion in der transversalen Ebene der berechneten T2w Sequenz bestimmt. Die Approximation der Fläche des suspekten Areals erfolgte anhand der Formel für die Berechnung einer Ellipsenfläche ($A = \pi \times a \times b$), wobei a und b die Halbachsen der maximalen Quer- und Längsdurchmesser der verdächtigen Bereiche darstellen.

Die Berechnung des Gesamtvolumens der Prostata erfolgte näherungsweise mithilfe der Ellipsoidformel ($V = \text{Länge} \times \text{Breite} \times \text{Höhe} \times 0,52$). Dazu wurde die maximale Ausdehnung der Drüse in der midsagittalen Ebene (anteroposteriorer und longitudinaler Durchmesser), sowie der axialen Ebene (transversaler Durchmesser) jeweils in der T2w Sequenz bestimmt.

Abschließend konnte anhand der Volumina die PSA-Dichte jedes Patienten errechnet werden. Hierzu wurde der Quotient aus PSA-Wert (in ng/ml) und Prostatavolumen (in ml) gebildet.

2.6 Bildexport

Aus dem Bildarchivierungssystem PACS (*Picture Archiving and Communication System, GE Healthcare, Barrington, USA*) wurden die, für die Auswertung erforderlichen, Bilddateien mit Hilfe des syngo.via-Client (*Siemens Healthineers, Erlangen, Germany*) im DICOM-Format exportiert. Die Segmentierung der MRT-Datensätze erfolgte mit dem Medical Imaging Viewer NORA (*Nora Medical Imaging Platform Project, University Medical Center Freiburg, Germany*).

2.7 Quantitative Bildanalyse

2.7.1 Segmentierung

Um die quantitativen T2- und ADC-Werte zu ermitteln, erfolgte, mithilfe der Bildverarbeitungssoftware NORA, die Erstellung von sogenannte *Regions of Interest* (ROIs). Deren Lage wurde zuvor durch einen Spezialisten der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Tübingen mit 15 Jahren Erfahrung auf dem Gebiet der Prostata-Bildgebung identifiziert. Die Lokalisation der pathologischen Areale konnte zudem mithilfe der Stanzenpositionen im 3D-Modell der RA-TB validiert werden (Hepp et al., 2022). Die manuelle Erstellung der ROIs wurde in der, für eine Echozeit von 100 ms, berechneten T2w Sequenz (Abb. 3A) und in der ADC-Map vorgenommen (Abb. 3B).

Für jeden Patienten wurde eine individuelle Tumormaske erzeugt, wobei die ROI in diesem Fall als pathologisch auffälliges Gewebe definiert wurde. Die Annotation derselben erfolgte in der Schicht mit der größten Läsionsausdehnung. Dabei wurden so viele Voxel wie möglich eingeschlossen, jedoch ohne morphologisch unauffälliges Gewebe miteinzubeziehen. Vergleichend erfolgte die Analyse eines homogen hyperintensiven (PI-RADS=1) und bioptisch als Normalgewebe gesicherten Referenzareals in der PZ der gleichen Schicht, das annähernd die gleiche Größe wie die ROI im veränderten Prostatagewebe umfasste (Abb. 3AII und 3BII). War dies aufgrund von suspekten Signalalterationen (PI-RADS ≥ 2) nicht möglich, wurde das Vergleichsareal in einer benachbarten Schicht markiert (Hepp et al., 2022).

In einem zweiten Schritt wurden die Tumor- und Vergleichsmasken aus der berechneten T2w Sequenz auf die T2-Map übertragen (Abb. 3CII), um die quantitativen T2-Werte, der in der ROI befindlichen Voxel, auslesen zu können. Die ROIs wurden nicht direkt in der T2-Map eingezeichnet, da mittels dieser Technik ein Fehler hinsichtlich der manuellen Auswahl vermieden werden sollte.

Somit wurden für jeden Patienten die folgenden vier ROIs erstellt:

- Tumormaske in T2-Map
- Vergleichsmaske in T2-Map
- Tumormaske in ADC-Map
- Vergleichsmaske in ADC-Map

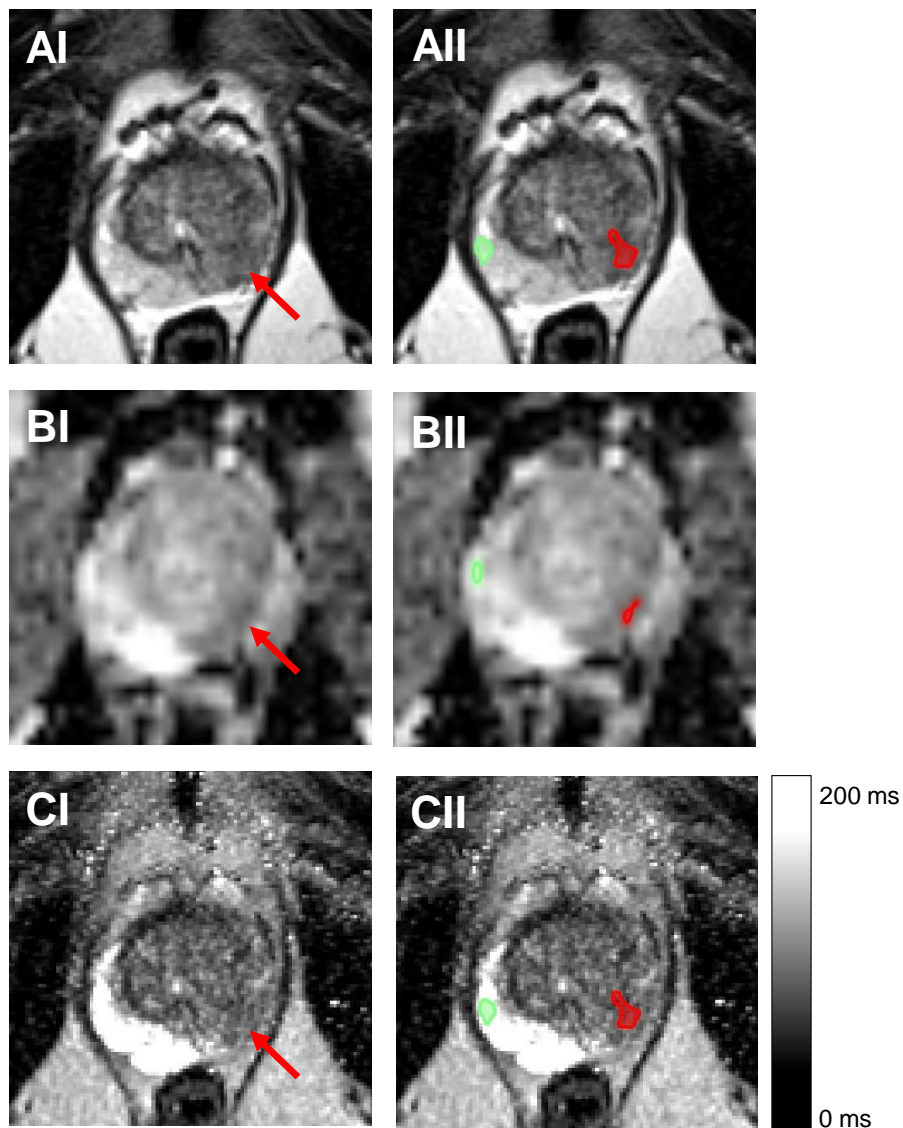


Abbildung 3: Bildbeispiel des Segmentierungsprozesses.

Axiale Schnittbildgebung der Prostata mit T2-gewichteter (T2w) Sequenz, die für eine Echozeit von 100 ms aus den Daten des T2-Mappings berechnet wurde (A), ADC-Map (B) und T2-Map (C). In der linken peripheren Zone der Prostata wurde eine suspekt Läsion identifiziert, die sich in der histopathologischen Untersuchung als Prostatakarzinom erwies (Pfeile Spalte I). In der II. Spalte sind die manuell erstellten *Regions of Interest* (ROIs) für die Läsion (rot) und für das benigne Referenzareal in der rechten peripheren Zone (grün) dargestellt. Die ROIs wurden in der simulierten T2w Sequenz und in der ADC-Map erstellt. Anschließend wurden die Tumor- und Vergleichsmasken aus der T2w Sequenz auf die T2-Map übertragen. Die nebenstehende Legende (Zeile C) gibt die T2-Werte an, für die die verschiedenen Graustufen codieren.

2.7.2 Extraktion quantitativer Bildparameter

Aus den generierten Masken wurden voxelweise ADC- und T2-Werte ermittelt. Anschließend wurden statistische Kenngrößen der jeweiligen Verteilung der Signalintensitäten innerhalb der ROI extrahiert. Für ADC und T2 wurde jeweils der Signalmittelwert innerhalb der ROI bestimmt (Hepp et al., 2022).

2.8 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der Patientendaten erfolgte unter Verwendung des Softwarepakets SPSS Version 26.0 (IBM Corporation, IBM SPSS Statistics for Windows, Armonk, NY, USA) (Hepp et al., 2022).

Für alle metrischen Variablen wurden jeweils der arithmetische Mittelwert (\bar{x}) und die Standardabweichung berechnet und werden im Folgenden als $\bar{x} \pm$ Standardabweichung angegeben (Hepp et al., 2022). Bei grafischen Darstellungen mittels Boxplots beträgt die maximale Länge der Whisker das 1,5-Fache des Interquartilsabstands, wobei Daten, die außerhalb dieses Wertebereichs liegen, als Punkte hinterlegt sind.

Der Shapiro-Wilk-Test wurde für die Überprüfung der Normalverteilung eingesetzt, bei Signifikanz erfolgte eine visuelle Exploration der Datenverteilung anhand des Histogramms. Unterschiede zwischen den Subkollektiven bezüglich der ermittelten Größen wurden anhand des t-Tests für unabhängige bzw. abhängige Stichproben auf ihre Signifikanz hin untersucht, wobei der zweiseitige Signifikanzwert angegeben wurde (Hepp et al., 2022). Auch bei moderaten Abweichungen der Daten von der Normalverteilung wurde der t-Test eingesetzt, da sich dieser relativ robust gegenüber solchen zeigt (Posten, 1978).

Zur Beurteilung des Ausmaßes linearer Zusammenhänge zwischen stetigen Variablen fand die Pearson-Korrelation Anwendung (Hepp et al., 2022). Die Beziehung zwischen quantitativen Parametern und ordinal skalierten Daten wurde mithilfe der Rangkorrelation nach Spearman evaluiert. Die Interpretation des Korrelationskoeffizienten (r) erfolgte nach den Richtlinien von Cohen (Cohen, 1988).

Des Weiteren wurden *Receiver Operating Characteristic* (ROC)-Analysen für die quantitativen MRT-Parameter der Subkollektive durchgeführt. Mithilfe des Youden-Index (Schisterman et al., 2005) konnte dabei der optimale Cutoff-Wert bestimmt werden, ab dem das Vorliegen des untersuchten Merkmals angenommen werden konnte. Darüber hinaus erfolgte die Berechnung der *Area Under the Curve* (AUC) und ihres 95%-Konfidenzintervalls, um die Diskriminierungsfähigkeit der Modelle zu bewerten und zu vergleichen (Hepp et al., 2022). Um den Einfluss von unabhängigen Variablen auf eine binäre abhängige Variable zu untersuchen, wurde ein multivariablen binäres logistisches Regressionsmodell verwendet (Motulsky, 2014, Peng et al., 2002). Dieses statistische Verfahren wurde in der vorliegenden Arbeit eingesetzt, um den Effekt einer Veränderung der Prädiktorvariablen (T2- und ADC-Werte) auf die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines PCa, einer chronischen Prostatitis bzw. eines HR-Karzinoms zu evaluieren. Die logistische Regressionsanalyse liefert dabei die Odds Ratio für die unabhängige Variable, die angibt, in welchem Ausmaß sich die Odds für das Eintreten des beobachteten Ereignisses verändern, wenn die Prädiktoren um eine Einheit zu- bzw. abnehmen. Die Odds sind als das Verhältnis der Wahrscheinlichkeit, dass ein Ereignis eintritt zu der Wahrscheinlichkeit, dass ein Ereignis nicht eintritt definiert (Motulsky, 2014). Um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten, erfolgte vor der Durchführung der logistischen Regressionsanalyse, eine z-Transformation der quantitativen ADC- und T2-Werte (Motulsky, 2014). Für die Beurteilung der Signifikanz des Gesamtmodells, wurde eine Chi-Quadrat-Statistik angewandt. Die Testung der einzelnen Prädiktorvariablen erfolgte mithilfe des Wald-Tests. Die Güte der Anpassung des logistischen Regressionsmodells wurde anhand des Nagelkerke R^2 bewertet.

Das Niveau, ab welchem ein statistisches Ergebnis als signifikant zu bewerten war, wurde bei 5 % ($p < 0,05$) festgelegt (Hepp et al., 2022).

3. Ergebnisse

3.1 Histopathologie

Bei der histopathologischen Untersuchung der Biopsiestanzen mit Nachweis eines PCa ergab sich am häufigsten ein Gleason-Score von 7a (31,0%) (Abb. 4). Somit wiesen, gemäß der in dieser Arbeit angewandten Klassifikation, 11 Patienten (37,9%) ein NHR-Karzinom (Gleason \leq 7a) und 18 Patienten ein HR-Karzinom (62,1%) auf (Abb. 4).

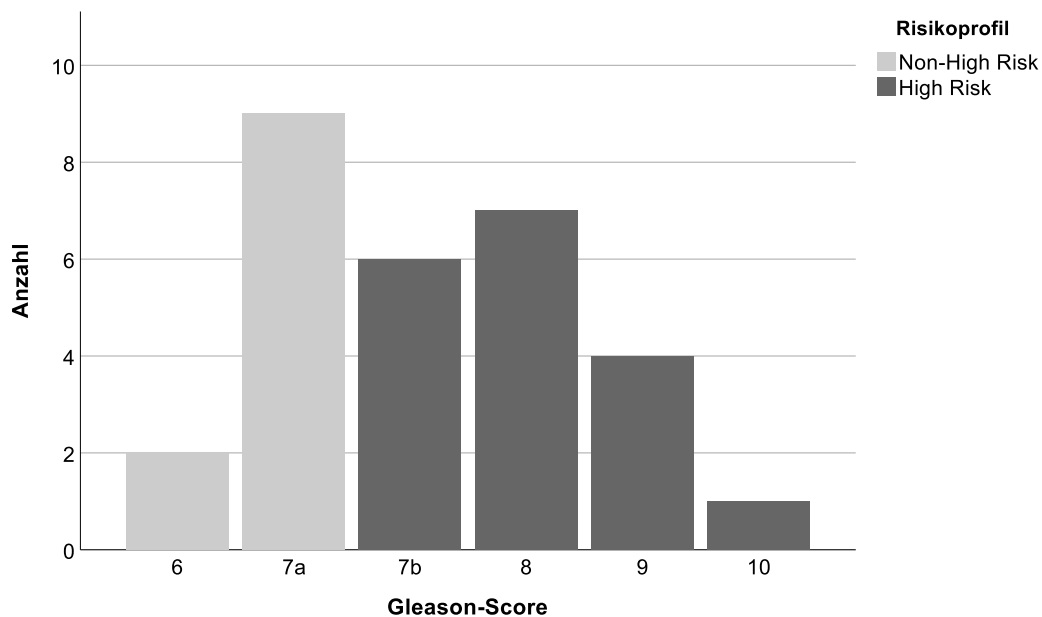


Abbildung 4: Säulendiagramm zur Häufigkeitsverteilung der einzelnen Gleason-Scores (Hepp et al., 2022).

Der durchschnittliche Zeitabstand zwischen der mpMRT-Untersuchung und der RA-TB betrug dabei 31 ± 34 Tage (Hepp et al., 2022).

Klassifikation

Bei 24 der 29 Karzinompatienten wurde im Therapieverlauf eine radikale Prostatektomie mit nachfolgender histopathologischer Untersuchung des Präparats durchgeführt. Somit konnte für diese Patienten ein pathologisches T-Stadium

erhoben werden. Die lokale Tumorausdehnung der anderen 5, nicht prostatektomierten, Patienten wurde anhand der mpMRT beurteilt.

Die erfassten Patientendaten belegten das Vorliegen von 21 lokal begrenzten (72,4 %) und 8 lokal fortgeschrittenen PCas (27,6 %) innerhalb des untersuchten Studienkollektivs (Abb. 5).

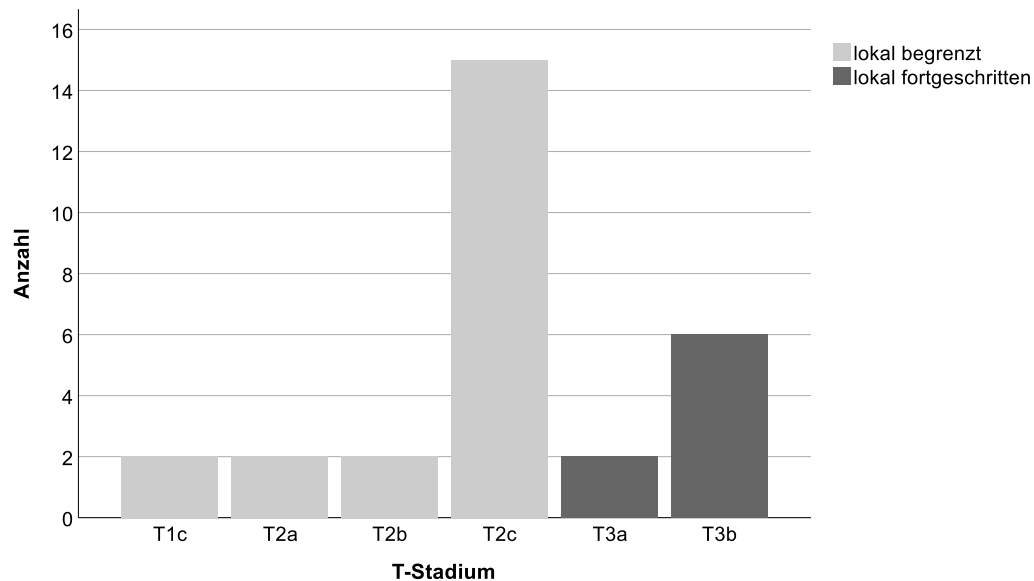


Abbildung 5: Säulendiagramm zur Häufigkeitsverteilung der einzelnen T-Stadien.

3.2 Konventionelle Befundung

3.2.1 Verteilung der PI-RADS-Scores

Bei der Beurteilung der mpMRTs gemäß PI-RADS v2.1 wurde, bezogen auf das Gesamtkollektiv, in der Mehrheit der Fälle ein Score von PI-RADS 4 vergeben (41,8%). Dies stellte auch die häufigste Diagnose bei Karzinompatienten dar (44,8%). Bei Patienten mit Nachweis einer chronischen Prostatitis hingegen wurde in den meisten Fällen ein Befund von PI-RADS 3 erhoben (42,3%) (Hepp et al., 2022).

Bei Betrachtung der PI-RADS-Scores in Bezug auf das Risikoprofil wurde für HR-Karzinome in der Hälfte der Fälle (50%) ein Score von PI-RADS 5 diagnostiziert.

Dieser Wert wurde für NHR-Karzinome kein einziges Mal vergeben, auch hier wurde am häufigsten ein Befund von PI-RADS 4 ermittelt (63,6%) (Tabelle 3).

Tabelle 3: Verteilung der PI-RADS-Scores.

PI-RADS = *Prostate Imaging-Reporting and Data System*, GK = Gesamtkollektiv, PCa = Prostatakarzinom (Hepp et al., 2022)

PI-RADS-Score	GK	PCa	Prostatitis	Non-High Risk	High Risk
PI-RADS 3	18	7	11	4	3
PI-RADS 4	23	13	10	7	6
PI-RADS 5	14	9	5	0	9
Summe	55	29	26	11	18

3.2.2 Lokalisation der Läsionen

Alle untersuchten Läsionen konnten gemäß des Sektorenmodells nach PI-RADS v2.1 in der PZ abgegrenzt werden, wobei 5 PCas eine allenfalls sekundäre Infiltration in die TZ aufwiesen. Bei drei chronischen Prostatitiden war eine partielle Beteiligung der TZ diagnostizierbar.

3.2.3 Fläche der Läsionen

Die PCas wiesen durchschnittlich eine signifikant größere Fläche auf als die Prostatitis-Areale ($99,4 \pm 116,7 \text{ mm}^2$ vs. $42,1 \pm 25,4 \text{ mm}^2$, $p=0,02$).

Die Tumorphäche der HR-Gruppe war größer als die der NHR-Gruppe, wobei sich dieser Unterschied jedoch nicht als signifikant erwies ($125,6 \pm 140,8 \text{ mm}^2$ vs. $56,6 \pm 34,9 \text{ mm}^2$, $p=0,13$).

3.2.4 Prostatavolumen

Bei der Berechnung des Prostatavolumens mittels der Ellipsoidformel ergab sich für die Patienten, die an einem Karzinom erkrankt waren, ein signifikant geringeres mittleres Prostatavolumen als für das Prostatitis-Teilkollektiv ($43,0 \pm 22,5$ ml vs. $57,7 \pm 18,0$ ml, $p=0,01$).

Auch Patienten, die an einem HR-Karzinom litten, wiesen im Durchschnitt ein geringeres Prostatavolumen auf als Männer mit einem NHR-Tumor. Der Unterschied fiel jedoch nicht signifikant aus ($40,5 \pm 20,3$ ml vs. $47,0 \pm 26,3$ ml, $p=0,46$).

3.2.5 PSA-Dichte

Die, aus PSA-Wert und Prostatavolumen bestimmte, PSA-Dichte betrug im Falle eines PCa signifikant höhere Werte als beim Vorliegen einer chronischen Prostatitis ($0,27 \pm 0,14$ ng/ml² vs. $0,15 \pm 0,08$ ng/ml², $p < 0,001$).

Die durchschnittlichen PSA-Dichtewerte der HR-Karzinome lagen ebenfalls in einem höheren Wertebereich als die der NHR-Tumoren, allerdings zeigte dieser Unterschied keine Signifikanz ($0,30 \pm 0,15$ ng/ml² vs. $0,20 \pm 0,12$ ng/ml², $p=0,06$).

3.3 Quantitative Bildanalyse

3.3.1 Quantitative T2-Werte

Grundlage der nachfolgenden Analyse bildeten die Signalmittelwerte der T2-Relaxationszeiten, die für jede ROI bestimmt wurden.

Die voxelweise aus den ROIs ermittelten T2-Werte zeigten für pathologische Läsionen allgemein signifikant niedrigere T2-Werte im Vergleich zu den Referenzarealen ($91,30 \pm 21,11$ ms vs. $192,99 \pm 58,33$ ms; $p < 0,001$) (Abb. 6) (Hepp et al., 2022).

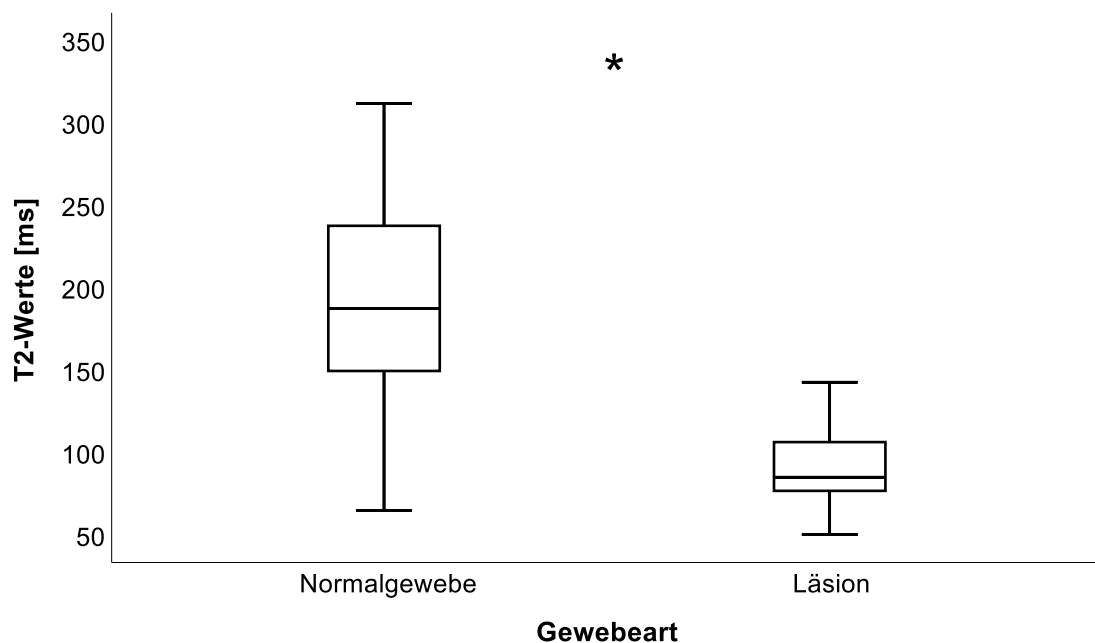


Abbildung 6: Boxplot-Darstellung der quantitativen T2-Mittelwerte von benignen Referenzarealen und pathologischen Läsionen.

* = signifikanter Unterschied

Innerhalb dieser pathologischen Läsionen ergaben sich für das Karzinomgewebe signifikant kürzere T2-Relaxationszeiten als für die entzündlich veränderten Areale (80.24 ± 12.80 ms vs. 103.64 ± 21.88 ms; $p < 0.001$) (Abb. 7) (Hepp et al., 2022).

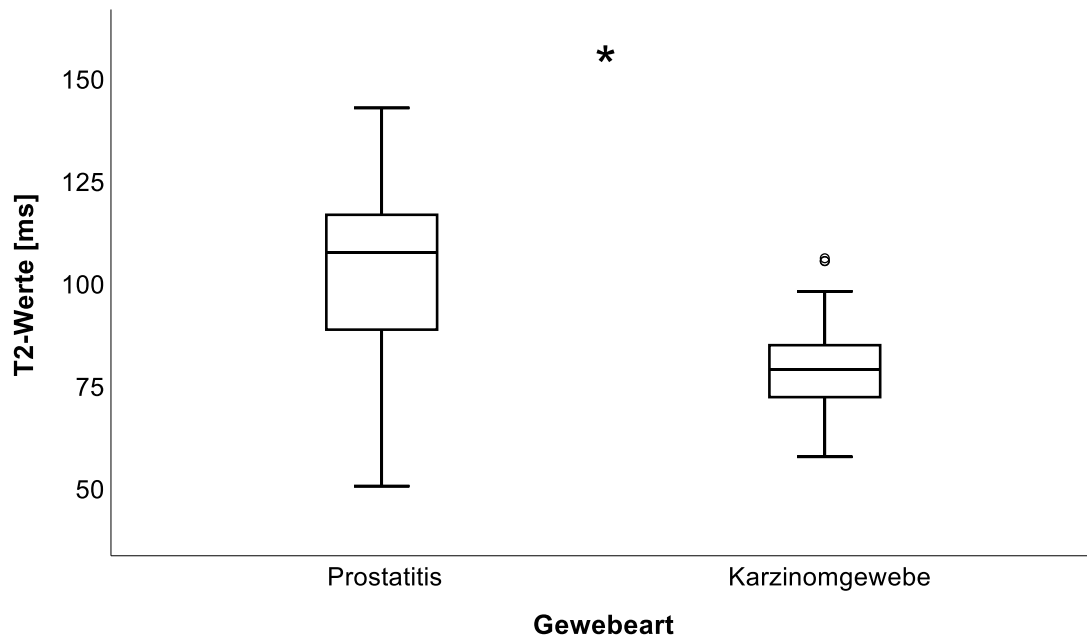


Abbildung 7: Boxplot-Darstellung der quantitativen T2-Mittelwerte von chronischen Prostatitiden und Karzinomgewebe.

* = signifikanter Unterschied

Das Karzinomgewebe wies signifikant niedrigere T2-Werte auf als gesundes Prostatagewebe der Karzinompatienten ($80,24 \pm 12,80$ ms vs. $187,59 \pm 54,62$ ms; $p < 0,001$) (Abb. 8). Die Boxplot-Darstellungen heben hervor, dass insgesamt eine deutlich geringere Streuung der T2-Werte der PCas gegenüber den gesunden Referenzarealen, wie auch gegenüber der Prostatitis-Fälle zu verzeichnen war (Abb. 8, Abb. 7).

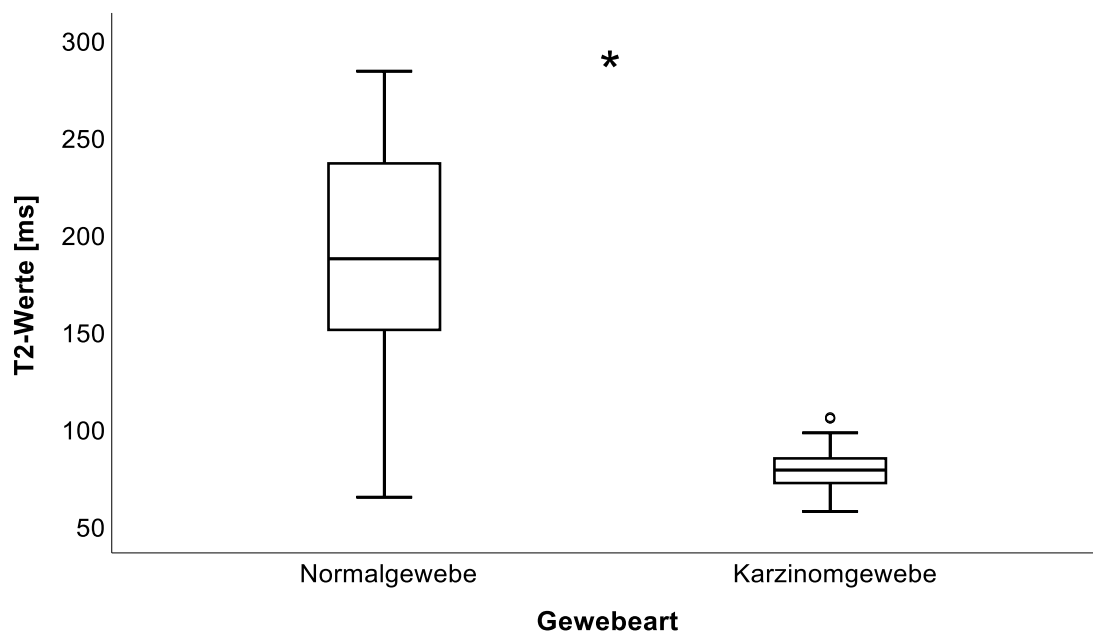


Abbildung 8: Boxplot-Darstellung der quantitativen T2-Mittelwerte von benignen Referenzarealen und Karzinomgewebe.

* = signifikanter Unterschied

Auch für das Krankheitsbild der chronischen Prostatitis konnten gegenüber Normalgewebe signifikant kürzere T2-Relaxationszeiten ermittelt werden ($103,64 \pm 21,88$ ms vs. $199,02 \pm 62,74$ ms; $p < 0,001$) (Abb. 9).

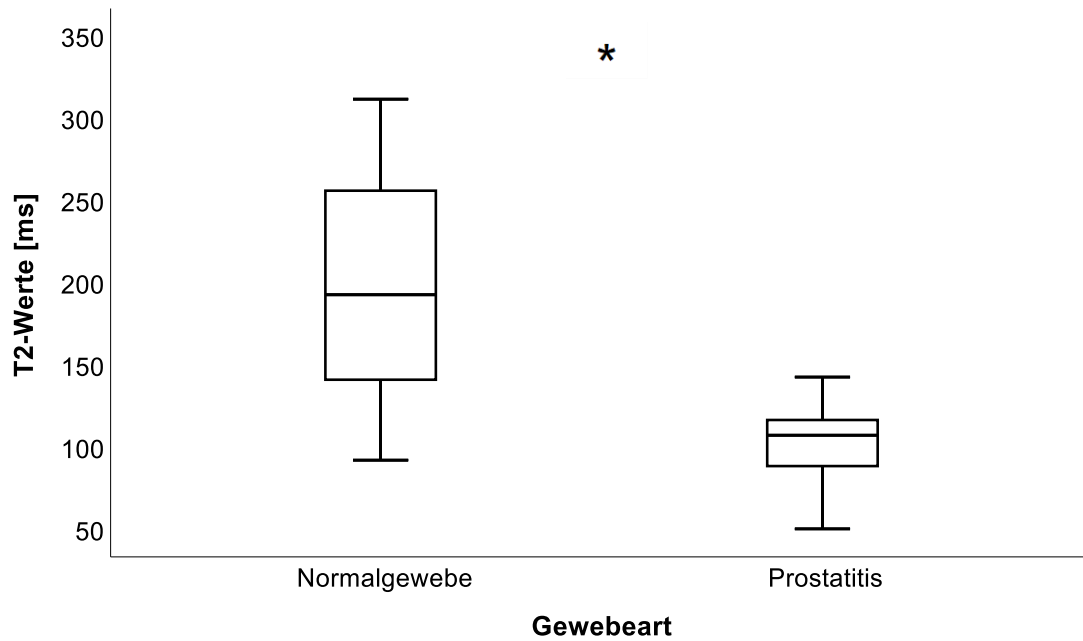


Abbildung 9: Boxplot-Darstellung der quantitativen T2-Mittelwerte von benignen Referenzarealen und chronischen Prostatitiden.

* = signifikanter Unterschied

Die quantitativen T2-Werte, die für Patienten der HR- und NHR-Gruppe bestimmt wurden, zeigten keinen signifikanten Unterschied ($80,37 \pm 12,00$ ms vs. $80,02 \pm 14,61$ ms; $p=0,944$). Dies wird durch die Boxplots in Abb. 10 verdeutlicht, wobei eine starke Überlappung der beiden Wertebereiche erkennbar ist.

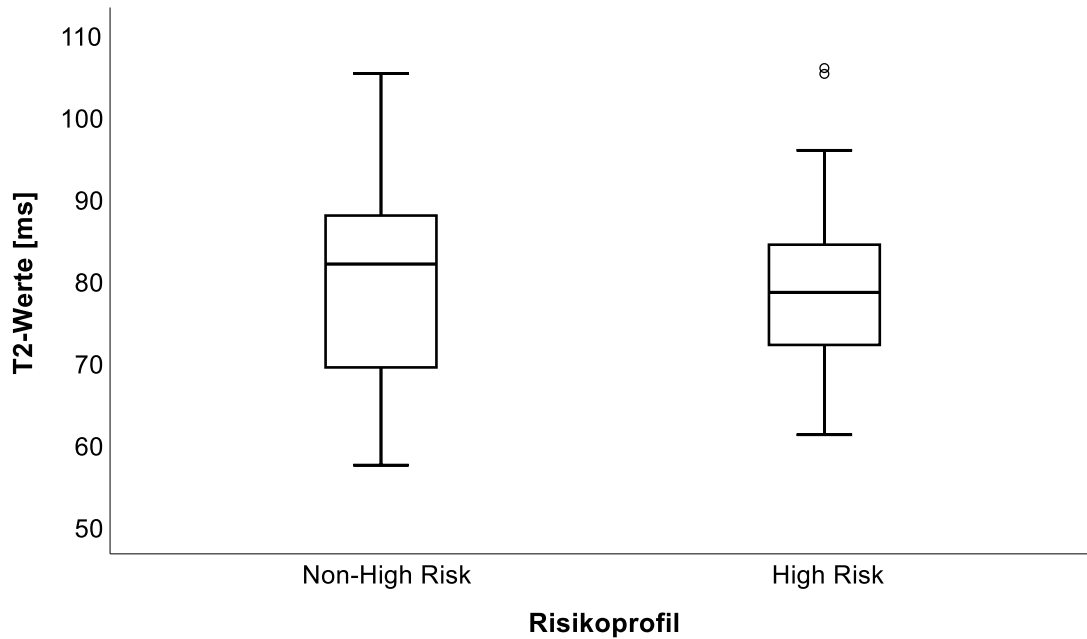


Abbildung 10: Boxplot-Darstellung der quantitativen T2-Mittelwerte von Non-High Risk- und High Risk-Karzinomen.

Korrelation von T2-Werten mit ausgewählten Untersuchungsbefunden und klinischen Parametern

Bei der Korrelation von T2-Werten der Läsionen mit den in Tabelle 4 aufgeführten Parametern zeigte sich lediglich für die Läsionsfläche eine signifikante negative Korrelation. PI-RADS, Gleason-Score und PSA-Dichte zeigten allenfalls eine Tendenz zu höheren Werten bei niedrigerem T2-Wert, diese war jedoch nicht signifikant (Tabelle 4).

Tabelle 4: Korrelation von quantitativen T2-Mittelwerten der Läsionen mit ausgewählten Untersuchungsbefunden und klinischen Parametern.

PI-RADS = *Prostate Imaging-Reporting and Data System*, PSA = prostataspezifisches Antigen

Parameter	Korrelationskoeffizient	p-Wert
PI-RADS-Score	-0,139	0,313
Gleason-Score	-0,069	0,721
Läsionsfläche	-0,304	0,024
PSA-Dichte	-0,225	0,099

3.3.2 Quantitative ADC-Werte

Die nachfolgende Analyse der quantitativen ADC-Werte wurde anhand der, aus jeder ROI extrahierten, Mittelwerte durchgeführt.

Für pathologische Läsionen allgemein lieferten die ADC-Maps signifikant niedrigere Werte als für das Kontrollparenchym ($0,880 \pm 0,254 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ vs. $1,587 \pm 0,227 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; $p < 0,001$) (Abb. 11) (Hepp et al., 2022).

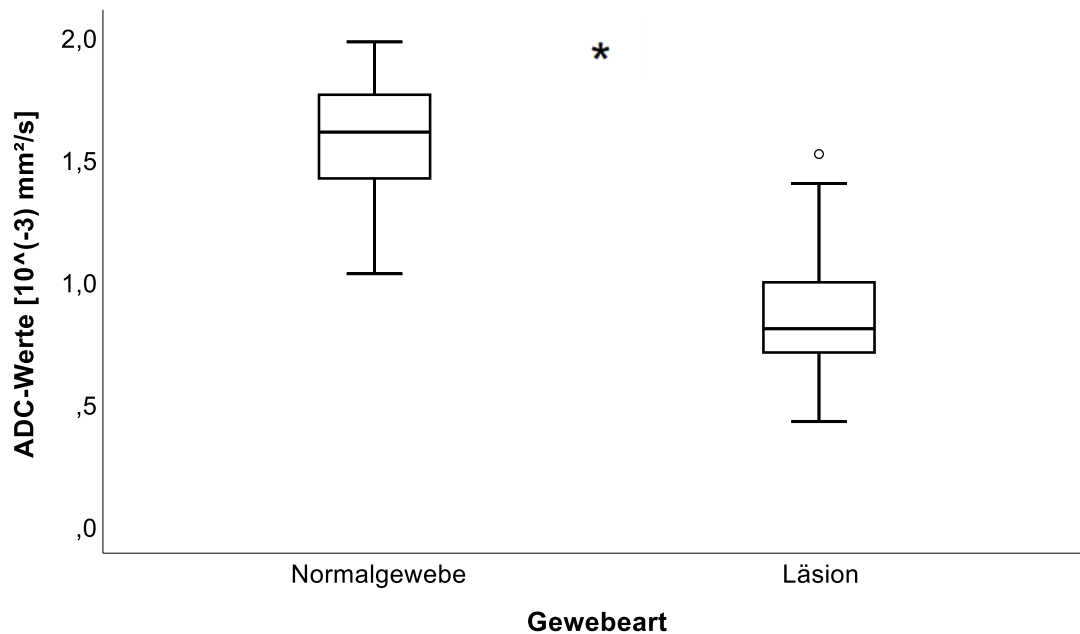


Abbildung 11: Boxplot-Darstellung der quantitativen ADC-Mittelwerte von benignen Referenzarealen und pathologischen Läsionen.

* = signifikanter Unterschied

Für die ROIs, die sich bioptisch als Karzinomgewebe bestätigten, waren signifikant geringere ADC-Werte zu verzeichnen als für ROIs, die sich als chronische Prostatitis erwiesen ($0,746 \pm 0,204 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ vs. $1,029 \pm 0,220 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; $p < 0,001$) (Abb.12) (Hepp et al., 2022).

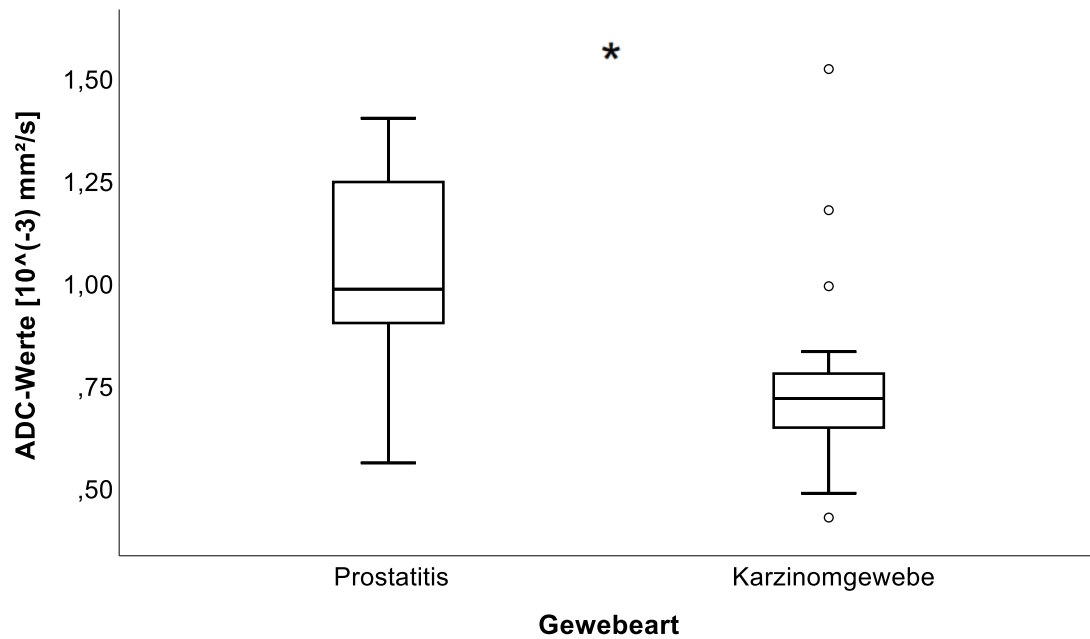


Abbildung 12: Boxplot-Darstellung der quantitativen ADC-Mittelwerte von chronischen Prostatitiden und Karzinomgewebe.

* = signifikanter Unterschied

Die ADC-Maps der Karzinompatienten lieferten signifikant niedrigere Werte für PCas als für die markierten Vergleichsareale ($0,746 \pm 0,204 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ vs. $1,604 \pm 0,229 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; $p < 0,001$) Anhand der Boxplots kann verdeutlicht werden, dass sich die Wertebereiche von Normalgewebe und PCas bis auf wenige Ausreißer gut trennen lassen (Abb. 13).

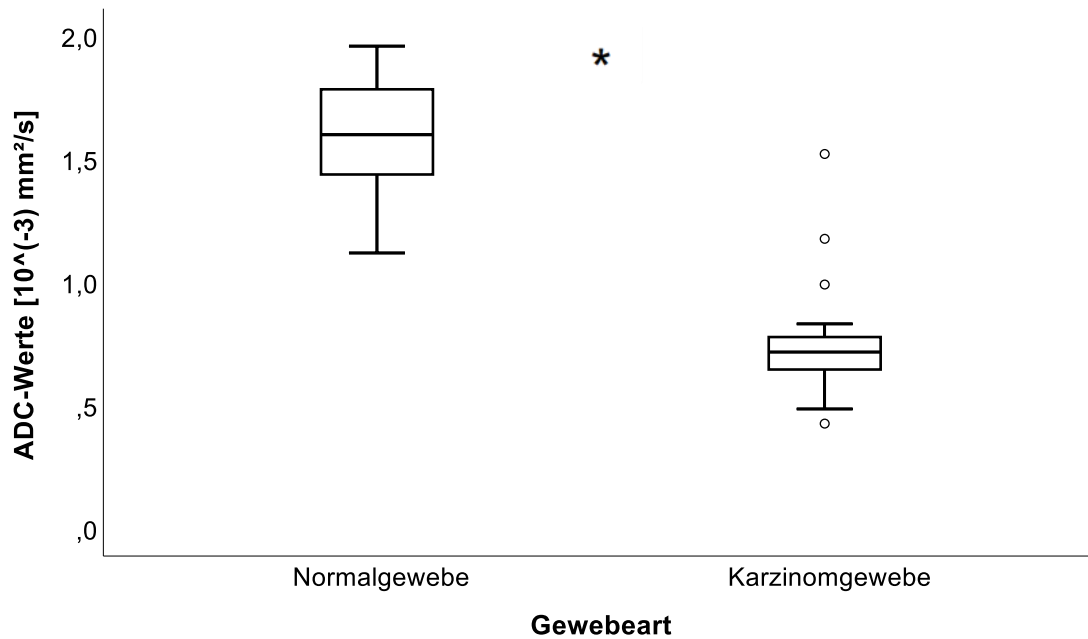


Abbildung 13: Boxplot-Darstellung der quantitativen ADC-Mittelwerte von benignen Referenzarealen und Karzinomgewebe.

* = signifikanter Unterschied

Auch die Werte, die für entzündliche Veränderungen der Prostata ermittelt werden konnten, waren signifikant niedriger als die der unauffälligen Referenzareale ($1,029 \pm 0,220 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ vs. $1,568 \pm 0,228 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; $p < 0,001$) (Abb. 14).

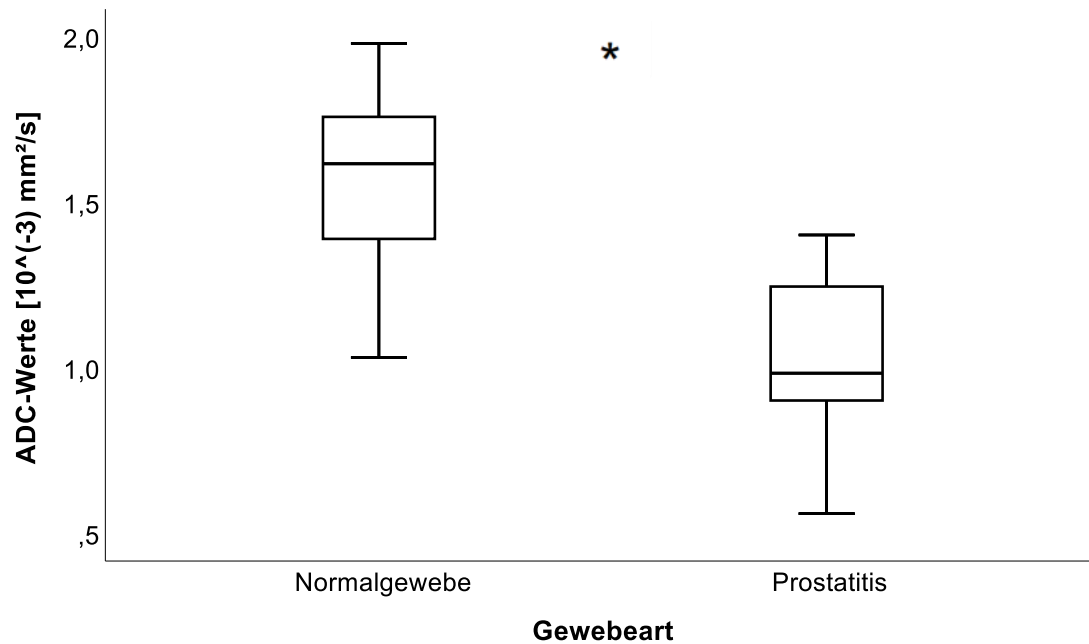


Abbildung 14: Boxplot-Darstellung der quantitativen ADC-Mittelwerte von benignen Referenzarealen und chronischen Prostatitiden.

* = signifikanter Unterschied

Die ADC-Werte zeigten ebenfalls erhebliche Überschneidungen der Wertebereiche beider Risikokategorien (HR: $0,714 \pm 0,227 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ vs. NHR: $0,798 \pm 0,157 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), wobei sich kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte ($p=0,289$) (Abb. 15).

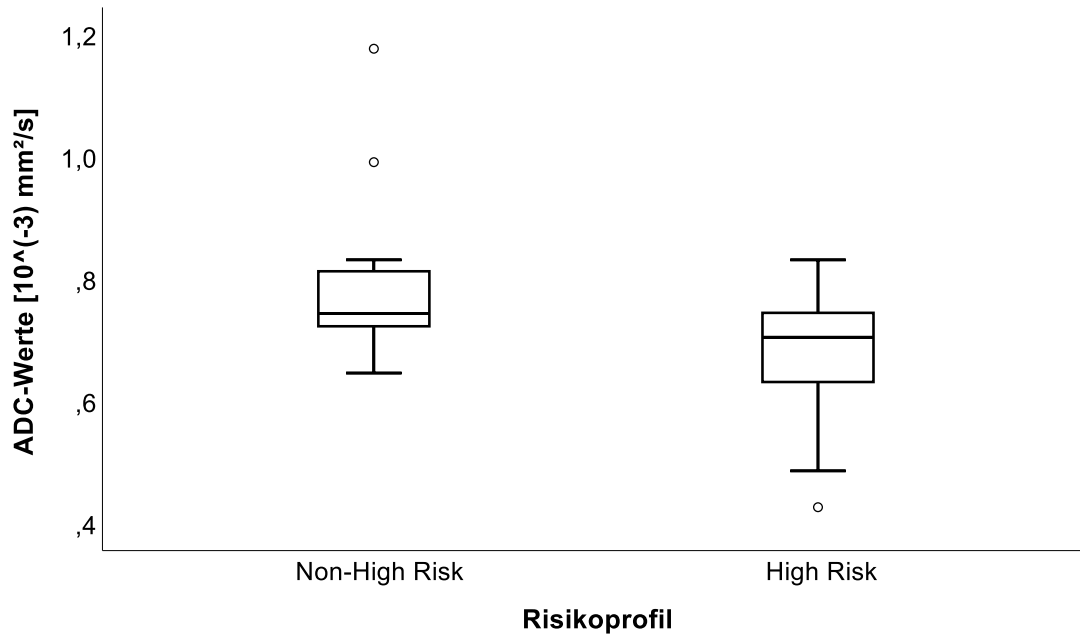


Abbildung 15: Boxplot-Darstellung der quantitativen ADC-Mittelwerte von Non-High Risk- und High Risk-Karzinomen.

Korrelation von ADC-Werten mit ausgewählten Untersuchungsbefunden und klinischen Parametern

Die Korrelation der ADC-Werte mit den in Tabelle 5 angegebenen Parametern war in allen Fällen signifikant. PI-RADS, die Läsionsfläche und die PSA-Dichte wiesen eine mittelstarke, negative Korrelation zu den ADC-Werten auf. Gleason-Scores und ADC-Werte korrelierten stark invers miteinander (Tabelle 5).

Tabelle 5: Korrelation von quantitativen ADC-Mittelwerten der Läsionen mit ausgewählten Untersuchungsbefunden und klinischen Parametern.

PI-RADS = *Prostate Imaging-Reporting and Data System*, PSA = prostataspezifisches Antigen

Parameter	Korrelationskoeffizient	p-Wert
PI-RADS-Score	-0,367	0,006
Gleason-Score	-0,507	0,005
Läsionsfläche	-0,352	0,008
PSA-Dichte	-0,494	<0,001

3.3.3 Multivariable Analyse

Auch für die multivariable Analyse dienten die T2- und ADC-Mittelwerte als Grundlage für die durchgeführten statistischen Verfahren.

3.3.3.1. Differenzierung zwischen Karzinom und Prostatitis

Die T2- und ADC-Werte der pathologischen Läsionen zeigten eine signifikante positive Korrelation von 0,70 ($p < 0,001$) (Abb. 16) (Hepp et al., 2022).

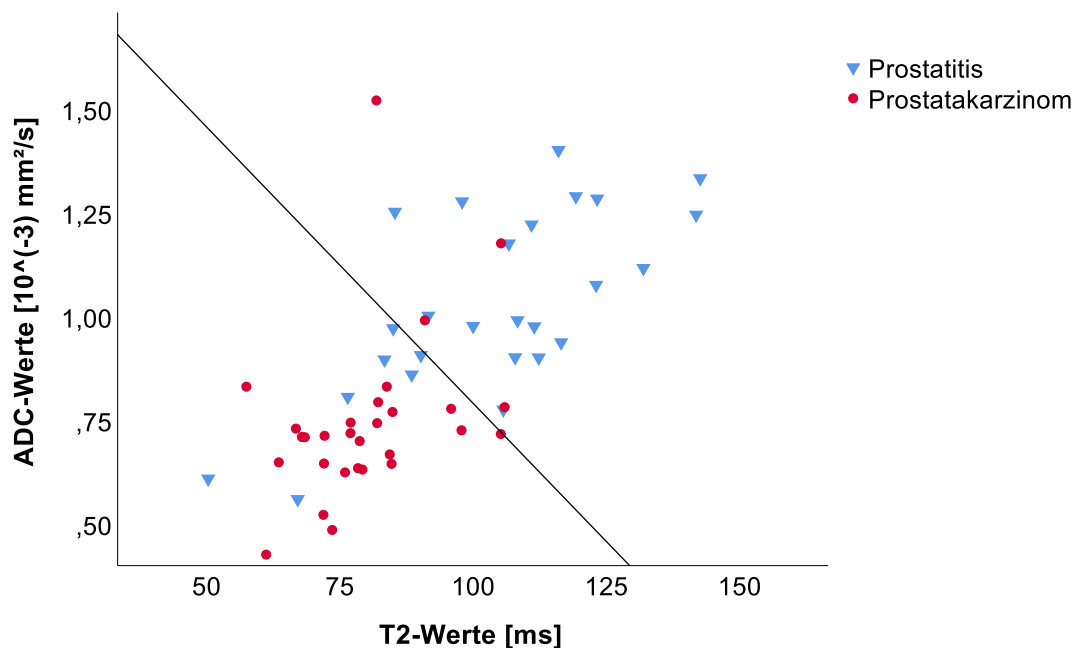


Abbildung 16: Streudiagramm der ADC- und T2-Werte aller pathologischen Läsionen, gruppiert nach Prostatakarzinom und chronischer Prostatitis.

Zusätzlich abgebildet ist die Trenngerade, die die Entscheidungsgrenze für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms bzw. einer chronischen Prostatitis markiert. Die Funktion der Trenngeraden wurde unter Verwendung des logistischen Regressionsmodells ermittelt; modifiziert nach (Hepp et al., 2022).

Das für ADC- und T2-Werte adjustierte Gesamtmodell der multivariablen logistischen Regression war signifikant ($p < 0,001$). Die beiden Regressionskoeffizienten erreichten jedoch keine Signifikanz.

Anhand des logistischen Regressionsmodells konnten 24 von insgesamt 29 Patienten mit nachgewiesenem PCa korrekt klassifiziert werden, was einem

Anteil von 82,8% entspricht. Dabei ergab sich ein positiver prädiktiver Wert (PPV – *positive predictive value*) von 77,4%. Das Vorliegen einer chronischen Prostatitis wurde bei 19 von 26 Patienten richtig vorhergesagt (73,1%). Der negative prädiktive Wert (NPV – *negative predictive value*) lag hier bei 79,2%. Die Prognosen des Modells deckten sich somit in 43 von 55 Fällen mit den vorliegenden pathologischen Befunden (78,2%) (Abb. 16).

Pro Anstieg der T2-Werte um eine Standardabweichung (21,11 ms), verringerten sich die Odds für das Vorliegen eines PCa, bei gleichbleibenden ADC-Werten, um 63,9%. Nahmen hingegen die ADC-Werte, bei unveränderten T2-Werten, um eine Standardabweichung ($0,254 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) zu, so sanken die Odds um 59,9%. Die Erhöhung der T2- sowie der ADC-Werte um eine Standardabweichung zog eine Verminderung der Odds für die Detektion eines PCa um 85,6% nach sich (Tabelle 6).

Anhand der ermittelten Regressionskoeffizienten, die in Tabelle 6 aufgelistet sind, ließ sich die logistische Regressionsfunktion aufstellen: Unter Voraussetzung z-standardisierter ADC- und T2-Werte, ADC_z und $T2_z$, kann die Wahrscheinlichkeit einer pathologischen Läsion, sich als karzinomatös zu erweisen, anhand der nachfolgenden Gleichung bestimmt werden:

$$P(PCa = 1) = \frac{e^Y}{1 + e^Y} ; Y = 0,071 - 1,020 \times T2_z - 0,915 \times ADC_z$$

Tabelle 6: Multivariable logistische Regressionsanalyse der quantitativen ADC- und T2-Werte für die Differenzierung zwischen Prostatakarzinom und chronischer Prostatitis.

Aufgrund der z-Transformation der quantitativen Daten entspricht die Veränderung der unabhängigen Variablen um eine Einheit einer Zu- bzw. Abnahme um eine Standardabweichung (Standardabweichung der T2-Werte: 21,11 ms; der ADC-Werte: $0,254 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)
 KI = Konfidenzintervall

	Regressions- koeffizient	Signifikanz des Wald- Tests	Odds Ratio	95 % KI der Odds Ratio	Nagelkerke R²
T2	-1,020	p = 0,058	0,361	[0,126 ; 1,035]	0,437
ADC	-0,915	p = 0,071	0,401	[0,148 ; 1,083]	
Konstante	0,071	p = 0,837	1,074		

ROC-Analyse

Die ROC-Analyse der quantitativen Parameter lieferte vergleichbare AUCs für die univariable Auswertung der T2- und ADC-Werte, wie auch für die Kombination beider Größen anhand der multivariablen logistischen Regression. Darüber hinaus überlappten sich die zugehörigen Konfidenzintervalle deutlich (Tabelle 7, Abb. 17) (Hepp et al., 2022).

Für die vorliegende Analyse wurde, mithilfe des Youden-Index, der optimale T2-Cutoff für die Differenzierung zwischen PCa und chronischer Prostatitis bei 84,98 ms ermittelt. Hierbei wurden PCas mit einer Sensitivität von 84,6 % und einer Spezifität von 79,3 % korrekt klassifiziert (Hepp et al., 2022).

Analog wurde der beste Cutoff für ADC-Werte mit $0,846 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ bestimmt. Dieser lieferte dieselbe Sensitivität für die richtige Zuordnung von PCas wie der T2-Schwellenwert (84,6 %), jedoch eine höhere Spezifität von 89,7 % (Abb. 17) (Hepp et al., 2022).

Tabelle 7: AUC-Werte der ROC-Kurven für die Differenzierung zwischen Prostatakarzinom und chronischer Prostatitis.

AUC = Area Under the Curve, ROC = Receiver Operating Characteristic, KI = Konfidenzintervall (Hepp et al., 2022)

Variable	AUC	95% KI	Asymptotische Signifikanz
T2	0,844	[0,731 ; 0,956]	p < 0,001
ADC	0,853	[0,736 ; 0,969]	p < 0,001
Logistische Regression	0,851	[0,738 ; 0,964]	p < 0,001

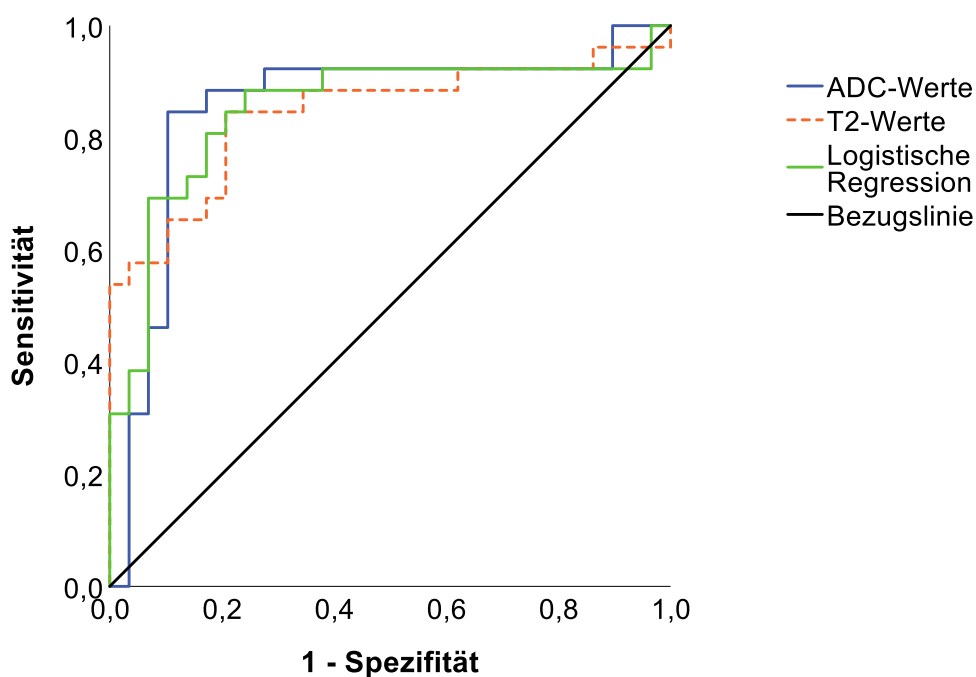


Abbildung 17: Differenzierung zwischen Prostatakarzinom und chronischer Prostatitis.

Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurven der quantitativen ADC- und T2-Werte sowie des multivariablen logistischen Regressionsmodells; modifiziert nach (Hepp et al., 2022).

3.3.3.2. Differenzierung zwischen Karzinom und Normalgewebe

Die T2- und ADC-Werte der Karzinompatienten wiesen eine signifikante, starke Korrelation von 0,87 auf ($p < 0,001$) (Abb. 18).

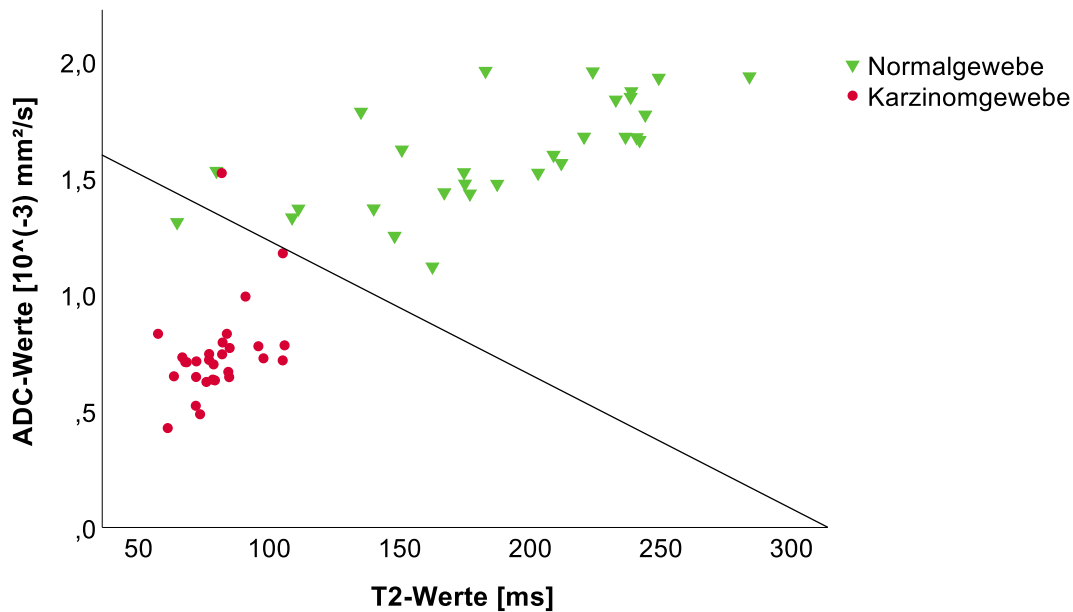


Abbildung 18: Streudiagramm der ADC- und T2-Werte aller Prostatakarzinome und ihrer korrespondierenden benignen Referenzareale.

Zusätzlich abgebildet ist die Trenngerade, die die Entscheidungsgrenze für das Vorliegen von Karzinomgewebe bzw. Normalgewebe markiert. Die Funktion der Trenngeraden wurde unter Verwendung des logistischen Regressionsmodells ermittelt.

Das logistische Regressionsmodell als solches erwies sich als signifikant ($p < 0,001$), ebenso war für den Regressionskoeffizienten der ADC-Werte ein signifikanter Einfluss auf die Vorhersage für das Vorliegen eines PCa zu verzeichnen ($p = 0,026$). Im Gegensatz dazu erreichte der Regressionskoeffizient der T2-Werte keine Signifikanz (Tabelle 8).

Mithilfe des, auf der vorliegenden Datenbasis, generierten logistischen Regressionsmodells konnten 28 von insgesamt 29 PCAs der richtigen Kategorie zugewiesen werden (96,6%). Von den 29 Vergleichsarealen wurden ebenfalls 28 ROIs korrekt als Normalgewebe identifiziert (96,6%). Somit ergab sich für den PPV und NPV ebenfalls ein jeweiliger Wert von 96,6%. Insgesamt wurden

folglich 56 von 58 markierten ROIs (96,6%) dem tatsächlich vorliegenden Gewebetyp entsprechend klassifiziert (Abb. 18).

Gemäß des vorliegenden Regressionsmodells verringerten sich die Odds für den Nachweis eines PCa um 96,9% für jede Erhöhung der T2-Werte um eine Standardabweichung (66,92 ms). Bei einer Zunahme der ADC-Werte um eine Standardabweichung ($0,483 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) sanken die Odds um 98,7%. Stiegen beide quantitativen Parameter jeweils um eine Standardabweichung an, so nahmen die Odds für das Vorliegen eines Karzinoms um 99,96% ab (Tabelle 8). Die Wahrscheinlichkeit, dass es sich bei einem umschriebenen Gewebereich der Prostata um ein Karzinom handelt, kann in Abhängigkeit der z-transformierten ADC- und T2-Werte, ADC_z und $T2_z$, unter Verwendung der folgenden logistischen Regressionsfunktion ermittelt werden:

$$P(PCa = 1) = \frac{e^Y}{1 + e^Y} ; Y = -1,247 - 3,477 \times T2_z - 4,372 \times ADC_z$$

Die gute Anpassung des Modells auf die Stichprobe kann mithilfe von Abb. 18 verdeutlicht werden, die darüber hinaus auch die lineare Separierbarkeit der vorliegenden Daten erkennen lässt.

Tabelle 8: Multivariable logistische Regressionsanalyse der quantitativen ADC- und T2-Werte für die Differenzierung zwischen Prostatakarzinom und Normalgewebe.

Aufgrund der z-Transformation der quantitativen Daten entspricht die Veränderung der unabhängigen Variablen um eine Einheit einer Zu- bzw. Abnahme um eine Standardabweichung (Standardabweichung der T2-Werte: 66,92 ms; der ADC-Werte: $0,483 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$).

KI = Konfidenzintervall

	Regressions- koeffizient	Signifikanz des Wald- Tests	Odds Ratio	95 % KI der Odds Ratio	Nagelkerke R²
T2	-3,477	p=0,101	0,031	[0,000 ; 1,970]	0,940
ADC	-4,372	p=0,026	0,013	[0,000 ; 0,592]	
Konstante	-1,247	p=0,357	0,287		

ROC-Analyse

Die ROC-Analyse der T2- und ADC-Werte sowie der gemeinsamen Evaluation der beiden quantitativen Parameter mithilfe der binären logistischen Regression zeigte in allen drei Fällen eine hohe Diskriminierungsfähigkeit für PCa und Normalgewebe. Die zugehörigen Konfidenzintervalle überlappten sich auch hier in großem Umfang (Tabelle 9, Abb. 19).

Ausgehend von den vorliegenden ROC-Kurven, betrug der beste T2-Cutoff zwischen PCa und benignem Referenzareal 107,39 ms. Anhand dieses Wertes konnten PCas mit einer Sensitivität von 93,1 % und einer Spezifität von 100 % identifiziert werden.

Der optimale Cutoff für ADC-Werte lag bei $1,214 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, wobei PCas mit einer Sensitivität und Spezifität von jeweils 96,6 % detektiert wurden (Abb. 19).

Tabelle 9: AUC-Werte der ROC-Kurven für die Differenzierung zwischen Prostatakarzinom und Normalgewebe.

AUC = Area Under the Curve, ROC = Receiver Operating Characteristic, KI = Konfidenzintervall

Variable	AUC	95% KI	Asymptotische Signifikanz
T2	0,954	[0,887 ; 1,000]	p < 0,001
ADC	0,987	[0,962 ; 1,000]	p < 0,001
Logistische Regression	0,995	[0,985 ; 1,000]	p < 0,001

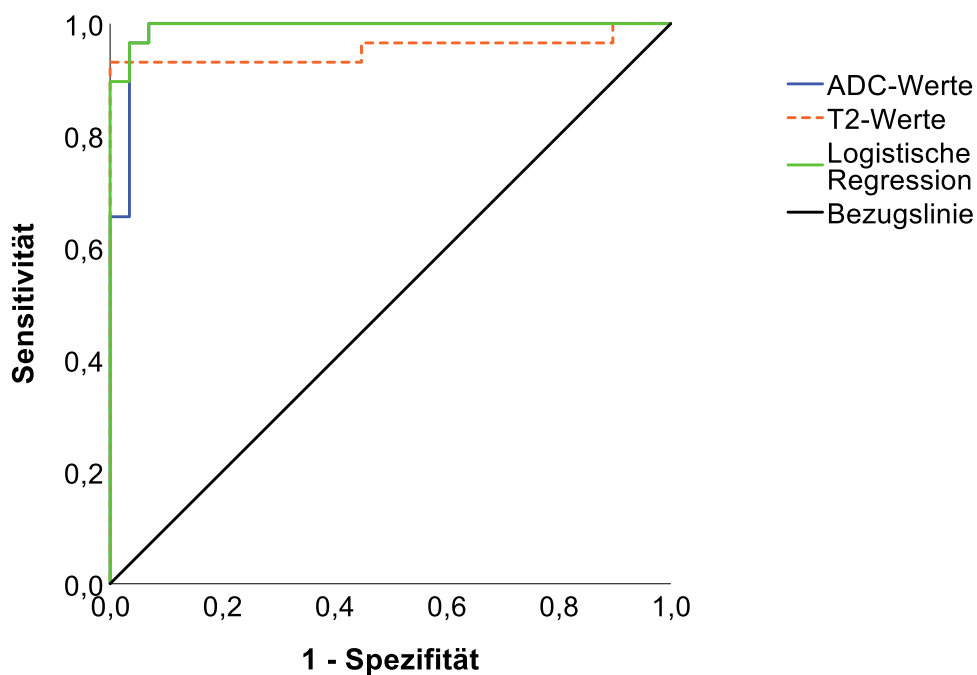


Abbildung 19: Differenzierung zwischen Prostatakarzinom und Normalgewebe.

Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurven der quantitativen ADC- und T2-Werte sowie des multivariablen logistischen Regressionsmodells.

3.3.3.3. Differenzierung zwischen chronischer Prostatitis und Normalgewebe

Die T2- und ADC-Werte der Prostatitis-Patienten korrelierten signifikant und in einem starken Ausmaß miteinander ($r=0,88$; $p<0,001$) (Abb. 20).

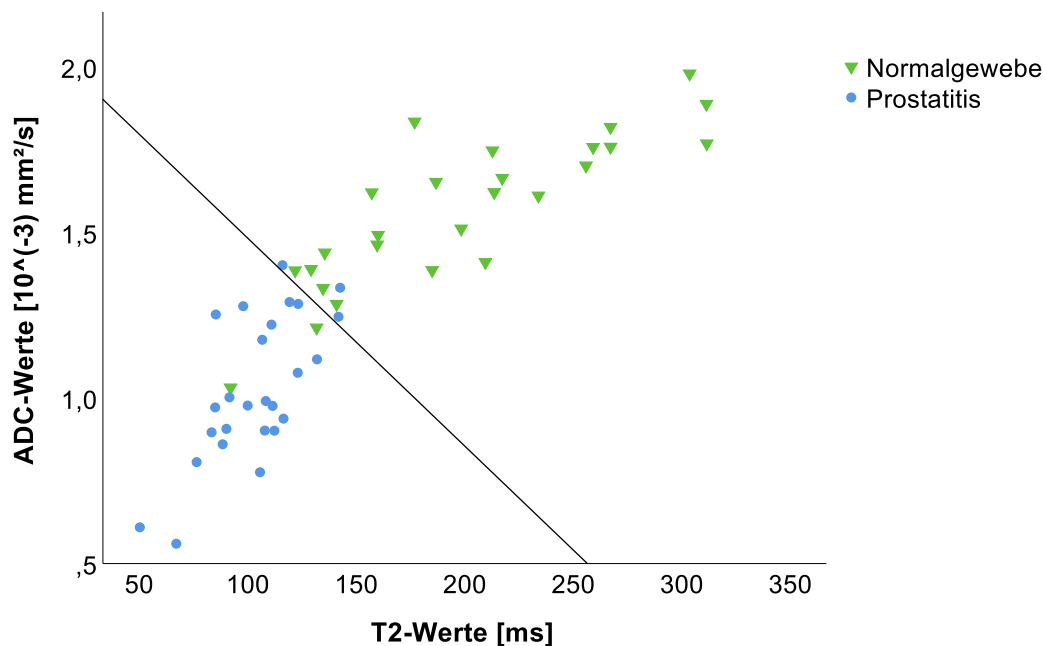


Abbildung 20: Streudiagramm der ADC- und T2-Werte aller chronischen Prostatitiden und ihrer korrespondierenden benignen Referenzareale.

Zusätzlich abgebildet ist die Trenngerade, die die Entscheidungsgrenze für das Vorliegen einer chronischen Prostatitis bzw. von Normalgewebe markiert. Die Funktion der Trenngeraden wurde unter Verwendung des logistischen Regressionsmodells ermittelt.

Das Gesamtmodell der binären logistischen Regression war signifikant ($p<0,001$). Demgegenüber konnten die Regressionskoeffizienten keine Signifikanz erreichen. Anhand des vorliegenden Modells wurden 23 von insgesamt 26 untersuchten ROIs korrekt als chronische Prostatitis identifiziert (88,5%). Dabei betrug der PPV 92,0%. Zudem wurden 24 der 26 Referenzareale richtig als gesundes Gewebe klassifiziert (92,3%), wobei ein NPV von 88,9% ermittelt werden konnte. Somit stimmten 47 der 52 Prognosen des logistischen

Regressionsmodells mit den histopathologischen Befunden überein (90,4 %) (Abb.20).

Ausgehend von dem entwickelten Regressionsmodell sanken die Odds für das Vorliegen einer chronischen Prostatitis um 95,0 % für jeden Anstieg der T2-Werte um eine Standardabweichung (66,95 ms). Infolge einer Erhöhung der ADC-Werte um eine Standardabweichung ($0,351 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) verringerten sich die Odds um 91,9%. Bei einer Zunahme beider quantitativer Parameter um jeweils eine Standardabweichung nahmen die Odds für den Befund einer chronischen Prostatitis um 99,59 % ab (Tabelle 10).

Anhand der z-transformierten ADC- und T2-Werte, ADC_z und $T2_z$, kann die Wahrscheinlichkeit, dass sich eine markierte ROI als entzündliches Gewebe erweist, durch Anwendung folgender Regressionsfunktion bestimmt werden:

$$P(\text{Prostatitis} = 1) = \frac{e^Y}{1 + e^Y} ; Y = -0,928 - 2,988 \times T2_z - 2,517 \times ADC_z$$

Tabelle 10: Multivariable logistische Regressionsanalyse der quantitativen ADC- und T2-Werte für die Differenzierung zwischen chronischer Prostatitis und Normalgewebe.

Aufgrund der z-Transformation der quantitativen Daten entspricht die Veränderung der unabhängigen Variablen um eine Einheit einer Zu- bzw. Abnahme um eine Standardabweichung (Standardabweichung der T2-Werte: 66,95 ms; der ADC-Werte: $0,351 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$).

KI = Konfidenzintervall

	Regressions- koeffizient	Signifikanz des Wald- Tests	Odds Ratio	95 % KI der Odds Ratio	Nagelkerke R ²
T2	-2,988	p=0,156	0,050	[0,001 ; 3,123]	0,802
ADC	-2,517	p=0,096	0,081	[0,004 ; 1,565]	
Konstante	-0,928	p=0,293	0,395		

ROC-Analyse

Die ROC-Analyse belegte eine hohe diagnostische Genauigkeit der T2- und ADC-Werte sowie der Kombination der beiden Parameter anhand der logistischen Regression hinsichtlich der Differenzierung von chronischer Prostatitis und Normalgewebe. Dabei zeigten sich ähnliche AUC-Werte mit großen Überlappungsbereichen der Konfidenzintervalle (Tabelle 11, Abb. 21).

Der optimale Cutoff der T2-Relaxationszeiten für die Abgrenzung von entzündlichen Veränderungen der Prostata und Normalgewebe wurde bei 126,28 ms bestimmt. Somit konnte eine chronische Prostatitis mit einer Sensitivität von 92,3% und einer Spezifität von 88,5% detektiert werden.

Der beste ADC-Cutoff wurde bei $1,311 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ermittelt, anhand dessen Prostatitiden mit einer Sensitivität von 88,5% und einer Spezifität von 92,3% identifiziert wurden (Abb. 21).

Tabelle 11: AUC-Werte der ROC-Kurven für die Differenzierung zwischen chronischer Prostatitis und Normalgewebe.

AUC = Area Under the Curve, ROC = Receiver Operating Characteristic,
KI = Konfidenzintervall

Variable	AUC	95% KI	Asymptotische Signifikanz
T2	0,950	[0,891 ; 1,000]	p < 0,001
ADC	0,959	[0,911 ; 1,000]	p < 0,001
Logistische Regression	0,967	[0,922 ; 1,000]	p < 0,001

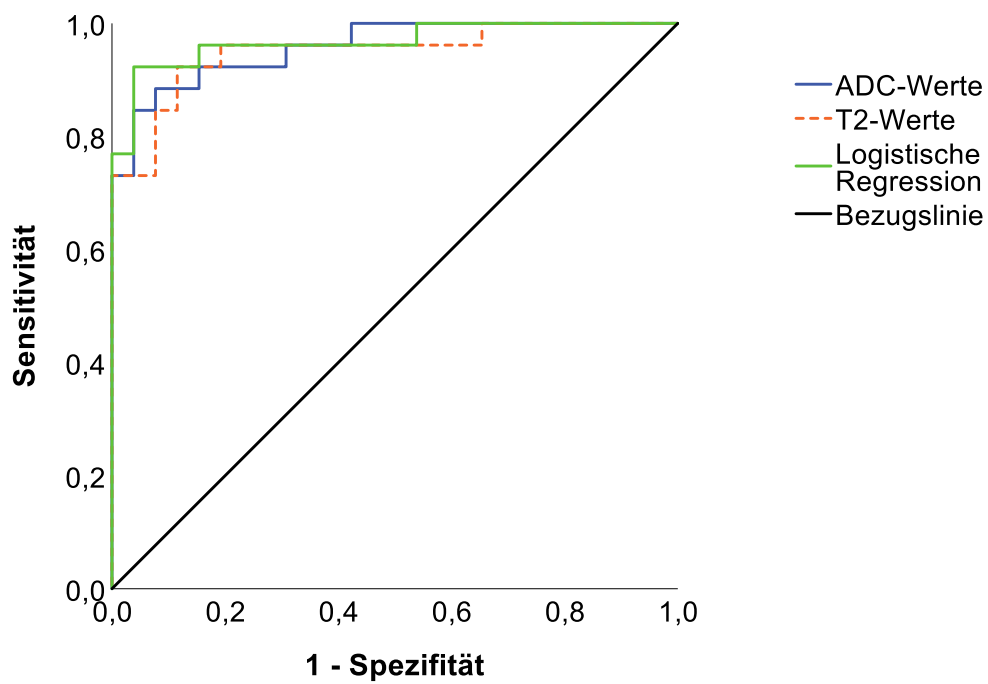


Abbildung 21: Differenzierung zwischen chronischer Prostatitis und Normalgewebe.

Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurven der quantitativen ADC- und T2-Werte sowie des multivariablen logistischen Regressionsmodells.

3.3.3.4. Differenzierung zwischen High Risk- und Non-High Risk-Karzinomen

Die T2- und ADC-Werte der PCas zeigten eine signifikante positive Korrelation von moderater Stärke ($r=0,37$; $p = 0,047$) (Abb. 22)

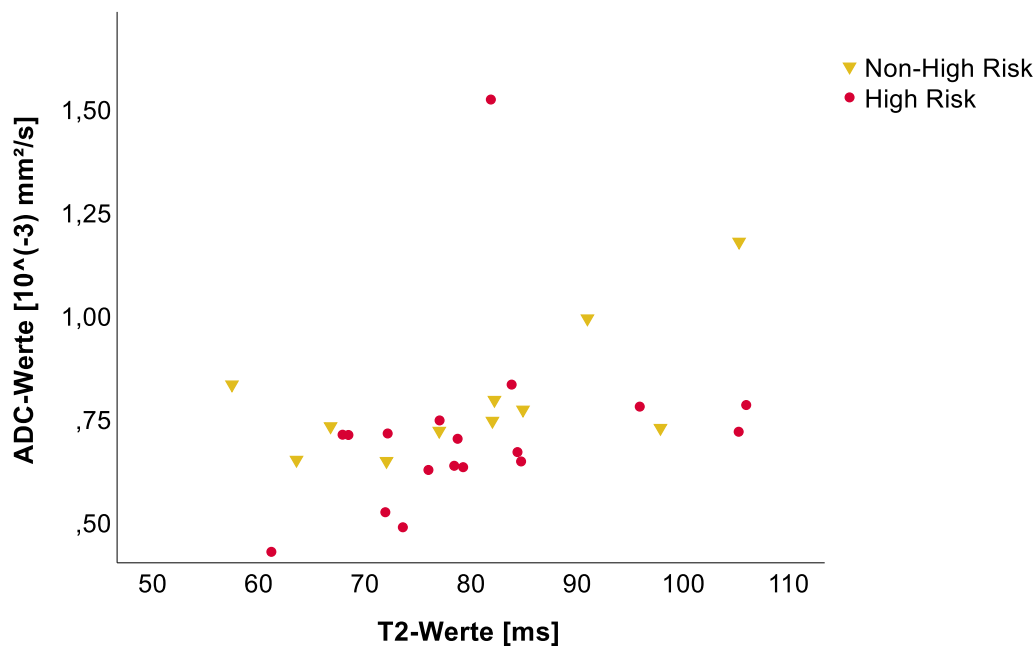


Abbildung 22: Streudiagramm der ADC- und T2-Werte aller Prostatakarzinome, gruppiert nach High Risk- und Non-High Risk-Karzinomen.

Das multivariable logistische Regressionsmodell, adjustiert für T2- und ADC-Werte, erwies sich als nicht signifikant ($p=0,478$). Somit kann keine Annahme darüber getroffen werden, ob die Prädiktoren des Modells (T2 und ADC) einen Einfluss auf das Vorliegen eines HR-Karzinoms haben. Dieser Umstand wird durch das Streudiagramm in Abb. 22 veranschaulicht, welches keine offensichtliche Auswirkung einer Veränderung der T2- und ADC-Werte auf das Vorliegen eines HR-Karzinoms erkennen lässt. Allenfalls für die ADC-Werte ist ein leichter Trend für HR-Karzinome bei sinkenden ADC-Werten erkennen.

ROC-Analyse

Die AUC der T2-Werte unterschied sich mit einem Wert von 0,505 nicht signifikant von der AUC eines zufallsbasierten Tests (AUC=0,5) ($p=0,964$), bei dem sich die Raten der richtig positiven und falsch positiven Ergebnisse gleichen (Tabelle 12, Abb. 23). Der Betrag der T2-Werte besaß somit keinen prädiktiven Wert für die Detektion eines HR-Karzinoms.

Im Gegensatz dazu konnte den ADC-Werten eine Diskriminierungsfähigkeit für HR- und NHR-Karzinome zugeschrieben werden ($p=0,03$) (Tabelle 12). Der beste Cutoff der ADC-Werte für die Unterscheidung der beiden Risikoprofile konnte, für das vorliegende Kollektiv, bei $0,718 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ermittelt werden, wobei HR-PCas mit geringeren Werten einhergingen. Die Sensitivität für die Detektion eines HR-Karzinoms lag für diesen Trennwert bei 81,8%, wobei die Spezifität 72,2% betrug (Abb. 23).

Tabelle 12: AUC-Werte der ROC-Kurven für die Differenzierung zwischen High Risk und Non-High Risk-Karzinomen.

AUC = Area Under the Curve, ROC = Receiver Operating Characteristic,
KI = Konfidenzintervall

Variable	AUC	95% KI	Asymptotische Signifikanz
T2	0,505	[0,268 ; 0,742]	$p=0,964$
ADC	0,742	[0,560 ; 0,925]	$p=0,031$

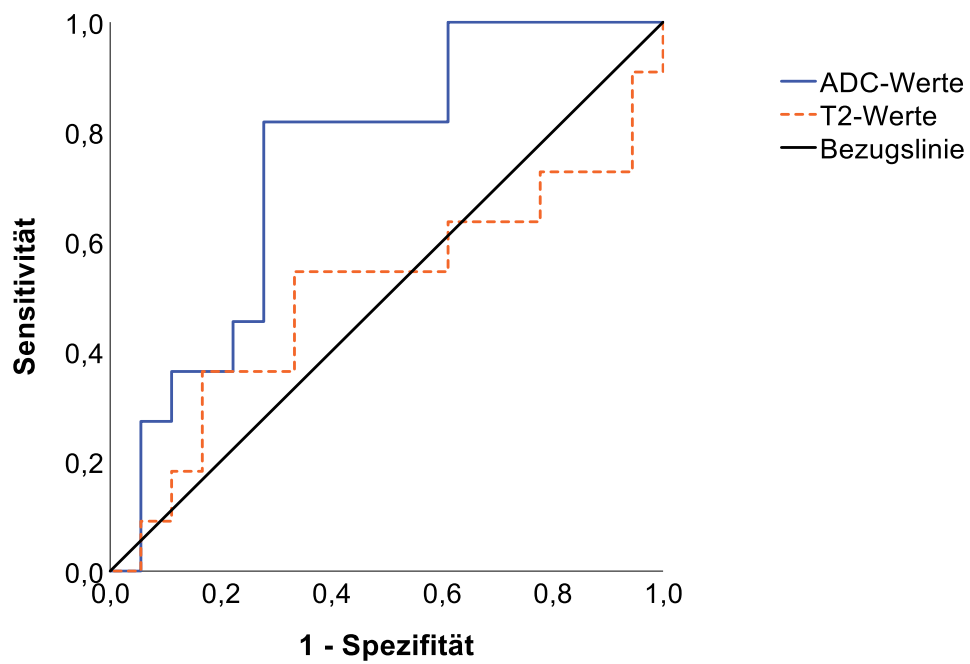


Abbildung 23: Differenzierung zwischen High Risk- und Non-High Risk-Karzinomen.

Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurven der quantitativen ADC- und T2-Werte.

4. Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand in der Analyse von absoluten T2-Relaxationszeiten verschiedener pathologischer Läsionen der Prostata sowie von histologisch als benigne zu wertenden Vergleichsarealen. Zudem wurde die Diskriminierungsfähigkeit der T2-Werte zwischen den verschiedenen Subkollektiven der Studie vergleichend und in Kombination mit den korrespondierenden ADC-Werten untersucht (Hepp et al., 2022).

Eine Herausforderung in der MRT-Befundung der Prostata stellt die Abgrenzung einer chronischen Prostatitis von PCas bei Patienten mit erhöhtem PSA-Wert dar. Die PI-RADS-Klassifikation ermöglicht zwar eine präzise und standardisierte Beschreibung von Prostataläsionen, jedoch stellt das Krankheitsbild der chronischen Prostatitis eine häufige Ursache für falsch-positive Befunde der mpMRT dar (Rosenkrantz and Taneja, 2014). Insbesondere hinter einem Score-Wert von PI-RADS 3 oder 4 verbirgt sich in einer Vielzahl von Fällen eine chronisch entzündliche Veränderung der Prostata, wie Jyoti et al. anhand einer retrospektiven Analyse der histologischen Befunde von gezielten MRT-gestützten Biopsien feststellen konnten (Jyoti et al., 2017). Diese Beobachtung trifft auch auf die vorliegende Arbeit zu: Für die Mehrzahl der chronischen Prostatitis-Fälle des untersuchten Patientenkollektivs wurde ebenfalls ein PI-RADS-Score von 3 oder 4 ermittelt (Hepp et al., 2022).

In der vorliegenden Studie wiesen PCas signifikant niedrigere ADC- und T2-Werte auf als chronisch entzündliche Läsionen oder Normalgewebe (Hepp et al., 2022). Für entzündliche Veränderungen wiederum wurden signifikant niedrigere quantitative Werte ermittelt als für benigne Referenzareale. Für HR- und NHR-Karzinome zeigte sich weder für T2- noch für ADC-Werte ein signifikanter Unterschied.

Die ROC-Analyse ergab für die Unterscheidung von PCas und chronischer Prostatitis sowie von PCas bzw. chronischer Prostatitis und Normalgewebe jeweils vergleichbare AUCs für ADC- und T2-Werte. Aufgrund der sich stark überlappenden Konfidenzintervalle konnte keinem der beiden quantitativen

Parameter eine deutlich bessere diagnostische Genauigkeit bezüglich der Abgrenzung der genannten Subkollektive zugeschrieben werden (Hepp et al., 2022).

Die Kombination von ADC- und T2-Werten unter Verwendung der multivariablen logistischen Regressionsanalyse zeigte einen vergleichbaren AUC-Wert zu den oben genannten univariablen Modellen und somit keine eindeutig bessere diagnostische Leistungsfähigkeit.

Die signifikante positive Korrelation beider quantitativer Parameter weist ebenfalls auf einen geringen Mehrwert der Kombination von T2- und ADC-Werten hin (Hepp et al., 2022).

ADC- und T2-Werte von HR- und NHR-Karzinomen zeigten deutliche Überschneidungen und ließen in der multivariablen logistischen Regressionsanalyse keine signifikante Separation zu. Aus der ROC-Analyse resultierte lediglich für den ADC-Wert eine Trennschärfe, die sich von einer Zufallsvorhersage unterschied.

Die in dieser Studie ermittelten T2-Werte stimmen mit bereits berichteten T2-Relaxationszeiten überein (Hoang Dinh et al., 2015, Yamauchi et al., 2015, van Houdt et al., 2018, Chatterjee et al., 2019, Hepp et al., 2022). Dabei zeigen bisher gemessene Werte jedoch einen großen Schwankungsbereich: Mittlere T2-Relaxationszeiten von Tumorgewebe reichen von 78 bis 109 ms (van Houdt et al., 2018, Gibbs et al., 2009), wohingegen Normalgewebe der PZ T2-Werte zwischen 111,6 und 211 ms aufweist (Langer et al., 2009, Chatterjee et al., 2019). Die im Rahmen der vorliegenden Dissertation ermittelten Relaxationszeiten für PCas (80,24 ms) liegen somit eher im niedrigeren Bereich, wohingegen die T2-Werte für Normalgewebe der PZ (192,99 ms) in Bezug auf die Vergleichswerte eher als hoch anzusehen sind.

Der Fokus bisheriger Studien lag primär auf der Unterscheidung von malignen Veränderungen der Prostata und Normalgewebe (Yamauchi et al., 2015, Langer et al., 2009, Roebuck et al., 2009). In einzelnen Publikationen wurde zusätzlich auch ein signifikanter Unterschied zwischen PCas und falsch-positiven Befunden

im Allgemeinen festgestellt. Hierbei fand jedoch keine Differenzierung verschiedener histologischer Diagnosen statt, wodurch ein direkter Vergleich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit nicht möglich ist (Liu et al., 2011, Hoang Dinh et al., 2015).

Mai et al. stellten in ihrer Studie umfassende Untersuchungen verschiedener Gewebearten der Prostata an, darunter auch entzündlich verändertes Gewebe. Der Schwerpunkt lag hierbei auf der Evaluation der Trennschärfe von quantitativen Parametern. T2-Werte für Prostatitis-Läsionen werden jedoch nicht explizit angegeben (Mai et al., 2019). Somit ist die vorliegende Arbeit, nach bestem Kenntnis, bislang die erste Studie, die absolute T2-Relaxationszeiten für chronisch entzündliche Läsionen der Prostata beschreibt (Hepp et al., 2022).

Die Diskriminierungsfähigkeit zwischen PCa und Prostatitis wurde in der Arbeit von Mai et al. ebenfalls anhand eines verallgemeinerten linearen Modells untersucht, wobei AUCs von 0,846 für T2-Werte, 0,838 für ADC-Maps und 0,862 für die binäre logistische Regression erzielt wurden (Mai et al., 2019). Diese Werte zeigen eine hohe Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen, was nicht zuletzt auf die Verwendung derselben T2-Akquisitionsmethodik zurückzuführen ist (Hilbert et al., 2014, Hepp et al., 2022).

Die zuverlässige Differenzierbarkeit von entzündlichen Veränderungen und malignen Läsionen anhand quantitativer T2-Werte besitzt eine hohe klinische Relevanz, da Patienten, die an einer chronischen Prostatitis leiden, vor einer unnötigen Biopsie und den damit verbundenen Risiken bewahrt werden könnten.

Bereits in mehreren Studien konnten signifikante Unterschiede der T2-Relaxationszeiten von PCas und Normalgewebe nachgewiesen werden (Yamauchi et al., 2015, Liu et al., 2011, Chatterjee et al., 2019, Hoang Dinh et al., 2015).

Zwei Studien ermittelten, analog zu dem in dieser Arbeit gewählten Vorgehen, einen ROC-basierten Cutoff-Wert für die Differenzierung zwischen PCa und benignen Referenzarealen: Yamauchi et al. konnten einen Trennwert von 99 ms bestimmen, der eine Sensitivität von 92 % und eine Spezifität von 97 % für die korrekte Identifikation eines PCa aufweist (Yamauchi et al., 2015). Mai et al.

hingegen ermittelten einen etwas höheren Cutoff von 134 ms, bei dem ein PCa mit einer Sensitivität von 85 % und einer Spezifität von 65 % von normalem Prostatagewebe abgegrenzt werden kann (Mai et al., 2019). Der in dieser Arbeit berechnete Cutoff von 107,39 ms lag zwischen den beiden oben genannten Werten und lieferte eine Sensitivität von 93,1 % und eine Spezifität von 100 %, womit dessen Diskriminierungsfähigkeit als hoch angesehen werden kann. Weitere Studien sind jedoch notwendig, um verlässliche Cutoff-Werte für die Unterscheidung von Karzinomen und benignem Gewebe zu validieren, wobei auch die jeweils gewählte Akquisitionstechnik der T2-Werte Beachtung finden sollte.

Bisher steht nur eine begrenzte Datenlage bezüglich der Differenzierung von chronischer Prostatitis und Normalgewebe zur Verfügung.

Die signifikante Diskriminierungsfähigkeit der T2-Werte zwischen benignen Referenzarealen und chronisch entzündlichen Läsionen der Prostata, die in der vorliegenden Dissertation bestimmt wurde, steht in Widerspruch zu den Ergebnissen von Mai et al. Hierbei konnte keine, von einem zufallsbasierten Test unterschiedliche, diagnostische Leistungsfähigkeit für die Abgrenzung der oben genannten Entitäten nachgewiesen werden (AUC-Wert für T2: 0,486) (Mai et al., 2019). Da die T2-Werte der chronischen Prostatitiden, wie bereits erwähnt, nicht explizit angegeben werden, gestaltet sich eine Erklärung dieser Abweichung als sehr schwierig. Bei der Interpretation der Ergebnisse der oben genannten Studie sollte jedoch der Aspekt berücksichtigt werden, dass Mai et al. nicht darauf eingehen, ob das Gewebe, welches in der histopathologischen Untersuchung als Prostatitis identifiziert wurde, aus MRT-suspekten Arealen stammt (Mai et al., 2019). Aufgrund dessen wäre denkbar, dass eventuell auch Prostatitiden in die Analyse miteinbezogen wurden, die gemäß PI-RADS- Klassifikationskriterien einen Score von 2 aufwiesen. Da in der vorliegenden Arbeit, laut Einschlusskriterien, nur Läsionen ab PI-RADS 3 analysiert wurden, könnte dies als mögliche Ursache für die diskrepanten Resultate in Frage kommen.

Auch Liu et al. konnten einen signifikanten Unterschied zwischen T2-Werten falsch-positiver Läsionen und Normalgewebe feststellen, wobei jedoch keine

spezifische Untersuchung von chronischen Entzündungen der Prostata vorgenommen wurde (Liu et al., 2011). Aus diesem Grund ist ein Vergleich mit den Ergebnissen, die in der vorliegenden Studie erhoben wurden, allenfalls mit Einschränkungen möglich.

Mehrere Publikationen liefern bereits Anhaltspunkte dafür, dass quantitative T2-Werte negativ mit der biologischen Aggressivität, charakterisiert anhand des Gleason-Scores, von PCas korrelieren (Mai et al., 2019, Chatterjee et al., 2019, Hoang Dinh et al., 2015, Gibbs et al., 2009).

Eine signifikante Korrelation von T2-Werten und unterschiedlichen Gleason-Scores ließ sich durch die Ergebnisse unserer Studie nicht bestätigen. Relativierend muss hierbei der geringe Stichprobenumfang der HR- und NHR-Subkollektive in der vorliegenden Arbeit berücksichtigt werden. In Übereinstimmung mit bereits veröffentlichten Ergebnissen konnte anhand der eigenen Daten eine signifikante negative Korrelation von ADC-Werten und dem Gleason-Score belegt werden (Turkbey et al., 2011, Bittencourt et al., 2012, Tamada et al., 2008a, Surov et al., 2020).

Für verschiedene Gleason-Scores zeigen sich jedoch deutliche Überschneidungen der T2- und ADC-Wertebereiche, sodass diese lediglich einen Anhalt für die Tumoraggressivität geben können, jedoch keine eindeutige Abgrenzung der Scores erlauben (Mai et al., 2019, Woodfield et al., 2010).

Auch wenn die Etablierung der PI-RADS-Klassifikation zu einer verbesserten Standardisierung der Prostata-MRT-Interpretation geführt hat, bleibt die Inter-Reader Variabilität eine Schwäche des Systems (Greer et al., 2019). Mithilfe von quantitativen Parametern könnte die Objektivität der Bild-Befundung erhöht werden. Darüber hinaus sind quantitative Parameter unerlässlich für die Entwicklung und Anwendung von computerassistierten Detektionssystemen, die die radiologische Diagnostik unterstützen (Yamauchi et al., 2015, Greer et al., 2018).

Bisher war die Anwendung von T2-Mapping weitgehend auf den rein wissenschaftlichen Arbeitsbereich begrenzt. Die zugrunde liegende Ursache für diesen

eingeschränkter Einsatz könnte die verhältnismäßig lange Akquisitionszeit von T2-Maps, wie auch das komplexere Postprocessing verglichen mit standardmäßiger T2w Bildgebung sein (Chatterjee et al., 2019, Yamauchi et al., 2015, Hegde et al., 2013). Unterschiedliche Anstrengungen wurden unternommen, um die Scanzeiten des T2-Mappings zu verkürzen (Liu et al., 2011, Yamauchi et al., 2015, Chatterjee et al., 2019). Dies könnte die Integration der Methode in die klinische Routinebildgebung erleichtern (Hepp et al., 2022). Auch die in dieser Studie verwendete T2-Mapping-Sequenz erzielte durch einen Beschleunigungsfaktor von 10 eine verkürzte Scanzeit (Hilbert et al., 2018), wodurch eine Akquisitionsdauer erreicht werden konnte, die der einer T2w FSE-Sequenz entspricht.

Vor dem Hintergrund der geschilderten Entwicklungen, beschäftigten sich einzelne Publikationen mit potenziellen Anwendungsmöglichkeiten des T2-Mappings in der klinischen Praxis (Mai et al., 2019, Chatterjee et al., 2019, Lee et al., 2020).

Mai et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass berechnete T2w Bilder, die von modellbasiertem beschleunigtem T2-Mapping abgeleitet wurden, in Bezug auf ihre diagnostische Genauigkeit als äquivalent zu konventionellen T2w Aufnahmen anzusehen sind (Mai et al., 2019). Die Verlängerung der Akquisitionsdauer könnte demnach kompensiert werden, indem die standardmäßige T2w Bildgebung durch simulierte T2w Aufnahmen der Mapping-Sequenz ersetzt wird (Lee et al., 2020).

Eine weitere Studie, die von Chatterjee et al. durchgeführt wurde, belegt dass die Sensitivität für die Detektion eines PCa vergleichbar ist für morphologische T2w Bilder und T2-Maps mit einem signifikant höheren PPV für Letztere (Chatterjee et al., 2019). Darüber hinaus liefern T2-Maps absolute und vergleichbare Werte im Gegensatz zu T2w Sequenzen, deren Kontrast eine starke Abhängigkeit von den jeweiligen Akquisitionsparametern zeigt und lediglich eine subjektive Interpretation der Signalintensitäten zulässt (Chatterjee et al., 2019).

Lee et al. untersuchten in ihrer Arbeit den klinischen Nutzen von konventioneller T2w Bildgebung in Kombination mit T2-Maps im Vergleich zur alleinigen

Evaluation T2w MRT-Aufnahmen für die Detektion von PCas (Lee et al., 2020). Dabei konnten sie, im Gegensatz zu Chatterjee et al., keinen signifikanten Unterschied des PPV der beiden Beurteilungsmethoden feststellen. Die Kombination der Sequenzen zeigte jedoch eine signifikant höhere Sensitivität für den Karzinomnachweis (Lee et al., 2020). Die quantitative Evaluation der T2-Maps wurde dabei unter Implementierung des von Yamauchi et al. ermittelten Cutoff-Wertes von 99ms durchgeführt (Yamauchi et al., 2015). Die voneinander abweichenden Erkenntnisse der beiden Studien hinsichtlich der Sensitivität und des PPV für die Karzinomdetektion könnten unter anderem auf die unterschiedliche methodische Vorgehensweise in Bezug auf die Verwendung der T2-Maps zurückzuführen sein (Lee et al., 2020, Chatterjee et al., 2019). Bisher konnte die Frage, in welcher Form T2-Mapping eingesetzt werden sollte, um die bereits bestehenden mpMRT-Sequenzen optimal zu ergänzen, noch nicht ausreichend geklärt werden. Um eine gewinnbringende Integration in die klinische Bildgebung zu ermöglichen, sollte diese Fragestellung in zukünftigen Studien weiter thematisiert werden.

Unter Berücksichtigung der bisher gewonnenen Erkenntnisse kann die zusammenfassende Aussage getroffen werden, dass T2-Mapping einerseits die detaillierten morphologischen Informationen einer T2w Sequenz anhand von rekonstruierten Bildern bereitstellen kann und somit möglicherweise die standardmäßige T2w Bildgebung im Rahmen des mpMRT ersetzen könnte. Andererseits liefern T2-Maps zusätzlich einen quantitativen Biomarker, der die Eigenschaften des Prostatagewebes charakterisiert (Hepp et al., 2022). Bereits in anderen Anwendungsgebieten von T2-Maps konnten diese vorteilhaften Eigenschaften erkannt werden: Im Bereich der Neuroradiologie, der kardiovaskulären MRT und der Knorpelbildgebung stellt das T2-Mapping bereits eine etablierte und diagnostisch wertvolle Methodik dar (Giri et al., 2009, Mamisch et al., 2010, Oh et al., 2005).

Aufgrund der signifikanten Korrelation von T2- und ADC-Werten, die auch von anderen Studien bestätigt wurde (Mai et al., 2019, Langer et al., 2008), war es

nicht möglich, einen eindeutigen Informationsgewinn durch die Kombination beider quantitativer Parameter zu erzielen (Hepp et al., 2022). Diese Feststellung konnten auch Mai et al. treffen (Mai et al., 2019). Es gibt Hinweise darauf, dass der zugrunde liegende pathophysiologische Hintergrund dieser Korrelation die gemeinsame Abhängigkeit der T2- und ADC-Werten von der Zelldichte sein könnte (Gibbs et al., 2009, Langer et al., 2008). Dies wird durch das Ergebnis unserer ROC-Analyse verdeutlicht, die eine vergleichbar gute Unterscheidung zwischen Prostatitis und PCa, sowie zwischen PCa und Normalgewebe, als auch zwischen Prostatitis und Normalgewebe für T2- und ADC-Werte sowie für das logistische Regressionsmodell, welches die beiden Parameter kombiniert, zeigte (Hepp et al., 2022).

Anhand unserer Ergebnisse lässt sich jedoch noch keine abschließende klinische Beurteilung treffen, ob das T2-Mapping gar gleichwertig zu einer ADC basierten Untersuchung ist und diese etablierte Methode womöglich ergänzen bzw. ersetzen könnte. Einen weiteren Punkt, den es in diesem Zusammenhang zu beachten gilt ist, dass in der vorliegenden Arbeit T2w Sequenzen und die DWI zur Identifikation der Prostataläsionen verwendet wurden, was einen gewissen Bias bedingt (Hepp et al., 2022). Vor allem in der PZ ist die Sensitivität für die Karzinomdetektion signifikant höher, wenn die T2w MRT und die DWI in Kombination eingesetzt werden als für die T2w Bildgebung allein (Haider et al., 2007). Aus diesem Grund ist es als sehr wahrscheinlich anzusehen, dass pathologische Läsionen übersehen werden könnten, sollte die DWI mit der aus ihr abgeleiteten ADC-Map keine Anwendung in der Karzinomdetektion finden (Hepp et al., 2022).

Eine allgemeine Limitation des T2-Mappings stellt der große Schwankungsbereich dar, in der bisherigen Literatur, angegebenen T2-Relaxationszeiten dar, woraus eine bislang eingeschränkte Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen radiologischen Zentren resultiert. Die Abweichungen der T2-Relaxationszeiten verschiedener Institute sind sowohl von patientenspezifischen als auch von technischen Faktoren, wie der Magnetfeldstärke des Scanners oder der verwendeten T2-Mapping Sequenz, abhängig (Lee, 2019). Die genannten

Einflussfaktoren konnten bereits in anderen Anwendungsgebieten des T2-Mappings, wie der kardiovaskulären Bildgebung, identifiziert werden (Baeßler et al., 2015). Inwiefern T2-Werte, analog zu ADC-Werten (Tamada et al., 2008b), altersabhängigen Veränderungen unterliegen, wurde bisher noch nicht untersucht und sollte in zukünftigen Studien Beachtung finden.

Bei der Generierung von T2-Maps wird allgemein die Annahme getroffen, dass die T2-Zerfallskurve einer monoexponentiellen Funktion folgt (Liu et al., 2011, Hilbert et al., 2018, Yamauchi et al., 2015). Dies stellt jedoch nur eine Approximation der tatsächlichen T2-Relaxationszeiten dar, bei der nicht alle einflussnehmenden Faktoren beachtet werden (Hegde et al., 2013). Mehrere Studien legen die Vermutung nahe, dass die Querrelaxation der Prostata, aufgrund ihrer inhomogenen Gewebsstruktur, vorwiegend einem bi-exponentiellen Zerfallsmuster gleicht (Storås et al., 2008, Gilani et al., 2015, Sabouri et al., 2017).

Außerdem geben Hegde et al. zu bedenken, dass die korrekte Messung von T2-Relaxationszeiten mittels einer Spin-Echo basierten Sequenz voraussetzt, dass die Radiofrequenz-Impulse perfekte 90°- und 180°-Flipwinkel bewirken. Dies stellt jedoch eine bekannte Fehlerquelle dar, die zu einer Verfälschung der T2-Zeiten führen kann (Hegde et al., 2013, Poon and Henkelman, 1992).

Die aufgeführten Limitationen machen deutlich, dass quantitative T2-Werte von einer Vielzahl an Faktoren beeinflusst werden. Um eine verbesserte Generalisierbarkeit und Vergleichbarkeit der Relaxationszeiten zu erzielen, ist eine Standardisierung der Akquisitionstechnik somit unabdingbar.

Darüber hinaus sollten folgende Limitationen bei der Interpretation der Ergebnisse der vorliegenden Dissertation Beachtung finden: Die retrospektive Natur der Studie könnte zu einem potenziellen Bias geführt haben. Zudem ist der Umfang der Stichprobe als eher gering einzustufen, dies resultierte jedoch aus der Bemühung heraus, eine hohe Homogenität der Studienpopulation zu gewährleisten, um zuverlässige Resultate zu präsentieren. Des Weiteren sollte berücksichtigt werden, dass die ROIs manuell erstellt wurden, was eine mögliche Fehlerquelle darstellen kann. Obwohl die gewählte Biopsietechnik eine hohe

Zuverlässigkeit zeigt (Kaufmann et al., 2017), können Probenentnahmefehler oder Verwechslungen nicht mit völliger Sicherheit ausgeschlossen werden (Hepp et al., 2022).

Außerdem wurde keine externe Validierung der entwickelten Modelle durchgeführt, was die Generalisierbarkeit unserer Ergebnisse limitiert.

Abschließend lässt sich die Aussage treffen, dass sowohl T2-Relaxationszeiten als auch ADC-Werte die Differenzierung von Karzinomen und chronischen Prostatitiden ermöglichen konnten. Anhand der beiden quantitativen Parameter war darüber hinaus eine Abgrenzung von PCas bzw. chronischer Prostatitis und Normalgewebe realisierbar. Dabei zeigten T2- und ADC-Werte eine vergleichbare diagnostische Genauigkeit (Hepp et al., 2022).

Die Methodik des T2-Mappings bietet potenziell die Möglichkeit, morphologische Informationen und eine quantitative Charakterisierung des Prostatagewebes mittels einer einzigen MRT-Sequenz zu akquirieren. Die aktuelle Studienlage, sowie die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit weisen auf eine umfassende Aussagekraft des T2-Mappings in Bezug auf die Prostatakarzinomdiagnostik hin. Jedoch konnten die Anwendungsmöglichkeiten von T2-Maps im klinischen Alltag und der Stellenwert dieses Verfahrens gegenüber dem etablierten ADC-Parameter nicht abschließend geklärt werden. Dieser Umstand zeigt die Notwendigkeit von groß angelegten prospektiven Studien auf, um die Bedeutung des T2-Mappings in der klinischen Bildgebung zu validieren.

5. Zusammenfassung

Dem PCa ist, als häufigster maligner Erkrankung des Mannes, eine bedeutende klinische Relevanz zuzuschreiben und erfordert eine zuverlässige Diagnostik. Die mpMRT hat sich hierbei als beste Bildgebungsmodalität für die Detektion von PCas etabliert, wobei Methoden zur absoluten Quantifizierung von Gewebsparametern, wie das T2-Mapping, immer stärker in den Fokus aktueller Forschung rücken. Bisherige Studien befassten sich bereits mit den absoluten T2-Relaxationszeiten von PCas und benignem Gewebe, wohingegen die Charakterisierung der relevanten Differentialdiagnose der chronischen Prostatitis anhand quantitativer T2-Werte noch nicht thematisiert wurde.

Das Ziel dieser Arbeit bestand in der Analyse von quantitativen T2-Werten verschiedener pathologischer Läsionen der Prostata sowie von benignen Vergleichsarealen. Des Weiteren wurde die Differenzierbarkeit verschiedener Subkollektive anhand der T2-Relaxationszeiten vergleichend und in Kombination mit den korrespondierenden ADC-Werten evaluiert.

In dieser klinisch-retrospektiven Studie wurden 55 Patienten mit Verdacht auf ein PCa analysiert, die eine mpMRT (3 Tesla) inklusive T2-Mapping mit nachfolgender Biopsie erhalten haben. Anhand der histopathologischen Untersuchung konnte bei 29 Patienten der Verdacht auf ein PCa bestätigt werden, wohingegen 26 Patienten unspezifische entzündliche Infiltrate im klinischen Sinne einer chronischen Prostatitis aufwiesen. Die jeweiligen quantitativen Parameter wurden aus manuell erstellten *Regions of Interest* extrahiert.

PCas zeigten signifikant niedrigere T2- und ADC-Werte als chronische Prostatitiden oder Normalgewebe. Für chronische Entzündungen der Prostata wurden wiederum signifikant niedrigere T2-Relaxationszeiten und ADC-Werte ermittelt als für benigne Referenzareale. Die ROC-Analyse zeigte, dass eine Differenzierung der genannten Teilkollektive anhand quantitativer Parameter möglich ist. Dabei wiesen T2- und ADC-Werte, sowie die Kombination der beiden Parameter eine vergleichbare diagnostische Genauigkeit auf. Für *High Risk*- und *Non-High Risk*-Karzinome ergab sich weder für T2- noch für ADC-Werte ein signifikanter Unterschied. In der ROC-Analyse zeigten sich die ADC-Werte den T2-

Relaxationszeiten in Bezug auf die Diskriminierungsfähigkeit der beiden Subkollektive überlegen. ADC- und T2-Werte zeigten insgesamt eine signifikante, positive Korrelation.

In der vorliegenden Dissertation konnten bisherige Hinweise auf eine umfassende Aussagekraft des T2-Mappings in Bezug auf die PCa-Diagnostik bestätigt werden. Im Rahmen der durchgeführten Studie wurden erstmals absolute T2-Relaxationszeiten für das Krankheitsbild der chronischen Prostatitis berichtet. Dabei eröffnet die Methodik des T2-Mappings die Möglichkeit neben detaillierten morphologischen Informationen auch einen absoluten quantitativen Parameter zu akquirieren, der die Objektivität der mpMRT-Befundung erhöhen könnte. Weitere, groß angelegte, Studien sind jedoch notwendig, um die Anwendungsmöglichkeiten von T2-Maps in der klinischen Bildgebung und den Stellenwert von T2-Relaxationszeiten gegenüber dem etablierten ADC-Parameter zu validieren.

6. Literaturverzeichnis

- AHDOOT, M., WILBUR, A. R., REESE, S. E., LEBASTCHI, A. H., MEHRALIVAND, S., GOMELLA, P. T., BLOOM, J., GURRAM, S., SIDDIQUI, M., PINSKY, P., PARNES, H., LINEHAN, W. M., MERINO, M., CHOYKE, P. L., SHIH, J. H., TURKBHEY, B., WOOD, B. J. & PINTO, P. A. 2020. MRI-Targeted, Systematic, and Combined Biopsy for Prostate Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*, 382, 917-928.
- AHMED, H. U., EL-SHATER BOSAILY, A., BROWN, L. C., GABE, R., KAPLAN, R., PARMAR, M. K., COLLACO-MORAES, Y., WARD, K., HINDLEY, R. G., FREEMAN, A., KIRKHAM, A. P., OLDROYD, R., PARKER, C. & EMBERTON, M. 2017. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet*, 389, 815-822.
- AKIN, O., SALA, E., MOSKOWITZ, C. S., KUROIWA, K., ISHILL, N. M., PUCAR, D., SCARDINO, P. T. & HRICAK, H. 2006. Transition zone prostate cancers: features, detection, localization, and staging at endorectal MR imaging. *Radiology*, 239, 784-92.
- ANASTASIADIS, A. G., LICHY, M. P., NAGELE, U., KUCZYK, M. A., MERSEBURGER, A. S., HENNENLOTTER, J., CORVIN, S., SIEVERT, K. D., CLAUSSEN, C. D., STENZL, A. & SCHLEMMER, H. P. 2006. MRI-guided biopsy of the prostate increases diagnostic performance in men with elevated or increasing PSA levels after previous negative TRUS biopsies. *Eur Urol*, 50, 738-48; discussion 748-9.
- ATTENBERGER, U., RITTER, M. & WENZ, F. 2017. *MR- und PET-Bildgebung der Prostata* Berlin Heidelberg, Springer.
- BAEßLER, B., SCHAARSCHMIDT, F., STEHNING, C., SCHNACKENBURG, B., MAINTZ, D. & BUNCK, A. C. 2015. A systematic evaluation of three different cardiac T2-mapping sequences at 1.5 and 3T in healthy volunteers. *Eur J Radiol*, 84, 2161-70.
- BASTIAN, P. J., MANGOLD, L. A., EPSTEIN, J. I. & PARTIN, A. W. 2004. Characteristics of insignificant clinical T1c prostate tumors. A contemporary analysis. *Cancer*, 101, 2001-5.
- BELL, K. J., DEL MAR, C., WRIGHT, G., DICKINSON, J. & GLASZIOU, P. 2015. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer*, 137, 1749-57.
- BITTENCOURT, L. K., BARENTSZ, J. O., DE MIRANDA, L. C. & GASPARETTO, E. L. 2012. Prostate MRI: diffusion-weighted imaging at 1.5T correlates better with prostatectomy Gleason Grades than TRUS-guided biopsies in peripheral zone tumours. *Eur Radiol*, 22, 468-75.
- BJURLIN, M. A., CARROLL, P. R., EGGNER, S., FULGHAM, P. F., MARGOLIS, D. J., PINTO, P. A., ROSENKRANTZ, A. B., RUBENSTEIN, J. N., RUKSTALIS, D. B., TANEJA, S. S. & TURKBHEY, B. 2020. Update of the Standard Operating Procedure on the Use of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for the Diagnosis, Staging and Management of Prostate Cancer. *J Urol*, 203, 706-712.

- BUL, M., ZHU, X., VALDAGNI, R., PICKLES, T., KAKEHI, Y., RANNIKKO, A., BJARTELL, A., VAN DER SCHOOT, D. K., CORNEL, E. B., CONTI, G. N., BOEVÉ, E. R., STAERMAN, F., VIS-MATERS, J. J., VERGUNST, H., JASPARS, J. J., STRÖLIN, P., VAN MUILEKOM, E., SCHRÖDER, F. H., BANGMA, C. H. & ROOBOL, M. J. 2013. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *Eur Urol*, 63, 597-603.
- CANTIELLO, F., RUSSO, G. I., KAUFMANN, S., CACCIAMANI, G., CROCEROSSA, F., FERRO, M., DE COBELLI, O., ARTIBANI, W., CIMINO, S., MORGIA, G., DAMIANO, R., NIKOLAOU, K., KROGER, N., STENZL, A., BEDKE, J. & KRUCK, S. 2019. Role of multiparametric magnetic resonance imaging for patients under active surveillance for prostate cancer: a systematic review with diagnostic meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 22, 206-220.
- CATALONA, W. J., RICHIE, J. P., AHMANN, F. R., HUDSON, M. A., SCARDINO, P. T., FLANIGAN, R. C., DEKERNION, J. B., RATLIFF, T. L., KAVOUSSI, L. R., DALKIN, B. L., WATERS, W. B., MACFARLANE, M. T. & SOUTHWICK, P. C. 1994. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol*, 151, 1283-90.
- CHATTERJEE, A., DEVARAJ, A., MATHEW, M., SZASZ, T., ANTIC, T., KARCZMAR, G. S. & OTO, A. 2019. Performance of T2 Maps in the Detection of Prostate Cancer. *Acad Radiol*, 26, 15-21.
- COHEN, J. 1988. *Statistical power analysis for the behavioral sciences* Hillsdale, NJ, L. Erlbaum Associates.
- D'AMICO, A. V., WHITTINGTON, R., MALKOWICZ, S. B., SCHULTZ, D., BLANK, K., BRODERICK, G. A., TOMASZEWSKI, J. E., RENSHAW, A. A., KAPLAN, I., BEARD, C. J. & WEIN, A. 1998. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Jama*, 280, 969-74.
- DE ROOIJ, M., HAMOEN, E. H., FUTTERER, J. J., BARENTSZ, J. O. & ROVERS, M. M. 2014. Accuracy of multiparametric MRI for prostate cancer detection: a meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol*, 202, 343-51.
- DENG, F. 2019. <https://radiopaedia.org/cases/pi-rads-v21-flowchart> [Online]. [Accessed 11.11.2020].
- DEUTSCHE KREBSGESELLSCHAFT. 2018. *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.0, 2018, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>* [Online]. [Accessed 26.05.2019].
- DIETRICH, O., BIFFAR, A., BAUR-MELNYK, A. & REISER, M. F. 2010. Technical aspects of MR diffusion imaging of the body. *Eur J Radiol*, 76, 314-22.
- DROST, F. J. H., OSSES, D. F., NIEBOER, D., STEYERBERG, E. W., BANGMA, C. H., ROOBOL, M. J. & SCHOOTS, I. G. 2019. Prostate MRI, with or

- without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- EGEVAD, L., GRANFORS, T., KARLBERG, L., BERGH, A. & STATIN, P. 2002. Prognostic value of the Gleason score in prostate cancer. *BJU Int*, 89, 538-42.
- EICHLER, K., HEMPEL, S., WILBY, J., MYERS, L., BACHMANN, L. M. & KLEIJNEN, J. 2006. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol*, 175, 1605-12.
- ENGELBRECHT, M. R., HUISMAN, H. J., LAHEIJ, R. J., JAGER, G. J., VAN LEENDERS, G. J., HULSBERGEN-VAN DE KAA, C. A., DE LA ROSETTE, J. J., BLICKMAN, J. G. & BARENTSZ, J. O. 2003. Discrimination of prostate cancer from normal peripheral zone and central gland tissue by using dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology*, 229, 248-54.
- EPSTEIN, J. I., EGEVAD, L., AMIN, M. B., DELAHUNT, B., SRIGLEY, J. R. & HUMPHREY, P. A. 2016. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*, 40, 244-52.
- EPSTEIN, J. I., WALSH, P. C., CARMICHAEL, M. & BRENDLER, C. B. 1994. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *Jama*, 271, 368-74.
- ERNE, E., KAUFMANN, S., NIKOLAOU, K., STENZL, A. & BEDKE, J. 2019. [Active surveillance in prostate cancer]. *Urologe A*, 58, 511-517.
- FERLAY, J., SOERJOMATARAM, I., DIKSHIT, R., ESER, S., MATHERS, C., REBELO, M., PARKIN, D. M., FORMAN, D. & BRAY, F. 2015. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*, 136, E359-86.
- FILSON, C. P., NATARAJAN, S., MARGOLIS, D. J., HUANG, J., LIEU, P., DOREY, F. J., REITER, R. E. & MARKS, L. S. 2016. Prostate cancer detection with magnetic resonance-ultrasound fusion biopsy: The role of systematic and targeted biopsies. *Cancer*, 122, 884-92.
- FRANIEL, T. 2011. [Multiparametric magnetic resonance imaging of the prostate - technique and clinical applications]. *Rofo*, 183, 607-17.
- FRANIEL, T., ASBACH, P., TEICHGRABER, U., HAMM, B. & FOLLER, S. 2015. Prostate Imaging--An Update. *Rofo*, 187, 751-9.
- FRANIEL, T., HAMM, B. & HRICAK, H. 2011. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging and pharmacokinetic models in prostate cancer. *Eur Radiol*, 21, 616-26.
- FROEHNER, M., BUCK, L. M., KOCH, R., HAKENBERG, O. W. & WIRTH, M. P. 2009. Derivatives of prostate-specific antigen as predictors of incidental prostate cancer. *BJU Int*, 104, 25-8.
- FUTTERER, J. J., BRIGANTI, A., DE VISSCHERE, P., EMBERTON, M., GIANNARINI, G., KIRKHAM, A., TANEJA, S. S., THOENY, H., VILLEIRS, G. & VILLERS, A. 2015. Can Clinically Significant Prostate Cancer Be Detected with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging? A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol*, 68, 1045-53.

- G.W. KAUFFMANN, E. M., R. SAUER 2006. *Radiologie, 3. Auflage*, München, Urban & Fischer.
- GIBBS, P., LINEY, G. P., PICKLES, M. D., ZELHOF, B., RODRIGUES, G. & TURNBULL, L. W. 2009. Correlation of ADC and T2 measurements with cell density in prostate cancer at 3.0 Tesla. *Invest Radiol*, 44, 572-6.
- GILANI, N., ROSENKRANTZ, A. B., MALCOLM, P. & JOHNSON, G. 2015. Minimization of errors in biexponential T2 measurements of the prostate. *J Magn Reson Imaging*, 42, 1072-7.
- GIRI, S., CHUNG, Y. C., MERCHANT, A., MIHAI, G., RAJAGOPALAN, S., RAMAN, S. V. & SIMONETTI, O. P. 2009. T2 quantification for improved detection of myocardial edema. *J Cardiovasc Magn Reson*, 11, 56.
- GREER, M. D., LAY, N., SHIH, J. H., BARRETT, T., BITTENCOURT, L. K., BOROFKY, S., KABAKUS, I., LAW, Y. M., MARKO, J., SHEBEL, H., MERTAN, F. V., MERINO, M. J., WOOD, B. J., PINTO, P. A., SUMMERS, R. M., CHOYKE, P. L. & TURKBHEY, B. 2018. Computer-aided diagnosis prior to conventional interpretation of prostate mpMRI: an international multi-reader study. *Eur Radiol*, 28, 4407-4417.
- GREER, M. D., SHIH, J. H., LAY, N., BARRETT, T., BITTENCOURT, L., BOROFKY, S., KABAKUS, I., LAW, Y. M., MARKO, J., SHEBEL, H., MERINO, M. J., WOOD, B. J., PINTO, P. A., SUMMERS, R. M., CHOYKE, P. L. & TURKBHEY, B. 2019. Interreader Variability of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 in Detecting and Assessing Prostate Cancer Lesions at Prostate MRI. *AJR Am J Roentgenol*, 1-8.
- HAIDER, M. A., VAN DER KWAST, T. H., TANGUAY, J., EVANS, A. J., HASHMI, A. T., LOCKWOOD, G. & TRACHTENBERG, J. 2007. Combined T2-weighted and diffusion-weighted MRI for localization of prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol*, 189, 323-8.
- HAUTMANN, R. 2010. *Urologie 4. Auflage*, Heidelberg, Springer Medizin Verlag.
- HEGDE, J. V., MULKERN, R. V., PANYCH, L. P., FENNESSY, F. M., FEDOROV, A., MAIER, S. E. & TEMPANY, C. M. 2013. Multiparametric MRI of prostate cancer: an update on state-of-the-art techniques and their performance in detecting and localizing prostate cancer. *J Magn Reson Imaging*, 37, 1035-54.
- HEPP, T., KALMBACH, L., KOLB, M., MARTIROSIAN, P., HILBERT, T., THAISS, W. M., NOTOHAMIPRODJO, M., BEDKE, J., NIKOLAOU, K., STENZL, A., KRUCK, S. & KAUFMANN, S. 2022. T2 mapping for the characterization of prostate lesions. *World J Urol*, 40, 1455-1461.
- HILBERT, T., KOBER, T., SUMPFF, T. J., ZHENGGUO, T., FRAHM, J., FALKOVSKIY, P., MEYER, H., BENDL, R., THIRAN, J.-P., MEULI, R. & KRUEGER, G. 2014. MARTINI and GRAPPA - When Speed is Taste. *Proc Intl Soc Mag Reson Med*.
- HILBERT, T., SUMPFF, T. J., WEILAND, E., FRAHM, J., THIRAN, J. P., MEULI, R., KOBER, T. & KRUEGER, G. 2018. Accelerated T(2) mapping combining parallel MRI and model-based reconstruction: GRAPPATINI. *J Magn Reson Imaging*, 48, 359-368.
- HO, H., YUEN, J. S., MOHAN, P., LIM, E. W. & CHENG, C. W. 2011. Robotic transperineal prostate biopsy: pilot clinical study. *Urology*, 78, 1203-8.

- HOANG DINH, A., SOUCHON, R., MELODELIMA, C., BRATAN, F., MEGE-LECHEVALLIER, F., COLOMBEL, M. & ROUVIERE, O. 2015. Characterization of prostate cancer using T2 mapping at 3T: a multi-scanner study. *Diagn Interv Imaging*, 96, 365-72.
- HÖVELS, A. M., HEESAKKERS, R. A., ADANG, E. M., JAGER, G. J., STRUM, S., HOOGEVEEN, Y. L., SEVERENS, J. L. & BARENTSZ, J. O. 2008. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol*, 63, 387-95.
- ILIC, D., NEUBERGER, M. M., DJULBEGOVIC, M. & DAHM, P. 2013. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, Cd004720.
- JUE, J. S., BARBOZA, M. P., PRAKASH, N. S., VENKATRAMANI, V., SINHA, V. R., PAVAN, N., NAHAR, B., KANABUR, P., AHDOOT, M., DONG, Y., SATYANARAYANA, R., PAREKH, D. J. & PUNNEN, S. 2017. Re-examining Prostate-specific Antigen (PSA) Density: Defining the Optimal PSA Range and Patients for Using PSA Density to Predict Prostate Cancer Using Extended Template Biopsy. *Urology*, 105, 123-128.
- JYOTI, R., JINA, N. H. & HAXHIMOLLA, H. Z. 2017. In-gantry MRI guided prostate biopsy diagnosis of prostatitis and its relationship with PIRADS V.2 based score. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 61, 212-215.
- KASIVISVANATHAN, V., RANNIKKO, A. S., BORGHI, M., PANEBIANCO, V., MYNDERSE, L. A., VAARALA, M. H., BRIGANTI, A., BUDÄUS, L., HELLAWELL, G., HINDLEY, R. G., ROOBOL, M. J., EGGENER, S., GHEI, M., VILLERS, A., BLADOU, F., VILLEIRS, G. M., VIRDI, J., BOXLER, S., ROBERT, G., SINGH, P. B., VENDERINK, W., HADASCHIK, B. A., RUFFION, A., HU, J. C., MARGOLIS, D., CROUZET, S., KLOTZ, L., TANEJA, S. S., PINTO, P., GILL, I., ALLEN, C., GIGANTI, F., FREEMAN, A., MORRIS, S., PUNWANI, S., WILLIAMS, N. R., BREWGRAVES, C., DEEKS, J., TAKWOINGI, Y., EMBERTON, M. & MOORE, C. M. 2018. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*, 378, 1767-1777.
- KAUFMANN, S., KRUCK, S., GATIDIS, S., HEPP, T., THAISS, W. M., HENNENLOTTER, J., SCHWENCK, J., SCHARPF, M., NIKOLAOU, K., STENZL, A., REISCHL, G., LA FOUGÈRE, C. & BEDKE, J. 2020. Simultaneous whole-body PET/MRI with integrated multiparametric MRI for primary staging of high-risk prostate cancer. *World J Urol*.
- KAUFMANN, S., KRUCK, S., KRAMER, U., GATIDIS, S., STENZL, A., ROETHKE, M., SCHARPF, M. & SCHILLING, D. 2015. Direct comparison of targeted MRI-guided biopsy with systematic transrectal ultrasound-guided biopsy in patients with previous negative prostate biopsies. *Urol Int*, 94, 319-25.
- KAUFMANN, S., MISCHINGER, J., AMEND, B., RAUSCH, S., ADAM, M., SCHARPF, M., FEND, F., KRAMER, U., NOTOHAMIPRODJO, M., NIKOLAOU, K., STENZL, A., BEDKE, J. & KRUCK, S. 2017. First report of robot-assisted transperineal fusion versus off-target biopsy in patients undergoing repeat prostate biopsy. *World J Urol*, 35, 1023-1029.
- KITZING, Y. X., PRANDO, A., VAROL, C., KARCZMAR, G. S., MACLEAN, F. & OTO, A. 2016. Benign Conditions That Mimic Prostate Carcinoma: MR

- Imaging Features with Histopathologic Correlation. *Radiographics*, 36, 162-75.
- KLOTZ, L. 2019. Contemporary approach to active surveillance for favorable risk prostate cancer. *Asian J Urol*, 6, 146-152.
- LANGER, D. L., VAN DER KWAST, T. H., EVANS, A. J., SUN, L., YAFFE, M. J., TRACHTENBERG, J. & HAIDER, M. A. 2008. Intermixed normal tissue within prostate cancer: effect on MR imaging measurements of apparent diffusion coefficient and T2--sparse versus dense cancers. *Radiology*, 249, 900-8.
- LANGER, D. L., VAN DER KWAST, T. H., EVANS, A. J., TRACHTENBERG, J., WILSON, B. C. & HAIDER, M. A. 2009. 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*, 30, 327-34.
- LEE, C. H. 2019. Quantitative T2-mapping using MRI for detection of prostate malignancy: a systematic review of the literature. *Acta Radiol*, 284185118820058.
- LEE, C. H., TAUPITZ, M., ASBACH, P., LENK, J. & HAAS, M. 2020. Clinical utility of combined T2-weighted imaging and T2-mapping in the detection of prostate cancer: a multi-observer study. *Quant Imaging Med Surg*, 10, 1811-1822.
- LIU, W., TURKBEY, B., SENEGAS, J., REMMELE, S., XU, S., KRUECKER, J., BERNARDO, M., WOOD, B. J., PINTO, P. A. & CHOYKE, P. L. 2011. Accelerated T2 mapping for characterization of prostate cancer. *Magn Reson Med*, 65, 1400-6.
- LOVEGROVE, C. E., MATANHELIA, M., RANDEVA, J., ELDRED-EVANS, D., TAM, H., MIAH, S., WINKLER, M., AHMED, H. U. & SHAH, T. T. 2018. Prostate imaging features that indicate benign or malignant pathology on biopsy. *Translational andrology and urology*, 7, S420-S435.
- MAI, J., ABUBRIG, M., LEHMANN, T., HILBERT, T., WEILAND, E., GRIMM, M. O., TEICHGRABER, U. & FRANIEL, T. 2019. T2 Mapping in Prostate Cancer. *Invest Radiol*, 54, 146-152.
- MAMISCH, T. C., TRATTNIG, S., QUIRBACH, S., MARLOVITS, S., WHITE, L. M. & WELSCH, G. H. 2010. Quantitative T2 mapping of knee cartilage: differentiation of healthy control cartilage and cartilage repair tissue in the knee with unloading--initial results. *Radiology*, 254, 818-26.
- MCNEAL, J. E. 1968. Regional morphology and pathology of the prostate. *Am J Clin Pathol*, 49, 347-57.
- MISCHINGER, J., KAUFMANN, S., RUSSO, G. I., HARLAND, N., RAUSCH, S., AMEND, B., SCHARPF, M., LOEWE, L., TODENHOEFER, T., NOTOHAMIPRODJO, M., NIKOLAOU, K., STENZL, A., BEDKE, J. & KRUCK, S. 2018. Targeted vs systematic robot-assisted transperineal magnetic resonance imaging-transrectal ultrasonography fusion prostate biopsy. *BJU Int*, 121, 791-798.
- MISTRY, K. & CABLE, G. 2003. Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *J Am Board Fam Pract*, 16, 95-101.

- MOTULSKY, H. 2014. *Intuitive Biostatistics: a nonmathematical guide to statistical thinking*, Oxford University Press.
- MÜLLER-LISSE, U. L. & HOFSTETTER, A. 2003. [Urological diagnosis of prostate carcinoma]. *Radiologe*, 43, 432-40.
- NAJI, L., RANDHAWA, H., SOHANI, Z., DENNIS, B., LAUTENBACH, D., KAVANAGH, O., BAWOR, M., BANFIELD, L. & PROFETTO, J. 2018. Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Screening in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Fam Med*, 16, 149-154.
- NÖTH, U., SHRESTHA, M., SCHÜRE, J. R. & DEICHMANN, R. 2017. Quantitative in vivo T2 mapping using fast spin echo techniques - A linear correction procedure. *Neuroimage*, 157, 476-485.
- OH, J., CHA, S., AIKEN, A. H., HAN, E. T., CRANE, J. C., STAINSBY, J. A., WRIGHT, G. A., DILLON, W. P. & NELSON, S. J. 2005. Quantitative apparent diffusion coefficients and T2 relaxation times in characterizing contrast enhancing brain tumors and regions of peritumoral edema. *J Magn Reson Imaging*, 21, 701-8.
- PARK, B. H., JEON, H. G., JEONG, B. C., SEO, S. I., LEE, H. M., CHOI, H. Y. & JEON, S. S. 2014. Influence of magnetic resonance imaging in the decision to preserve or resect neurovascular bundles at robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol*, 192, 82-8.
- PENG, C.-Y. J., LEE, K. L. & INGERSOLL, G. M. 2002. An Introduction to Logistic Regression Analysis and Reporting. *The Journal of Educational Research*, 96, 3-14.
- POON, C. S. & HENKELMAN, R. M. 1992. Practical T2 quantitation for clinical applications. *J Magn Reson Imaging*, 2, 541-53.
- POSTEN, H. O. 1978. The robustness of the two—sample t—test over the Pearson system. *Journal of Statistical Computation and Simulation*, 6, 295-311.
- PUECH, P., OUZZANE, A., GAILLARD, V., BETROUNI, N., RENARD, B., VILLERS, A. & LEMAITRE, L. 2014. Multiparametric MRI-targeted TRUS prostate biopsies using visual registration. *Biomed Res Int*, 2014, 819360.
- RADTKE, J. P., TEBER, D., HOHENFELLNER, M. & HADASCHIK, B. A. 2015. The current and future role of magnetic resonance imaging in prostate cancer detection and management. *Transl Androl Urol*, 4, 326-41.
- RENFER, L. G., SCHOW, D., THOMPSON, I. M. & OPTENBERG, S. 1995. Is ultrasound guidance necessary for transrectal prostate biopsy? *J Urol*, 154, 1390-1.
- RKI 2017. *Krebs in Deutschland für 2013/14*, Berlin, Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
- RKI 2019. *Krebs in Deutschland für 2015/2016*, Berlin, Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
- ROEBUCK, J. R., HAKER, S. J., MITSOURAS, D., RYBICKI, F. J., TEMPANY, C. M. & MULKERN, R. V. 2009. Carr-Purcell-Meiboom-Gill imaging of prostate cancer: quantitative T2 values for cancer discrimination. *Magn Reson Imaging*, 27, 497-502.

- ROSENKRANTZ, A. B. & TANEJA, S. S. 2014. Radiologist, be aware: ten pitfalls that confound the interpretation of multiparametric prostate MRI. *AJR Am J Roentgenol*, 202, 109-20.
- SABOURI, S., CHANG, S. D., SAVDIE, R., ZHANG, J., JONES, E. C., GOLDENBERG, S. L., BLACK, P. C. & KOZLOWSKI, P. 2017. Luminal Water Imaging: A New MR Imaging T2 Mapping Technique for Prostate Cancer Diagnosis. *Radiology*, 284, 451-459.
- SCHISTERMAN, E. F., PERKINS, N. J., LIU, A. & BONDELL, H. 2005. Optimal Cut-point and Its Corresponding Youden Index to Discriminate Individuals Using Pooled Blood Samples. *Epidemiology*, 16, 73-81.
- SCHLOMM, T. & SAUTER, G. 2016. Beurteilung des Prostatakarzinoms: Gleason-Score - Status 2016. *Deutsches Ärzteblatt*, 14-17.
- SCHRODER, F. H., HUGOSSON, J., CARLSSON, S., TAMMELA, T., MAATTANEN, L., AUVINEN, A., KWIATKOWSKI, M., RECKER, F. & ROOBOL, M. J. 2012. Screening for prostate cancer decreases the risk of developing metastatic disease: findings from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Eur Urol*, 62, 745-52.
- SCIARRA, A., PANEBIANCO, V., CICCARIELLO, M., SALCICCIA, S., LISI, D., OSIMANI, M., ALFARONE, A., GENTILUCCI, A., PARENTE, U., PASSARIELLO, R. & GENTILE, V. 2010. Magnetic resonance spectroscopic imaging (1H-MRSI) and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance (DCE-MRI): pattern changes from inflammation to prostate cancer. *Cancer Invest*, 28, 424-32.
- SKLINDA, K., FRACZEK, M., MRUK, B. & WALECKI, J. 2019. Normal 3T MR Anatomy of the Prostate Gland and Surrounding Structures. *Adv Med*, 2019, 3040859.
- SMEENGE, M., BARENTSZ, J., COSGROVE, D., DE LA ROSETTE, J., DE REIJKES, T., EGGENER, S., FRAUSCHER, F., KOVACS, G., MATIN, S. F., MISCHI, M., PINTO, P., RASTINEHAD, A., ROUVIERE, O., SALOMON, G., POLASCIOK, T., WALZ, J., WIJKSTRA, H. & MARBERGER, M. 2012. Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel. *BJU Int*, 110, 942-8.
- STARK, J. R., PERNER, S., STAMPFER, M. J., SINNOTT, J. A., FINN, S., EISENSTEIN, A. S., MA, J., FIORENTINO, M., KURTH, T., LODA, M., GIOVANNUCCI, E. L., RUBIN, M. A. & MUCCI, L. A. 2009. Gleason score and lethal prostate cancer: does 3 + 4 = 4 + 3? *J Clin Oncol*, 27, 3459-64.
- STEYN, J. H. & SMITH, F. W. 1982. Nuclear magnetic resonance imaging of the prostate. *Br J Urol*, 54, 726-8.
- STORÅS, T. H., GJESDAL, K. I., GADMAR Ø, B., GEITUNG, J. T. & KLØW, N. E. 2008. Prostate magnetic resonance imaging: multiexponential T2 decay in prostate tissue. *J Magn Reson Imaging*, 28, 1166-72.
- SUROV, A., MEYER, H. J. & WIENKE, A. 2020. Correlations between Apparent Diffusion Coefficient and Gleason Score in Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol Oncol*, 3, 489-497.
- TABATABAEI, S., SAYLOR, P. J., COEN, J. & DAHL, D. M. 2011. Prostate cancer imaging: what surgeons, radiation oncologists, and medical oncologists want to know. *AJR Am J Roentgenol*, 196, 1263-6.

- TAMADA, T., SONE, T., JO, Y., TOSHIMITSU, S., YAMASHITA, T., YAMAMOTO, A., TANIMOTO, D. & ITO, K. 2008a. 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*, 28, 720-6.
- TAMADA, T., SONE, T., TOSHIMITSU, S., IMAI, S., JO, Y., YOSHIDA, K., YAMAMOTO, A., YAMASHITA, T., EGASHIRA, N., NAGAI, K. & FUKUNAGA, M. 2008b. Age-related and zonal anatomical changes of apparent diffusion coefficient values in normal human prostatic tissues. *J Magn Reson Imaging*, 27, 552-6.
- THOMPSON, J. E., VAN LEEUWEN, P. J., MOSES, D., SHNIER, R., BRENNER, P., DELPRADO, W., PULBROOK, M., BOHM, M., HAYNES, A. M., HAYEN, A. & STRICKER, P. D. 2016. The Diagnostic Performance of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging to Detect Significant Prostate Cancer. *J Urol*, 195, 1428-1435.
- TURKBEBY, B., ROSENKRANTZ, A. B., HAIDER, M. A., PADHANI, A. R., VILLEIRS, G., MACURA, K. J., TEMPANY, C. M., CHOYKE, P. L., CORNUD, F., MARGOLIS, D. J., THOENY, H. C., VERMA, S., BARENTSZ, J. & WEINREB, J. C. 2019. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol*, 76, 340-351.
- TURKBEBY, B., SHAH, V. P., PANG, Y., BERNARDO, M., XU, S., KRUECKER, J., LOCKLIN, J., BACCALA, A. A., JR., RASTINEHAD, A. R., MERINO, M. J., SHIH, J. H., WOOD, B. J., PINTO, P. A. & CHOYKE, P. L. 2011. Is apparent diffusion coefficient associated with clinical risk scores for prostate cancers that are visible on 3-T MR images? *Radiology*, 258, 488-95.
- VAN HOUTDT, P. J., AGARWAL, H. K., VAN BUUREN, L. D., HEIJMINK, S., HAACK, S., VAN DER POEL, H. G., GHOBADI, G., POS, F. J., PEETERS, J. M., CHOYKE, P. L. & VAN DER HEIDE, U. A. 2018. Performance of a fast and high-resolution multi-echo spin-echo sequence for prostate T(2) mapping across multiple systems. *Magn Reson Med*, 79, 1586-1594.
- VARGAS, H. A., AKIN, O., AFAQ, A., GOLDMAN, D., ZHENG, J., MOSKOWITZ, C. S., SHUKLA-DAVE, A., EASTHAM, J., SCARDINO, P. & HRICAK, H. 2012. Magnetic resonance imaging for predicting prostate biopsy findings in patients considered for active surveillance of clinically low risk prostate cancer. *J Urol*, 188, 1732-8.
- VARGAS, H. A., AKIN, O., FRANIEL, T., MAZAHARI, Y., ZHENG, J., MOSKOWITZ, C., UDO, K., EASTHAM, J. & HRICAK, H. 2011. Diffusion-weighted endorectal MR imaging at 3 T for prostate cancer: tumor detection and assessment of aggressiveness. *Radiology*, 259, 775-84.
- VENDERINK, W., BOMERS, J. G., OVERDUIN, C. G., PADHANI, A. R., DE LAUW, G. R., SEDELAAR, M. J. & BARENTSZ, J. O. 2020. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: What Urologists Need to Know. Part 3: Targeted Biopsy. *Eur Urol*, 77, 481-490.

- WALKER, S. M., FERNANDEZ, M. & TURKBHEY, B. 2020. Advances in Prostate Magnetic Resonance Imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 28, 407-414.
- WEINREB, J. C., BARENTSZ, J. O., CHOYKE, P. L., CORNUD, F., HAIDER, M. A., MACURA, K. J., MARGOLIS, D., SCHNALL, M. D., SHTERN, F., TEMPANY, C. M., THOENY, H. C. & VERMA, S. 2016. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol*, 69, 16-40.
- WITTEKIND C, K. M., SOBIN LH 2017. *TNM : Klassifikation maligner Tumoren*, Weinheim, Wiley-VCH.
- WOO, S., SUH, C. H., KIM, S. Y., CHO, J. Y. & KIM, S. H. 2017. Diagnostic Performance of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 for Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol*, 72, 177-188.
- WOODFIELD, C. A., TUNG, G. A., GRAND, D. J., PEZZULLO, J. A., MACHAN, J. T. & RENZULLI, J. F., 2ND 2010. Diffusion-weighted MRI of peripheral zone prostate cancer: comparison of tumor apparent diffusion coefficient with Gleason score and percentage of tumor on core biopsy. *AJR Am J Roentgenol*, 194, W316-22.
- YAMAUCHI, F. I., PENZKOFER, T., FEDOROV, A., FENNESSY, F. M., CHU, R., MAIER, S. E., TEMPANY, C. M., MULKERN, R. V. & PANYCH, L. P. 2015. Prostate cancer discrimination in the peripheral zone with a reduced field-of-view T(2)-mapping MRI sequence. *Magn Reson Imaging*, 33, 525-30.

Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Tübingen unter Betreuung von Herrn Professor Dr. med. Sascha Kaufmann durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Dr. med. Sascha Kaufmann, leitender Oberarzt der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Tübingen, Dr. med. Tobias Hepp, wissenschaftlicher Mitarbeiter des Max-Planck-Instituts für Intelligente Systeme in Tübingen und Dr. med. Manuel Kolb, Assistenzarzt in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Tübingen.

Die retrospektive Erhebung der Patienten- und Untersuchungsdaten wurde selbstständig von mir durchgeführt. Die MRT-Akquisitionsparameter wurden von Dr. med. Manuel Kolb und Matthias Kündel zur Verfügung gestellt. Die Befundung der mpMRTs gemäß PI-RADS v2.1 wurde unter Anleitung von Prof. Dr. med. Sascha Kaufmann und PD Dr. med. Wolfgang Thaiss durchgeführt, wobei ich die Lokalisation der Indexläsionen im Sektorenmodell und deren Vermessung sowie die Berechnung der Läsionsfläche, des Gesamtvolumens der Prostata und der PSA-Dichte eigenständig vorgenommen habe. Die MRT-Datensätze wurden von Dr. med. Tobias Hepp exportiert, woraufhin die Erstellung der Tumor- und Vergleichsmasken in Zusammenarbeit von mir, Prof. Dr. med. Sascha Kaufmann und Dr. med. Tobias Hepp erfolgte. Die Übertragung der Masken auf die T2-Maps und die Extraktion der quantitativen Bildparameter wurde von Dr. med. Tobias Hepp durchgeführt.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte unter Supervision von Dr. med. Tobias Hepp eigenständig durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben. Prof. Dr. med. Sascha Kaufmann und Dr. med. Tobias Hepp haben das Manuskript Korrektur

gelesen. Außerdem erkläre ich, keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 11.12.2020

Laura Kalmbach

Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht (*Reproduced with permission from Springer Nature*):

Hepp T, Kalmbach L, Kolb M, Martirosian P, Hilbert T, Thaiss WM,

Notohamiprodjo M, Bedke J, Nikolaou K, Stenzl A, Kruck S, Kaufmann S.

T2 mapping for the characterization of prostate lesions.

World Journal of Urology 2022 Jun;40(6):1455-1461. doi: 10.1007/s00345-022-03991-8. Epub 2022 Mar 31.

Danksagung

Mein außerordentlicher Dank gebührt meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. med. Sascha Kaufmann, für die Möglichkeit in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Tübingen promovieren zu können sowie für die Überlassung des interessanten und praxisrelevanten Promotionsthemas. Für die ausgezeichnete fachliche und motivierende Betreuung während des gesamten Entstehungsprozesses dieser Dissertation und die angenehme Zusammenarbeit möchte ich mich vielmals bedanken.

Ein besonderer Dank gilt Dr. med. Tobias Hepp für die zeitintensive und engagierte Betreuung und Unterstützung bei der Erstellung des Manuskripts sowie der statistischen Auswertung der Daten, womit er wesentlich zur Fertigstellung der vorliegenden Arbeit beigetragen hat. Für seine Geduld bei der Beantwortung meiner zahlreichen Fragen, die vielen konstruktiven Gespräche mit wertvollen Hinweisen und Hilfestellungen, wie auch für die stetige Ermutigung und Motivation möchte ich meinen herzlichen Dank aussprechen.

Des Weiteren möchte ich Dr. sc. hum. Petros Martirosian für seine Hilfsbereitschaft und die ausführliche Beantwortung meiner technischen Fragen zur MRT danken.

Mein Dank gilt ebenfalls Dr. med. Manuel Kolb und Matthias Kündel für die Bereitstellung der MRT-Akquisitionsparameter sowie PD Dr. med. Wolfgang Thaiss für die Unterstützung bei der Befundung der mpMRTs.

Ganz besonders bedanke ich mich bei meinen Geschwistern, Sarah und Patrick, für die ermutigenden Worte und den mentalen Beistand bei der Umsetzung dieser Arbeit. Abschließend möchte ich meinen Eltern danken, die mir mein Studium der Humanmedizin erst ermöglicht haben und mich stets unterstützen.