

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny)

**Bedeutung der diffusionsgewichteten Ganzkörper-MRT in der
Diagnostik bei Patienten mit Prostatakarzinom in der
Rezidivsituation im Vergleich mit ¹¹C-Cholin-PET/CT**

Kathrin Epple

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München
zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.- Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.- Doz. Dr. Matthias Eiber

2. Univ.- Prof. Dr. Jürgen E. Gschwend

Die Dissertation wurde am 14.01.2013 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 18.09.2013 angenommen.

Für meine Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Abkürzungsverzeichnis	1
1. Einleitung	4
1.1 Prostatakarzinom	6
1.1.1 Epidemiologie	6
1.1.1.1 Prävalenz und Inzidenz	6
1.1.1.2 Mortalität	6
1.1.2 Primärdiagnostik	7
1.1.2.1 Screening	7
1.1.2.2 Prostatabiopsie	8
1.1.2.3 Staging	9
1.1.3 Primärtherapie	10
1.1.3.1 Grundlagen der Therapieplanung	10
1.1.3.2 Active Surveillance und watchfull waiting	11
1.1.3.3 Radikale Prostatavesikulektomie und Lymphadenektomie	12
1.1.3.4 Strahlentherapie	12
1.1.3.5 Hormontherapie	14
1.1.3.6 Chemotherapie	15
1.1.3.7 Alternative Behandlungsverfahren	15
1.1.4 Nachsorge	16
1.1.5 Bildgebung bei Verdacht auf Rezidiv	17
1.1.5.1 TRUS und CT	17
1.1.5.2 Magnetresonanztomographie	17
1.1.5.3 Positronen-Emissions-Tomographie/CT	18
1.1.5.4 Skelettszintigraphie	19
1.1.6 Therapie in der Rezidivsituation	20
1.1.6.1 Prostatektomie nach Strahlentherapie	20
1.1.6.2 Strahlentherapie	20
1.1.6.3 Hormontherapie	21
1.1.6.4 Chemotherapie	21
1.2 ¹¹ C-Cholin-PET/CT	22
1.2.1 Computertomographie	22
1.2.1.1 Physikalische Grundlagen	22
1.2.1.2 CT-Morphologie der Prostata & des Prostatakarzinomrezidivs	23
1.2.2 Positronen-Emissionstomographie/Computertomographie	24
1.2.2.1 Physikalische Grundlagen	25
1.2.2.2 Fusion von PET und CT	26
1.2.2.3 Messdatenkorrektur	27
1.2.2.4 Leistungsparameter eines PET/CT-Systems	28
1.2.2.5 ¹¹ C-Cholin-PET/CT-Untersuchung	29
1.2.3 Radiopharmaka	27
1.2.3.1 Herstellung des Tracers ¹¹ C-Cholin	30
1.2.3.2 Bedeutung von ¹¹ C-Cholin beim Prostatakarzinom	30

1.3	Magnetresonanztomographie	33
1.3.1	Physikalische Grundlagen	33
1.3.1.1	Kernspin und Kernrelaxation	33
1.3.1.2	T1- Wichtung	35
1.3.1.3	T2- Wichtung	35
1.3.1.4	Sequenzen	36
1.3.1.5	Physikalische Grundlagen der diffusionsgewichtete MRT (DWI-MRT)	37
1.3.1.6	Apparent Diffusion Coefficient	38
1.3.1.7	Contrast-to noise-ratio	40
1.3.2	Prostata und Prostatakarzinom in der MRT	40
1.3.2.1	Prostata im MR	40
1.3.2.2	Prostatakarzinom im MR und in der DWI-MRT	41
1.3.2.3	Prostatakarzinomrezidiv im MR und in der DWI-MRT	47
1.3.2.4	Studien zum Vergleich von ¹¹ C-Cholin- PET/CT und (diffusionsgewichteter) Ganzkörper-Magnetresonanztomographie beim Prostatakarzinom	51
1.4	Erste allgemeine Resultate von MR/PET-Untersuchungen	52
2.	Problemstellung	55
3.	Patienten und Methode	56
3.1.	Patientenkollektiv	56
3.2.	¹¹ C-Cholin-PET/CT Untersuchungsprotokoll	60
3.3.	Untersuchungsprotokoll der Ganzkörper MRT mit DWI	61
3.4.	Datenauswertung und Befundung	65
3.4.1	ADC-Werte von Normalorganen	65
3.4.2	Erhebung der Messdauer	65
3.4.3	Bildqualität	66
3.4.4	Contrast-to-noise-ratio (CNR)	66
3.4.5	Kriterien der Dignität einer Läsion und Vergleich der Läsionsdetektion	67
3.5.	Follow-up	70
3.6.	Statistische Methoden	71
4.	Ergebnisse	72
4.1	Technische Machbarkeit der Ganzkörper-MRT mit DWI	72
4.1.1.	Stabilität der ADC-Messungen	72
4.1.2.	Mess- und Untersuchungsdauer	74
4.1.3.	Bildqualität der diffusionsgewichteten Messungen	75
4.1.4.	Contrast-to-noise-ratio als objektiver Parameter zum Nachweis von Läsionen	77
4.1.5.	Visuelle Auffälligkeit als subjektiver Parameter	83
4.2	Detektionsrate von Lymphknoten-und Knochenmetastasen in der GK- MRT mit DWI im Vergleich zur ¹¹ C-Cholin-PET/CT	85
4.3	Follow-up Daten	86

5. Diskussion	88
5.1 Qualität der DWI-Messungen beurteilt anhand Konstanz der ADC-Werte	88
5.2 Messdauer	90
5.3 Wahl der Untersuchungsebenen	91
5.4 Atemtriggerung mittels PACE	91
5.5 Fettsättigungstechnik	92
5.6 Nachweis von Knochen- und Lymphknotenmetastasen	93
5.7 visuelle Auffälligkeit der Läsionen	94
5.8 Fusion von T1-Wichtung und DWI-Sequenzen	96
5.9 Limitationen der Studie	97
6. Zusammenfassung und Ausblick	99
7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	105
8. Literaturverzeichnis	109
9. Lebenslauf	119
10. Veröffentlichungen	120
11. Danksagung	121

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

a.-p.	anterior-posterior
AD	Antiandrogentherapie
ADC	Apparent Diffusion Coefficient
As	Ampere-Sekunde
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASTRO	American Society for Therapeutic Radio Oncology
BG	Bildgebung
Bq	Bequerell
C	Kohlenstoff
ChTX	Chemotherapie
CNR	contrast-to-noise-ratio
CT	Computertomographie
cTNM	klinische Klassifikation nach Primärtumor (T), Lymphknoten (N), Fernmetastasen (M)
DCE	dynamic contrast-enhanced
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DMAE	Dimethylaminoethanol
DRU	digital rektale Untersuchung
DWI	diffusion weighted imaging
EANM	European Association of Nuclear Medicine
EAU	European Association of Urology
EMP	Estramustinphosphat
EPI	echo planar imaging
F	Fluor
FDG	Fluordesoxyglucose
FLAIR	fluid attenuated inversion recovery
FOV	Field of view
FU	Follow-up
GK	Ganzkörper
GRAPPA	generalized autocalibrating partially parallel acquisition
HF	Hochfrequenz
HIFU	hochintensiver fokussierter Ultraschall

HTX	Hormontherapie
HU	Hounsfield-Units
i.-v.	intravenös
IMRT	intensitätsmodulierte Strahlentherapie
iPAT	integrierte parallele Acquisitionstechnik
IQR	Interquartilabstand
keV	kiloelektronen Volt
LA	Lymphadenektomie
LE	Lobektomie
LHRH	Luteinisierungs-Hormon-Releasing-Hormon
LPE	laparoskopische radikale Prostatektomie
MIP	Maximum Intensity Projection
mMRI	molecular Magnetic Resonance Imaging
MR	Magnetresonanz
MRSI	Magnetic Resonance spectroscopic imaging
MRT	Magnetresonanztomographie
mSV	milli-Sievert
NICE	National Collaborating Centre for Cancer, National Institute for Health and Clinical Excellence
OSEM	ordered subsets expectation maximisation
PACE	Prospective Acquisition Correction
PACS	Picture Archiving and Communication System
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PSA	Prostata-spezifisches-Antigen
pTNM	pathologische Klassifikation nach Primärtumor (T), Lymphknoten (N), Fernmetastasen (M)
Rö	Röntgen
ROI	region of interest
RPE	radikale Prostatavesikulektomie
R-Situation	Rezidiv-Situation
RTX	Strahlentherapie
SD	Standardabweichung
SE	Spin-Echo
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results

SNR	signal-to-noise-ratio
SPAIR	spectral selection attenuated inversion recovery
SPECT	single-photon emission computed tomography
STIR	Short Tau Inversion Recovery
SUV	standardized uptake value
Szinti	Szintigraphie
T	Tesla
Tc	Technetium
TE	Echozeit
TNM	Klassifikation nach Primärtumor (T), Lymphknoten (N), Fernmetastasen (M)
TR	Repetitionszeit
TRUS	transrektaler Ultraschall
TSE	Turbo-Spin-Echo
TUR-P	transurethrale Resektion der Prostata
UICC	Union internationale contre le cancer
USPIO	UltraSmall Superparamagnetic Iron Oxide
WHO	World Health Organization

1. EINLEITUNG

Das Prostatakarzinom gilt als DIE Krebserkrankung des älteren Mannes, da es seit Jahren unverändert den ersten Platz in der Rangliste der jährlichen Krebsneuerkrankungen beim männlichen Geschlecht einnimmt. Obwohl das Prostatakarzinom als gut therapierbar gilt und selten tödlich verläuft, bedeutet die Diagnose Prostatakarzinom für den Patienten eine enorme Belastung. Unter anderem die hohen Rezidivraten des Prostatakarzinoms sorgen im Verlauf des Karzinoms für erhebliche Problematik.

Oft gelingt es nicht die Rezidivlokalisierung mit den gängigen Methoden der Bildgebung nachzuweisen, weshalb selten eine suffiziente Therapie in der Rezidivsituation möglich ist. Auf Grund dieser Tatsachen ist die Wissenschaft sehr bemüht neue Methoden zu finden, Rezidive eines Prostatakarzinoms in der Bildgebung darstellen zu können.

Als klinischer Goldstandard in der Rezidivdiagnostik des Prostatakarzinoms hat sich in den letzten Jahren mehr und mehr die ^{11}C -Cholin-PET/CT etabliert. Doch selbst mit der ^{11}C -Cholin-PET/CT kann oft, trotz dem enormen Aufwand, den diese Untersuchung mit sich bringt, ein Rezidiv nicht eindeutig nachgewiesen werden. Dies macht die Suche nach neuen Methoden notwendig.

Zu diesem Zweck versuchen seit einiger Zeit einige Forschergruppen, die genauen anatomischen Details, die eine MRT-Untersuchung liefern kann, durch funktionelle Aspekte zu ergänzen. Durch die Verfügbarkeit von immer leistungsfähigeren kernspintomographischen Gradientensysteme, wurde eine weitere Entwicklung, die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie möglich. Primär eingesetzt um anhand der zerebralen Perfusionsverhältnisse zwischen vitalen und avitalen Strukturen bei Patienten mit ischämischem Hirninfarkt unterscheiden zu können, wurde der Anwendungsbereich der Diffusionswichtung mehr und mehr ausgeweitet und es entstand ein neues Forschungsgebiet im Bereich solider tumoröser Raumforderungen.

Da man stets bemüht ist, Veränderungen auch quantitativ darzustellen, wurde der ADC-Wert („apparent diffusion coefficient“) entwickelt, welcher eine gewebs- bzw. funktionsspezifische Größe darstellt und eine Bestimmung der Dignität der Läsionen erleichtern soll.

Weil auch die diffusionsgewichtete MRT ihre Schwachstellen aufweist und immer noch bei einer Vielzahl von Patienten keine eindeutigen Befunde erhebbbar sind, ist die Suche nach der aussagekräftigsten Rezidivdiagnostik des Prostatakarzinoms noch nicht beendet.

Es wirft sich die Frage auf, ob bereits alle Möglichkeiten der Verbesserung der Ergebnisse an vorhandenen Geräten ausgeschöpft wurden oder ob neue Untersuchungstechniken entwickelt werden müssen.

Zu Beginn einer solchen Überlegung ist es notwendig, zuerst die technische Machbarkeit und auch die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse neuerer Untersuchungsmöglichkeiten in Bezug auf das zu untersuchende Organ zu testen. Da über die diffusionsgewichtete MRT

speziell bei Prostatakarzinomrezidiven bisher nur wenige Studienergebnisse veröffentlicht wurden, soll mit dieser Arbeit die Machbarkeit und die Qualität der diffusionsgewichteten MRT genauer überprüfen.

Im Zuge der neuesten Entwicklung einer Kopplung von MRT und PET in einem Gerät, wirft sich weiter die Frage auf, ob es möglich ist, mit diesen Geräten bessere Ergebnisse zu erzielen, als es die einzelnen Komponenten, bzw. die Kombination von PET und CT können. Außerdem sollte man sich überlegen, welche Sequenzen der MRT besonders gut geeignet sind, um auch bei der Kopplung mit der PET aussagekräftige Resultate zu liefern. Bei den ersten vielversprechenden Ergebnissen der diffusionsgewichteten Messungen bei Prostatakarzinomrezidiven ist es naheliegend auch den Einsatz von diffusionsgewichtete Messungen bei der Kopplung von MRT und PET in Betracht zu ziehen.

Um den Zugewinn an Informationen durch eine Kopplung von MRT und PET abschätzen zu können, haben wir unsere MRT-Messungen an Patienten durchgeführt, welche bereits eine ^{11}C -Cholin-PET/CT erhalten haben. Dies ist notwendig um eine grobe Orientierung zu bekommen, welche Sequenzen der MRT der CT-Untersuchung überlegen sind und um den enormen Aufwand und die großen Kosten, welche einen Neuentwicklung eines MRT/PETs mit sich bringt, rechtfertigen zu können.

1.1 Prostatakarzinom

1.1.1 Epidemiologie

1.1.1.1 Prävalenz und Inzidenz

Das Prostatakarzinom ist die beim älteren Mann am häufigsten auftretende Krebserkrankung. Dafür sprechen insbesondere die folgenden Zahlen:

In Deutschland steht das Prostatakarzinom mit 60 120 Erkrankungsfällen im Jahr 2006 mittlerweile an erster Stelle der Krebsneuerkrankungen noch vor Darmkrebs und Lungenkrebs. In Prozent ausgedrückt, handelt es sich hierbei um 25,4 % aller Krebsneuerkrankungen in der Bundesrepublik Deutschland, bei einem mittleren Erkrankungsalter von 70 Jahren (Robert Koch-Institut 2008).

Der große Zuwachs der epidemiologischen Eckdaten des Prostatakarzinoms ist unter anderem auf die in den letzten Jahren stark verbesserte Diagnostik (z.B. PSA-Wert-Bestimmung), aber auch auf den kontinuierlichen Anstieg der Lebenserwartung zurück zu führen. Vor allem in den europäischen Ländern und in Nordamerika steigt seit Ende der 1980er Jahre die Inzidenz stark an.

Betrachtet man nicht nur klinisch auffällige Prostatakarzinome, sondern auch lediglich mikroskopisch nachweisbare, sogenannte latente Prostatakarzinome, so konnten diese bei 30% aller Männer zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr und bei 64% aller Männer zwischen 60 und 70 Jahren in internationalen Autopsiestudien nachgewiesen werden (Nelson et al., 2004).

Durch die verbesserte Diagnostik steigt vor allem die Diagnose früher Stadien und lokaler Prostatakarzinome, was als „stage drift“ bezeichnet wird. Die logische Schlussfolgerung daraus ist das Auftreten des sogenannten „age drift“, was bedeutet, dass die diagnostizierten Erkrankungsfälle vor allem bei jüngeren Patienten zwischen 50 und 59 Jahren zunehmen (Newcomer et al., 1997).

1.1.1.2 Mortalität

Das Prostatakarzinom steht, wie die oben genannten Zahlen belegen, an erster Stelle der Krebserkrankungen, was Inzidenz und Prävalenz betrifft, was die Mortalität anbelangt, nimmt es allerdings nicht den ersten Rang ein.

Mit rund 12 000 Todesfälle in Deutschland bedingt durch das Prostatakarzinom im Jahr 2008 liegt diese Krebserkrankung mit 3,1% Anteil an allen Todesfällen deutlich hinter der koronaren Herzkrankheit (8,2%), dem akuten Myokardinfarkt (7,7%), der bösartigen Neubildungen der Bronchien und Lunge (7,4%) und der Herzinsuffizienz (3,9%) (Statistisches Bundesamt Deutschland, 2008). Entscheidend für die Prognose der Erkrankung ist meist jedoch nicht

das Prostatakarzinom selbst, sondern die Komorbidität des Patienten, da der Einfluss anderer Erkrankungen auf das Überleben bei allen Altersgruppen anteilmäßig größer ist als der des Prostatakarzinoms selbst (Albertsen et al., 2005).

Durchschnittlich versterben 10% der Erkrankten an ihrem Prostatakarzinom, ein eindeutiger Trend der Zu- oder Abnahme der Mortalität kann dabei nicht festgestellt werden.

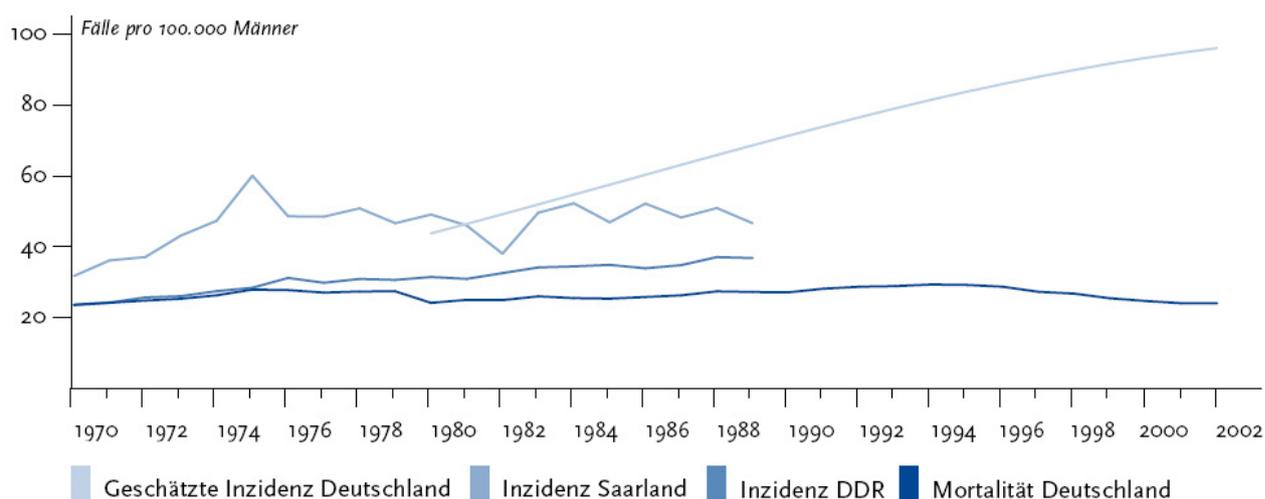


Abb. 1.1: Verlauf der altersstandardisierten Erkrankungsrate (Inzidenz) und Sterblichkeit (Mortalität) für Prostatakrebs 1970 bis 2001 (Krebs in Deutschland, 5. Ausgabe, GEKID e.V. mit dem Robert Koch-Institut 2006)

1.1.2 Primärdiagnostik

1.1.2.1 Screening

Da ca. 70% der Prostatakarzinome in der peripheren androgenabhängigen und 20% in der Übergangszone lokalisiert sind, kommt es meist erst im Spätstadium zu Symptomen der Erkrankung wie Blasenentleerungsstörungen oder rezidivierende Makrohämaturie. Trotzdem wird im Moment in Deutschland kein populationsbezogenes Screening zur Früherkennung durchgeführt, da ein Überlebensvorteil durch eine Screeninguntersuchung nicht belegt werden kann (Ilic et al., 2006).

Besteht jedoch beim Patient der Wunsch, so wird von der Fachgesellschaft für Urologie als Screening die Kombination von prostataspezifischem Antigen (PSA)-Bestimmung und digital rektaler Untersuchung (DRU) einmal jährlich ab dem 50. bis zum 70. Lebensjahr empfohlen. Beim prostataspezifischen Antigen (PSA) handelt es sich um eine organspezifische, aber nicht tumorspezifische Serinprotease. In der Vorsorgeuntersuchung wird der cut-off PSA-Wert von 4 ng/ml gesamt als suspekt betrachtet und sollte nach ca 4-6 Wochen kontrolliert werden. Da auch bei benigner Prostatahyperplasie, Prostatitis und mechanischer Manipula-

tion an der Prostata der PSA-Wert erhöht sein kein, ist die PSA-Wertbestimmung als Screening umstritten und ein altersadaptierter PSA-Wert mit höheren Werten für ältere Patienten scheint sinnvoll.

Ergänzend zur DRU und PSA-Bestimmung kann ein transrektaler Ultraschall (TRUS) mit einem Hochfrequenzschallkopf durchgeführt werden, wobei aber nur eine mäßige Sensitivität und Spezifität erreicht wird.

1.1.2.2 Prostatabiopsie

Als nächste Stufe der Diagnostik wird bei auffälligen Befunden eine Prostatabiopsie durchgeführt. Sie wird empfohlen, wenn ein kontrollierter PSA-Wert $> 4\text{ng/ml}$ bei einer erstmaligen Früherkennungskonsultation auftritt, ein auffälliger Befund bei der digital-rektalen Untersuchung festgestellt, oder ein PSA-Anstieg von $>0,75\text{ ng/ml}$ pro Jahr bei gleichbleibendem Testverfahren nachgewiesen wird (Deutsche Gesellschaft für Urologie, 2009).

Bei der Biopsie sollte das Stanzen unter transrektaler Ultraschall-Kontrolle durchgeführt werden, welche eine bessere Abgrenzbarkeit der Prostata und eine gezielte Sextantenbiopsie ermöglicht. Da die Zahl der positiven Befunde mit der Anzahl der entnommenen Stanzen ansteigt, ist bei jeder Biopsie eine Entnahme von 10-12 Gewebezyllindern anzustreben.

Sollte trotz ausreichender Anzahl der entnommenen Gewebezyllinder die Biopsie und auch die Zweitbiopsie negativ sein, so ist die endorektale MRT derzeit die beste Untersuchungsmethode zum Tumornachweis. Um die genaueste Beurteilung zu ermöglichen wird empfohlen die Messung mit einer Magnetfeldstärke von mindestens 1,5 Tesla, einer Schichtdicke von 3 mm, einer Endorektalspule und einer sogenannten Body Phased-Array Oberflächenspule durchzuführen (Müller-Lisse et al., 2006). Durch die Verwendung von T1w und T2w Turbo-Spin-Echosequenzen kann eine Sensitivität von 76-87% und eine Spezifität von 60-98% erreicht werden (Philip et al., 2005; Thompson et al., 2007).

In einer Studie von Sciarra et al. 2011 weisen die erhobenen Daten darauf hin, dass die Kombination von T2-gewichteter MRT mit einer DWI, MRSI und/oder einer DCE-MRT die präoperative Charakterisierung des Tumorgewebes in Bezug auf Lokalisation, Größe und Beziehung zu den umliegenden Strukturen und eventuell auch die Detektion früher Rezidive erleichtern.

Trotz allen Fortschritten kann die MRT derzeit noch keine Biopsie ersetzen. Vor Therapiebeginn wird deshalb immer ein histologischer Nachweis des Prostatakarzinoms gefordert.

1.1.2.3 Staging

Beim Staging werden die lokale Ausdehnung des Tumors, seine Malignität und eventuell vorliegende Lymphknoten- oder Fernmetastasen untersucht und die Einteilung in die TNM-Klassifikation nach dem europäischen System der UICC vorgenommen.

Zur Feststellung der lokalen Tumorausdehnung (T) werden die DRU-Befunde und eventuell erhobene TRUS- und MRT-Befunde herangezogen. Die Beurteilung der Lymphknoten (N) erfolgt durch den Kliniker. In zwei Studien konnte durch die MRT die Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms signifikant gegenüber Nomogrammen (PSA-Wert, Gleason-Score und DRU) verbessert werden (Wang et al., 2006; Wang et al., 2007). In Einzelfällen kann auch eine ¹¹C-Cholin-PET/CT durchgeführt werden, welche beim Staging eine höhere Genauigkeit erreicht (De Jong et al., 2003). Da bei der rein klinischen Erfassung des Karzinomstadiums bei 30-72% der Patienten ein Understaging vorliegt (Carter et al., 1988; D'Amico et al., 1995), wird hierfür meist ein Ultraschall des Bauchraums durchgeführt, wobei vor allem auf die regionären (obturatorial, iliacal int. und ext., sakral) und nachgeschalteten juxtaregionären (iliacal com, paraaortal, inguinal) Lymphknoten, die Nieren und die Leber geachtet wird. Durch eine CT-Thorax/Abdomen/Becken kann die Beurteilung des Lymphknotenstatus erleichtert werden. Endgültig festgelegt werden kann er aber erst nach einer operativen Lymphadenektomie.

Da das Prostatakarzinom hämatogen vor allem in das Skelettsystem streut, ist zur Abklärung von Fernmetastasen (M) eine Skelettszintigraphie hilfreich. Die Skelettszintigraphie wird vor allem bei einem PSA-Wert von > 10ng/ml, einem Gleason-Score > 8, Kategorie cT3/4 oder Knochenschmerzen empfohlen. Außerdem wird bei dieser Befundkonstellation zum lokalen Staging auch zu einer MRT der Beckenorgane von der urologischen Fachgesellschaft geraten.

Neben der TNM-Klassifikation erfolgt anhand der Biopsie durch den Pathologen das Grading zur Abschätzung der Tumormalignität. Damit eine internationale Vergleichbarkeit gegeben ist, wird hierfür der Gleason-Score verwendet. Der Pathologe vergibt für das am häufigsten und das am zweithäufigsten vorkommende Tumorgewebe jeweils Punkte von 1 bis 5. Ein Gleason-Score von addierten weniger als 7 Punkten ergibt eine günstige Prognose, von mehr als 7 Punkten dementsprechend eine schlechtere Prognose.

Das präoperative Staging mit der Einteilung des Stadiums in die klinische-TNM-Klassifikation (cTNM) kann nach der histologischen Aufarbeitung des OP-Präparates überarbeitet werden und bei Bedarf in die pathologische Klassifikation (pTNM) überführt werden.

T-Stadium	Definition
<i>T-Primärtumor</i>	
T1	Tumor klinisch nicht erkennbar (Abtasten, Bildgebung)
T1a	Zufälliger histologischer Befund (z.B. bei TUR-P), $\leq 5\%$ des untersuchten Gewebes befallen
T1b	Wie T1a, aber $> 5\%$ des untersuchten Gewebes befallen
T1c	Tumor durch Biopsie diagnostiziert, z.B. wegen PSA-Erhöhung
T2	Tumor begrenzt auf Organ
T2a	Befall $\leq 50\%$ eines Lappens
T2b	Befall $> 50\%$ eines Lappens
T2c	Befall beider Lappen
T3	Tumor durchbricht Prostatakapsel
T3a	Extrakapsuläre Ausbreitung
T3b	Infiltration Samenblasen
T4	Tumor ist fixiert oder infiltriert benachbarte Strukturen (z.B. Rektum)
N – Regionäre Lymphknoten (LK)	
N-Stadium	Definition
Nx	LK nicht beurteilbar, nicht bekannt
N0	Keine regionären LK
N1	Regionäre LK-Metastasen
M – Fernmetastasen	
M-Stadium	Definition
Mx	Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tab. 1.1: Prostatakarzinom, vereinfachte TNM-Klassifikation (UICC 2002). Grau hinterlegt sind lokal fortgeschrittene Tumore; alle anderen sind lokal begrenzt (potentiell heilbar) (Gasser T, in Basiswissen Urologie, Springer-Verlag Heidelberg 2009)

1.1.3 Primärtherapie

1.1.3.1 Grundlagen der Therapieplanung

Für die Therapie des Prostatakarzinoms kommen grundsätzlich eine radikale Prostatovesikulektomie mit oder ohne Lymphadenektomie, eine Strahlentherapie, eine Chemotherapie, eine Hormontherapie und in jüngster Zeit auch immer mehr alternative Methoden in Frage. Welche Therapie ausgewählt wird, hängt sowohl von klinischen Untersu-

chungsergebnissen, Histologie, PSA-Wert, Lebensalter, Allgemeinzustand und eventuellen Begleiterkrankungen des Patienten als auch vom Patientenwunsch ab.

Wurde ein Prostatakarzinom in einem frühen, organbegrenzten Stadium nachgewiesen, so ist eine kurative Behandlung möglich. Als organbegrenzte bzw. lokal begrenzte Stadien werden die Stadien T1-2 N0M0 bezeichnet. Liegt eine T3-4 N0M0 Situation vor, so handelt es sich um ein lokal fortgeschrittenes Stadium. Die Stadien N1-3 und/oder M1 stellen ein fortgeschrittenes bzw. metastasiertes Prostatakarzinom dar.

Unbehandelt hat das Prostatakarzinom meist einen langsamen Verlauf, weshalb nur Männer mit einer Lebenserwartung von noch mehr als 10-15 Jahren von einer kurativen Behandlung profitieren.

Die Prognose des vorliegenden Prostatakarzinoms und somit auch die sinnvollen Therapiemöglichkeiten werden anhand der chirurgischen Resektionsränder des Karzinoms (R-Status), dem Gleason-Score und der TNM-Klassifikation ermittelt (Bostwick et al., 2000).

T1 + T2 (N0M0)	<p>Radikale Prostatektomie: vollständige Entfernung der Prostata mit Samenblasen in kurativer Absicht (suprapubisch, perineal, laparoskopisch, roboterassistiert)</p> <p>Strahlentherapie: externe Hochvoltbestrahlung oder Brachytherapie (»seeds«)</p> <p>Abwartende Haltung (»wait and watch«): bei hochdifferenziertem Tumor, beschränkter Lebenserwartung</p>
T3 (NxM0)	Wie T2, in der Regel jedoch keine Prostatektomie. Bei Hochvolttherapie größere Bestrahlungsfelder und zusätzlich antiandrogene Behandlung
T3 + T4 (M+)	Hormonentzugsbehandlung: Androgensuppression (Orchiektomie oder LH-RH-Agonisten)

Tab. 1.2: Therapiemöglichkeiten auf Grund des Tumorstadiums (Gasser T, in Basiswissen Urologie, Springer-Verlag Heidelberg 2009)

1.1.3.2 Active-Surveillance und Watchful Waiting

Liegt ein PSA-Wert < 10 ng/ml, ein Gleason-Score < 6, ein lokales Tumorstadium T1c oder T2a und geringer Tumornachweis in den Stützen vor, so ist eine Active-Surveillance-Strategie mit DRU und PSA-Bestimmung alle 3 Monate sowie regelmäßige Biopsien, bei Patienten die älter als 70 Jahre sind, möglich. Durch dieses Vorgehen kann die Behandlung aufgeschoben werden, bis sich die Tumorbilogie möglicherweise ändert und damit eine Übertherapie vermieden werden.

Im Gegensatz dazu steht die Strategie des Watchful Waiting. Hierunter fallen Patienten aller

Tumorstadien mit einer Lebenserwartung von weniger als 10-15 Jahre welche bei Auftreten von Symptomen nur palliativ und nicht mehr kurativ behandelt werden.

1.1.3.3 Radikale Prostatavesikulektomie und Lymphadenektomie

Ist bei einem Patienten ein organbegrenztes Tumorwachstum (bis einschließlich T2N0) und eine mindestens zehnjährige Lebenserwartung wahrscheinlich, so kann die Indikation zur radikalen Prostatavesikulektomie (RPE) gestellt werden.

Bei gegebenen anatomischen und technischen Möglichkeiten wird die RPE mittlerweile meist minimalinvasiv im Sinne einer laparoskopischen radikalen Prostatektomie (LPE) durchgeführt, seltener offen retropubisch, perineal oder mit dem da Vinci-Operationssystem.

Postoperativ sollte der PSA-Wert unterhalb der Nachweisgrenze liegen.

In prospektiv randomisierten Studien konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit einem klinischen T1b-T2 N0M0, einem PSA-Wert <50ng/ml und einer Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren durch eine RPE die Progression und prostataspezifische Mortalität gegenüber watchful waiting vor allem bei Männern unter 65 Jahre signifikant gesenkt wird (Steuber et al., 2006; Zietman et al., 2001).

Auch in der Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms ist es unter Umständen sinnvoll, eine RPE im T3-Stadium durchzuführen, wenn klinische Metastasenfreiheit vorliegt. Eine RPE kann die lokale Tumorkontrolle und damit die Lebensqualität deutlich verbessern. Da aber meist keine R0-Situation erreicht wird, ist in diesem Fall die RPE nicht mehr kurativ und der weitere Verlauf hängt von einer Hormontherapie ab.

Zeitgleich mit der RPE kann eine Lymphadenektomie durchgeführt werden. Hierbei muss zwischen dem diagnostischen Vorteil und der erhöhten Morbidität durch Lymphadenektomie abgewogen werden. Sollte sich bei der Lymphadenektomie zeigen, dass Lymphknoten befallen sind, so ist eine sofortige oder auch verzögerte Hormontherapie angezeigt, da es sich dann bereits um eine systemische Erkrankung handelt.

1.1.3.4 Strahlentherapie

Eine weitere primäre Therapieoption beim nicht-metastasierten lokalen Prostatakarzinom stellt die perkutane Strahlentherapie dar. Nach der Bestrahlungsplanung anhand einer zuvor durchgeführten CT des Beckens wird die Bestrahlung dreidimensional mit einem Sicherheitssaum durchgeführt. Kollimatoren (bewegliche Strahlenblenden) bündeln den Strahlengang für eine zielgenaue Anwendung und Anpassung an die Tumorform, was auch als Konformationsbestrahlung bezeichnet wird.

Eine Weiterentwicklung stellt die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) dar, bei der die Einstrahlrichtung mehrfach verändert wird und durch die Modulation des Photonenstrahls die Gesamtdosis unterschiedlich innerhalb des Tumors verteilt werden kann.

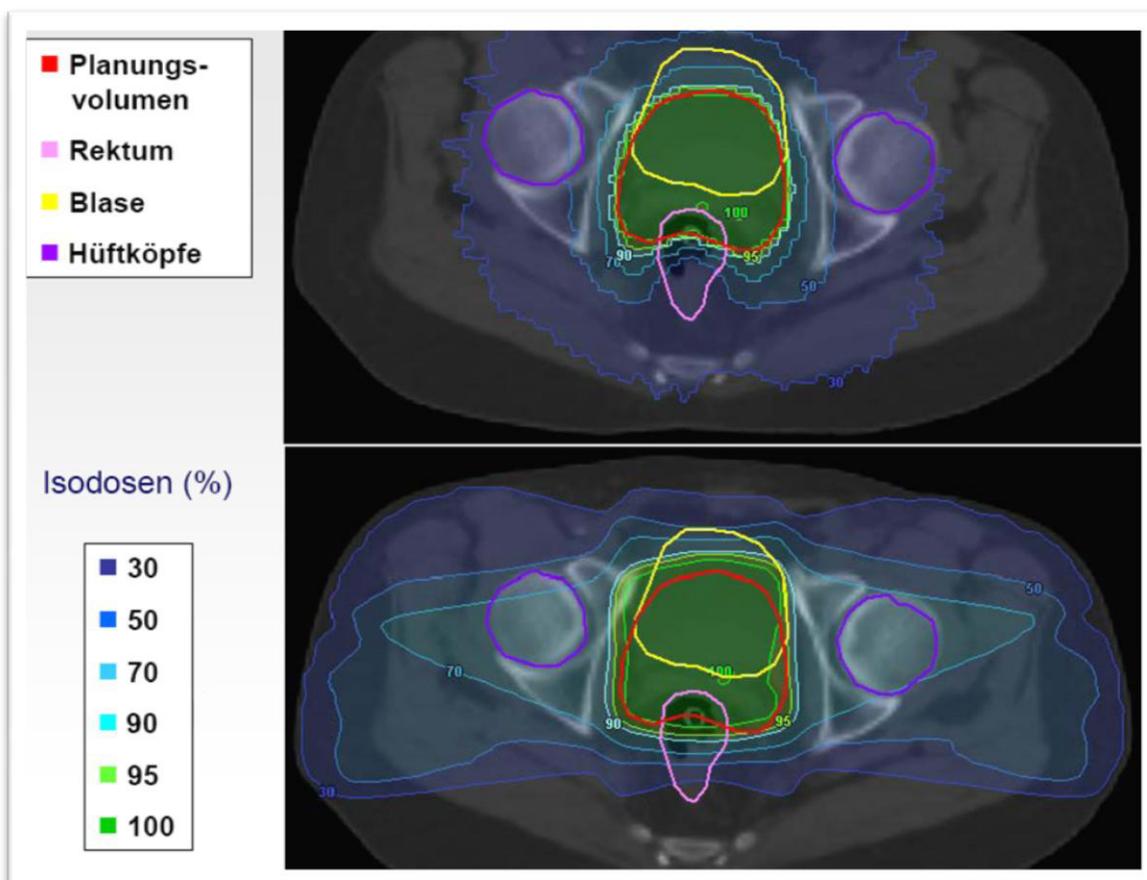


Abb. 1.2: Bestrahlungsplanung bei Prostatakarzinom (Prof. Molls, MRI)

Dadurch kann bei erhöhter Gesamtdosis sowohl die Akuttoxizität als auch die Spättoxizität der Bestrahlung signifikant verringert werden (Dearnaley et al., 2007). Trotzdem bleiben die häufigsten Komplikationen der Strahlentherapie wie Blasen- und Enddarmreizung mit erhöhtem Harn- und Stuhldrang und Potenzminderung.

Bei niedrigem Risikoprofil ist eine Strahlendosis von 64 bis 70 Gray ausreichend. Liegt ein erhöhtes Risiko vor, so kann die Dosis der Strahlentherapie unter vermehrten Komplikationen erhöht, und/oder eine Hormontherapie durchgeführt werden. Wird die Hormontherapie (neo-)adjuvant zwei bis drei Jahre beibehalten, so kann dies das PSA-rezidiv freie Überleben verlängern (Bolla et al., 2002).

Auch im lokal fortgeschrittenen Stadium (T3) kann eine Strahlentherapie als primäre Therapie durchgeführt werden, jedoch empfiehlt es sich, eine erhöhte Dosis von mindestens 72

Gray und eine Kombination mit einer Hormontherapie zu wählen. Die Hormontherapie kann adjuvant oder neoadjuvant und adjuvant erfolgen, wobei die neoadjuvante Hormontherapie für 2-3 Monate und die adjuvante Hormontherapie für mindestens 2 Jahre durchgeführt werden sollte (DGU 2009). Die Kombination aus Strahlentherapie und Hormontherapie ist sowohl der alleinigen Hormontherapie als auch der alleinigen Strahlentherapie überlegen (Pilepich et al., 2005; Denham et al., 2005).

Für das T4-Stadium liegen in keiner Leitlinie Empfehlungen vor, jedoch wird auf Grund des hohen Risikos chirurgischer Komplikationen in der Regel die primäre Strahlentherapie bevorzugt.

Eine andere Form der Strahlentherapie ist das ultraschallgesteuerte Einbringen von Iod¹²⁵- oder Palladium¹⁰³-Seeds (permanente Brachytherapie), welche vor allem bei geringem Risikoprofil (Gleason <7 und PSA-Wert <10ng/ml) und im lokal begrenzten Stadium (cT1b-T2a N0 M0) empfohlen wird. Durch die sehr lokale Wirkung der Strahlung, kann eine höhere Dosis bei weniger Gesamtbelastung und weniger Nebenwirkungen erwirkt werden. Ein weiterer Vorteil dieser Therapie ist die geringe Invasivität und die ambulante Durchführbarkeit.

Die Verschreibungsdosis für Iod-Seeds beträgt 145 Gray, die von Palladium Seeds beträgt 125 Gray.

1.1.3.5 Hormontherapie

Befindet sich die Erkrankung bereits in einem metastasierten N1 oder M1 Stadium, so wird vor allem bei symptomatischen Verläufen die Hormontherapie (HTx) dem kontrollierten Zuzwarten vorgezogen, da sie sich positiv auf das progressionsfreie Überleben auswirkt.

Beim lokal begrenzten Prostatakarzinom wird nur eine Hormontherapie empfohlen, wenn eine kurative Behandlung durch den Patienten abgelehnt wird.

Die Grundlage der Hormonentzugstherapie bildet die Tatsache, dass das Prostatakarzinom ein testosteronabhängig wachsender Tumor ist. Durch den Testosteronentzug können sich zumindest in der Initialphase die Tumorzellen zurückbilden bzw. ihr Wachstum kann um zwei bis vier Jahre verlangsamt werden.

Die medikamentöse Kastration kann durch LNRH-Blockade, Östrogene, periphere steroidale oder nichtsteroidale Antiandrogene oder 5-Alpha-Reduktase-Hemmung erfolgen, wobei die LNRH-Agonisten auf Grund ihres geringen Nebenwirkungsprofils als Standard gelten.

Für die hormonelle Therapie konnte eine Verlängerung der Zeit bis zur lokalen, biochemischen und klinischen Progression nachgewiesen werden. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens konnte bis jetzt nicht aufgezeigt werden (EAU (Heidenreich et al., 2008)- und ASCO-Leitlinien 2009).

Nach etwa 18-36 Monaten muss mit einem erneuten PSA-Progress als Zeichen des androgenunabhängigen, aber noch hormonsensitiven Wachstum gerechnet werden (Heidenreich et al., 2006). Bei einem kontinuierlichen PSA-Anstieg unter endokriner Therapie spricht man von einem hormonrefraktären Prostatakarzinom.

1.1.3.6 Chemotherapie

Erst in einer Erkrankungsphase in der das Prostatakarzinom nicht mehr auf einen Hormonentzug anspricht, stellt sich die Indikation für eine Chemotherapie. Der therapeutische Nutzen einer Polychemotherapie beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom ist definiert als ein PSA-Abfall von mehr als 50%.

Die Chemotherapie, meist in Kombinationsschemata angewendet, befindet sich noch weitgehend in der Phase klinischer Studien. Zurzeit beinhaltet sie Docetaxel alle drei Wochen oder wöchentlich und eventuell eine zusätzliche Gabe von Estramustinphosphat (EMP). Aktuelle Ergebnisse von zwei prospektiven randomisierten Phase III Studien mit Docetaxel (TAX 327 und SWOG 99-16) haben erstmals einen Überlebensvorteil von 1,9 bzw. 2,4 Monaten durch eine systemische Chemotherapie mit Docetaxel zeigen können (Heidenreich et al., 2006). Eine sinnvolle Dauer der Therapie ist derzeit noch unklar.

1.1.3.7 Alternative Behandlungsverfahren

Hierunter fallen die Hyperthermie, die Kryotherapie und der „Hochintensive Fokussierte Ultraschall“ (HIFU).

Bei der Hyperthermie wird ein Katheter mit einem Hitzestrahler, der in der Prostata zu liegen kommt in die Harnröhre eingeschoben. Die Prostata und das hitzeempfindliche Tumorgewebe können dadurch auf über 42°C erhitzt werden.

Im Gegensatz dazu wird bei der Kryotherapie durch Temperaturen von - 20°C unter gleichzeitiger Wärmung der Urethra das Prostatagewebe zerstört und bei der HIFU werden hochenergetische Schallwellen über eine rektal eingeführte Ultraschallsonde auf die Prostata übertragen.

Alle drei Behandlungsverfahren sollten auf Grund ihrer geringen Wirkung nicht im lokal begrenzten Stadium eingesetzt werden (Aus 2006).

1.1.4 Nachsorge

Trotz deutlicher Verbesserungen der Therapiemöglichkeiten kommt es immer noch bei 27-53% der Patienten nach Strahlentherapie oder RPE zu einem lokalen oder systemischen Rezidiv innerhalb der ersten zehn Jahre (Grossfeld et al., 1998).

Auf Grund dieser Tatsache wird in den Leitlinien der DGU 2009 bei asymptomatischen Patienten nach abgeschlossener lokaler kurativer Therapie empfohlen, innerhalb der folgenden 12 Wochen eine Nachsorgeuntersuchung durchzuführen. Anfangs sollte diese vierteljährlich wiederholt werden, im dritten und vierten Jahr nach Abschluss der Therapie ist eine halbjährliche und nach dem fünften Jahr eine jährliche Untersuchung ausreichend.

Als wichtigster Parameter der Nachsorge bei asymptomatischen Patienten wird der PSA-Serum-Wert eingesetzt. Ein Rezidiv des Prostatakarzinoms wird biochemisch definiert als ein Anstieg des PSA-Serum-Wertes, da nachgewiesen werden konnte, dass kein Patient ein klinisch nachweisbares Rezidiv ohne einen PSA-Anstieg entwickelt (Pound et al., 1999).

Abhängig von der primären Therapie gelten für den PSA-Wert unterschiedliche Richtwerte: Nach einer RPE wird ein PSA-Wert von mehr als 0,2 ng/ml als biochemisches Rezidiv definiert. Bei diesem cut-off-Wert werden ungefähr 50% der Patienten einen weiteren PSA-Anstieg verzeichnen und somit sollte diese Patientengruppe genauer überwacht werden (Amling et al., 2001).

Wurde eine Bestrahlung als primäre Therapie gewählt, so weist erst ein PSA-Anstieg von 2ng/ml über den Basiswert (PSA-Wert, der sechs und zwölf Wochen nach Behandlungsende gemessen wurde) auf ein mögliches Rezidiv hin (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel, 1997).

Ist ein erneuter PSA-Anstieg im Sinne eines biochemischen Rezidivs feststellbar, so kann dies immer zwei Ursachen haben. Entweder ist er auf ein Lokalrezidiv oder auf Metastasen, das sogenannte systemische Rezidiv, zurückzuführen. Ein Lokalrezidiv wird definiert als Nachweis maligner Zellen in einer Prostatabiopsie nach mehr als 18 Monaten nach kurativer Therapie und einem PSA-Anstieg, wenn gleichzeitig keine Metastasen in CT, MRT oder Knochenszintigraphie nachweisbar sind. Ein Lokalrezidiv tritt, im Gegensatz zu Metastasen, meist nach mehr als einem Jahr nach RPE bei einem Gleason-Score von < 8 und pN0 mit einer PSA-Verdopplungszeit von mehr als zehn Monaten auf (Schmelz et al., 2006).

Im Gegensatz zur Screening-Untersuchung wird in der Nachsorge das Durchführen einer digitalrektalen Untersuchung nicht empfohlen, da ein PSA-Anstieg viel früher und zuverlässiger ein Rezidiv anzeigen kann.

Auch Bildgebung oder Biopsie sollte in der Nachsorge nur eingesetzt werden, wenn für den Patient eine weitere Therapiemöglichkeit indiziert ist oder der Patient Symptome eines Rezidivs zeigt.

1.1.5 Bildgebung bei Verdacht auf Rezidiv

Gibt es auf Grund eines auffälligen Befundes in der Nachsorge den begründeten Verdacht, dass ein Lokalrezidiv vorliegt oder eine Metastasierung (ossär, lymphatisch oder organisch) stattgefunden hat, so kann dies mit verschiedenen bildgebenden Methoden dargestellt werden. Prinzipiell können zum Auffinden und zur Bestimmung der genauen Lokalisation von Metastasen und Rezidiven eine Becken-MRT, eine PET/CT, ein TRUS oder eine Knochenszintigraphie durchgeführt werden.

Es ist zu beachten, dass bei allen bildgebenden Verfahren die Aussagekraft bei relativ niedrigen PSA-Werten bzw. bei frühen Rezidiven eingeschränkt ist, da diese stark von der Tumormgröße abhängt. Wahrscheinlich deshalb gibt es keine allgemein gültigen Empfehlungen zum Vorgehen bei einem isolierten PSA-Rezidiv.

1.1.5.1 TRUS und CT

Die Sensitivität des TRUS liegt nach einer Strahlentherapie bei ungefähr 50%, da Vernarbungen die Darstellung des Rezidivs erschweren (Parra et al., 1990). Nach einer RPE stellen sich 30% der Rezidive in der TRUS als isoechogen dar, sind also nicht detektierbar.

Die CT kann mit einer moderaten Sensitivität von 36% bei Lokalrezidiven eingesetzt werden (Bott 2004; Krämer et al., 1997) und bei Verdacht auf Lymphknotenmetastasen, wobei die Sensitivität und Spezifität der CT stark von der Größe des Lymphknotens abhängt. Wählt man eine Größe von 1 cm als cut-off-Wert, so kann eine Sensitivität von 27-75% und eine Spezifität von 66-100% erreicht werden (Oyen et al., 1994).

In einer Studie von Kane konnte bei einem Patientenkollektiv von 86 Patienten innerhalb von drei Jahren nach einer RPE und einem durchschnittlichen PSA-Wert von 27,4 ng/ml nur bei 14% ein positives Untersuchungsergebnis durch ein CT erzielt werden (Kane et al., 2003).

1.1.5.2 Magnetresonanztomographie

Oft wird mittlerweile bei niedrigeren PSA-Werten, die eher für ein Lokalrezidiv sprechen, die MRT eingesetzt. Verwendet man bei der MRT eine endorektale Spule, so kann die Anatomie im Becken mit hoher Genauigkeit dargestellt werden. Obwohl es sich hierbei noch nicht um Routinediagnostik handelt, ist dies Methode der Wahl bei der Diagnostik eines lokalen Rezidivs (Wang et al., 2007). Im Gegensatz zur Computertomographie konnte mit einer MRT bei Patienten mit PSA-Rezidiv-Werten zwischen 0,2 und 12 ng/ml eine Sensitivität von 87% und eine Spezifität von 78% erreicht werden (Pucar et al., 2005). Aber nicht nur für die Darstel-

lung von Lokalrezidiven, auch für das Visualisieren von Lymphknoten-Filiae und Knochenmetastasen spielt die MRT mittlerweile eine große Rolle.

1.1.5.3 Positronen-Emissions-Tomographie/CT

In den letzten Jahren hat vor allem die Fusionsbildgebung mit $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -Cholin oder ^{11}C -Acetat-PET/CT das Spektrum der bildgebenden Diagnostik des rezidivierenden Prostatakarzinoms erweitert. Durch diese Methode der Bildgebung kann mittlerweile in bis zu 73% der Fälle mit biochemischem Rezidiv das Rezidiv präzise lokalisiert werden, wobei die Detektionsrate eines Lokalrezidives und von Lymphknotenmetastasen vom Serum-PSA-Wert abhängt. So konnte zum Beispiel in einer Studie von Krause et al., 2008 bei einem PSA-Wert von <1 ng/ml eine Detektionsrate von 36%, bei einem PSA von 1-2 ng/ml eine Detektionsrate von 43%, 62% bei einem PSA-Wert von 2-3 ng/ml und 73% bei einem PSA von ≥ 3 ng/ml erreicht werden. Eine eventuell zum Zeitpunkt der Untersuchung durchgeführte Hormontherapie hat laut dieser Studie keinen signifikanten Einfluss auf die Detektionsrate der ^{11}C -Cholin-PET/CT.

Betrachtet man den alleinigen Nachweis von Lymphknotenmetastasen mit Hilfe einer ^{11}C -Cholin-PET/CT, so kann eine Sensitivität von 50% bei einer Spezifität von 90% erreicht werden (Kotzerke et al., 2000).

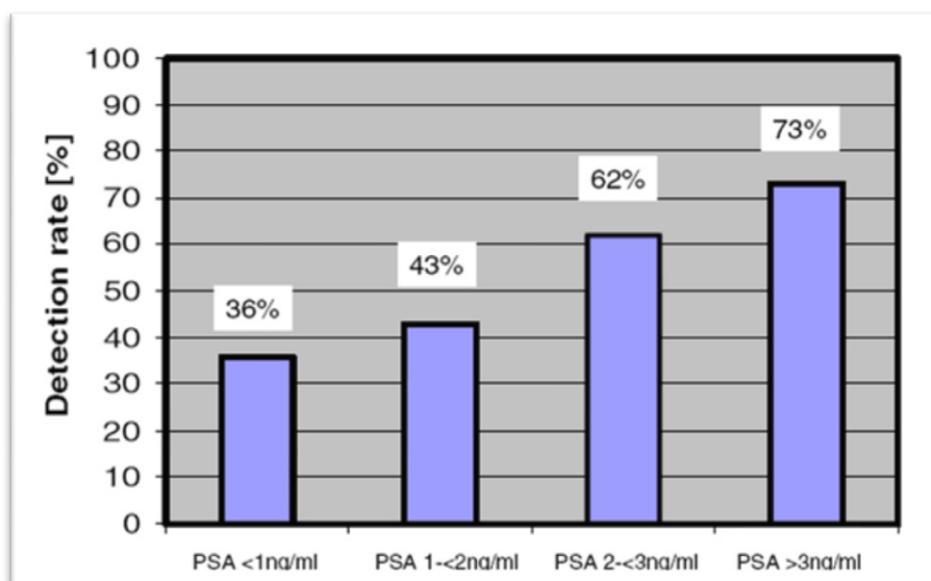


Abb 1.3: Detektionsrate von ^{11}C -Cholin-PET/CT, aufgetragen gegen den PSA-Wert für Prostatakarzinom im Rezidiv (Krause et al., 2008)

1.1.5.4 Skelettszintigraphie

Treten bei einem Patient Knochenschmerzen auf und besteht somit der Verdacht auf eine ossäre Metastasierung, so sollte unabhängig vom PSA-Wert eine Knochenszintigraphie durchgeführt werden. Die Standardmethode zur Abklärung der Skelettmastasierung ist eine Skelettszintigraphie mit ^{99m}Tc markierten Phosphonaten. Aber auch hier hängt die Wahrscheinlichkeit eines positiven Befundes von der Höhe des PSA-Wertes ab, wobei Knochenszintigraphien unter einem PSA-Wert von 30 ng/ml nur selten positiv sind (Elgamal et al., 1998). Mit einer Knochenszintigraphie bei einem Prostatakarzinomrezidiv kann eine Sensitivität von 44-92%, eine Spezifität von 36-86% und ein falsch negativer Anteil von 10-20% (Smith et al., 2003; Hricak et al., 2003) erreicht werden. Eine höhere Nachweisrate kann mittels der sogenannten SPECT-Technik, auch in Kombination mit der CT (sog. SPECT-CT) erzielt werden.

Auf Grund dessen ist vor allem der negativ prädiktive Wert der Skelettszintigraphie bei der Rezidivdiagnostik von Nutzen.

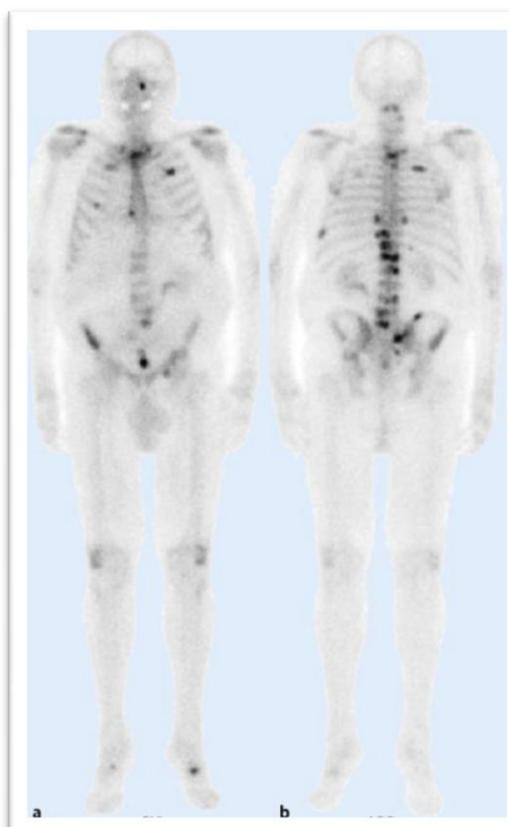


Abb 1.4: Sinnvolle bildgebende Diagnostik des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms (Beissert et al., 2008). Skelettszintigraphie mit ^{99m}Tc -MDP. Patient mit Prostatakarzinom und Schmerzen im Becken zum Primärstaging. Planare Ganzkörperaufnahme von ventral (a) und dorsal (b) 2Std. post injectionem. Multiple stammskelettbetonte ossäre Metastasen der Wirbelsäule, der Rippen und des Beckens sowie der Maxilla links. Degenerative Veränderungen im Bereich beider Patellae und Mittelfußbereich bds.

1.1.6 Therapie in der Rezidivsituation

Von den 27 bis 53% der Patienten, bei denen nach einer Bestrahlung oder einer RPE ein Rezidiv auftritt, wird bei 16-35% eine zweite Therapie notwendig.

1.1.6.1 Prostatektomie nach Strahlentherapie

Grundsätzlich sollte für die Indikation zu einer RPE nach perkutaner Strahlen oder Brachytherapie (auch „salvage prostatectomy“ genannt) eine kurative Intention gegeben sein. Als weitere Voraussetzungen gelten eine Lebenserwartung von mehr als zehn Jahren, ein T-Stadium $< T2$, Gleason-Grade < 7 und ein präoperativer PSA-Wert < 10 .

Prinzipiell können bei einer sekundären RPE die gleichen Ergebnisse erzielt werden wie bei einer primären RPE, jedoch liegen bei der sekundären RPE häufiger lokal fortgeschrittene Stadien vor, weshalb damit eine schlechtere Prognose verbunden ist. Das Langzeitüberleben nach einer sekundären RPE ist stark davon abhängig, ob es bei der Operation gelingt, eine R0 Situation zu schaffen oder nicht.

1.1.6.2 Strahlentherapie

Bei einem PSA-Anstieg nach einer primären RPE ist die perkutane Bestrahlung die einzige Methode einer Salvage-Therapie mit kurativem Potential.

Wichtig für die Effizienz der Bestrahlung eines Rezidivs ist der PSA-Wert vor der Strahlentherapie, welcher am besten unter 0,5 ng/ml liegen sollte. Bei Patienten mit einem PSA-Wert unter 2,5 ng/ml konnte ein krankheitsfreies Überleben bei 53-76% der Patienten erreicht werden, lag der PSA-Wert jedoch über 2,5 ng/ml, so wurde nur noch in 8-26% krankheitsfreies Überleben erzielt (Wu et al., 1995; Schild et al., 1996).

Ziel der Bestrahlung ist es, den PSA-Wert unter die Nachweisgrenze zu senken. Dies kann bei 35-50% der Patienten nach 5 Jahren und bei 25% nach 10 Jahren erreicht werden (Pazona et al., 2005). In einigen retrospektiven Studien konnte eine Verlängerung des Prostatakarzinom-spezifischen Überlebens und des Gesamtüberlebens nachgewiesen werden (Trock et al., 2008), allerdings steht der Nachweis einer Verlängerung des Gesamtüberlebens durch eine Salvage-Strahlentherapie noch aus.

1.1.6.3 Hormontherapie

Obwohl auch in der Rezidivsituation die meisten Prostatakarzinome auf einen Hormonentzug mit einer klinischen Besserung reagieren, ist eine Heilung auf Grund der meist anzunehmenden Existenz von hormonresistenten Zelllinien durch Hormontherapie nicht möglich. Dadurch hat die Hormontherapie auch bei der Behandlung eines Prostatakarzinomrezidivs einen palliativen Charakter.

Durch eine frühzeitige Hormontherapie im Falle eines biochemischen Rezidivs kann das Fortschreiten der Erkrankung im Sinne von klinisch relevanten Metastasen signifikant verringert werden, jedoch ist eine Verlängerung des Gesamtüberlebens fraglich (MacDonald et al., 2004).

Prinzipiell stehen zur Hormontherapie eines rezidivierten Prostatakarzinoms die gleichen operativen und medikamentösen Möglichkeiten zur Verfügung wie bei einer Erstbehandlung (siehe Abschnitt 1.1.3.5).

1.1.6.4 Chemotherapie

Da ein Prostatakarzinom weniger empfindlich auf eine Chemotherapie reagiert als andere Krebsformen, wird eine Chemotherapie meistens erst empfohlen, wenn eine Hormontherapie keine Wirkung mehr zeigt (hormonrefraktärer Tumor) und Beschwerden wie zum Beispiel Schmerzen auftreten. Auch asymptomatischen Patienten kann eine Chemotherapie angeboten werden, wenn sie sich anhand eines raschen PSA- Anstiegs und einem raschen Progress in der Bildgebung auffällig zeigen.

Eine alleinige Chemotherapie kann ein Prostatakarzinom nicht heilen, es wurde aber nachgewiesen, dass das Chemotherapeutikum Docetaxel in Kombination mit Prednisolon lebensverlängernd wirkt und Beschwerden vermindert (Petrylak et al., 2004; Tannock et al., 2004) und somit dem best-supportive-care vorzuziehen ist.

1.2 ¹¹C-Cholin-PET/CT

1.2.1 Computertomographie

1.2.1.1 Physikalische Grundlagen

Bei dem Schnittbildverfahren der Computertomographie werden, um ein dreidimensionales Bild zu erzeugen, Röntgenbilder aus einer Vielzahl von Richtungen aufgenommen. Die hierbei verwendete Röntgenstrahlung ist eine elektromagnetische Strahlung, die sich zu einem großen Teil mit dem Energiebereich der Gammastrahlung von etwa 1 keV bis 250 keV überschneidet.

Wurden früher noch Einzelaufnahmen gemacht, so rotiert bei den neueren CT-Scannern die Röhre mit der Strahlenquelledetektoreinheit bei gleichzeitiger konstanter Tischbewegung um den Patienten, weshalb man diese Scanner auch als Spiral-Scanner bezeichnet. Dabei wird der Patient mit einem fächerförmigen gepulsten Röntgenstrahlbündel durchstrahlt und die Transmission gemessen. Dies ermöglicht sowohl eine Reduzierung der Strahlenexposition als auch die Verkürzung der Messzeit, was vor allem beim Messen von Thorax oder Abdomen im Atemstillstand sehr von Vorteil ist. Da der Rohdatensatz dadurch ebenfalls spiralförmig ist, muss er durch Messwertinterpolation zu transversalen Schichtbildern verarbeitet werden. Die modernsten CT-Geräte haben darüber hinaus zahlreiche Detektorreihen und können damit bei einem Röhrenumlauf 4-320 Schichten simultan erstellen (Mehrzeilen-CT). Die Dicke einer einzelnen Schicht kann zwischen 0,6 und 8 mm betragen.

Nach dem Scan erfolgt die Bearbeitung der Daten mit dem Computer, bei welcher dieser berechnet, wie stark die Schwächung, das heißt die Differenz zwischen der ausgesandten und der am Detektor gemessenen Strahlungsintensität, an einem beliebigen Punkt im Patienten war. Die Schwächung der Röntgenstrahlung ist abhängig von der Dicke, Dichte und der Ordnungszahl des durchstrahlten Materials.

Der jeweilige Absorptionsgrad wird im CT in Grauwerten dargestellt und kann in Zahlen auf der Hounsfield-Skala angegeben werden. Da der CT-Scanner in der Lage ist, zwischen 4000 Grauwerten zu differenzieren, aber das menschliche Auge nur ca. 20 Graustufen unterscheiden kann, muss je nach untersuchtem Organsystem (Lunge, Knochen, Weichteile) der Bereich der Grauwert-Darstellung in eine bestimmte, für das jeweilige Gewebe passende Fenster-Weite eingegrenzt werden. In den erzeugten Schnittbildern wird Luft schwarz, Fett dunkelgrau, Knochen, Kontrastmittel und Metall weiß dargestellt.

Definitionsgemäß hat laut Hounsfield-Skala Wasser 0 Hounsfield-Units (HU) und Luft -1000 HU. Strukturen mit höherer Dichte als Wasser haben positive Skalenwerte, Strukturen mit niedrigerer Dichte als Wasser haben negative Skalenwerte. Fettgewebe hat ungefähr -100 HU, Knochen haben je nach Dichte Werte zwischen 500 und 1500 HU. Theoretisch ist die

Skala nach oben offen, was vor allem verschiedene Metalle betrifft, in der Praxis wird jedoch ein Bereich von -1024 HU bis +3071 HU (das entspricht 12 Bit) verwendet (Buzug, 2002).

Die Hounsfield-Skala als Maß für die Dichte ermöglicht es, durch die gewebespezifische Schwächung der Röntgenstrahlung den Hounsfield-Units bestimmte Gewebearten zuzuordnen und pathologische Abweichungen von gesundem Gewebe festzustellen.

Für den enormen Informationszugewinn auf Grund der überlagerungsfreien Darstellung durch die horizontalen Schnittbilder muss man eine im Vergleich zur normalen Röntgenaufnahme (Rö-Thorax in zwei Ebenen 0,1 mSv) eine ca. 80-fach höhere Strahlenbelastung (Thorax-CT 8 mSv) des Patienten in Kauf nehmen (Strahlenschutzkommission 2008).

1.2.1.2 CT-Morphologie der Prostata und des Prostatakarzinomrezidivs

Eine physiologische Prostata wird in der CT als rundliches, homogen strukturiertes Organ mit glatten Randkonturen dargestellt, wobei im Gegensatz zur Sonographie und MRT Drüsenanteile, Urethra, Kapsel und die einzelnen Prostatazonen nicht voneinander abgrenzbar sind. Die Randkonturen der Prostata reichen im Normalfall bis auf den kaudalen Anteil zum M. levator ani und zur Rektumvorderwand.

Die Dichte kann mit 35 bis 65 HU angegeben werden, wobei diese unabhängig vom Lebensalter des Patienten ist. Im Gegensatz dazu nimmt die Größe der Prostata mit dem Lebensalter zu. Bei einem 70-jährigen Patient beträgt die Abmessung in a.-p. Richtung etwa 4,3 cm und 5 cm im lateralen sowie kraniokaudalen Durchmesser (Cariou et al., 1985). Vor allem auch im höheren Lebensalter können des Öfteren intraprostatiche Verkalkungen nachgewiesen werden, welche jedoch keine besondere diagnostische Relevanz haben.

Die Aussagekraft des CT ist in Bezug auf die Prostata stark eingeschränkt und beschränkt sich auf das Feststellen von Größenänderungen der Prostata und auf die Verlaufskontrolle größerer raumfordernder Prozesse, auch in Bezug auf die Nachbarorgane (Bücheler et al., 2006).



Abb. 1.5: Kontrastmittelgestütztes CT eines 69-jährigen Mannes mit Prostatakarzinom (Gleason 5). Das Bild zeigt eine große, in der Prostata gelegene Masse (Pfeil), welche die Blase (B) arrodirt und sich in Richtung der rechten Beckenwand ausbreitet (Akin et al., 2007)

Besteht der Verdacht auf ein lokales Tumorrezidiv nach einer radikalen Prostatektomie, so sind weichteildichte Raumforderungen in der Prostataloge sehr verdächtig, wobei diese aber von einer postoperativen Narbenbildung unterschieden werden müssen. Dass die CT zur Beurteilung eines PSA-Rezidivs eher ungeeignet ist, zeigte sich zum Beispiel in einer Studie von Kane, bei der bei 86 Patienten mit einem durchschnittlichen PSA-Wert von 27,4 ng/ml nur bei 14% ein positives Untersuchungsergebnis erzielt werden konnte (Kane et al., 2003).

Ein Rezidiv eines Prostatakarzinoms lässt sich nur durch Heranziehen von älteren Aufnahmen von postoperativen oder radiogenen Ödemen und Fibrosierungen unterscheiden.

Für die Einteilung in die N-Stadien erscheinen Lymphknoten in CT-Aufnahmen suspekt, wenn sie vergrößert sind (größer als 8-10 mm) oder wenn eine Häufung normal großer Lymphknoten auffällt. Vor allem die periprostatistischen, regionären und juxta regionären Lymphknoten sind bei der Befundung sorgfältig zu beurteilen. Eine Differenzierung zwischen metastatisch befallenen Lymphknoten und unspezifisch, entzündlich vergrößerten Lymphknoten ist aber anhand dieser Kriterien nicht möglich. Hieraus ergibt sich eine Sensitivität von 42% und eine Spezifität von 82% bezüglich der Detektionsraten von Lymphknotenmetastasen in der CT (Hövels et al., 2007).

Hat bereits eine hämatogene Streuung mit vor allem osteoplastischen Knochenmetastasen stattgefunden, so können diese, abhängig von ihrer Größe, in den dargestellten Skelettanteilen als meist unregelmäßig begrenzte Dichtezunahme des Knochens recht gut erfasst werden.

1.2.2 Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie

Die PET/CT ist eine Kombination der zwei bildgebenden Verfahren Positronen Emissions Tomographie (PET) und Computertomographie (CT).

Bei der PET/CT handelt es sich um eine funktionelle Bildgebung, da man versucht, mit einem radioaktiv markierten Tracer biochemische und physiologische Funktionen darzustellen. Im Zuge einer Ganzkörperuntersuchung soll so ein möglichst vollständiger Nachweis von Streuherden ermöglicht werden.

Schon im Jahr 1930 wurde von Otto Warburg erkannt, dass Tumorzellen durch ihr meist beschleunigtes Wachstum einen erhöhten Stoffwechsel haben. Dies bedingt in der Regel einen erhöhten Glukoseverbrauch, welchen man mit radioaktiv markierter Glucose, zum Beispiel

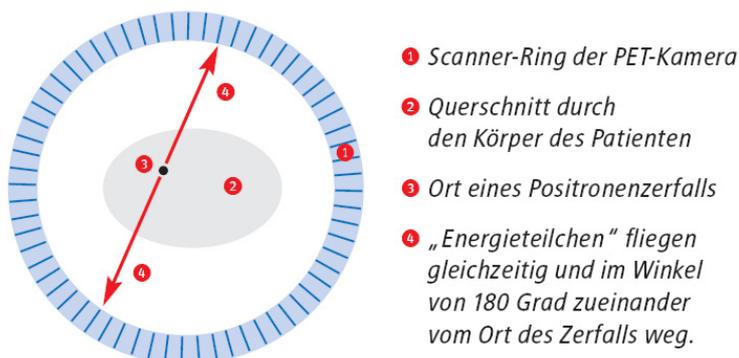
^{18}F -Fluordesoxyglucose (FDG), nachweisen kann. Mit Ausnahme von entdifferenzierten Tumoren nehmen Tumorzellen eines Prostatakarzinoms relativ wenig FDG auf, weswegen zum Nachweis dieser Zellen zum Beispiel Metaboliten des Phospholipidstoffwechsels wie ^{11}C -Cholin verwendet werden (s. Absatz 1.2.3.3).

1.2.2.1 Physikalische Grundlagen

Das Prinzip der PET ist es, zwei Energiequanten (Photonen) zu detektieren, die beim Zerfall des Radiopharmakons, das dem Patienten zuvor verabreicht wurde, entstehen.

Da instabile Atomkerne radioaktiver Isotope versuchen, einen stabilen Energiezustand zu erreichen, wird bei Isotopen mit einer großen Anzahl an Protonen und einer positiven Kernladung ein Proton des Kerns in ein Neutron umgewandelt. Die dabei entstehende überschüssige positive Ladung wird in Form eines positiv geladenen Elektrons (Positron) aus dem Kern emittiert (Positronen-Zerfall). Trifft das Positron auf ein Elektron eines benachbarten Atoms, so vernichten sich beide Teilchen (Vernichtungsstrahlung). Die dabei entstehenden Energiequanten (hochenergetische Photonen) haben jeweils eine Energie von 511 keV und fliegen in einem 180° Winkel auseinander.

Jeweils zwei gegenüberliegende Szintillationsdetektoren sollen nun das gleichzeitige Auftreffen der Energiequanten (Koinzidenz) registrieren. Hierfür werden jeweils zwei gegenüberliegende Gruppen in Koinzidenz geschaltet. Das heißt ein Ereignis wird nur registriert, wenn es von den zwei gegenüberliegenden Detektoren gleichzeitig (innerhalb eines elektronischen Zeitfensters von 4-6 Nano-Sekunden) aufgenommen wird. Um dabei möglichst viele Koinzidenzen zu gewinnen, werden die Detektorpaare, welche jeweils aus einem Szintillationskristall und einem Photomultiplier bestehen, in einem Ring um den Patienten angeordnet. Je mehr Detektoren man anbringt und je kleiner die Detektorenunterteilung ist, desto größer ist die Auflösung. Heute können zwischen 4 und 7 mm Auflösung, im Zentrum der Kreisebene bis zu 3,8 mm erreicht werden, abhängig von der Größe der einzelnen Kristalle und der Bildglättung bei der Rekonstruktion.



- 1 Scanner-Ring der PET-Kamera
- 2 Querschnitt durch den Körper des Patienten
- 3 Ort eines Positronenzerfalls
- 4 „Energieteilchen“ fliegen gleichzeitig und im Winkel von 180° zueinander vom Ort des Zerfalls weg.

Abb. 1.6: Eine Information der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. und des Berufsverbandes Deutscher Nuklearmediziner e.V. PET – modernes Diagnoseverfahren im Kampf gegen Krebs (http://www.nuklearmedizin.de/docs/pet_bro_06.pdf vom 23.06.2012)

Durch den PET-Scanner wird die zeitliche und räumliche Verteilung der Koinzidenzen computergestützt in Bilder umgesetzt, wodurch die räumliche Verteilung der Positronen emittierende Radioisotope im menschlichen Körper durch eine Serie von Schnittbildern dargestellt werden kann. Anhand der so entstandenen Schnittbilder und weiterer Rekonstruktionen (axial, koronar oder sagittal) erfolgt die Befundung. Möchte man sich zuerst einen Überblick verschaffen, so kann man zusätzlich ein MIP-Bild (Maximum Intensity Projection) berechnen lassen, in welchem die gesamten Bilder als 3-D Ansicht um sich selber rotieren.

Will man die erhöhte Aufnahme des Tracers quantitativ darstellen, so ist dies durch den Standardized Uptake Value (SUV) möglich. Bei der Berechnung des SUV-Werts werden sowohl der Nuklid-Zerfall, als auch die verabreichte Dosis und das Patientengewicht berücksichtigt, damit eine normierte zeit- und gewichtsabhängige Quantifizierung möglich wird. Voraussetzung hierfür ist eine schwächungskorrigierte Messung.

Der SUV berechnet sich wie folgt:

$$\text{SUV} = \frac{\text{zeitkorrigierte Aktivität in einer Läsion}}{\text{gewichtsnormierte applizierte Dosis}}$$

Bei einer homogenen Aktivitätsverteilung im gesamten Körper würde sich ein Wert von 1 ergeben. Da der Tracer aber je nach Gewebeart unterschiedlich stark angereichert wird, liegt der SUV in gesundem Gewebe meist zwischen 1 und 2, wobei Werte größer als 1 einer Aktivitätsanreicherung entsprechen. Der SUV von physiologischem und pathologischem Gewebe überschneiden sich oft, jedoch gibt es bei vielen Tracern einen SUV-Spitzenwert, ab dem ziemlich sicher von einem Tumor ausgegangen werden kann.

Da der SUV-Wert auch vom räumlichen Auflösungsvermögen des PET-Scanners abhängt, sind die SUV-Werte nur sehr eingeschränkt unter Verwendung verschiedener Systeme vergleichbar. Außerdem bestehen bei sehr kleine Läsionen (< 1 cm) auf Grund von Partialvolumenartefakten des Scanners hohe Messunsicherheiten.

1.2.2.2 Fusion von PET und CT

Auf Grund der fehlenden anatomischen Darstellung und der geringen Ortsauflösung einer PET-Untersuchung wurde diese in der Onkologie fast vollständig durch eine PET/CT- Unter-

suchung verdrängt. Durch die Fusion von PET und Computertomographie können die in der PET gewonnenen metabolischen Informationen durch anatomisch genaue Bilder der CT ergänzt werden. Neben der Kombination von Anatomie und Funktion wird durch diese Methodik auch die Messdauer verkürzt, da die Schwächungskorrektur der PET-Messung CT-basiert vorgenommen werden kann (Burger et al., 2002; Kinahan et al., 1998).

Um eine möglichst zeitgleiche Aufnahme und damit möglichst übereinstimmende Bilder zu erhalten, werden vom Patient bei einem einzigen Untersuchungsgang kurz hintereinander PET- und CT- Aufnahmen gemacht, indem man ihn durch zwei axial hintereinander geschaltete Detektorringe (Gantries) von PET und CT fährt. Dadurch kann man sich eine Umlagerung des Patienten ersparen, was die Fehler in der räumlichen Ausrichtung weiter minimiert. Außerdem werden, um eine gute Lageübereinstimmung zwischen PET- und CT-Datensatz im Bereich von Thorax und Abdomen zu erreichen, fest definierte Atemprotokolle verwendet (Beyer et al., 2005).



Abb 1.7: PET (links), CT (Mitte) und fusioniertes PET/CT (rechts) eines 67-jährigen Patienten mit histologisch gesichertem multifokalen Prostatakarzinom. Die ^{11}C -Cholin PET zeigt eine inhomogene Tracer-Aufnahme auf Grund multipler Karzinomfoki (Pfeile) innerhalb der vergrößerten Prostatadrüse (Scher et al., 2007)

1.2.2.3 Messdatenkorrektur

Auf Grund von Streuung und Absorption ist es meist nicht möglich, alle vorhandenen Koinzidenzen durch den Detektor nachzuweisen. Um möglichst viele Koinzidenzen zu erfassen bzw. die Anzahl der Koinzidenzen zu erhöhen, kann die Dosis des applizierten Nuklids, die Aufnahmedauer, die Nachweisempfindlichkeit des Detektors und der von ihm abgedeckte Raumwinkel erhöht werden.

Werden nicht nur die Koinzidenzen innerhalb eines Detektorrings sondern auch zwischen verschiedenen Detektorringen gezählt, so kann die Anzahl der gemessenen Koinzidenzen weiter erhöht werden. Man spricht vom 3-D- Aufnahmemodus, der bei den heutigen PET/CT-Geräten am häufigsten verwendet wird. Aber nicht nur die Anzahl der Koinzidenzen, sondern auch die Streustrahlung steigt, vor allem mit zunehmender Dosisleistung und steigendem

Untersuchungsvolumen, was die Bildqualität deutlich verschlechtert. Aus diesem Grund müssen vor der Bildrekonstruktion die gewonnenen Daten korrigiert werden.

Um die mitgemessene Streustrahlung, welche die Ortsbestimmung durch die abweichende Richtung verfälschen würde, minimieren zu können, darf die Koinzidenz nur gezählt werden, wenn sie im Detektor eine bestimmte Energieschwelle überschreitet. Alternativ kann die Streuverteilung anhand eines Modells geschätzt und von den gemessenen Daten subtrahiert werden.

Die anteilmäßig größte Korrektur, die Absorptionskorrektur, wird durchgeführt, da die Strahlung beim Durchqueren des Untersuchungsobjektes durch Wechselwirkungen mit der vorhandenen Materie um bis zu zwei Größenordnungen abgeschwächt werden kann (Werling, 2001). Hierfür werden die CT-Daten, die vorher segmentiert und geglättet wurden, herangezogen. Einem Hounsfield-Wert im axialen CT-Schnittbild wird dann anhand einer Umrechnungstabelle der zugehörige lineare Schwächungskoeffizient μ für Gammastrahlung der Energie 511 keV zugeordnet.

Nach der Korrektur der Messdaten kann die Bildrekonstruktion durchgeführt werden. Auch hier gibt es mehrere Möglichkeiten wie die gefilterte Rückprojektion und die iterative 2D bzw. 3D Rekonstruktion, wobei es sich um sehr rechenintensive mathematische Methoden handelt.

1.2.2.4 Leistungsparameter eines PET/CT- Systems

Um die Leistungsfähigkeit eines PET/CT beurteilen zu können, muss die Sensitivität, der Streustrahlenanteil und die räumlichen Auflösung bekannt sein.

Die Sensitivität (richtig positive Ereignisse / (richtig positive + falsch negative Ereignisse)), welche die Bildqualität und Aufnahmedauer bedingt, ist die Zahl an Impulsen (Trues) pro Sekunde, die pro Becquerel und Milliliter gemessen werden (Einheit Counts/ (Sekunde * kBq)). Handelt es sich um einen gutes PET/CT System, so können Werte von 7 bis 9 Counts/ (Sek*kBq) erreicht werden, wobei dieser Wert stark vom Schwächungskoeffizient des Detektormaterials, von der Detektorgeometrie und der Kristalldicke abhängt.

Der Streustrahlenanteil ist definiert als der Anteil der gestreuten und zufälligen Koinzidenzen (Randoms) an der Gesamtzahl gemessener Koinzidenzen. Erreicht man einen möglichst niedrigen Streustrahlenanteil, so erhöht sich der Bildkontrast. Im Wesentlichen wird der Streustrahlenanteil durch die Dicke des durchstrahlten Volumens bestimmt, weshalb Aufnahmen dickleibiger Patienten verrauschter sind als die schlanker Personen.

Die räumliche Auflösung eines PET/CT-Systems wird unter anderem von der Größe der Szintillationskristalle beeinflusst. Je kleiner die Fläche eines Einzelkristalls ist, desto höher ist

die Auflösung, gleichzeitig wird aber auch die Sensitivität verringert. Da die Photonen immer leicht vom 180° Winkel abweichen (Kollinearitätsfehler), entsteht durch die Rekonstruktion, welche von einer Geraden ausgeht, immer ein Fehler im Bereich weniger Millimeter. Um diesen Fehler zu vermeiden, werden sogenannte Phoswich-Detektoren eingesetzt, bei denen zwei verschiedene Detektormaterialien übereinander angeordnet sind und somit eine seitliche Abweichung in den beiden Detektormaterialien festgestellt werden kann. Außerdem ist die räumliche Auflösung auch dadurch eingeschränkt, dass die Positronen auf Grund ihrer zu hohen Energie bis zur Annihilation eine Wegstrecke von 0,5 (Gewebe) bis 1,5mm (Lunge) zurücklegen (Sánchez-Crespo et al., 2004).

Der zur Verringerung des Bildrauschens eingesetzte Glättungs-Filter vermindert die Ortsauflösung um ungefähr 2-5 mm. Durch die Patientenbewegungen, wie zum Beispiel die Atembewegung, verschmieren die Bildinformationen, was zu einer weiteren Verringerung der Bildschärfe führt.

Bezieht man alle Ursachen für die Unschärfe der Bilder mit ein, so ergibt sich, wie oben bereits genannt eine maximal erreichbare Systemauflösung von 3 bis 6 mm.

1.2.2.5 ¹¹C-Cholin-PET/CT-Untersuchung

Am Untersuchungstag sollte der Patient nüchtern erscheinen. Ist dies gegeben, so wird dem Patienten das Radiopharmakon (Tracer) injiziert. Die Menge des injizierten Tracers beträgt dabei ungefähr 650 MBq.

Bereits fünf Minuten nach der Verabreichung des Tracers kann die Untersuchung beginnen wofür der Patient auf einem beweglichen Tisch gelagert wird. Da der Detektor nur einen eingeschränkten axialen Sichtbereich, auch Field of View (FOV) genannt, von meist 15 bis 20 cm hat, bewegt sich der Tisch so hin und her, dass der gerade untersuchte Teil im Field of View liegt. Um den gesamten Körper abzudecken, müssen deshalb meist 4 bis 5 Tischpositionen eingestellt und aufgenommen werden. Je nach Gerät, verwendetem Tracer, injizierter Dosis und Körpergewicht des Patienten ergibt sich so eine Aufnahmedauer von zwei bis vier Minuten pro Tischposition für die PET-Aufnahmen. Die zuvor durchgeführte kontrastmittelunterstützte CT-Messung ist in wenigen Sekunden abgeschlossen, wodurch sich insgesamt für eine Ganzkörper PET/CT-Untersuchung eine Messdauer von 5 bis 30 min ergibt.

1.2.3 Radiopharmaka

1.2.3.1 Herstellung des Tracers ^{11}C -Cholin

Am häufigsten werden in der PET die Radionuklide ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O und ^{18}F eingesetzt. Da diese, in einem Zyklotron entstandenen Elemente durch ihr „zu viel an Energie“ nicht stabil sind, haben die Radionuklide extrem kurze Halbwertszeiten von wenigen Minuten bis Stunden und müssen am Ort der folgenden PET-Untersuchung hergestellt werden.

Damit die Radionuklide zur PET-Diagnostik verwendet werden können, müssen sie an Stoffe gebunden werden, die eine bestimmte Funktion im Körper erfüllen und einer Anreicherung in bestimmten Geweben unterliegen.

Das über die Vorläufer $^{11}\text{CO}_2$ und ^{11}C -Methyliodid, welches mit DMAE (Dimethylaminoethanol) methyliert wird, erzeugte ^{11}C -Cholin hat eine Halbwertszeit $t_{1/2}$ von 20,3 Minuten. Durch die radioaktive Markierung des Cholins mit ^{11}C wurden die biochemischen Eigenschaften des Cholins nicht verändert und es unterliegt im Körper den gleichen Aufnahme- und Stoffwechselprozessen wie nicht markiertes Cholin (Hara, 2002).

1.2.3.2 Bedeutung von ^{11}C -Cholin (im Vergleich zu ^{18}F -FDG) bei Prostatakarzinom

Zur Bildgebung des Prostatakarzinoms wurden in den letzten Jahren verschiedenste Tracer entwickelt, unter anderem ^{18}F -Fluoroxylglukose, ^{11}C -Methionin, ^{18}F -Fluordihydrotestosteron, ^{11}C -markierte zyklische Aminosäuren, ^{11}C -Acetat sowie ^{11}C - bzw. ^{18}F -Cholin (Reske et al., 2006). Unter diesen werden vor allem die ^{11}C - und ^{18}F -markierten Cholinderivate zur Primär- und Rezidivdiagnostik eingesetzt.

Cholin ist ein primärer, einwertiger Alkohol mit einer quartären Ammoniumverbindung, welcher im menschlichen Körper Grundbaustein für den Neurotransmitter Acetylcholin und die Vorstufe für die Biosynthese von Phospholipiden, welche essentielle Komponenten jeder Zellmembran darstellen, ist. In Form eines negativ geladenen Phosphorsäureesters ist Cholin Bestandteil des Phosphatidylcholin (Lecithin) und kann als Marker für die Lipidmembransynthese eingesetzt werden. Im Gewebe eines Prostatakarzinoms ist die Cholinase als Schlüsselenzym, ebenso wie die Phospholipase C und D aufreguliert, was zu einer gesteigerten Cholinaufnahme in die Tumorzellen des Prostatakarzinoms und einer verzögerten Elimination führt (Heerschap et al., 1997).

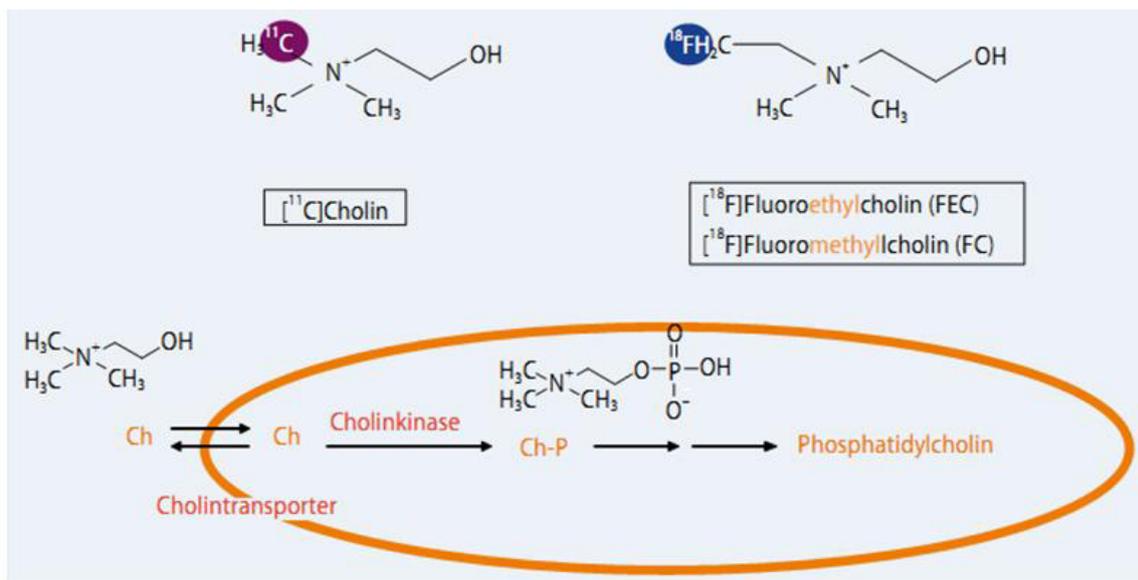


Abb. 1.8: Cholinstoffwechsel (Reske et al., 2007)

In gesundem Gewebe ist die Konzentration an Phosphatidylcholin kaum nachweisbar, wohingegen beim Prostatakarzinom und auch in anderen Tumoren auf Grund der gesteigerten Membransynthese radioaktiv markiertes Cholin vermehrt nachgewiesen werden kann. Eine erhöhte Aufnahme von ^{11}C -Cholin ist jedoch nicht 100% spezifisch für ein Prostatakarzinom, da auch bei der benignen Prostatahyperplasie und einer akuten Prostatitis eine erheblich gesteigerte Cholinaufnahme festgestellt werden kann (Reske et al., 2006).

Eine physiologische erhöhte Cholinaufnahme findet man in Leber, Nieren, Nebennieren, Speicheldrüsen, im Pankreas und in sehr variabler Weise im Intestinum.

Das in der onkologischen Diagnostik am häufigsten eingesetzte Radionuklid ^{18}F -Fluoroxyglucose (FDG) basiert auf einem erhöhten Glukosebedarf von Tumorzellen und der Tatsache, dass phosphorylierte Glukose von den Zellen nicht verstoffwechselt werden kann weshalb sie sich in den Zellen anreichert. Beim Prostatakarzinom konnte jedoch nur in entdifferenzierten aggressiven und fortgeschritten metastasierten Karzinomen eine moderate Sensitivität auf ^{18}F -FDG nachgewiesen werden (Shreve et al., 1996). Da Prostatakarzinome meist langsam wachsen und deshalb auch nur einen gering erhöhten Glukoseverbrauch haben, ist bei Prostatakarzinomen eine Darstellung mittels ^{18}F -FDG relativ selten möglich. Dies wird dadurch reflektiert, dass bei Tumoren mit einem höheren Gleason-Score, das heißt mit einem aggressiveren Wachstum, eine höhere FDG-Aufnahme festgestellt werden kann (Agus et al., 1989). Außerdem wird die FDG Aufnahme stark vermindert durch eine Androgenablation, welche bei Patienten in der Rezidivdiagnostik sehr häufig vorliegt (Jadvar et al., 2005).

Vor allem bei der lokalen Primärdiagnose eines Prostatakarzinoms weist die ^{18}F -FDG-PET/CT eine sehr niedrige Sensitivität und eine hohe Anzahl an falsch-negativen Befunden auf, was unter anderem durch die renale Ausscheidung des FDG und dessen Anreicherung

in Ureteren, Blase und Urethra bedingt ist.

Für die Differenzierung zwischen benigner und maligner Läsion ist es vor allem wichtig, die Bildanalyse auf qualitative Kriterien wie den SUV-Wert zu stützen. Für die normale Prostata konnte ein mittlerer SUV-Wert von 2,3 (1,3-3,2), für das Prostatakarzinom von 5 (2,4-9,5) ermittelt werden (De Jong et al., 2002). Bei einem SUV Schwellenwert von $2,65_{\max}$ wird für die Vorhersage eines Prostatakarzinoms eine Sensitivität von 81%, eine Spezifität von 87%, ein positiv prädiktiver Wert von 86% und ein negativ prädiktiver Wert von 83% erreicht, wobei der SUV-Wert nicht mit dem PSA-Wert und nicht mit dem Gleason-Score korreliert, dafür aber eine Korrelation mit dem T-Stadium festgestellt werden konnte (Reske et al., 2006). Die Treffsicherheit beim Staging des Prostatakarzinoms lag für den Einsatz des ^{11}C -Cholin-PET/CT in einer Studie von de Jong bei 93%, darüber hinaus erreichte er eine Sensitivität von 80% und eine Spezifität von 96% (De Jong et al., 2003). In bisherigen Studien zur Untersuchung der Wertigkeit der ^{11}C -Cholin-PET/CT Untersuchung in der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms konnte in Patientenkollektiven von 36 bis 58 Patienten eine Sensitivität von 66 bis 86,5% bei einer Spezifität von 61,9 bis 81% erreicht werden (Farsad et al., 2005; Scher et al., 2007).

Befallene Lymphknoten können mit einer Größe zwischen 5 mm und 3 cm mit einem mittleren SUV-Wert von 4,7 (2,9-9,1) nachgewiesen werden. Kotzerke et al. erreichten bei der Lymphknotendiagnostik eine Sensitivität und Spezifität der ^{11}C -Cholin-PET/CT von 50% und 90% (Kotzerke et al., 2000). De Jong et al. berichtet eine erzielte Sensitivität von 80% und eine Spezifität von 96% bei einer Genauigkeit von 93% (De Jong et al., 2003).

In der Rezidivdiagnostik kann ein lokales oder distantes Rezidiv bei ungefähr 75% der Patienten, abhängig vom PSA-Wert, nachgewiesen werden.

Sogar bei einem PSA- Wert von weniger als 1,0 ng/ml konnte mit der ^{11}C -Cholin PET/CT noch bei 36% der Patienten eine malignitätssuspekte Läsion nachgewiesen werden (Krause et al., 2008).

Bei einem Vergleich von ^{11}C -Cholin und ^{18}F -FDG bei 100 Patienten mit einem biochemischen Rezidiv wurde bei 47% der Patienten ein erhöhte Aufnahme von ^{11}C -Cholin festgestellt und bei 27% der Patienten eine erhöhte FDG Aufnahme. Im Follow-up konnte bei 80% der Patienten, die im ^{11}C -Cholin PET/CT negativ waren, ein unveränderter PSA-Wert nach einem Jahr festgestellt werden (Picchio et al., 2003).

In einer anderen Studie, bei der von 92 Patienten am gleichen Tag sowohl eine ^{11}C -Cholin PET/CT als auch eine ^{18}F -FDG PET/CT durchgeführt wurde, konnte mit der FDG-Diagnostik bei einem PSA von 6,51 ng/ml eine Spezifität von 91% erreicht werden, wohingegen beim ^{11}C -Cholin die 91% Spezifität schon bei einem PSA-Wert von 5,15 ng/ml erreicht wurde (Zuazu et al., 2009).

1.3 Magnetresonanztomographie

1.3.1 Physikalische Grundlagen

1.3.1.1 Kernspin und Kernrelaxation

Bei der MR-Diagnostik macht man sich die Kernmagnetresonanz, welche auf den Eigenschaften von Atomkernen mit einer ungeraden Nukleonenzahl beruht, zu Nutze. Das Wasserstoffproton H^+ eignet sich hierzu besonders gut, da es in Form von Wasser das häufigste Molekül im menschlichen Körper ist.

Grundlage hierfür ist der Kernspin, ein Eigendrehimpuls, welchen jeder Atomkern mit ungerader Protonen- und/oder Neutronenzahl besitzt. Dies bedeutet, dass sich positive Ladung mit einer stoffspezifischen Geschwindigkeit um die eigene Achse dreht, wodurch ein magnetisches Dipolmoment induziert wird.

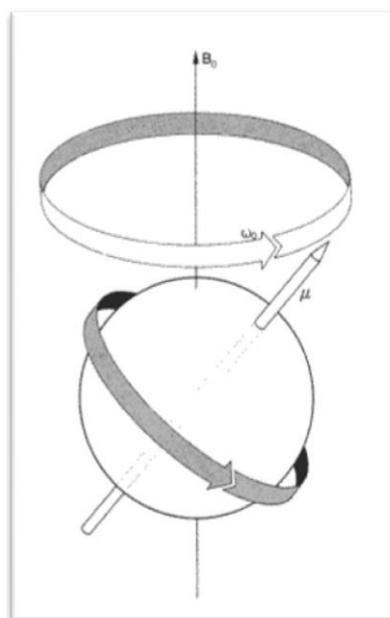


Abb. 1.9: Darstellung eines Wasserstoffkerns in einem äußeren Magnetfeld B_0 . Das Atom führt damit eine Präzessionsbewegung mit der Frequenz ν_0 aus (Zeitler, E.: Kernspintomographie. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln).

Im menschlichen Körper liegen diese Magnetfelder statistisch in alle Raumrichtungen verteilt, d.h. ungeordnet, vor und sind deswegen in ihrer Gesamtheit nach außen neutral. Legt man nun von außen ein starkes Magnetfeld an, so richten sich die Dipole den Feldlinien des Hauptmagnetfeldes entlang entweder parallel oder antiparallel aus. Da die parallele Ausrichtung energetisch etwas günstiger ist, richtet sich eine kleine Mehrheit von Protonen parallel danach aus. Die Wirkung der Spins in gleicher Richtung addiert sich, die der Spins in entgegengesetzter Richtung neutralisieren sich und so entsteht eine messbare Nettomagnetisierung (Längsmagnetisierung), die aber relativ schwach ist (Paramagnetismus). Neben dem

Eigendrehimpuls besteht eine Präzession, das heißt Atomkerne mit ungerader Nukleonenzahl führen zusätzlich zu ihrer Eigenrotation eine Kreisbewegung um die Richtung des Magnetfeldes aus. Die Frequenz dieser Präzessionsbewegung wird auch als Lamor- oder Resonanzfrequenz bezeichnet.

Durch das angelegte äußere Magnetfeld wird den Protonen nicht nur eine Richtung, sondern auch die Geschwindigkeit bzw. die Lamorfrequenz, mit der die Ladung rotiert, aufgezwungen.

Die Lamorfrequenz ist abhängig von einer stoffspezifischen Konstante (γ) und der Stärke des äußeren Magnetfelds (B_0):

$$\text{Lamorfrequenz } (\omega_0) = \gamma \times B_0$$

Ein Magnetresonanztomograph besteht aus:

- a) einem supraleitenden Magneten, dessen Temperatur, um Stromfluss und magnetische Feldstärke konstant halten zu können, nahe des absoluten Nullpunktes gehalten wird
- b) Gradientenspulen in den drei Raumrichtungen XYZ, die dem äußeren Magnetfeld angelegt werden und Magnetfelder geringer Feldstärke (1-15 mT) erzeugen, um eine Ortskodierung zu ermöglichen
- c) Hochfrequenzspulensysteme, die direkt dem Körper aufgelegt werden und als Sende- und Empfangsantenne arbeiten und einem Rechnersystem für die Bildrekonstruktion.

Zur Bilderzeugung wird zusätzlich zum äußeren Magnetfeld ein definierter Hochfrequenz-Impuls mit Lamorfrequenz erzeugt. Unter diesen sogenannten Resonanzbedingungen ist eine Energieübertragung (Anregung) auf die Protonen möglich und die Längsmagnetisierung wird abhängig von der Energie des HF-Impulses um einen bestimmten Winkel (Flip-Winkel) ausgelenkt, wodurch eine messbare Quermagnetisierung M_{xy} entsteht. Gleichzeitig wird dadurch auch die Präzessionsbewegung synchronisiert. Unmittelbar nach der Anregung durch den HF-Impuls kehren die Protonen in ihren Grundzustand zurück, das bedeutet eine Rückkehr in die Längsmagnetisierung (Längsrelaxation) mit Energieabgabe an die Umgebung und eine Desynchronisierung der Präzessionsbewegung (Querrelaxation) ohne Energieabgabe. Die Dauer bis der Grundzustand wieder erreicht wird, ist gewebespezifisch und so beträgt die Dauer der Längsrelaxation, T1 oder auch Spin-Gitter-Relaxationszeit genannt, 300 bis 2000 ms, die Zeitkonstante der Querrelaxation, T2 oder auch Spin-Spin-Relaxation genannt, 30-150 ms. Die Quermagnetisierung zerfällt dabei schneller, als dass sich die

Längsmagnetisierung wieder aufbauen kann. Die Energieabgabe, die stattfindet, wenn die Protonen in ihren Gleichgewichtszustand zurückkehren, liefert das MRT-Signal, da sie Spannung in einer Spule (Empfängerstromkreis) induziert. Beide Relaxationszeiten sind Naturkonstanten für entsprechende Substanzen, nicht veränderlich und laufen voneinander vollkommen unabhängig und gleichzeitig ab.

Als Repetitionszeit (TR) wird die Zeit zwischen zwei Anregungen bezeichnet. Die Zeit zwischen Anregung und Signalaufnahme ist die Echozeit (TE).

Der Bildkontrast einer MR-Aufnahme hängt von den Gewebeparametern (T1, T2, Protonendichte, d.h. Wassergehalt), Sequenzparametern (TR, TE) und dem Sequenztyp ab. Um ein Rauschsignal zu unterdrücken, wird eine Folge von mehreren HF-Impulsen (Puls-Sequenz) verwendet und die gemessenen Signale werden elektronisch gemittelt.

Im Gegensatz zur Computertomographie ist es nicht möglich, Normwerte für das Signal bestimmter Gewebe oder eine definierte Einheit wie die Hounsfield-Einheit festzulegen. Die Bildbeurteilung erfolgt stattdessen anhand der Gewichtung der Messsequenzen und der Signalunterschiede zwischen bekanntem und unbekanntem Gewebe.

1.3.1.2 T1- Wichtung

Da der Einfluss der Längsrelaxation T1 auf den Bildkontrast verändert werden kann, werden Bilder, deren Kontrast hauptsächlich von T1 bestimmt wird, T1- gewichtete Bilder genannt. Eine T1-Wichtung ist durch eine kurze TR (400-800 ms) und eine kurze TE (< 30 ms) gekennzeichnet. Gewebe mit kurzem T1 relaxieren sehr rasch. Bei einer erneuten Anregung erzeugen sie viel Signal, weshalb sie im Bild hell (hyperintens) erscheinen, wie zum Beispiel weiße Hirnsubstanz und Fett. Hingegen sind Gewebe mit langem T1 zu dieser Zeit noch wenig relaxiert, stellen nur wenig Längsmagnetisierung zur Verfügung und zeigen sich dunkler (hypointens) wie zum Beispiel graue Hirnsubstanz und Muskel.

Eine kurz gewählte TR blendet den Einfluss der Protonendichten aus, eine kurze TE den Einfluss der T2-Relaxation.

T1- gewichtete Bildgebung eignet sich wegen der guten Ortsauflösung zur detailgetreuen anatomischen Darstellung, wobei sie jedoch einen geringeren Gewebekontrast als die T2-Wichtung aufweist.

1.3.1.3 T2- Wichtung

Bilder, deren Kontrast vor allem von der Querrelaxation T2 bestimmt wird, werden als T2- gewichtete Sequenzen bezeichnet.

Im Gegensatz zur T1-Wichtung ist die T2-Wichtung durch eine längere TR (>2000 ms) und eine längere TE (70-150 ms) charakterisiert. Der T2-Kontrast hängt stark von der gewählten TE ab. So erscheinen Gewebe mit einer kurzen T2 Querrelaxationsdauer (z.B. Muskulatur) hypointens, Gewebe mit einer langen T2 (z.B. Wasser) hyperintens. Liquor, Ödeme und Zysten erscheinen hell, da ihr Hauptbestandteil Wasser ist und Wasser die längste T2 aufweist. Differenzialdiagnostisch hat zum Beispiel Tumorgewebe meist eine längere T2-Relaxationszeit als normales Muskelgewebe und wird somit heller als seine Umgebung dargestellt, jedoch nicht so hell wie Ergüsse oder Ödeme.

Ein reiner T1- bzw. T2-Kontrast kann mit den üblichen MR-Sequenzen nicht erreicht werden, weshalb eigentlich alle erzeugten Bilder nur mehr oder weniger T1 oder T2 gewichtet sind.

1.3.1.4 Sequenzen

Als Sequenzen bezeichnet man eine Kombination aus HF-Impulsen und magnetischen Gradientenfeldern, die vielfach in jeder Sekunde in einer vorgegebenen Reihenfolge ein- und ausgeschaltet werden. Eine Pulssequenz wird beschrieben durch Repetitionszeit TR, Echozeit TE und ggf. Inversionszeit.

Die am häufigsten verwendeten Pulssequenzen sind Spin-Echo-Sequenzen. Sie liefern die besten Gewebekontraste und sind wenig stör anfällig gegenüber Magnetfeldinhomogenität. Diese Sequenzen beginnen mit einem schichtselektiven 90° Impuls, welcher die Spins in die xy-Ebene auslenkt. Die beginnende Dephasierung wird nach der Hälfte der gewünschten Echozeit TE durch einen folgenden 180° Impuls mit dem darauf folgenden Umlappen in die y-Achse refokussiert, was ein messbares MR-Signal, ein sogenanntes Echo, abgibt. Das Spinecho-Signal steigt zunächst an und erreicht nach der doppelten Laufzeit sein Maximum und fällt dann wieder ab. Die Echozeit, also die Zeit vom ersten Anregungsimpuls bis zum Auftreten des Echos, kann durch die Verdopplung der Zeit zwischen den beiden Impulsen errechnet werden. Je nach Wahl der TR und der TE kann eine T1- oder T2- Gewichtung des Signals erzeugt werden. Vor allem bei der T2- Gewichtung wird allerdings eine lange Untersuchungszeit benötigt.

Fügt man vor der eigentlichen Anregung Sättigungsimpulse ein, so können die Signale bestimmter Gewebe, z.B. von Fett (STIR-Sequenz) oder Wasser (FLAIR-Sequenz) unterdrückt werden, damit die Signale der übrigen Gewebe stärker hervortreten.

Bei der Short Tau Inversion Recovery- (STIR) Sequenz wird zuerst ein 180° Impuls ausgesendet und es folgt eine Pause von wenigen hundert Millisekunden (Inversionszeit Tau). Der folgende 90° Impuls wird genau dann gesendet, wenn die T1-Relaxationszeit für Fett einen Null-Durchgang hat.

1.3.1.5 Physikalische Grundlagen der diffusionsgewichteten MRT (DWI-MRT)

Bei der diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie (DWI-MRT) macht man sich die zufällige und ungeordnete Bewegung von Wasserprotonen, welche auch als Brown'sche Molekularbewegung bezeichnet wird, zu Nutze.

Früher wurde die DWI hauptsächlich zur Darstellung von Pathologien im kranialen Bereich, wie zum Beispiel von zerebralen Ischämien im Frühstadium, Epilepsie, Tumoren und Abszesse verwendet. Einige technische Fortschritte wie Gradientenspulen mit sehr guter Linearität über das gesamte Messfeld, haben es in den 1990ern ermöglicht, die DWI auf extrakranielle Messungen unter anderem auch im Becken- und Abdomenbereich zu übertragen. Es besteht mittlerweile ein wachsendes Interesse daran, die DWI bei der Detektion von kanzerösen Veränderungen einzusetzen, da in entartetem Gewebe meist eine Veränderung der Permeabilität und der Dichte vorliegt, was eine signifikante Einschränkung der Diffusion zur Folge haben kann.

Je höher die Beweglichkeit der Wassermoleküle ist, desto stärker ist der Signalabfall in diffusionsgewichteten Sequenzen. Wie groß die Beweglichkeit ist, hängt davon ab, in welchem Gewebe sich die Wassermoleküle befinden und ob sie intra-, trans- oder extrazellulär liegen. Sind die Wassermoleküle intrazellulär, so ist ihre Beweglichkeit durch Zellmembranen und Makromoleküle stark eingegrenzt. Auch Wassermoleküle in einem dichten Zellverbund haben eine eingeschränkte Beweglichkeit, wohingegen Wassermoleküle in einem Gewebe mit geringer Zellularität und / oder defekten Zellmembranen viel stärker diffundieren können.

In der gleichen Zeit können Wassermoleküle im intravaskulären Raum eine weitere Diffusionsstrecke zurücklegen als extrazelluläre und intrazelluläre Moleküle, da sie vom Blutfluss zusätzlich beschleunigt werden. So kann zum Beispiel in Tumoren mit einer erhöhten Vaskularität eine erhöhte Diffusion nachgewiesen werden.

Stejskal und Tanner führten 1965 angepasste T2- gewichtete Spin-Echo-Sequenzen mit gepulsten Feldgradienten für das Messen der Wasserdiffusion ein (Stejskal et al., 1965).

Die Kernspins werden durch einen ersten Hochfrequenzimpuls um 90° gekippt. Ein danach kurzzeitig eingeschaltetes Gradientenfeld (Diffusionsgradient) dephasiert die Kerne und diese präzedieren dadurch in einer anderen Larmofrequenz und geraten außer Phase. Nun wird mit einem erneuten HF-Impuls eine 180° - Kippung angeregt. Danach wird nochmals das gleiche Gradientenfeld eingeschaltet, um die Wasserprotonen zu rephasieren. Haben sich die Wasserprotonen aus der anfänglichen Position wegbewegt, können sie durch den zweiten Diffusionsgradienten nicht vollständig rephasieren und es kommt zu einem Signalverlust. Hierbei ist die Wasserbeweglichkeit proportional zur Signalabschwächung.

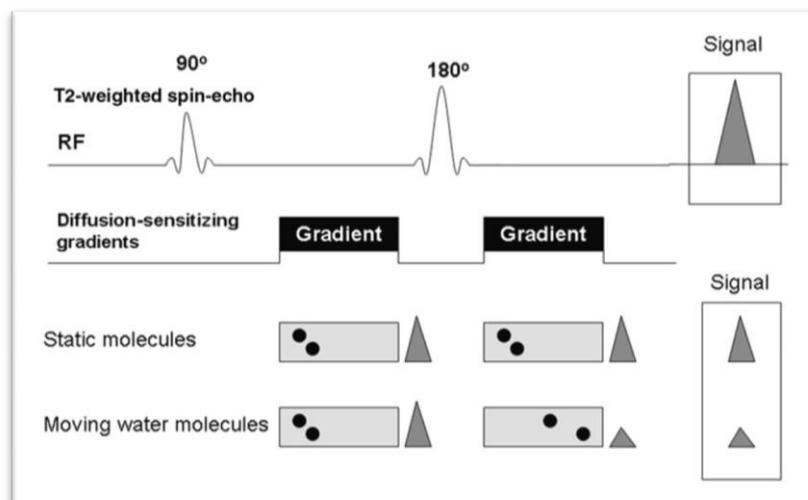


Abb 1.10: Diffusionsgewichtungschema (Koh et al., 2007)

Da bei diesen Messungen minimalste Bewegungen von Wassermolekülen nachgewiesen werden sollen (durchschnittliche Bewegung eines Wassermoleküls während einer Diffusionsmessung sind $8\mu\text{m}$ (Neil 1997)), ist dieses System sehr anfällig für Bewegungsartefakte. Viele verschiedene Techniken zur Unterdrückung der Bewegungsartefakte, vor allem durch Beschleunigen der Messung unter anderem mit diffusionsgewichtete Turbo-Spin-Echo (TSE) Sequenzen und diffusionsgewichtete Single-shot-Echo-Planar-Imaging-(EPI) Sequenzen, sind bereits in der Anwendung.

Die Stärke der Diffusionswichtung, welche durch den „b-Wert“ angegeben wird, kann durch die Gradientenamplitude, die Dauer des Diffusionsgradienten und der Zeitdauer zwischen den beiden Diffusionsgradienten variiert werden. Je höher die Amplitude, die Diffusionsgradientendauer und je länger das Zeitintervall zwischen den beiden Gradienten ist, desto stärker ist die Diffusionswichtung einer Sequenz. Ein höherer „b-Wert“ verbessert den Kontrast zwischen Geweben mit unterschiedlicher Beweglichkeit der Wasserprotonen. Sehr bewegliche Wassermoleküle zeigen eine Signalverminderung bei kleinen b-Werten zwischen 50 und 100 s/mm^2 , sich langsam bewegende Wassermoleküle erfahren dagegen die stärkste Signalverminderung bei b-Werten von ungefähr 1000 s/mm^2 .

1.3.1.6 Apparent Diffusion Coefficient

Mit Hilfe mehrerer Messungen bei unterschiedlichen b-Werten kann der apparent diffusion coefficient (ADC) errechnet werden. Er ist eine gewebsspezifische Größe und ein Maß für die Stärke der Diffusionsbewegung. Durch ihn ist eine quantitative Analyse der Bilder möglich. Die Workstation berechnet den ADC, indem sie den Logarithmus der relativen Signalintensität auf der y-Achse gegen den b-Wert auf der x-Achse abträgt. Das Gefälle, der durch

diese Punkte gelegten Gerade ist der ADC, der für jeden Pixel extra berechnet wird und in einer parametrischen Karte dargestellt werden kann.

Als Formel kann dies so dargestellt werden:

$$ADC(D) = \frac{\ln \frac{S(b_2)}{S(b_1)}}{b_1 - b_2}$$

b_1, b_2 : zwei unterschiedliche b -Werte

$S[b_1], S[b_2]$: Signalintensität des gewählten ROI mit b -Wert b_1/b_2

Als Diagramm veranschaulicht der Verlauf der Signalintensität:

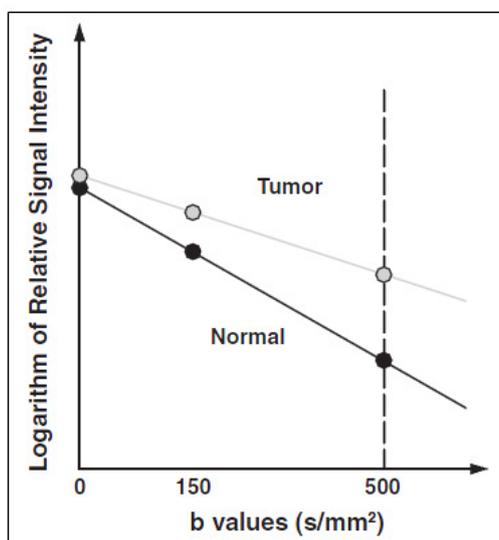


Abb. 1.11: Vereinfachtes Schema in welchem der Logarithmus der relativen Signalintensität von Normal- und Tumorgewebe auf der y-Achse gegen den b -Wert aufgetragen ist (Koh et al., 2007)

Umso mehr b -Werte gemessen werden, desto kleiner wird der Fehler der ADC-Berechnung.

Bei einer begrenzten Diffusionsmöglichkeit der Wassermoleküle auf Grund hoher Zellularität liegt ein niedriger ADC vor. Bei einer hohen Diffusionsmöglichkeit liegt ein hoher ADC bei einem starken Signalabfall vor.

1.3.1.7 Contrast-to-noise-ratio

Die contrast-to-noise-ratio (CNR) ermöglicht eine quantitative Bildbeurteilung.

Sie wird wie folgt berechnet:

$$\text{CNR} = \frac{\text{mittlere Signalintensität Metastase} - \text{mittlere Signalintensität umliegendes Gewebe}}{N}$$

N (noise): Standardabweichung des Hintergrundrauschens (ROI plaziert in die umliegende Luft)

Durch die Berechnung der CNR kann der Kontrast zwischen Metastase und umliegendem Gewebe quantitativ dargestellt werden.

1.3.2 Prostata und Prostatakarzinom in der MRT

1.3.2.1 Prostata im MR

Da die MRT das bildgebende Verfahren mit der höchsten Ortsauflösung und dem größten Weichteilkontrast ist, ist sie sehr gut geeignet das Weichgewebe Prostata zu beurteilen. Zur genauen Darstellung sind sowohl T1- als auch T2- gewichtete Messsequenzen erforderlich, welche derzeit meist bei einer Magnetfeldstärke von 1,5 T gemessen werden. Hingegen werden T2- gewichtete Sequenzen herangezogen, wenn eine differenzierte Beurteilung der zonalen Anatomie der Prostata erfolgen soll, welche nur im T2 gewichteten Bild zur Darstellung kommt. Am besten werden hierfür transversale, sagitale und koronare 3 mm dünne Schichten mit einem kleinen field of view (14 cm) zur Bildgebung verwendet. In der T2- Wichtung der Prostata zeigt sich dann eine signalreiche-hyperintense periphere Zone um eine hypointense zentrale und transiente Zone, wobei zentrale und transiente Zone nur schwer voneinander unterschieden werden können.

Die etwa 1 mm dicke Prostatakapsel stellt sich in T2- gewichteten Aufnahmen ebenfalls signalarm dar und kann deshalb gut gegen das gefäßreiche periprostatiche Gewebe und das Rektum abgegrenzt werden.

Soll nur das Prostatavolumen oder das Volumen der Transitionalzone ermittelt werden, so ist eine Körperspule oder besser eine Mehrelement-Oberflächenspule (z.B. Body-Phased-Array-Spule) ausreichend.

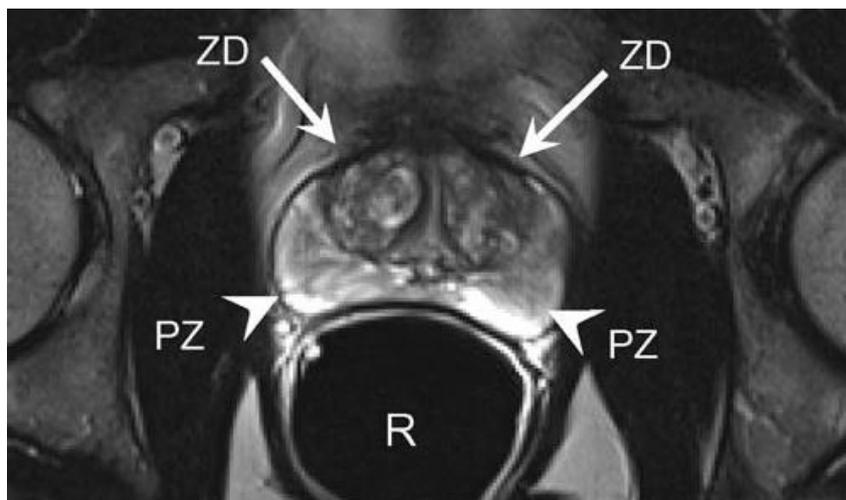


Abb. 1.12: Normale Prostata in der Magnetresonanztomographie, axiale T2-gewichtete Sequenz. Zentrale Drüse (ZD) zeigt normales Gewebe (weiße Pfeile). Die periphere Zone ist als PZ gekennzeichnet (weiße Pfeilspitzen). Die Luft im Rektum (R) entspricht dem Ballon der Endorektalspule (Beissert et al, 2008)

1.3.2.2 Prostatakarzinom im MR und in der DWI-MRT

Besteht der Verdacht auf ein Prostatakarzinom oder wurde dieses durch eine Stanzbiopsie bereits nachgewiesen, so kann bei der Therapiewahl zwischen einer RPE und einer Strahlentherapie die MRT hilfreich sein. Beim prätherapeutischen Staging sollte eine Endorektalspule, welche insbesondere die Beurteilung der Prostatakapsel und eine hohe räumliche Auflösung ermöglicht, zusätzlich zu den Mehrelement-Oberflächenspulen verwendet werden. Durch diese Kombination lässt sich die größte Sensitivität und Spezifität für das Staging des Prostatakarzinoms erreichen (Harris et al., 1995; Hricak et al., 1994).

Eine prognostische und somit auch therapeutische Bedeutung hat hierbei die extrakapsuläre Tumorausdehnung, welche ab ca. 1 mm erfasst werden kann. Als Zeichen des kapselüberschreitenden Wachstums gelten eine fokale unregelmäßige Vorwölbung der Prostatakapsel, Asymmetrie oder unmittelbarer Tumorbefall der neurovaskulären Bündel und eine Veränderung des rektoprostatistischen Winkels durch Weichteilgewebe.

Auf ein Prostatakarzinom selbst weist eine fokale, umschriebene Signalmindering in der T2-gewichteten Sequenz hin. Als Ursache der Signalmindering kommen differentialdiagnostisch jedoch auch eine chronische Prostatitis, Einblutungen oder Narbenbildungen in Frage.

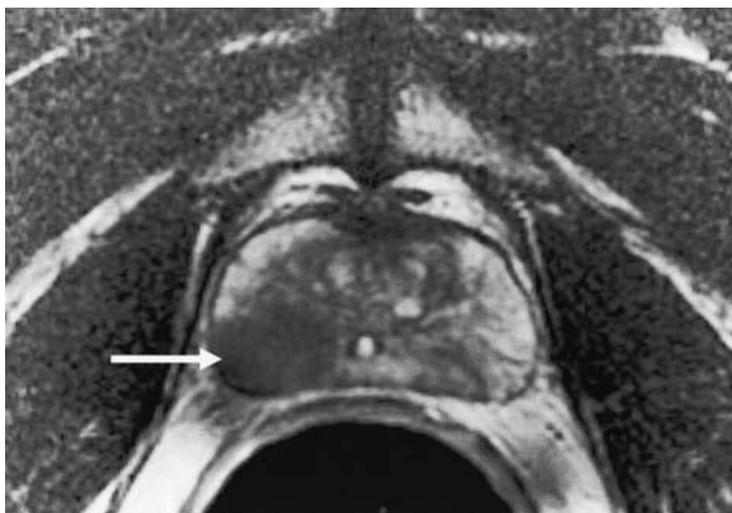


Abb. 1.13: axiale T2-gewichtete endorektale MRT der Prostata (TR 5000/TE 96) eines 57-jährigen Mannes mit PSA 8,1 ng/ml und histologischer Sicherung. Eine fokale Masse mit niedriger Signalintensität kann in der peripheren Zone (Pfeil) dargestellt werden (Westphalen et al., 2008)

Neben dem Lokalbefund ist auch der Befall von Lymphknoten ein wichtiges Kriterium bezüglich der Therapie des Prostatakarzinoms. Vor allem T1-gewichtete Sequenzen dienen der Erkennung von Lymphknotenvergrößerungen- oder gruppierungen (53,3% Sensitivität, 88,9 % Spezifität, s. Eschmann et al., 2007), von pathologischen Signaländerungen im Beckenskelett und Einblutungen in Prostata und Samenblase.

Malignitätskriterien sind sowohl Größe als auch Lokalisation der Lymphknoten. Als malignitätsverdächtig gilt eine Größe von mehr als 8-10 mm in der kurzen Achse, wobei 8 mm als Grenzwert für runde und 10 mm als Grenzwert für ovale Lymphknoten gelten (Grubnic et al., 2002). Ist ein grenzwertig großer Lymphknoten rund, so wird er eher als maligne eingestuft, ist er oval, so ist er eher als benigne anzusehen (Bellin et al., 2003).

Anhand der genannten Malignitätskriterien kann so eine Sensitivität von 24-75% erreicht werden, wobei die Sensitivität stark von der als Grenzwert festgelegten Größe des Lymphknotens abhängt (Grubnic et al., 2002).

Große Hoffnung setzt man auf das neue gewebespezifische Kontrastmittel USPIO (UltraSmall Superparamagnetic Iron Oxide) welches bezüglich Lymphknotenmetastasen eine Sensitivität von 90,5-97,8% erreicht (Harisinghani et al., 2003). Bei diesem intravenösen Kontrastmittel handelt es sich um kleine Eisenpartikel, welche mit Dextranmolekülen ummantelt sind und von Makrophagen in die Lymphknoten transportiert werden. In metastatisch befallene Lymphknoten wird auf Grund des malignen Umbaus des Lymphknoten kein USPIO aufgenommen, was zu einer Zunahme der Signalintensität in der T1 Wichtung und zu einer Abnahme der Signalintensität in T2 gewichteten Sequenzen führt.

Gibt es Grund zur Annahme, dass bereits Knochenmetastasen vorliegen, so empfiehlt sich eine MR-Bildgebung mit einer Kombination von nativen T1- Spinechosequenzen und turbo STIR Sequenzen mit geeigneter Inversionszeit (T1 ca. 150ms) in einem Ganzkörper-Scan. Knochenmetastasen selbst zeigen sich in einer nativen T1-Wichtung als im Markraum iso- oder hypointense Läsionen im Vergleich zur umgebenden Muskulatur. Hingegen kann bei den STIR-Sequenzen ein bei Knochenmetastasen meist vorhandenes Knochenmarködem anhand einer fokalen pathologischen Signalhyperintensität nachgewiesen werden. Vor allem bei osteolytischen Metastasen zeigt sich die STIR den nativen T1 SE-Sequenzen mit einer Sensitivität von 96,5% und einer Spezifität von 100% überlegen (Eustace et al., 1997). Handelt es sich um osteoplastische Metastasen, so ist die STIR ungefähr gleichwertig zu den nativen T1 Sequenzen.

Im Gesamten kann durch die MRT bei der Diagnostik von Knochenmetastasen eine Sensitivität von 88,6% bei einer Spezifität von bis zu 100% erreicht werden (Eschmann et al., 2007).

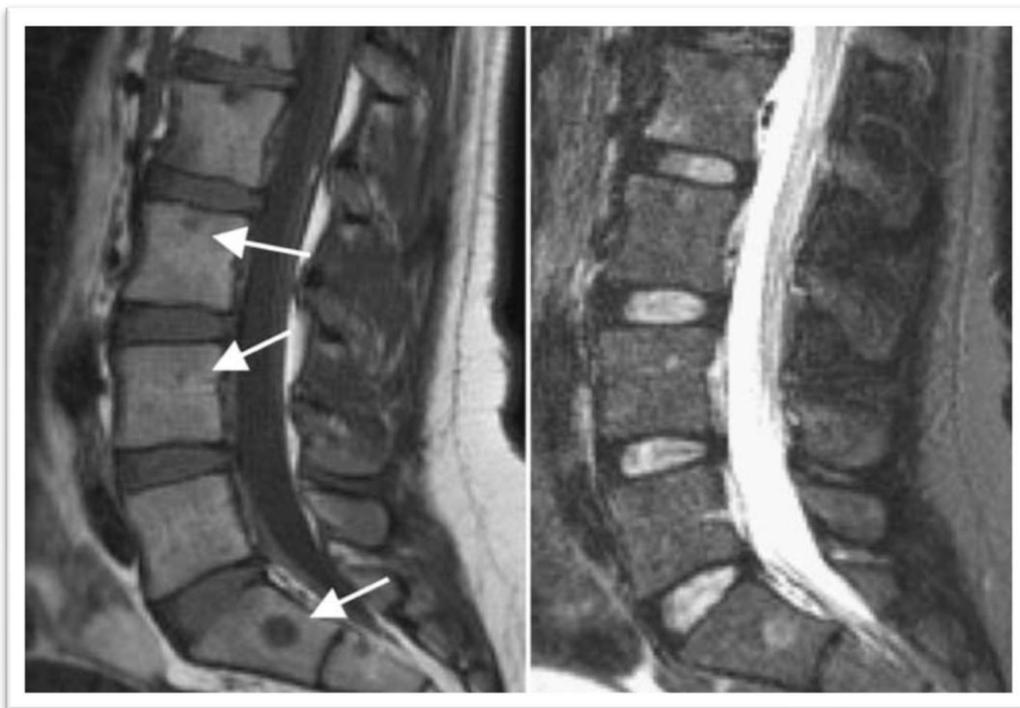


Abb. 1.14: Sagittale T1-gewichtete SE (links) und STIR (rechts) zeigen Knochenmetastasen in verschiedenen lumbalen Wirbelkörpern (Schmidt et al., 2005)

Beim Prostatakarzinom ist es schwierig, allein basierend auf konventionelle T2-gewichtete Bilder bei einer leichten Signalerhöhung zwischen einem Tumor und anderen differentialdiagnostisch relevanten Möglichkeiten zu unterscheiden.

In der diffusionsgewichteten Messung zeigt eine nicht pathologisch veränderte Prostata in der zentralen Zone einen niedrigeren ADC-Wert als in der peripheren Zone. Ein Prostatakar-

zinom weist um ca 20-40% niedrigere ADC-Werte als die periphere und transitionale Zone und die zentrale Drüse auf (Issa 2002; Gibbs et al., 2001). In der Literatur finden sich für die normale periphere Zone Werte von $1,61 \pm 0,37 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, für ein Karzinom in der peripheren Zone $1,43 \pm 0,35 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, für die transitionale Zone Werte von $1,38 - 1,62 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, und für das Karzinom in der transitionalen Zone Werte von $0,94 - 1,13 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (Jacobs et al., 2008).

Die Abweichung der Werte für die Zonen der Prostata bei den unterschiedlichen Autoren hängt wahrscheinlich mit den unterschiedlichen verwendeten b-Werten (300 - 1000 s/mm²) und dem Magnetfeld (1,5 oder 3T) zusammen.

Patient (n)	Field Strength	ADC: values $\times 10^{-2}(\text{mm}^2/\text{s})$												Sensitivity/Specificity				
		Normal (volunteer)			Patient (normal)			Tumor			Patient (normal)				Tumor			
		Peripheral Zone	Central Zone	Transition Zone	Peripheral Zone	Central Zone	Transition Zone	Peripheral Zone	Central Zone	Transition Zone	Peripheral Zone	Central Zone	Transition Zone		Peripheral Zone	Central Zone	Transition Zone	
Gibbs 47	20	1.5T	1.25±0.23	3.43±0.69	2.73±0.70	1.17±0.18												
Issa 48	26	1.5T	1.91±0.46	1.82±0.53	1.38±0.52	1.63±0.30	1.62±0.41											
Chan 71	11	1.5T		1.61±0.37	1.43±0.35													
Hosseinzadeh 39	10	1.5T		1.61±0.27	1.34±0.38													
Sinha 120	6	1.5T	1.95±0.08			1.53±0.34												
Sato 121	29	1.5T	1.93±0.24	1.80±0.41	1.08±0.39	1.68±0.26	1.58±0.37	1.13±0.42										
Kozlowski 69	14	1.5T		1.57±0.27	0.99±0.16													
Manenti 122	19	1.5T	2.08±0.22	1.98±0.23	0.96±0.17	1.57±0.12	1.57±0.09											84%/98%
Matsuki 123	15	1.5T		1.85±0.22	1.18±0.21													
Reinsberg 51	42	1.5T		1.51±0.27	1.03±0.18													
Kitajima 124	26	1.5T		1.69±0.23	0.82±0.27													
Kozlowski 56	15	1.5T		1.99±0.21	1.21±0.25													54%/100%
deSouza 62	33	1.5T		1.71±0.16	1.30±0.30													
Yoshimitsu 58	37	1.5T		1.07±0.20														
Ren 59	75	1.5T	1.83±0.07		0.93±0.17	1.35±0.05												
Mazaheri 54	61	1.5T		1.69±0.24	1.39±0.23													
Tamada 60	215	1.5T	1.80±0.27		1.02±0.25	1.34±0.14	0.94±0.21											
Takayama 125	9	1.5T		1.67±0.07	1.07±0.07													
Van as 61	11	1.5T		1.70±0.09	1.30±0.09													
de-Souza 62	44	1.5T		2.05±0.31	1.50±0.27													89%/58% 55%/95%
Langer 126	18	1.5T		1.46		1.15												
Kumar 127	60	1.5T	1.68±0.31	1.34±0.30	0.98±0.22	1.07±0.25												73%/74%
Tanimoto 128	83	1.5T	1.72±0.35		0.93±0.11	1.46±0.16												
Riches 65	50	1.5T	1.66±0.34		1.33±0.52	1.72±0.35												
Kim 129	47	1.5T		1.57±0.34	0.99±0.21													98%/81% 81%/87%
Pickles 50	49	3T	1.60±0.25	1.95±0.50	1.38±0.32	1.27±0.14	1.44±0.31	0.96±0.14										80%/74%
Gibbs 49	62	3T		1.64±0.21	1.19±0.26													
Kim 67	35	3T		1.97±0.25	1.32±0.24													94%/91% 90%/84%
Gurses 57	30	3T		1.61±0.35	0.93±0.23													62%/97%
Kim 67	36	3T		1.61±0.21														
Gibbs 52	8	3T	1.56			1.21												
Zelhof 64	36	3T	1.90±0.33		1.45±0.26													

Tab. 1.3: Zusammenfassung ermittelter ADC-Werte von unterschiedlichen Autoren (Jacobs et al., 2008)

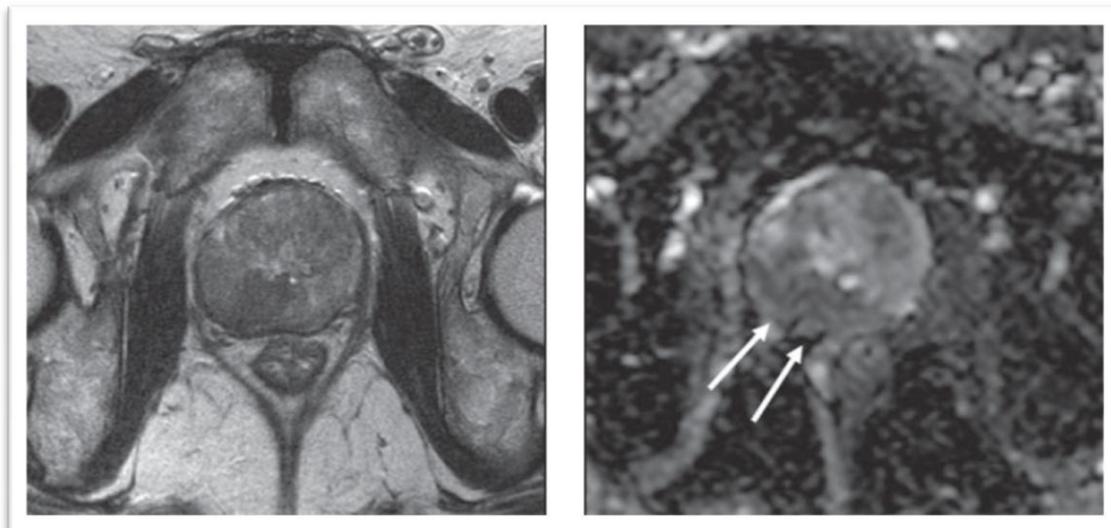


Abb 1.15: 69-jähriger Patient mit Prostatakarzinom Stadium T3b, PSA 12ng/ml, Gleason-Score 9
 links: T2 gewichtetes Bild mit diffuser, niedriger Signalintensität in peripherer und transitionaler Zone mit nicht genau abgrenzbarer irregulärer Kapsel
 rechts: ADC-Map mit diffus verminderter Signalintensität beidseits in der peripheren Zone bei unregelmäßiger Abgrenzung zum umliegenden Gewebe. Dies spricht für eine extrakapsuläre Ausdehnung rechts
 (Kim et al., 2010)

Eine maligne Infiltration von Wirbelkörpern ist sehr signalintensiv, d.h. hyperintens in der DWI bei einem signifikant niedrigeren ADC-Wert ($0,39 \pm 0,11 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) als bei nicht malignen Läsionen ($1,13 \pm 0,23 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) (Herneth et al., 2000).

Somit kann bei der Detektion von Wirbelkörpermetastasen eine Sensitivität von 42-100% und eine Spezifität von 91-92% erzielt werden (Park et al., 2004). Hieraus ergibt sich, dass diffusionsgewichtete Messungen auch sehr gut einsetzbar sind um differentialdiagnostisch zwischen benignen osteoporotischen (hypo- oder isointens) und malignen Frakturen auf Grund von Knochenmetastasen unterscheiden zu können. Benigne Wirbelkörperfrakturen zeigen einen mittleren ADC-Wert von $1,94 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, maligne Frakturen einen Wert von $0,82 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. In der STIR-Sequenz zeigt sich bei beiden Frakturformen eine hohe Signalintensität bei einem niedrigen Signal in T1-gewichteten SE-Bildern, weshalb sie sich in diesen Sequenzen nicht unterscheiden lassen (Baur et al., 2003).

Rein osteoplastische Metastasen konnten in der DWI nicht dargestellt werden, weshalb ein effektives MR-Protokoll auch immer eine T1-gewichtete Sequenz und eine STIR-Sequenz beinhalten sollte. Eine Ganzkörper-MRT mit Diffusion erreicht eine deutlich höhere Sensitivität (100% vs. 71%) und eine höhere Spezifität (90% vs. 80%) als eine Knochenszintigraphie (Vilanova et al., 2008).

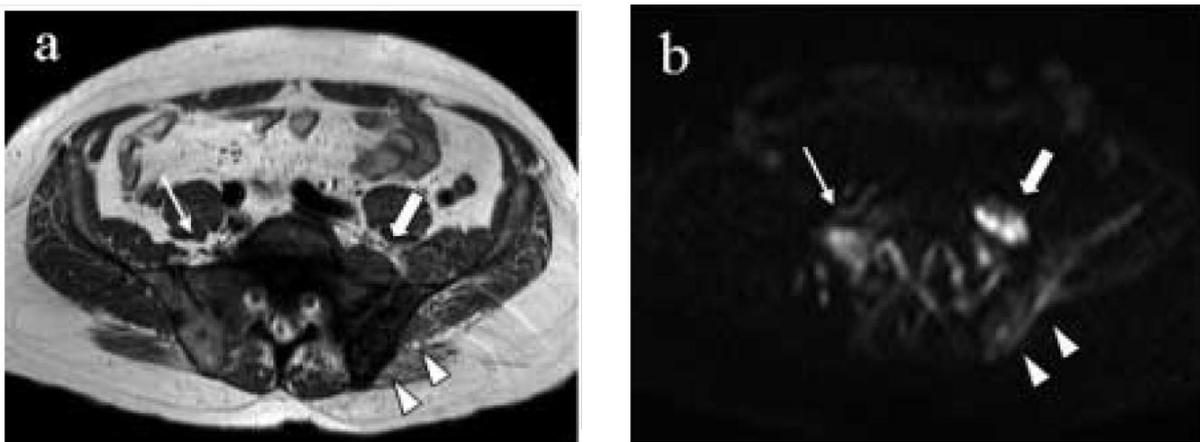


Abb. 1.16: Osteoplastisch metastasiertes Prostatakarzinom (Pfeilspitzen) mit Weichteilaustritt (kräftiger Pfeil). T1-TSE(a) und DWIBS (b). Während die stark sklerosierten Anteile der Metastasierung in der Diffusionswichtung hypointens zur Darstellung kommen, imponieren die weniger sklerosierten (dünner Pfeil) und die extraosären Anteile hyperintens (Bohlscheid et al., 2008)

Außerdem können zusätzliche Informationen über extraskelétale Körperbereiche gewonnen werden, weshalb diese Methode auch bei der Suche nach extraskelétalen Tumoren wie Lymphknotenmetastasen, renale Läsionen, Lebermetastasen oder lokalem Prostatakarzinom eingesetzt werden kann (Koh et al., 2007). In einigen Studien wurde gezeigt, dass auch die ADC-Werte maligner Lymphknoten signifikant niedriger als die nicht metastatische Lymphknoten sind (Kim et al., 2008; Akduman et al., 2008, Eiber et al., 2010). So wurde zum Beispiel von Eiber et al. ein mittlerer ADC-Wert maligner Läsionen von $1,07 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s} \pm 0,23$ bei einem mittleren ADC-Wert benigner Läsionen von $1,54 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s} \pm 0,25$ ermittelt.

Werden Untersuchungen im Verlauf einer Therapie durchgeführt, so sieht man bei Therapieansprechen einen Signalverlust in der DWI sowie eine Größenabnahme der Läsionen.

1.3.2.3 Prostatakarzinomrezidiv im MR und in der DWI-MRT

Auf Grund einer vorangegangenen Therapie ergibt sich eine veränderte anatomische Situation im kleinen Becken. Nach einer RPE verlagert sich die Basis der Blase nach kaudal und anterior in den Bereich der entfernten Prostata, wobei auch vermehrt Fett in diesen Bereich eingelagert wird. Meist kann eine Verminderung der Signalintensität in der T1 und der T2-wichtung im Bereich der anterioren Rektumwand und im Bereich der Anastomose von Urethra und Blase im Sinne einer Fibrose nachgewiesen werden.



Abb. 1.17: axiale T2-Wichtung bei einem 51-jährigen Mann, welche eine normale Anatomie nach RPE zeigt. Postoperativ weisen die Reste der Samenblasen (SVR) ein mittleres/niedriges Signal auf. Auch in der T1-Wichtung (hier nicht gezeigt) haben sie ein niedriges Signal. Außerdem kann ein Hervortreten des Fettgewebes um die Blasenbasis durch postoperative Senkung festgestellt werden (Allen et al., 2008)

Rezidive eines Prostatakarzinoms bilden sich vor allem an der vesicourethralen Anastomose und zeigen sich in der T1 isointens zum umgebenden M. levator ani und hyperintens in T2 mit früher Kontrastmittelaufnahme. Vor allem die T2 Wichtung ist wichtig für die Unterscheidung eines Rezidivs (hyperintens) von einer Fibrose (hypointens). Die Sensitivität und Spezifität der MRT bei einem Lokalrezidiv nach RPE wird mit 95-100% angegeben (Sella et al., 2004, Silverman et al., 1997).

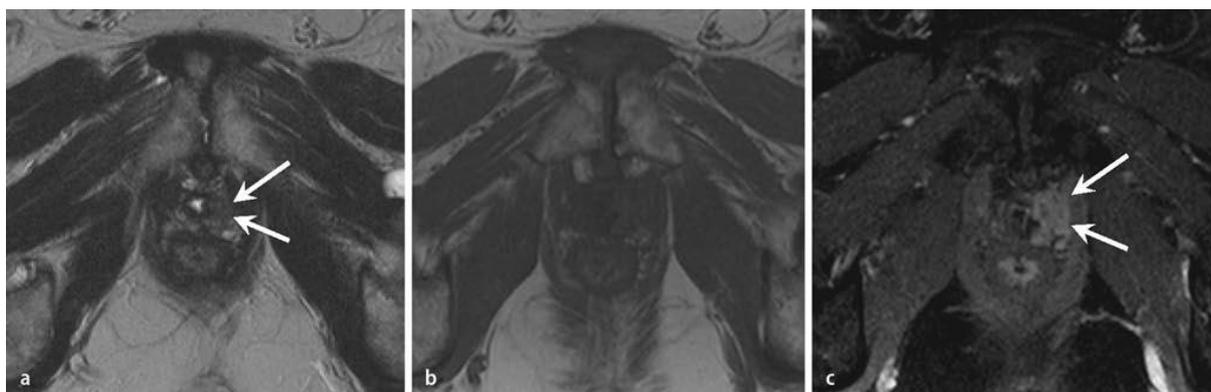


Abb. 1.18: Prostatakarzinomrezidiv nach radikaler Prostatektomie. a Axiale MRT, T2-gewichtet. Axiale MRT, T1-gewichtet, b vor und c nach intravenöser Kontrastmittelgabe. Das Tumorrezidiv (weiße Pfeile) zeigt eine deutliche Zunahme der Signalintensität nach Kontrastmittelgabe (Beissert et al., 2008)

Der Einsatz der MR nach einer Strahlentherapie wird kontrovers diskutiert, da nach einer Bestrahlung die periphere Zone in der T2 eine diffuse Abnahme der Signalintensität zeigt und teilweise keine Darstellung der zonalen Gliederung der Prostata mehr möglich ist. Außerdem zeigt sich die Prostata atrophiert und fibrosiert.

Ein Rezidiv in einer zuvor bestrahlten Prostata zeigt sich hypointens in der T2-Wichtung im Vergleich zur umgebenden peripheren Zone und hyperintens im Vergleich zum M. levator ani. Nach einer Bestrahlung kann laut Pucar et al., 2005 mit der MRT noch eine Sensitivität von 68% und eine Spezifität von mehr als 90% erreicht werden.

Obwohl die DWI im Vergleich zu T2 gewichteten Sequenzen nur wenige zusätzliche Informationen bei der lokalen Diagnostik des primären Prostatakarzinoms liefert, scheint sie beim Nachweis von Rezidiven nach Strahlentherapie oder RPE effektiv einsetzbar zu sein (Hricak et al., 2007). Mit ihrer Hilfe kann malignes Rezidivgewebe, welches sich in der T2-Wichtung in einer durch die Strahlentherapie bedingten diffusen Signalmindern und Aufhebung der Schichtung der Prostata schlecht abgrenzen lässt, genauer differenziert werden.

Jedoch ist bei einem Prostatakarzinomrezidiv eine DWI unter Umständen im Beckenbereich nur begrenzt anwendbar. Nach einer Prostatektomie ist zum Beispiel bei einer DWI-MRT mit Artefakten durch OP-Clips im kleinen Becken und wie bei konventionellen MRT-Messungen mit Problemen bei der Unterscheidung zwischen postoperativen fibrotischem Gewebe und Rezidiv zu rechnen. Dasselbe gilt für Aufnahmen nach Strahlentherapie.

In einer Studie mit Patienten nach Strahlentherapie bei steigenden PSA-Werten konnte bezüglich der Lokalrezidive mit DWI-Messungen mit einem 3T-MRT eine Sensitivität von 49% bei einer Spezifität von 93% erreicht werden. Im Gegensatz dazu wurde mit konventionellen T2-gewichteten Aufnahmen lediglich eine Sensitivität von 27% bei einer Spezifität von 80% erlangt (Kim et al., 2010/1).

Werden bei der Befundung der Bildgebung von Patienten mit biochemischem Rezidiv nach Bestrahlung sowohl die T2-gewichteten Aufnahmen als auch die DWIs berücksichtigt, so kann man die Sensitivität für Lokalrezidive auf 62% und die Spezifität auf 97% erhöhen, wobei in dieser Studie für das Rezidiv ein ADC-Wert von $0,98 \pm 0,23$ SD und für das umliegende bestrahlte Gewebe ein ADC-Wert von $1,6 \pm 0,21$ SD $\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ angesetzt wurde (Kim et al., 2009). Der Unterschied der ADC-Werte nach Bestrahlung zwischen Tumor und benignem Gewebe ist allerdings nicht statistisch signifikant (Song et al., 2010).

Im Gegensatz dazu findet im Rahmen der Bestrahlung eine statistisch signifikante Zunahme des mittleren ADC-Wertes im Bereich des Tumors von 1,0 auf $1,6 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ statt (Song et al., 2010).

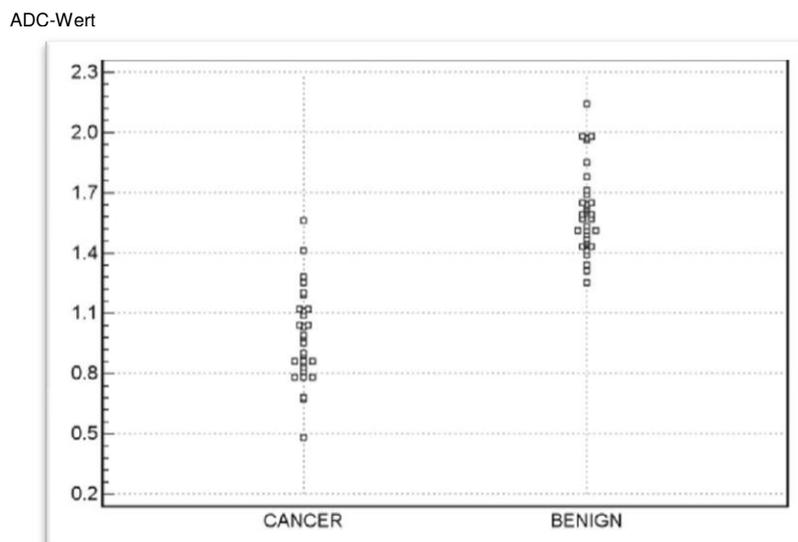


Abb. 1.19: Streudiagramme für ADC-Werte (in $10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) für Prostatakarzinomrezidive und benignes Gewebe. Die ADC-Werte eines Prostatakarzinomrezidivs sind niedriger als die des gesunden Gewebes, wobei jedoch eine Überlappung der Werte beachtet werden muss (Kim et al., 2009)

Der wahrscheinlichste Mechanismus für die unterschiedlichen ADC-Werte von benignem und malignem Gewebe nach Bestrahlung ist, dass bei Rezidiven auf Grund von vergrößerten Zellkernen und Hyperzellularität eine verminderte Diffusion und damit auch ein kleinerer ADC-Wert vorliegt, wohingegen bei gutartigen Geweben nach Bestrahlung eine geringere Zellularität, Atrophie und inflammatorische Reaktionen die Diffusionsstrecke der Wasserprotonen erhöhen und damit auch einen höheren ADC-Wert bedingen.

Bezüglich der Detektion eines Prostatakarzinomrezidivs nach RPE, gibt es eine Fallstudie aus dem Jahre 2011, bei welcher mit DWI-MRT bei fünf Patienten, die ein biochemisches Rezidiv (PSA 0.63 bis 12.8 ng/ml) bei ansonsten negativer DRU und Bildgebung (CT, FDG-PET/CT, Knochen-Szinti) zeigten, anhand der Punktion der in der DWI auffälligen Areale histologisch bei allen fünf Patienten ein Rezidiv nachgewiesen werden konnte. Die Rezidive zeigten sich in der DWI als hyperintens bei Messungen mit einem hohen b-Wert und hypointens in der ADC-Map. Stenzen aus dem umliegenden Gewebe, welche sich in der DWI unauffällig zeigten, waren auch in der Histologie negativ (Giannarini et al., 2012).

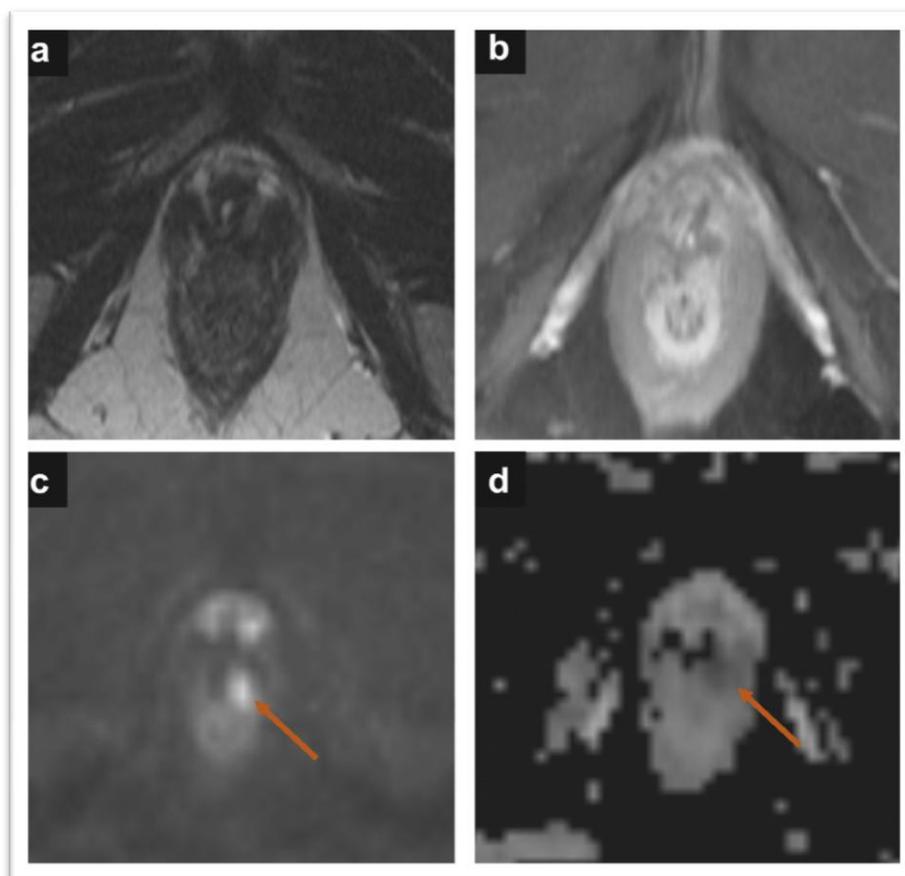


Abb. 1.20: MRT eines 65-jährigen Patienten mit PSA 12,8 ng/ml 55 Monate nach RPE

a) axiale T2 zeigt keinen Fokus

b) axiale kontrastmittelgestützte Fettsättigung zeigt keinen suspekten Fokus

c) axiale DWI-MRT (b -Wert 900 s/mm²) zeigt eine kleine hyperintense Masse (Pfeil) im Bereich der Vesicourthralen Anastomose

d) ADC-Map mit hypointenser Läsion (Pfeil) hochgradig verdächtig für ein Rezidiv

(Giannarini et al., 2012)

1.3.2.4 Studien zum Vergleich von ¹¹C-Cholin-PET/CT und (diffusionsgewichteter) Ganzkörper-Magnetresonanztomographie beim Prostatakarzinom

Eine Studie, welche aus dem Jahre 2007 stammt, kommt beim Vergleich von PET/CT und MRT bei der lokalen Diagnostik von Prostatakarzinomen zu dem Ergebnis, dass man mit einem ¹¹C-Cholin-PET-CT eine Sensitivität von 55% bei einer Spezifität von 86% erlangt, wobei beide Werte vom SUV abhängig sind. Wählt man z.B. einen maximalen SUV von mehr als 2,9, so kann man eine höhere Sensitivität von 72% auf Kosten einer niedrigeren Spezifität (65%) erzielen.

Im Gegenzug hierzu erreichte die MRT (T2-Wichtung) eine Sensitivität von 54% bei einer Spezifität von 75%. Höhere Sensitivität und Spezifität wurde in dieser Studie durch die Kopplung der T2-gewichteten MRT mit einer MR-Spektroskopie erreicht.

In einigen anderen Studien konnte für die MRT höhere Sensitivität und Spezifität erzielt werden, die relativ niedrigen Werte in dieser Studie kommen wahrscheinlich durch die strengen Diagnosekriterien zu stande und durch den Einschluss von Befunden der Transitionszone in die Studie, da hier oft eine Hyperplasie vor liegt, welche die Diagnostik erschwert (Testa et al., 2007).

In einer weiteren retrospektiven Studie ebenfalls aus dem Jahr 2007 konnte an 42 Patienten, die sowohl eine ^{11}C -Cholin-PET als auch eine GK-MRT erhalten haben, gezeigt werden, dass beide Verfahren eine hohe diagnostische Genauigkeit zum Nachweis von Knochen- und Lymphknotenmetastasen aufweisen. Die ^{11}C -Cholin-PET/CT erreichte hierbei eine Sensitivität von 96,6% bei einer Spezifität von 76,5%, wohingegen die MRT eine Sensitivität von 78,4% bei einer Spezifität von 94,1% erreichte. Vorteil der GK-MRT ist die zusätzliche sehr detailgetreue anatomische Darstellung, Vorteil der ^{11}C -Cholin PET ist der gute Bildkontrast zwischen dem Normalgewebe und pathologischen Speicherherden (Eschmann et al., 2007).

Im Jahr 2008 verglich eine andere Studie diffusionsgewichtete GK-MRT mit zusätzlichen STIR und T1-gewichteten Sequenzen mit einer ^{11}C -Cholin-PET/CT Untersuchung bezüglich der Detektionsrate von skeletalen Metastasen bei Prostatakarzinom. Sie ergab, dass diffusionsgewichtete Sequenzen genauso gut, wenn nicht sogar den STIR, T1- und T2-gewichteten Sequenzen überlegen und genauso effektiv wie die ^{11}C -Cholin-PET/CT bezüglich der Detektionsrate von Knochenmetastasen sind. Von den insgesamt 15 Knochenmetastasen welche in der ^{11}C -Cholin-PET/CT bei 11 Patienten gefunden wurden, wurden in der DWI und in der STIR ebenfalls alle 15 Metastasen entdeckt, mit einer T1-Wichtung wurden 14 Metastasen nachgewiesen, wohingegen in einer alleinigen CT nur 10 der Metastasen dargestellt werden konnten (Luboldt et al., 2008).

Studien, welche eine diffusionsgewichtete MRT mit einer ^{11}C -Cholin-PET/CT bei Patienten mit Prostatakarzinom bezüglich des lokalen Befundes vergleichen, liegen nicht vor. Auch bezüglich der Wertigkeit von DWI-MRT und ^{11}C -Cholin-PET/CT bei Patienten mit Prostatakarzinomrezidiv sind noch keine Studien veröffentlicht.

1.4 Erste allgemeine Resultate von MR/PET-Untersuchungen

Auf Grund der Ergebnisse vieler Studien und neuen technischen Entwicklungen ergibt sich die Frage nach der Machbarkeit und Nutzbarkeit eines MR/PET- Systems. Die MRT könnte hierbei einen besseren Weichteilkontrast und eine bessere Auflösung bei einer signifikant niedrigeren Strahlendosis liefern und somit die funktionellen und quantitativen Informationen der PET durch anatomisch wichtige Details ergänzen.

Um dies zu ermöglichen, müssen einige weitere technische Entwicklungen stattfinden. So ist es zum Beispiel eine der wichtigsten Anforderungen, dass der PET-Detektor vom magnetischen Feld der MRT abgeschirmt wird. Andererseits darf auch die PET das Magnetfeld der MRT nicht stören, da sonst die Bildqualität schlechter wird. Die Arbeitstemperatur in der Röhre muss konstant gehalten werden, das geringe Platzangebot in der Röhre muss entsprechend genutzt werden und zur weiteren Verarbeitung der gewonnenen Bildinformationen müssen leistungsfähige Rechnersysteme bereitstehen.

Außerdem bleibt in Studien zu prüfen, ob in Zukunft vielleicht auch nicht nur die rein anatomische Darstellung der MRT genutzt werden kann, sondern auch eine Kopplung der PET mit funktioneller MRT, wie zum Beispiel diffusionsgewichtete Messungen, möglich ist.

Erste präklinische Studien wurden mit einem 7T-MR/PET - Tierscanner durchgeführt (Judenhofer et al., 2008). Mit einem System, bei dem in die MRT-Röhre ein MR-kompatibler PET-Scanner eingesetzt wurde, gelang es, einen Kolontumor bei einer Maus erfolgreich nachzuweisen.

Für klinische Studien wurde bereits ein PET/Scanner entwickelt, welcher für Messungen im Bereich des Kopfes in die MRT-Röhre geschoben werden kann. Messungen am Phantom ergaben, dass auch wenn beide Systeme gleichzeitig arbeiten, eine exzellente Bildqualität erreichbar ist (Schmand et al., 2007).

Studien, die am ersten klinischen Schädel-MR/PET-System in Tübingen durchgeführt wurden, zeigen, dass eine gleichzeitige Bildgebung von PET und MRT bei Unterdrückung der Interferenzen der beiden Systeme möglich ist. Dadurch dass bei Schädel-MR/PETs sehr starke Magnetfelder mit bis zu 9,4 Tesla eingesetzt werden, können hier sehr detailgetreue und anatomisch korrekte Aufnahmen des Schädels erzeugt werden.

2010 wurde am Universitätsspital in Genf der erste MR/PET-Ganzkörperscanner von Philips vorerst für Forschungszwecke vor allem im Bereich von Kopf-Hals-Tumoren, Prostatakarzinomrezidiven und Differentialdiagnostik von Mammakarzinomen in Betrieb genommen (Ärzte Zeitung 14.06.2010). Ende Juni 2011 wurde auch in Deutschland am Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf das erste für Patientenuntersuchungen zugelassene MR/PET ebenfalls von Philips eingeweiht.

Trotz den herausragenden Fortschritten der Kopplung von PET und MRT werden einige Anwendungen, wie zum Beispiel die PET/CT-Bildgebung der Lunge, wahrscheinlich nicht durch die MR/PET ersetzt werden können. Darüber hinaus wird die MR/PET deutlich teurer als die PET/CT sein und längere Messzeiten benötigen.

Bezüglich des Prostatakarzinoms könnte bei einem Verdacht auf ein Lokalrezidiv ein MR/PET-System die diagnostische Genauigkeit durch den sehr guten Weichteilgewebekontrast im kleinen Becken und die Sensitivität der PET-Tracer-Aufnahme enorm steigern.

Es bleibt in Studien zu prüfen, in wie weit MR/PET Ganzkörpermessungen technisch machbar sind, welche technischen Einstellungen und Grenzwerte die besten Ergebnisse liefern und welche statistisch signifikanten Ergebnisse durch eine MR/PET auch im Vergleich zu anderen Bildgebungen wie PET/CT, MRT, funktionelles MRT und CT erzielbar sind.

2. PROBLEMSTELLUNG

Basierend auf den vorgestellten Studienergebnissen waren folgende Punkte Gegenstand der wissenschaftlichen Untersuchungen und Auswertungen dieser Arbeit:

- Technische Machbarkeit von Ganzkörper-MRT mit diffusionsgewichteten Sequenzen:
 - o technische Stabilität der Messungen anhand des Vergleiches der erhobenen ADC-Werten mit ADC-Werten der Literatur
 - o Messdauer
 - o Bildqualität und Artefakte
 - o Contrast-to-noise-ratio und visuelle Auffälligkeit von Läsionen

- Diagnostische Wertigkeit der Ganzkörper-Magnetresonanztomographie mit diffusionsgewichteten Sequenzen und Vergleich der MRT-Aufnahmen mit den vorliegenden ^{11}C -Cholin-PET/CT Messungen in Bezug auf:
 - o Lokalrezidiv
 - o Lymphknotenmetastasen
 - o Knochenmetastasen

- Wertigkeit des ADC-Wertes zur Differenzierung zwischen benignen und malignen Läsionen

3. PATIENTEN UND METHODE

3.1 Patientenkollektiv

Zur Durchführung der Studie wurden 22 Patienten im Alter von 55 bis 77 Jahren (mittleres Alter 68,1 Jahre) rekrutiert. Die benötigten Ganzkörper-MRT-Messungen mit DWI fanden, nach Sequenzoptimierung im August und September 2008, von Oktober 2008 bis August 2009 im Institut für Radiologie am Klinikum Rechts der Isar in München statt. Die vergleichende und zur späteren Beurteilung ebenfalls herangezogene ^{11}C -Cholin-PET/CT-Untersuchung wurde in der Nuklearmedizinischen Klinik ebenfalls im Klinikum Rechts der Isar durchgeführt. Sie fand aus organisatorischen Gründen stets vor der MRT-Untersuchung statt (mittlerer Zeitabstand 15,9 Tage, bei einer Zeitspanne von 6-27 Tagen). In der Zeit zwischen der ^{11}C -Cholin-PET/CT und der MRT wurde keine neue Therapie (Chemotherapie, Bestrahlung) begonnen. Bei steigendem PSA unter Therapie wurde eine bereits vor dem ^{11}C -Cholin-PET/CT laufende Therapie nach Rücksprache mit dem behandelnden Urologen ohne Absetzen fortgeführt.

Als Einschlusskriterien in die zu untersuchende Patientenkohorte galten:

1. eine zuvor durchgeführte histologische Sicherung des Prostatakarzinoms, entweder anhand eines Operationspräparates oder durch Stanzbiopsie
2. eine mindestens sechs Monate zuvor durchgeführte kurative Therapie im Sinne einer RPE bzw. einer Strahlentherapie
3. ein steigender PSA-Wert von gleich oder mehr als 1,0 ng/ml zum Untersuchungszeitpunkt (biochemisches Rezidiv)

Ausschlusskriterien waren:

1. grundsätzliche Kontraindikationen für eine Magnetresonanztomographie wie Herzschrittmacher, Metallimplantate im Messbereich wie zum Beispiel künstliche Hüftgelenke (nicht jedoch OP-Clips im kleinen Becken)
2. Platzangst
3. Metallsplitter im Körper

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte prospektiv, unabhängig von den Befundungsergebnissen der zum Zeitpunkt der Rekrutierung bereits durchgeführten ^{11}C -Cholin-PET/CT. Dadurch waren auch Patienten in die Studie eingeschlossen, bei denen keine auffälligen Läsionen in der Bildgebung nachgewiesen werden konnten.

Mögliche Kandidaten für das Studienkollektiv wurden durch eine gezielte Suche anhand der oben beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien im Picture Archiving and Communication

System (PACS) des Instituts für Radiologie ermittelt. Dort waren Ihre Daten im Rahmen der bereits durchgeführten ^{11}C -Cholin-PET/CT, durch frühere Untersuchungen oder durch Behandlungen in der Urologie des Hauses hinterlegt worden.

Die den Kriterien entsprechenden Patienten wurden telefonisch nach einer genauen Erklärung des Ablaufs der Studie und deren Zielsetzung zu einem individuellen Termin am MRI eingeladen.

Nach Abschluss der Befundung bekamen die Patienten im Gegenzug für ihren Aufwand einen schriftlichen Befund und die Bilder der GK-MRT mit DWI auf CD zur Verfügung gestellt. Eine finanzielle Aufwandsentschädigung wurde nicht geleistet.

Am Tag der Untersuchung wurden in einem persönlichen Gespräch die spezielle Anamnese sowie die folgenden Vorbefunde erhoben:

- Tumorstadium zum Zeitpunkt der Primärtherapie (TNM, Gleason-Score)
- Zeitpunkt der Erstdiagnose
- erfolgte Therapien
- kürzlich durchgeführte weitere Bildgebungen (z.B. Knochenszintigraphie)
- PSA-Verlauf (auch in Bezug auf Therapie)

Daten, die der Patient nicht bereitstellen konnte, wurden beim behandelnden Urologen mit schriftlicher Einverständniserklärung des Patienten erfragt.

Von den auf diese Art und Weise rekrutierten 22 Patienten standen zum Untersuchungszeitpunkt sechs Patienten unter verschiedenen Antiandrogentherapien. Als primäre Therapie wurde bei 18 Patienten eine RPE durchgeführt, lediglich vier Patienten unterzogen sich zu Krankheitsbeginn aus unterschiedlichsten Gründen einer Strahlentherapie. Die Primärtherapie lag bei unseren Patienten im Mittel 6,7 Jahre zurück (min 1 Jahr; max 12,5 Jahre).

Im Mittel wiesen unsere Studienpatienten einen PSA-Wert von 53,7 ng/ml auf (min 1 ng/ml, max. 670 ng/ml, Median 4,27 ng/ml).

Die oben genannten Patientendaten ergeben sich aus den folgenden tabellarischen anonymisierten Daten der einzelnen Patienten:

Patienten- nummer	Alter	Primär- therapie	Primär- diagnose	Weitere Therapien	AD ¹	PSA zum Studienzeitpunkt
1	67	RPE	03/00	RTX, ChTX	-	1
2	71	RPE	09/98	RTX, AD	+	1
3	66	RTX	03/01	LA, RTX, AD	+	2.2
4	65	RTX	12/04	AD, RTX	-	4
5	77	RPE	07/00	RTX	-	4,4
6	77	RPE	08/00	RTX	-	1.02
7	67	RPE	07/05	RPE	-	1.23
8	74	RPE	05/03	AD	+	14.85
9	68	RPE	10/01	RTX, ChTX, AD	-	367
10	63	RPE	02/05	AD	+	16.4
11	62	RPE	11/06	RTX, AD, Lungenresektion	-	2.91
12	76	RPE	09/00	RPE	-	8.9
13	68	RTX	08/00	RTX, AD	-	670
14	75	RPE	08/99	LA	-	5.81
15	69	RPE	11/96	RTX, AD	+	1,03
16	65	RPE	08/07	RTX	-	1.63
17	66	RPE	12/99	RTX, AD	-	6.57
18	55	RPE	08/08	RTX, AD	+	4.13
19	76	RTX	12/96	TURP, LA, AD	-	17.1
20	59	RPE	04/05	RTX, AD, RTX	-	1.39
21	68	RPE	12/03	LA, RTX, AD	-	12.37
22	65	RPE	06/04	RTX, AD	-	37

Tab. 3.1: Patientenkollektiv unserer Studie

¹AD: Antiandrogentherapie.

+ entspricht einer Antiandrogentherapie während dem Untersuchungszeitpunkt, sofern diese nicht drei Monate vor der Untersuchung abgesetzt wurde

- bedeutet keine Antiandrogentherapie in den letzten drei Monaten vor Studiendatum.

RPE: Radikale Prostatovesikulektomie

LA: Lymphadenektomie

RTX: Strahlentherapie

ChTX: Chemotherapie in Kombination mit Antiandrogentherapie

Bei Erstdiagnosen befanden sich demnach zehn Patienten in einem lokal begrenzten T1-T2 Stadium, elf Patienten waren bereits in einem fortgeschrittenen T3-T4 Stadium. Bei einem Patienten war es trotz einer operativen Primärtherapie im Sinne einer RPE und Nachweis eines malignen Tumors nicht möglich den histologischen Befund des Operationspräparates schriftlich einzuholen.

Fünf Patienten hatten bereits bei Erstdiagnose nachweisbare Lymphknotenmetastasen, ein Patient ossäre Filiae (BWK 10, LWK 1,3 und 5).

Bei insgesamt fünf Patienten lag laut histologischem Befund postoperativ eine R1- Situation vor.

Bezüglich der Aggressivität wurden Patienten mit einem Gleason-Score von Gleason fünf bis neun in die Studie einbezogen, wobei dieser im Mittelwert 7,2 betrug.

3.2 ¹¹C-Cholin-PET/CT Untersuchungsprotokoll

Das bei der ¹¹C-Cholin-PET/CT Voruntersuchung verwendete Untersuchungsprotokoll basiert auf den Daten, welche von Krause et al. im Jahr 2008 veröffentlicht wurden.

Vor Beginn der eigentlichen Untersuchung muss allerdings zuerst das für die Untersuchung benötigte ¹¹C-Cholin hergestellt werden. Dieses kann, da das Klinikum Rechts der Isar einen hauseigenen Zyklotron besitzt, kurz vor Messbeginn mit der in 1.2.3.1 beschriebenen Methode im Keller hergestellt und nach einer Qualitätskontrolle für die Untersuchung verwendet werden.

Den am Untersuchungstag nüchtern (mindestens 6 Std. keine Nahrungsaufnahme) einbestellten Patienten wurde nach erfolgter Aufklärung zuerst 656 ± 119 MBq ¹¹C-Cholin über eine in der Armvene liegende Verweilkanüle injiziert. Zusätzlich zu der intravenösen Gabe von ¹¹C-Cholin wurden die Patienten für die Untersuchung mit 300 mg Telebrix oral kontrastiert und mit 100- 150 ml eines negativen Kontrastmittels rektal gefüllt.

Fünf Minuten nach der intravenösen Injektion des ¹¹C-Cholin konnte die Messung der Patienten in einem Sensation 16 Biograph PET/CT Scanner (Siemens Medical Solutions, Erlangen) gestartet werden.

Das CT-Untersuchungsprotokoll besteht aus einem low-dose CT (26 mAs, 120 kV, 0.5 s pro Rotation, 5 mm Schichtdicke) und wurde von der Schädelbasis bis zur Mitte des Oberschenkels durchgeführt um die Abschwächung korrigieren zu können. Dann erfolgte die eigentliche PET- Untersuchung, zusammen mit einem diagnostischen CT in der portal venösen Phase 80 Sekunden nach der Injektion eines i.v.- Kontrastmittels (Imeron 300) (240 mAs, 120 keV, 0.5 s pro Rotation, 5 mm Schichtdicke).

Alle mit diesen Einstellungen durchgeführten PET-Scans wurden mit einer Akquisitionszeit von durchschnittlich drei Minuten pro Tischposition erhoben.

In der folgenden Nachbearbeitung werden die Bilder schwächungsgewichtet rekonstruiert (vier Wiederholungen, acht Teilmengen), mit einem Gaus'schen Filter geglättet (5 mm Halbwertsbreite) (Krause et al., 2008) und es wurde eine OSEM-3D Bildrekonstruktion durchgeführt.

3.3 Untersuchungsprotokoll der Ganzkörper-MRT mit DWI

Die MR- Messungen wurden an einem 1,5 Tesla (maximale Gradientenfeldstärke 45 mT/m, maximale Flankensteilheit 200T/m/s) Magnetom Avanto MR (Siemens Medical Solutions, Erlangen) durchgeführt. Um mit diesem Gerät die beste Bildqualität zu erreichen, wurden zusätzlich zu den 32 integrierten Spulenelementen mit unabhängigen Empfangskanälen Spulen für Kopf, Nacken, Thorax, Abdomen und Beine eingesetzt.

Mit Hilfe der hierbei verwendeten automatischen Tischverschiebung, welche einen maximalen Bildbereich von 160 cm erreicht, konnte die komplette Messung von der Schädelbasis bis zum Oberschenkel des Patienten ohne Umlagerung des Patienten erfolgen.

Als Messbereich der Studie wurde analog der ¹¹C-Cholin-PET/CT Messungen der Bereich zwischen Schädelbasis und Mitte des Oberschenkels in vier axiale Messblöcke (Hals, Thorax, Abdomen, Becken) aufgeteilt und gemessen.

Da in unserer Studie keine Gabe von i.v. Kontrastmittel und keine rektale oder orale Kontrastierung erfolgte, konnte sofort mit der Lagerung des Patienten und dem Anlegen der fünf zusätzlichen Körperspulen begonnen werden.

Zuerst wurde die Messung der orientierenden Localizern in sagittaler, axialer und koronarer Richtung durchgeführt. Anhand der Localizer wurden zuerst die diffusionsgewichteten Sequenzen, bei denen eine automatische Atemtriggerung der Blöcke für Kopf/Hals, Thorax und Abdomen eingesetzt wurde, geplant und ausgeführt. Für die Atemtriggerung der DWI wurde nach Auswertung unserer Voruntersuchungen die PACE (prospective acquisition correction) Technik (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) verwendet. Der Navigator wurde mit Hilfe eines Localizers in maximaler Einatmung und eines Localizers in maximaler Ausatmung in der Region der rechten Leberkuppe positioniert, so dass er deren kompletten Bewegungsbereich während Ein- und Ausatmung abdeckt.

Die Messung durch Atemtriggerung fand in der endexpiratorischen Phase statt.

Die für die Studie verwendeten optimierten DWI- Sequenzen wurden vor Studienbeginn anhand mehrerer bereits durchgeführter und veröffentlichter Daten (Eiber et al., 2010; Brügel et al., 2008; Holzapfel et al., 2009) und durch Messung von fünf gesunden Freiwilligen ermittelt und festgelegt. Somit wurde eine in axialer Ausrichtung gemessene single-Shot spin-echo echo-planar DWI-Sequenz benutzt. Die Suppression des Hintergrundes erfolgte mit Spectraler Selection Attenuated Inversion Recovery (SPAIR). Es wurden b-Werte von 50 und 500 s/mm² verwendet. Die TE betrug hierbei bei allen vier erhobenen Messblöcken 78

ms, die TR lag bei den atemgetriggerten Messblöcken von Kopf/Hals, Thorax und Abdomen bei 1900 ms, bei der atemunabhängigen Beckenmessung bei 7500 ms.

Um die gewonnenen Daten der Ganzkörper-MRT-DWI einer korrekten Befundung zugänglich machen zu können, wurden neben der DWI weitere Daten in Form von konventionellen T1 TSE und T2 STIR Aufnahmen erhoben. Diese wurden ebenso wie die DWI-Sequenzen axial von der Schädelbasis bis zur Mitte des Oberschenkels in denselben, vorstehend bezeichneten vier Messblöcken durchgeführt, um eine möglichst große Übereinstimmung der Bilder zu erreichen. Im Bereich von Thorax, Abdomen und Becken wurde hierbei ebenfalls eine Atemtriggerung verwendet, die in diesem Fall jedoch vom Untersucher selbst durch Atemkommandos gesteuert war. Bei der Lagerung des Patienten wurde hierfür ein Detektor auf das Abdomen des Patienten gelegt. In einem zusätzlichen Fenster auf dem Untersuchungsbildschirm konnte dadurch die Atemkurve des Patienten angezeigt werden. Anhand dieser Informationen war es dem Untersucher möglich, die Atemkommandos mit der Atemlage des Patienten abzustimmen und die Compliance des Patienten einzuschätzen. Auf Grund der Tatsache, dass es den meisten Patienten leichter fällt, die Luft inspiratorisch anzuhalten, wurden die ca. 25 Sekunden dauernden Atemanhalte in der inspiratorischen Phase gemessen.

Sowohl die DWI, als auch die T1w und T2w STIR-Sequenzen, wurden mit einer Schichtdicke von 5 mm gemessen. Darüber hinaus wurden zur genauen Befundung der Wirbelsäule und Abklärung möglicher ossärer Foliae zusätzliche sagittale Messungen der oberen und unteren Wirbelsäule in Form einer T1 TSE und T2 STIR bei einer Schichtdicke von 4 mm durchgeführt.

Die genauen Einstellungen unseres Messprotokolls sind in der folgenden Tabelle 3.2 aufgelistet:

Sequenz	Region	Bildebene	Atemtriggerung	TE/TR	GRAPPA ²	Matrix	Auflösung (mm ²)	Gap (%)	Dauer laut Messprotokoll (min:s)
T1 TSE	Hals	axial	-	7.9/500	2	259 x 384	1.3 x 1.0	25	0:54
	Thorax Abdomen Becken	axial	Atemanhalt	7.9/500	2	259 x 384	1.3 x 1.0	25	0:54
T2 STIR	Hals Becken	axial	-	43/4570	2	275 x 384	1.2 x 1.0	25	2:19
	Thorax Abdomen	axial	Atemanhalt	40/2920	2	275 x 384	1.5 x 1.0	25	1:13
DWI ³	Hals Becken	axial	-	78/7500	2	148 x 168	2.4 x 2.4	0	2:41
	Thorax Abdomen	axial	PACE ¹	78/1900	2	148 x 168	2.4 x 2.4	0	4:01
T1	Oberer Wirbelsäulenabschnitt Unterer Wirbelsäulenabschnitt	sagittal	-	14/648	3	410 x 512	1.0 x 0.8	10	2:08
		sagittal		14/774	3	410 x 512	1.0 x 0.8	10	2:32
T2 STIR	Oberer Wirbelsäulenabschnitt Unterer Wirbelsäulenabschnitt	sagittal	-	59/3970	3	320 x 320	1.3 x 1.3	10	2:35
		sagittal		59/4360	3	320 x 320	1.3 x 1.3	10	2:50

Tab. 3.2: Ganzkörper-MRT-Messprotokoll mit DWI

¹PACE (prospective acquisition correction)

²GRAPPA (generalized autocalibrating partially parallel acquisition) als integrierte parallele Acquisitionstechnik (iPAT; Siemens Medical Solutions, Erlangen)

³ andere technische Parameter, die nicht im Text erwähnt werden: Länge der Echoabfolge 184ms, Abstand zwischen zwei Echos 0,87 ms, Receiver-Bandbreite 1240Hz/Pixel

Um eine Darstellung der Messergebnisse auf einen Blick zu erreichen, wurde eine zur jeweiligen Messung zugehörige ADC-map aus den Diffusionswichtungen mit $b=50 \text{ s/mm}^2$ und $b=500 \text{ s/mm}^2$ durch die Software errechnet. Zusätzlich wurde eine um die Längsachse des Patienten frei drehbare 3-D-MIP erstellt ($b\text{-Wert} = 500\text{s/mm}^2$), welches einen Blick auf die Messdaten aus allen Richtungen ermöglicht.

3.4 Datenauswertung und Befundung

3.4.1 ADC-Werte von Normalorganen

Bei vollständigem Vorliegen der Messdaten der 22 Studienpatienten und den fünf freiwilligen Probanden der Voruntersuchung, wurden die ADC-Werte folgender Organe bestimmt:

- Leber (jeweils ein Messpunkt im linken und einer im rechten Leberlappen)
- Milz
- Nierenparenchym (linke und rechte Niere im Kortex-Bereich)
- Muskulatur des Rückens (auf Höhe des LWK 1) und M. psoas
- Knochen (LWK 1 und Os sacrum)

Die so ermittelten ADC-Werte der unterschiedlichen Organe wurden zur Beurteilung der Qualität der Messungen mit den in der Literatur veröffentlichten Daten verglichen.

Zur Messung der ADC-Werte wurde eine PACS-Workstation (EasyVision, Philips, Bets, The Netherlands) verwendet, wobei die unterschiedlichen Areale bei den verschiedenen Patienten mit Hilfe der Markierung einer „Region-of-interest“ (ROI) bei einem ungefähren Durchmesser von 10 mm festgelegt wurden. Um eine möglichst konstante Markierung der ROI's zu erzielen, wurden alle ROI's vom gleichen Untersucher platziert. Bei der Platzierung der ROIs wurde darauf geachtet, dass möglichst keine Gefäße im Bereich der ROIs lagen, da diese die ADC-Werte stark verändern. Lagen in den Bereichen, in welche ein ROI platziert werden sollte, Läsionen z.B. ossäre Filiae vor, so wurden alternative, möglichst identische Bereiche ausgesucht und vermessen. Zur Bestimmung des ADC-Wertes wurde die Methode der ADC-Wertbestimmung verwendet, wie sie von Yoshikawa et al.,2006 beschrieben wurde.

3.4.2 Erhebung der Messdauer

Auf Grund der Tatsache, dass für die Umsetzbarkeit einer neuen diagnostischen Untersuchung im Klinikalltag sowohl die Toleranz auf Seiten des Patienten, als auch die Dauer der Untersuchung eine große Rolle spielen, haben wir die Mess- und Untersuchungsdauer der Studie ausgewertet. Bei der Messdauer handelt es sich um die Zeit, die der Patient im MRT liegt und die Messung läuft. Bei der Untersuchungsdauer wurde zusätzlich zur reinen Messdauer die benötigte Zeit für die aufwendige Lagerung des Patienten ausgewertet.

Hierfür wurden vor Beginn der eigentlichen Messung zuerst in einer Excel-Tabelle die Zeiten festgehalten, zu welchen die Lagerung und Messung des Patienten startete. Anschließend

konnte daraus die Raumbelungszeit und die reine Messdauer der einzelnen Untersuchungen berechnet werden. Während der Untersuchung wurden die Zeiten für die einzelnen Untersuchungsabschnitte sowie der Endzeitpunkt der Untersuchung erfasst. Dadurch sollten Aussagen über die zeitliche Machbarkeit als Teil der technischen Machbarkeitsstudie eines Ganzkörper-MRTs mit DWI im Klinikalltag ermöglicht werden.

Zusätzlich zur reinen Untersuchungsdauer müssen für die Gesamtdauer noch circa 10 Minuten eingeplant werden, in welchen die benötigte Aufklärung und schriftliche Einwilligung des Patienten stattfinden und sich der Patient umziehen kann.

3.4.3 Bildqualität

Zur Beurteilung der Bildqualität wurden die in der MRT-Untersuchung gewonnenen DWI-Bilder, sowie die T1-Wichtungen und T2-STIR Aufnahmen von zwei Radiologen (KH und ME, beide mit fünf Jahren Erfahrung in der Befundung von diffusionsgewichteten Messungen) in Übereinstimmung an einer PACS Arbeitsstation (EasyVision, Philips, Best, The Netherlands) befundet. Zum Zeitpunkt der Befundung, war den beiden Radiologen lediglich bekannt, dass es sich um Patienten mit einem histologisch gesicherten Prostatakarzinom in der Rezidivsituation handelt. Darüber hinaus lagen ihnen keine weiteren klinischen Daten oder Befunde anderer bildgebenden Verfahren vor.

Jeder der vier Messblöcke Hals, Thorax, Abdomen und Becken wurde einzeln für sich durchgesehen und unter Verwendung des invertierten Modus (window level: center 70, width -200) beurteilt. Hierbei wurde die Qualität der Bildgebung nach einem vorab festgelegten Drei-Punkte-Schema nach visuellen Aspekten eingeteilt, mit jeweils bis zu drei Punkten für:

- a) Bildqualität im Allgemeinen
- b) anatomischer Beschreibung
- c) Artefakte und Qualität der Fettsättigung

Ein Punkt entspricht einer schlechten Bildqualität, zwei Punkte wurden für eine mittlere Bildqualität vergeben und drei Punkte gab es für gute bis exzellente Qualität der Bildgebung. Mit dieser Einteilung konnte pro Messblock eine maximale Punktzahl von neun Punkten bei einer minimalen Punktzahl von drei Punkten erreicht werden.

3.4.4 Contrast-to-noise-ratio (CNR)

Die Berechnung der CNR wurde im Rahmen unserer Untersuchungen für die quantitative Bildbeurteilung der Diffusionswichtungen und die Vergleichbarkeit der Untersuchungen an

den unterschiedlichen Patienten durchgeführt. Hierfür wurden alle verdächtigen Läsionen von einem Radiologen und Nuklearmediziner (AJB) und einem Radiologen (SM) markiert. Die Kriterien für die ausgewählten Lymphknoten- und Knochenmetastasen werden in 3.4.5 genauer beschrieben.

In jeder Sequenz mit einer verdächtigen Läsion wurden, möglichst in derselben Schicht, drei zirkuläre ROIs platziert. Handelt es sich um eine Läsion im Knochen, so wurde eine ROI direkt auf den Bereich der vermuteten Metastase und eine auf das angrenzende normale Knochengewebe oder im Falle einer Lymphknotenmetastase eine ROI auf den auffälligen Lymphknoten und eine weitere ROI auf das umliegende retroperitoneale Fettgewebe gelegt. Die dritte ROI wurde in der gleichen Schicht auf einen Bereich außerhalb des Körpers in die den Körper umgebende Luft platziert.

Die letztendliche Größe der ROI wurde für jede einzelne Läsion durch einen Radiologen (ME) individuell angepasst um einen möglichst großen Bereich der Metastase, des umliegenden Gewebes und der Luft abzudecken ohne die Signalintensität durch Nachbar Gewebe zu verfälschen. Da die Läsionen in den diffusionsgewichteten Sequenzen schlecht gegen das umliegende Gewebe abgrenzbar sind, haben wir die ROIs für die Lymphknoten zuerst auf in der T2-gewichteten STIR und für Knochenmetastasen in den T1-gewichteten Sequenzen festgelegt und dann in die diffusionsgewichteten Sequenzen auf die entsprechende Bildebene mit Hilfe der Kopierfunktion übertragen.

Ergaben sich bei der Berechnung negative CNR-Werte, so wurden diese zu positiven CNR-Werten invertiert.

Um für die weitere Auswertung unserer Daten bezüglich der eventuell abweichenden Nachweisbarkeit von Knochenmetastasen in sklerotischem und nicht sklerotischem Knochen die CNR-Werte mit dem Ausmaß der Knochensklerose korrelieren zu können, wurde als Maß für die Sklerose für jede Knochenmetastase im CT die zugehörige Hounsfield Unit gemessen. Hierfür wurde das im Vorfeld zu unserer Studie durchgeführte diagnostische CT der ^{11}C -Cholin-PET/CT herangezogen. Anhand der Hounsfield Units wurde das Knochengewebe, in welchem die Metastase lag, in drei Gruppen eingeteilt, nämlich nicht sklerotisch (<300 HU), mäßig sklerotisch (300-600HU) und stark sklerotisch (>600HU).

3.4.5 Kriterien der Dignität einer Läsion und Vergleich der Läsionsdetektion

Die bei der Befundung von ^{11}C -Cholin-PET/CT Untersuchungen allgemein anerkannten klinischen und bildgebenden Aspekte wurden auf die Auswertung der Ganzkörper-MRT-Bildgebung übertragen.

Bei der Befundung der ^{11}C -Cholin-PET/CT wurde, wie bei Krause et al., 2008 veröffentlicht, jede fokale ^{11}C -Cholin-Aufnahme, die sich höher als die Aufnahme der Umgebung darstellte, als malignitätssuspekt betrachtet.

Anhand klinischer Daten als gesichert maligne betrachtet werden in der ^{11}C -Cholin PET/CT:

- Läsionen, bei denen die Malignität histologisch gesichert wurde (dies war bei drei unserer Patienten im Rahmen einer Lobektomie und zweier Lymphadenektomien möglich)
- eine signifikante Zunahme des PSA-Wertes mit einer Verdopplungszeit von weniger als zehn Monaten (bei 10 Patienten)
- eine Abnahme des PSA-Wertes nach Antiandrogentherapie (bei 7 Studienteilnehmern) oder Bestrahlung (bei 12 Studienpatienten)
- eine Größenzunahme der Läsion im Vergleich zu Voraufnahmen (dies war bei 17 unserer Patienten der Fall)

Definitionsgemäß galten für Knochenmetastasen in der MRT alle Läsionen mit einem verglichen zum umliegenden Muskel hypointensen Signal in der T1- Wichtung ohne komplette Hypointensität in der T2-gewichteten STIR als maligne.

Für die genauere Analyse der verdächtigen Lymphknoten in der diffusionsgewichteten MRT wurde, neben der Ausmessung der exakten Größe des Lymphknotens (Durchmesser in der kurzen Achse mindestens 8 mm im Becken und 10 mm in den anderen Regionen), der ADC-Wert (cut-off-Wert $1,3 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) und seine Standartabweichung durch Markierung mit einer polygonalen Region of interest ermittelt.

Nach derselben Methode wurde bereits eine frühere Studie ausgewertet und veröffentlicht (Eiber et al., 2010), welche einen hochsignifikanten Unterschied der ADC-Werte zwischen benignen und malignen Lymphknoten im Bereich des Beckens ermittelte.

Um eine Bias durch Einbeziehen mehrerer ADC-Werte von einem Patienten mit multiplen Metastasen zu verhindern, wurden pro untersuchtem Patient maximal zwei Knochenmetastasen pro Region (zervikale, thorakale, lumbale, sakrale Wirbelsäule, Rippen und rechte und linke Hüfte) im Rahmen der Auswertung analysiert. Bezüglich der Lymphknoten wurden maximal zwei repräsentative Lymphknoten aus dem Bereich der rechten und linken Arteria iliaca com/ext./int., Lymphknoten des Retroperitoneums oder aus anderen Regionen ausgewählt.

Die letztendlich Dignität der Läsion wurde durch die Auswertung der MRT-Bilder in Zusammenschau mit den Ergebnissen aller anderen vorliegenden Bildgebungen (Knochenszintigraphie, CT, MRT und ^{11}C -Cholin-PET/CT), sowie der vorhandenen klinischen Daten festgelegt.

Zur Evaluierung des diagnostischen Potentials des bei unserer Studie angewandten GK-

MRT-Protokolls mit DWI für Lymphknoten- und Knochenmetastasen, wurde die komplette Bildserie jedes Patienten von einem weiteren erfahrenen Radiologen, welcher an der vorausgegangenen Auswertung nicht teilgenommen hat, befundet. Diesem Befunder lagen im Gegensatz zu den zwei vorherigen Befundern keinerlei Informationen zur klinischen Vorgeschichte des Patienten und zu Ergebnissen anderer Bildgebungen vor. Lediglich die Tatsache, dass der Patient an einem Prostatakarzinom in der Rezidivsituation leidet, war ihm bekannt. Er wurde gebeten, alle suspekten Läsionen, die auf eine Lymphknoten- oder Knochenmetastase schließen lassen, zu markieren, um die Detektionsrate evaluieren zu können.

3.5 Follow-up

Um den weiteren Krankheitsverlauf des Patienten verfolgen und die Qualität der Befundung zum Zeitpunkt der Studie besser beurteilen zu können, wurde im Rahmen der Studie ein Follow-up durchgeführt. Mindestens sechs Monate (min. 7 Monate, max. 17 Monate; im Mittel nach 13 Monaten) nach der Studie wurden hierfür neue Befunde des Patienten eingeholt. Wir kontaktierten die Patienten selbst, oder baten deren behandelnde Ärzte telefonisch beziehungsweise schriftlich um die Übermittlung neuer Untersuchungsergebnisse. Teilweise konnten auch im PACS des Klinikum Rechts der Isar entweder durch nach der Studie erfolgte Behandlung in der Urologie oder durch eine Strahlentherapie im Hause anhand von Nachsorgeunterlagen und Arztbriefen die erforderlichen Follow-up Informationen gesammelt werden. Waren die Patienten zu einer weiteren ^{11}C -Cholin-PET/CT-Untersuchung im Haus, so existierten ebenfalls häufig Informationen über den weiteren Krankheitsverlauf des Patienten in den Unterlagen der Nuklearmedizin.

Bezüglich der Bildgebung nach der Studie, konnte bei neun Patienten ein weiteres ^{11}C -Cholin-PET/CT zur weiteren Auswertung herangezogen werden. Von diesen Aufnahmen wurden alle erneut in der Nuklearmedizin am Klinikum Rechts der Isar vorgenommen und standen somit dem direkten Zugriff über das PACS zur Verfügung. Da einige Patienten mehrmals einer ^{11}C -Cholin-PET/CT-Untersuchung unterzogen wurden, lagen letztendlich 20 verschiedene ^{11}C -Cholin-PET/CTs zur Beurteilung des weiteren Verlaufs vor.

Zusätzlich konnte bei sieben Patienten eine oder mehrere Szintigraphien und bei vier Patienten eine MRT-Untersuchung zum Follow-up herangezogen werden. Teilweise war es auch möglich auf CTs zur Bestrahlungsplanung zurückzugreifen, wobei diese CTs meist relativ kurz nach der Studie angefertigt wurden und somit kaum neue Erkenntnisse brachten.

3.6 Statistische Methoden

Die statistische Analyse wurde mit Hilfe des MedCalc Version 7.3.0.1 Softwarepakets durchgeführt.

In der Analyse wurden p-Werte kleiner als 0,05 als statistisch signifikant angenommen.

Um die normale Verteilung zu beschreiben, wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test verwendet.

Zum Vergleich der berechneten CNRs wurde ein parameterfreier Wilcoxon matched-pair Rangsummenstatistik-Test verwendet.

Für die Auswertung der Messzeiten, wurden diese in eine Excel-Tabelle (Microsoft Office Excel 2007) eingetragen, in welcher auch die Mittelwerten und Standardabweichungen berechnet wurden.

4. ERGEBNISSE

4.1 Technische Machbarkeit der Ganzkörper-MRT mit Diffusionswichtung

4.1.1 Stabilität der ADC-Messungen

Mit Hilfe der in Absatz 3.4 beschriebenen Methode wurden die ADC-Werte von Leber, Milz, Nierenparenchym, Muskulatur und Knochenmark berechnet, um dadurch die technische Stabilität der durchgeführten Messungen beurteilen zu können. Laut den Berechnungen stimmten die erzielten ADC-Werte der nicht pathologisch veränderten Organe weitestgehend mit den Werten, die in der Literatur veröffentlicht wurden, überein.

Aus den von uns ermittelten Werten ergibt sich vergleichend mit den Werten der Literatur folgende Tabelle:

Organ	Mittlerer ADC-Wert \pm SD ($\times 10^{-3}$ mm ² /s)	
	in unserer Studie	in der Literatur
Leber	1.36 \pm 0.16	1.34 – 1.77 \pm 0.18 – 0.31 ^{1 2 3}
Milz	1.03 \pm 0.12	0.71 – 1.28 \pm 0.11 – 0.38 ^{1 2 3}
Nierenparenchym	2.18 \pm 0.17	1.94 – 2.67 \pm 0.18 – 0.32 ^{2 3}
Muskel	1.51 \pm 0.30	1.53 - 2.13 \pm 0.25 – 0.51 ^{3 4}
Knochenmark	0.56 \pm 0.25	0.57 \pm 0.20 ⁵

Tab. 4.1: Mittlere ADC-Werte für nicht pathologisch veränderte Organe und Vergleich mit Daten aus der Literatur. Quellen jeweils unter Angabe von Schichtdicke und b-Werten:

1 Yuan et al., 2010 (7 mm; 0, 500 s/mm²)

2 Kiliçkesmez et al., 2008 (6 mm; 0, 100, 500 s/mm²)

3 Yoshikawa et al., 2006 (8 mm; 0, 600 s/mm²)

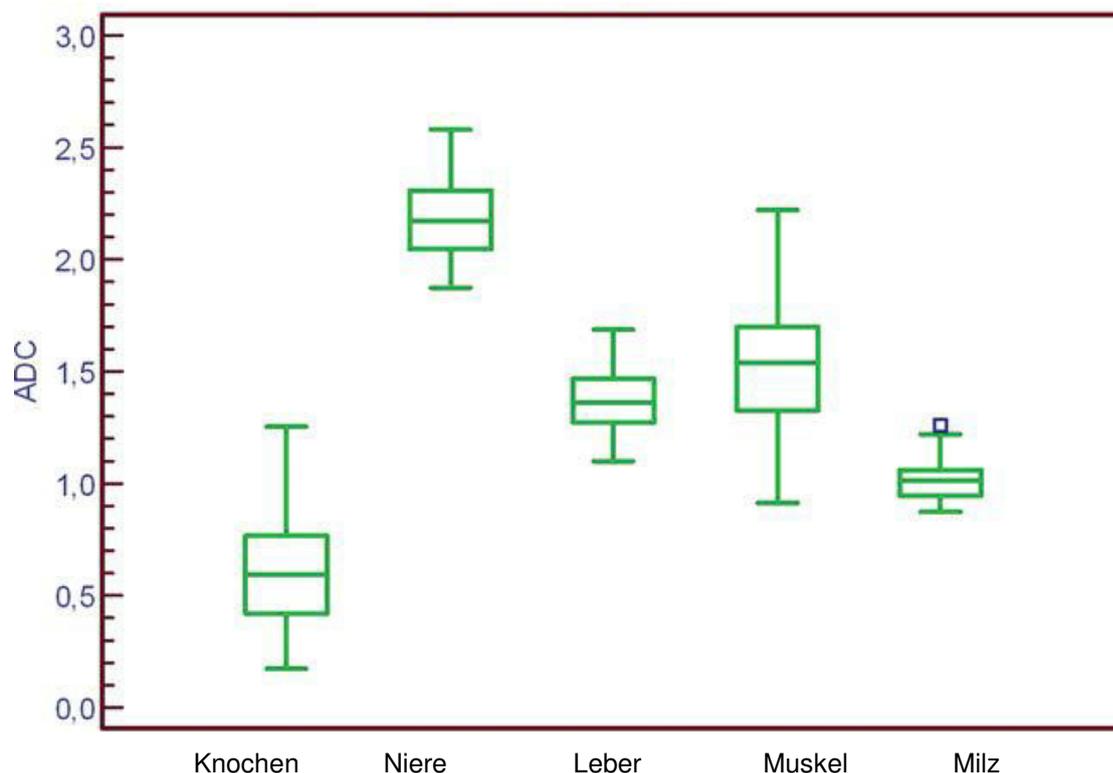
4 Buijs et al., 2007 (8 mm; 0, 500 s/mm²)

5 Oner et al., 2007 (7 mm; 0, 600 s/mm²)

Vergleicht man die in der Studie berechneten ADC-Werte mit den derzeit veröffentlichten Literaturwerten, so liegen die gemessenen ADC-Werte für Leber, Milz und Nierenparenchym jeweils innerhalb des von der Literatur ermittelten Bereiches. Lediglich die Werte für Muskulatur und Knochenmark weichen minimal von den in der Literatur veröffentlichten Werten nach unten ab.

Innerhalb der Studienpopulation zeigen sich die ermittelten ADC-Werte mit einer Standardabweichung von 0,12 bis 0,30 als sehr konstant. Die Konstanz des ADC-Wertes kann als Maß für die Konstanz der Qualität der Messungen gewertet werden.

Die gewonnenen Ergebnisse bezüglich der ADC-Werte können zur bildlichen Veranschaulichung in Boxplots so dargestellt werden:



Tab. 4.2: Darstellung der von uns ermittelten ADC-Werte für nicht pathologisch veränderte Organe in Boxplots (y-Achse: ADC-Wert in $\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$; x-Achse: gemessene Organe)

Die Boxplots zeigen die ADC-Werte (am linken Zahlenstrahl abgetragen) der als repräsentativ gewählten nicht pathologisch veränderten Organe Knochen, Niere, Leber, Muskulatur und Milz. Die obere und untere Begrenzung eines Boxplots entsprechen jeweils der 25. und 75. Perzentile, die horizontale Linie zwischen oberer und unterer Begrenzung entspricht dem Median (50. Perzentile). Die Verlängerungen der Boxplots in Form eines senkrechten Striches nach oben und unten, auch Whisker genannt, stellen den jeweils größten und kleinsten beobachteten ADC-Wert des untersuchten Organs dar. Der Whisker endet auf dem größten/kleinsten Wert, der noch innerhalb des 1,5-fachen des Interquartilabstandes ($1,5 \times \text{IQR}$) liegt.

4.1.2 Mess- und Untersuchungsdauer

Die vom System errechnete Messdauer zeigt durch Atemanhalt, Planung und Nachkorrektur eine starke Abweichung von der tatsächlich benötigten Messdauer und konnte somit nicht direkt für die Auswertung der Messdauer herangezogen werden. Sie wurde deshalb für jeden Patienten nach Messende an Hand der während der Untersuchung festgehaltenen Zeiten separat berechnet.

Berechnet man die Summe der reinen Messzeit, welche das System laut Messprotokoll veranschlagt hat, so kommt man auf eine potentielle Dauer von lediglich 22:07 min. Hinzu kommen 7:30 min (Standardabweichung $\pm 1:04$ min), welche für die Messung der Localizern (axial, sagittal und coronar) und die Planung der nachfolgenden Sequenzen benötigt werden. Hieraus ergibt sich laut System eine Messzeit von 29:37 min.

Für die Erhebung der Daten der Ganzkörper-MRT mit DWI inklusive Planung anhand von Localizern wurde jedoch im Mittel eine Gesamtzeit von 66:52 min benötigt (Spanne 58:31-85:14 min).

Die starke Abweichung vom Mittelwert von bis zu 20 min und die Abweichung von der vom System errechneten Messdauer von ca. 40 min ist vor allem durch die große Varianz der Messdauer bei den atemabhängigen Sequenzen (T1 Thorax-Abdomen-Becken, T2 STIR Thorax-Abdomen und DWI Thorax-Abdomen) zu erklären.

Die Planung und Messung der nicht atemgetriggerten Sequenzen (T1 Hals (0:54 min), T2 STIR Hals und Becken (jeweils 2:19 min), DWI Hals und Becken (jeweils 2:41 min)) war wiederum in einem sehr konstanten Zeitfenster möglich. Ebenso konnte die Messungen der kompletten Wirbelsäule in zwei Stapeln nach einem festen Protokoll (T1-Wichtung und T2-gewichtete STIR) in konstanten 10:05 min reiner Messzeit durchgeführt werden.

Vor allem die Zeit für die PACE-getriggerten DWI-Sequenzen differiert je nach Patient sehr stark, meist abhängig von dessen Atemtiefe und Atemweise (Bauch-/Brustatmung) und damit der Fähigkeit des Systems, den Atemzyklus des Patienten in der expiratorischen Phase zu erkennen. Aus einer laut Protokollen reinen Messzeit von 13:24 min für die DWI Hals bis Becken ergibt sich letztendlich eine komplette Messdauer von 22:06 min (min. 16:24 min, max. 32:57 min) bei einer Standardabweichung von $\pm 4:57$ min.

Außerdem sind in den Zeiten, welche im Messprotokoll angegeben sind, die Zeit, die das MRT benötigt um neue Tischpositionen und Einstellungen herzustellen und die Zeit, in welcher das Gerät bei der PACE-getriggerten DWI-Sequenz in der jeweils inspiratorischen Phase des Atemzyklus des Patienten nicht misst, nicht mitberechnet.

Zu der reinen Messdauer von im Mittel 66:52 min muss man, um die insgesamt benötigte Zeit im Untersuchungsraum und damit die Dauer der Raumbelegung zu erhalten, die sorgfältige Lagerung des Patienten auf dem Untersuchungstisch sowie das aufwändige Anlegen der Oberflächenspulen dazurechnen.

Alles in allem ergibt sich somit eine mittlere Dauer der Raumbelegung von 77:34 min (Spanne 63:23-90:12 min), wobei die Zeit für die Lagerung des Patienten relativ konstant zwischen 4 und 5 Minuten betrug.

Diese insgesamt recht lange Gesamtzeit von bis zu 90 Minuten wurde von den Patienten im Allgemeinen sehr gut geduldet. Unter anderem lag dies wahrscheinlich auch an der Lagerung des Patienten, bei welcher die Arme seitlich am Körper gelegt waren.

Lediglich einige wenige Patienten, welche als Folge der RPE an einer Harninkontinenz litten, fanden die lange Messdauer weniger erträglich, wobei auch bei diesen Patienten eine Fertigstellung aller Messungen möglich war.

Bei zwei weiteren Patienten, die ebenfalls zur Studie eingeladen wurden und am Untersuchungstag auch erschienen, war es auf Grund ihrer Platzangst nicht möglich, die Lagerung und das Anbringen der Körperspulen abzuschließen. Untersuchungsabbrüche bei bereits begonnener Messung auf Grund von Platzangst traten während unseren Untersuchungen nicht auf.

4.1.3 Bildqualität der diffusionsgewichteten Messungen

Anhand des in 3.4 beschriebenen Punktesystems mit bis zu neun Punkten pro Messblock, konnte bei den diffusionsgewichteten Untersuchungen im Bereich der Messblöcke für Thorax, Abdomen und Becken eine gute bis exzellente Bildqualität erreicht werden. Die Messblöcke wurden von den Radiologen mit im Mittel 7.41-8.00 Punkten beurteilt.

Punkteabzug gab es in diesen drei der vier Messblöcken lediglich durch geringfügige Artefakte, welche meist auf Atemartefakte und dem damit verbundenen Ghosting der Bauchwand zurückzuführen sind, oder durch Artefakte durch Luft im Dünndarm oder durch OP-Clips im kleinen Becken.

Die erreichten Qualitätspunkte, welche für die einzelnen Messeinheiten von den Befundern vergeben wurden, können aus der folgenden Tabelle entnommen werden:

Messbereich	Qualitätspunkte (jeweils max 9) ¹
Hals	4.81 ± 1.74
Thorax	7.41 ± 1.26
Abdomen	7.86 ± 1.09
Becken	8.00 ± 1.15

Tab. 4.3: Qualitätspunkte, die für die einzelnen Messbereiche der diffusionsgewichteten Sequenzen vergeben wurden:

¹ bestehend aus der Summe der Punkten für:

a) generelle Bildqualität (1: schlecht; 2: akzeptabel; 3: gute bis exzellente Bildqualität)

b) anatomische Genauigkeit (1: schlecht; 2: mäßig; 3: gut dargestellt),

c) Geisterartefakte/Verzerrung und Qualität der Sättigung (1: bedeutende Verzerrung oder Verlust der Fettsättigung; 2: mäßige Verzerrung oder Verlust an Fettsättigung; 3: minimale oder nicht ersichtliche Geisterartefakte, Verzerrung oder Verlust an Fettsättigung)

Patientenbilder als Beispiel der gewonnenen Bilddaten:

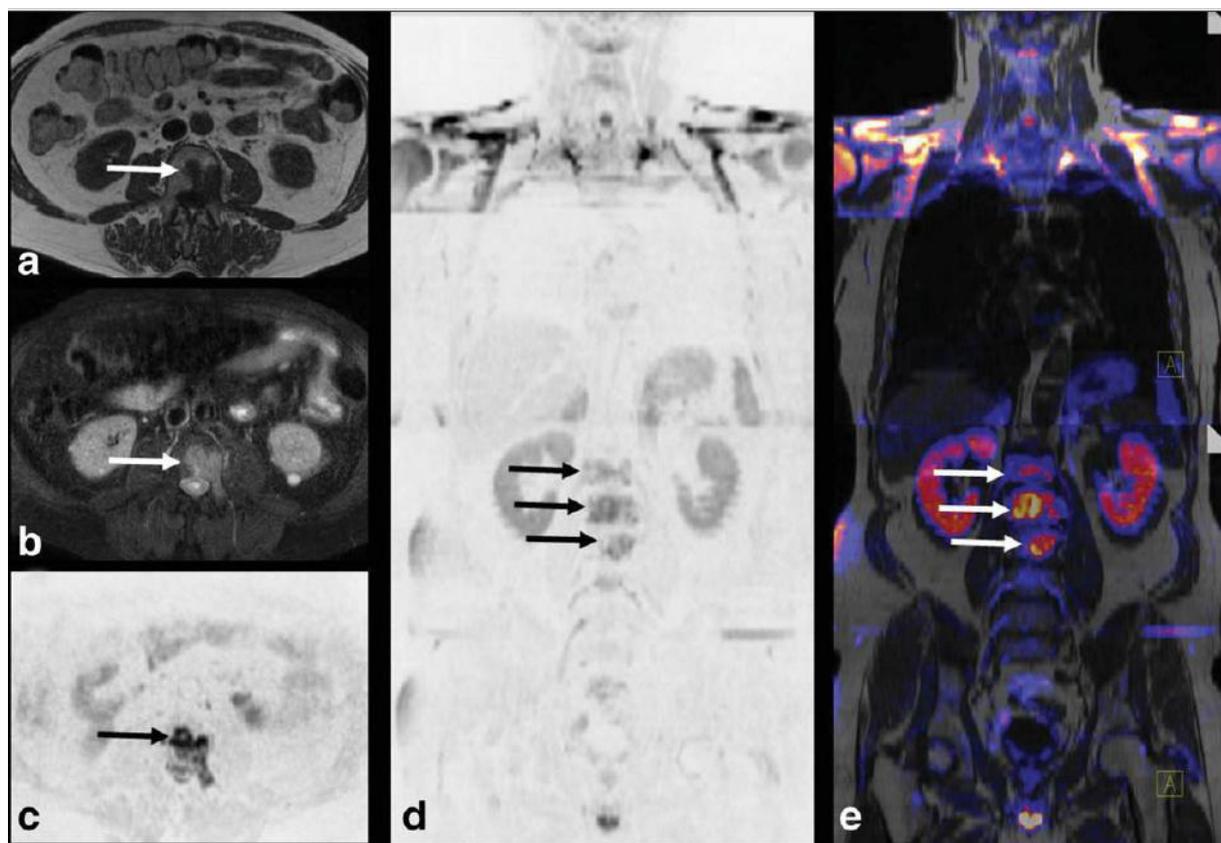


Abb. 4.1: 63-jähriger Patient mit Prostatakarzinom in der Rezidivsituation (PSA 16,4 ng/ml) und nachgewiesenen Knochenmetastasen.

- (a,b) Die axiale T1- Wichtung und die T2-gewichtete STIR zeigen eine Knochenmetastase in L2, welche den Wirbelkörper infiltriert und die linke Nervenwurzel umgreift.
- (c) Die invertierte axiale DWI ($b=500 \text{ s/mm}^2$) zeigt in diesem Bereich ein hyperintenses Signal, was auf eine verminderte Diffusion hinweist.
- (d) Die hohe Qualität der DWI erlaubt die Berechnung koronarer Schnitte im Bereich von Thorax, Abdomen und Becken. Lediglich die Region des Schultergürtels weist starke Atemartefakte und einen Verlust der Fettsättigung auf. Dies ist hauptsächlich der Effekt der für die Fettsuppression verwendeten SPAIR-Technik. Das hyperintense Signal in mehreren Wirbeln der lumbalen Wirbelsäule deutet darauf hin, dass multiple Metastasen vorliegen.
- (e) DWI-T1w Fusion. Diese erleichtert eine morphologische Korrelation

Das im Vergleich zu den anderen drei Messblöcken auffällig schlechte Abschneiden des Messbereiches Hals mit nur durchschnittlich 4.81 Punkten ($p < 0,0001$), scheint vor allem auf geometrische Verzerrungsartefakte und Verlust an Fettsättigung im Bereich des Schultergürtels zurückzuführen zu sein. Der obere, wie auch der untere Abschnitt des Messblockes Hals lieferten gute Bilddaten im Vergleich zum mittleren Bereich, der die stärksten Artefakte aufwies.

Zur Minimierung der Artefakte im Halsbereich, wurde in den Voruntersuchungen versucht, auch im Bereich des Halses die bei den anderen drei Blöcken verwendete Atemtriggerung PACE einzusetzen, was allerdings nur bedingt zu einer Verbesserung der Bildqualität führte. Da die Verwendung der PACE-Triggerung für den Bereich Hals bei nur gering verbesserter Bildqualität zu einer deutlichen Verlängerung der Untersuchungszeit (ca. zehn Minuten länger) führte, fiel die Entscheidung im Bereich des Halses keine Atemtriggerung zu verwenden.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die meisten DWI-Bilder, mit Ausnahme des Bereichs des Schultergürtels, als von diagnostischer Qualität mit einer hohen Signalintensität und gutem Kontrast betrachtet werden können.

4.1.4 Contrast-to-noise-ratio als objektiver Parameter zum Nachweis von Läsionen

Bei der Befundung konnten bei fünf der insgesamt 22 Patienten kein Korrelat für den steigenden PSA-Wert gefunden werden. Vier der Studienpatienten zeigten lediglich ein lokales Rezidiv ohne Nachweis von Knochen- oder Lymphknotenmetastasen. Bei einem weiteren Patienten konnten neben seiner bereits bekannten Lungenmetastasen keine weiteren Metastasen nachgewiesen werden.

Diese Patienten wurden aus der weiteren Beurteilung der Bildqualität anhand der CNR für Lymphknoten- und Knochenmetastasen ausgeschlossen, weshalb es sich bei den folgenden

Daten der Auswertung um die Daten von 12 verschiedenen Patienten handelt. Zur Auswertung der Nachweisbarkeit von Läsionen mit Hilfe der Contrast-to-noise-ratio konnten bei diesen 12 Patienten insgesamt 41 Knochenmetastasen und 26 Lymphknotenmetastasen evaluiert werden.

Lymphknotenmetastasen:

Für die detektierten Lymphknotenmetastasen konnte mit der DWI mit einem b-Wert von 50 s/mm² die höchste CNR verglichen mit allen anderen Sequenzen, erreicht werden.

Sequenz	Mittlere CNR ±SD für Lymphknotenmetastasen
T1w	34,7 ± 22,3
T2w STIR	30,7 ± 19,9
DWI b=50 s/mm ²	69,8 ± 43,7
DWI b=500 s/mm ²	40,8 ± 26,1

Tab. 4.4: Mittlere CNR ± SD für Lymphknotenmetastasen, abhängig von den verwendeten Sequenzen

21 von 26 Lymphknotenmetastasen zeigten in der DWI (b=50 s/mm²) eine höhere CNR als in der STIR, 24 von 26 Lymphknotenmetastasen wiesen im Vergleich zur T1-Wichtung in der DWI eine höhere CNR auf.

CNR

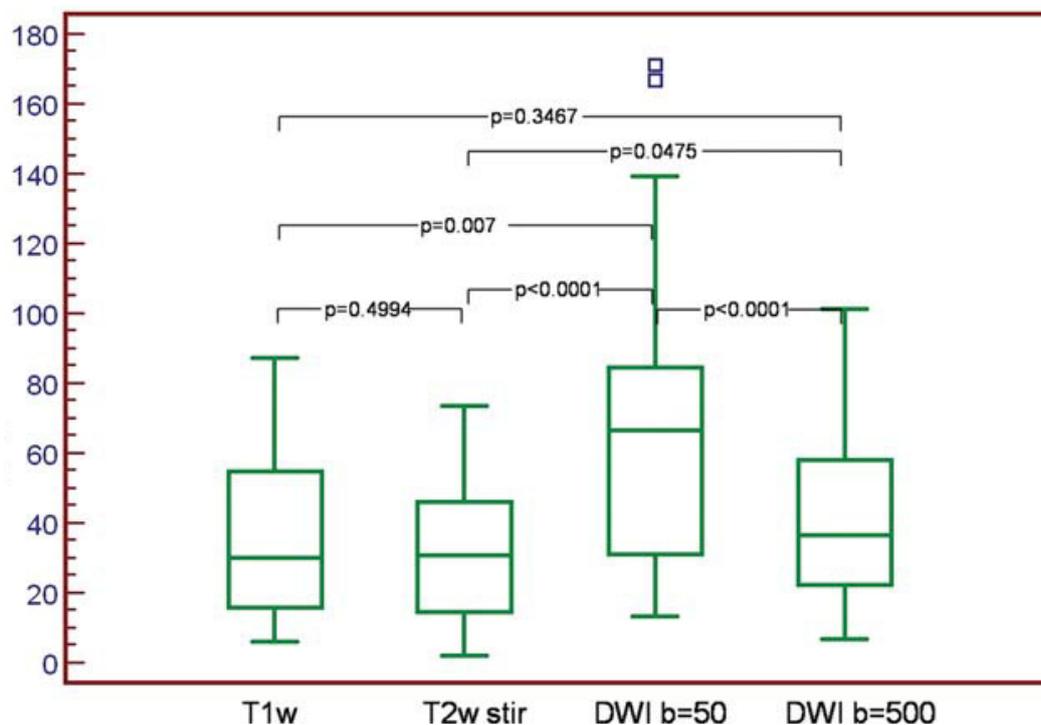


Abb. 4.2: Die Grafik zeigt in Boxplots die CNRs (y-Achse) für Lymphknotenmetastasen abhängig von der verwendeten MR- Sequenz (aufgetragen auf der x-Achse). Die DWI mit einem b-Wert von 50 s/mm² zeigt sich hochsignifikant den CNR von T2-gewichteter STIR, T1-Wichtung und DWI mit einem b-Wert von 500 s/mm² überlegen. Neben einer signifikant höheren CNR der DWI mit einem b-Wert von 500 s/mm² im Vergleich zur T2 gewichteten STIR mit $p=0,0475$, konnte kein weiterer statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Sequenzen gefunden werden.

Zur bildlichen Veranschaulichung der unterschiedlichen CNR von Lymphknotenmetastasen sind im Folgenden die Aufnahmen eines 74-jährigen Patienten sechs Jahre nach einer Radikalen Prostatektomie abgebildet (aktueller PSA 14,85 ng/ml, nachgewiesene Lymphknotenmetastasen im Bereich der Arteria iliaca externa):

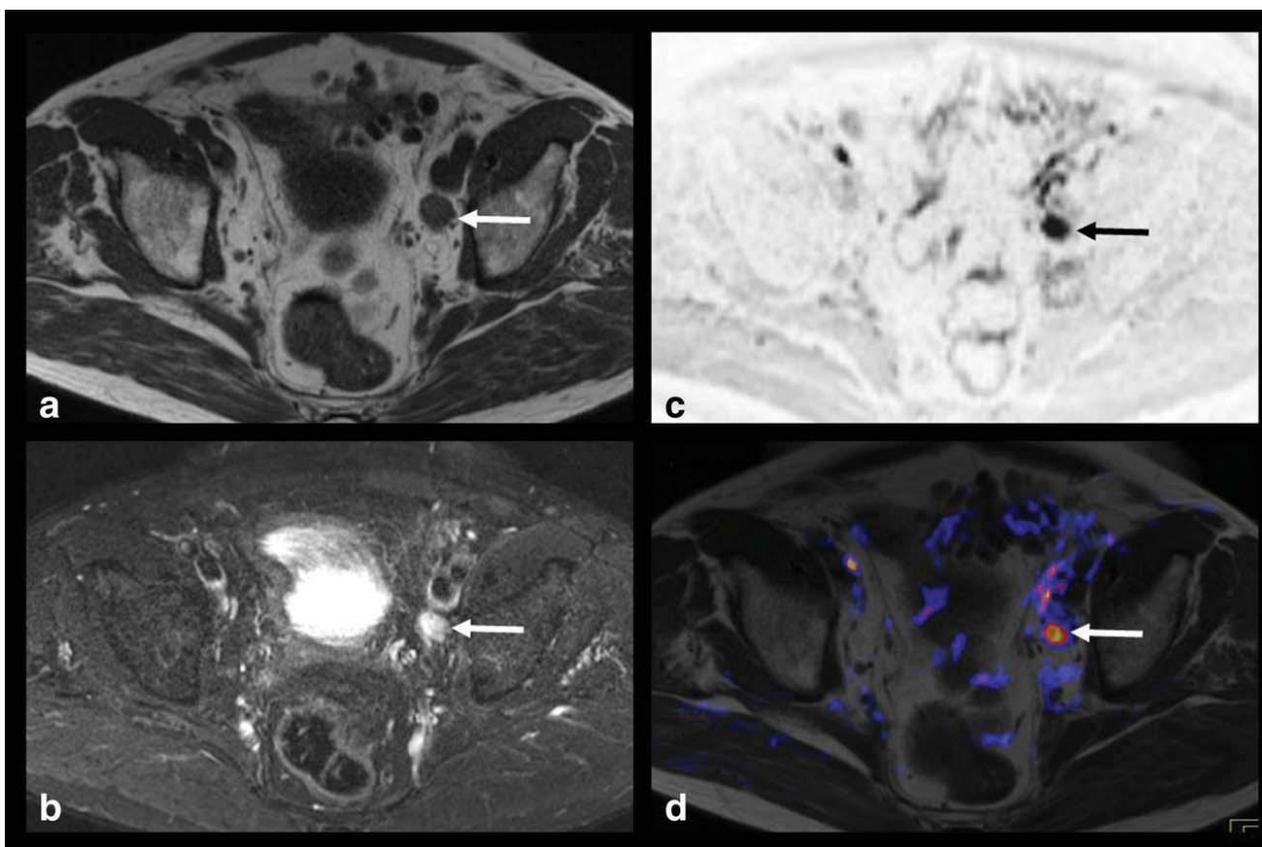


Abb. 4.3: Lymphknotenmetastase bei einem 74-jährigen Patienten mit Z.n. RPE vor sechs Jahren (a,b): T1-Wichtung und T2-gewichtete STIR und DWI (b-Wert= 50 s/mm²) zeigen einen vergrößerten Lymphknoten entlang der linken A. iliaca externa (Lymphknotenmetastase). (c,d): Die DWI (b-Wert = 50 s/mm²) zeigt höhere CNRs als alle anderen Sequenzen, welche die Detektion der Läsion erleichtern könnte, vor allem in Kombination mit anatomischer Bildfusion. Eine Fusion von DWI und T1 erlaubt eine leichtere anatomische Lokalisierung und zeigt, dass das erhöhte Signal in der DWI auf einen Lymphknoten projiziert wird (d).

Knochenmetastasen:

Vergleicht man die in den unterschiedlichen Sequenzen erzielten CNR-Werte für Knochenmetastasen, so zeigt sich eine signifikant höhere CNR sowohl für die DWI (b=50 s/mm²) als auch die T1-Wichtung. Die T2 gewichtete STIR und die DWI (b=500 s/mm²) erzielten im Vergleich dazu niedrigere CNR-Werte. Bezüglich der erhobenen CNR-Werte der unterschiedlichen DWI-Messungen konnte in der DWI mit b=50 s/mm² eine signifikant höhere CNR als in der DWI mit b=500 s/mm² erreicht werden.

Lediglich zwischen der T1-Wichtung und der DWI (b=50 s/mm²) konnte kein signifikanter Unterschied (p=0,3221) bezüglich der CNR für Knochenmetastasen festgestellt werden.

CNR

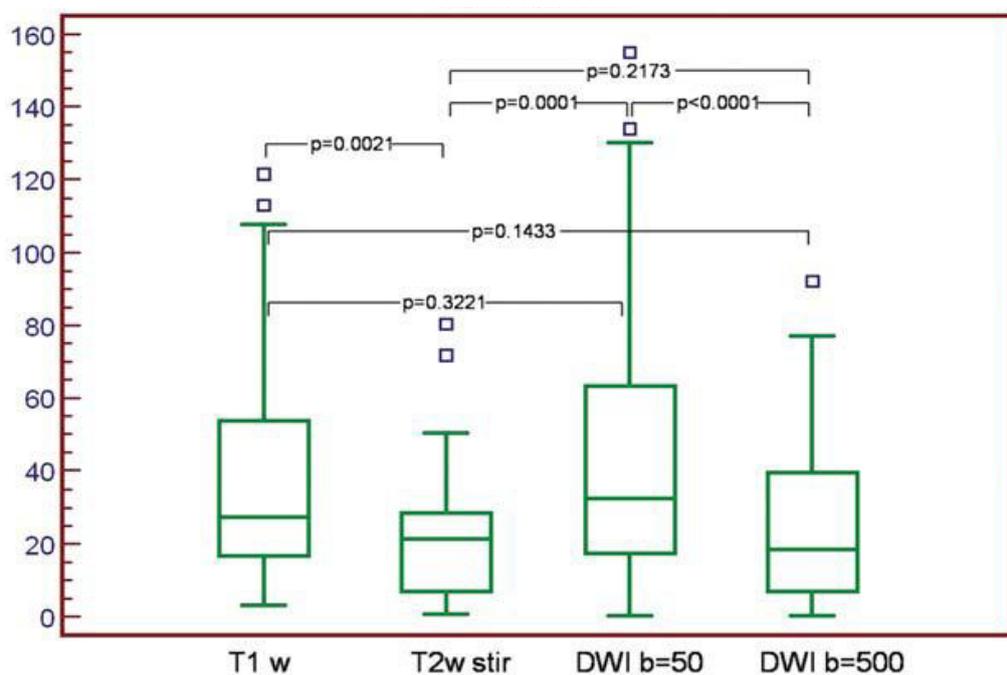


Abb. 4.4: Die Grafik zeigt in Boxplots die CNRs (y-Achse) für Knochenmetastasen, abhängig von der verwendeten MR-Sequenz (aufgetragen auf der x-Achse)

Bei Unterteilung der Auswertung abhängig vom Sklerosierungsgrad des Knochens (s. Hounsfieldunits) ergibt sich folgendes Bild:

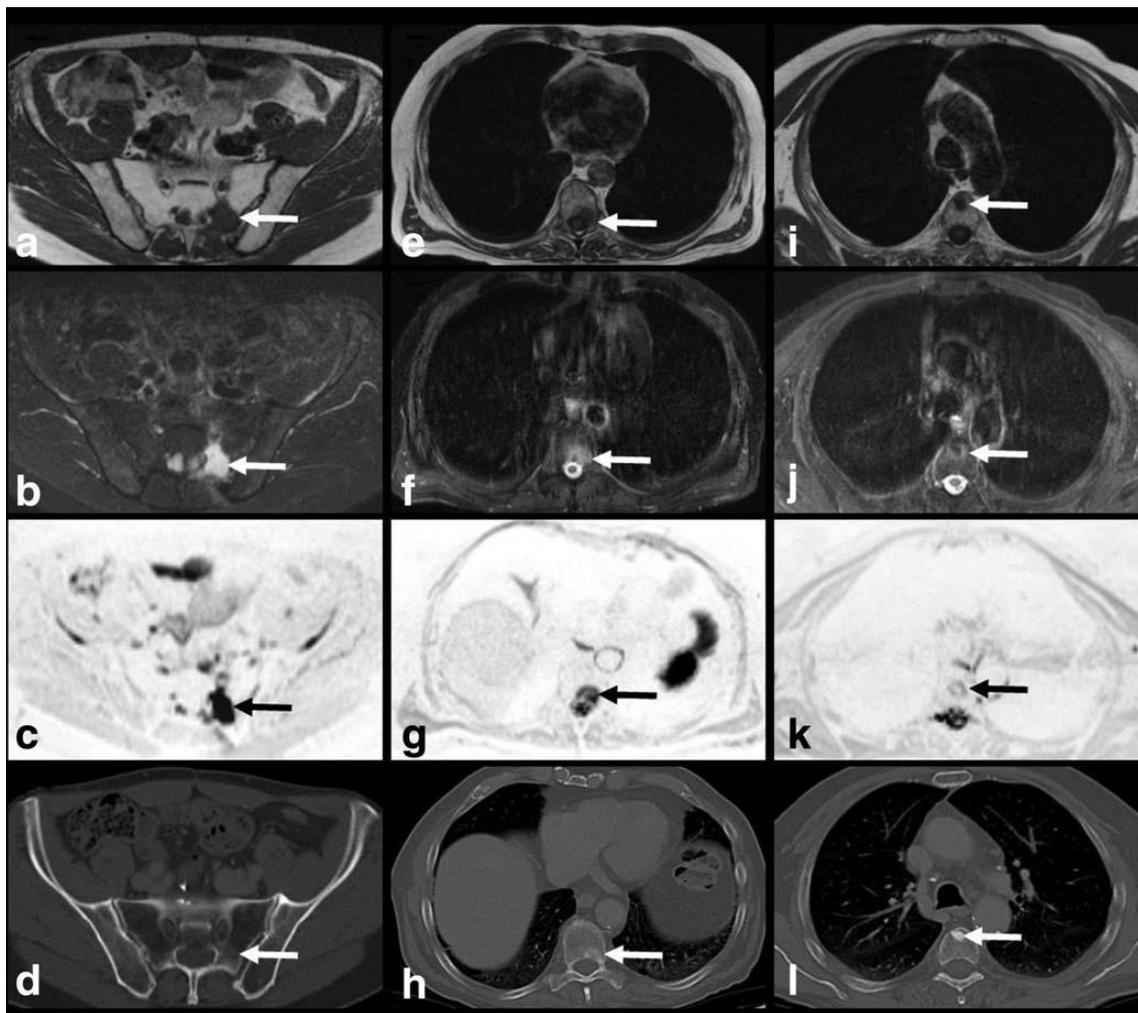


Abb. 4.5: Bildreihe zur Veranschaulichung der Auffälligkeiten verschiedener Läsionen unterteilt in nicht-sklerotische, mäßig sklerotische und deutlich sklerotische Knochenmetastasen (siehe linke, mittlere und rechte Spalte).

a-d: Knochenmetastase bei einem 59-jährigen Patienten, 4 Jahre nach radikaler Prostatektomie und adjuvanter Bestrahlung des Beckens mit einem aktuellen PSA-Wert von 1,39 ng/ml bei nur schwacher Sklerosierung der Metastase in der CT (Dichte 40 HU)

e-l: Bilder eines 71-jährigen Patienten, 11 Jahre nach radikaler Prostatektomie und vorausgegangener Antiandrogentherapie bei einem aktuellen PSA von 1,0 ng/ml. Es zeigt sich eine mäßig sklerosierte Knochenmetastase in Th 9 (HU 330) in e-h. Eine zweite Knochenmetastase in Th 5, welche mit einer HU von 800 im CT stark sklerotisch erscheint, ist in i-l dargestellt.

Die obige Bildreihe soll veranschaulichen, dass die CNR in der DWI (b-Wert 50 s/mm²) bei zunehmender Dichte im CT erheblich abnimmt. Folglich sind stark sklerotische Läsionen

(rechte Spalte) in der DWI nicht gut darstellbar. Bei diesen Läsionen sieht man in der DWI und T2 gewichteten STIR lediglich eine leichte Hyperintensität am Rand der Metastase („halo-sign“, j, k). Im Gegensatz dazu zeigen die schwach sklerotischen Metastasen (linke Spalte) eine gute Abgrenzbarkeit der Läsionen in der DWI im Vergleich zu den anderen Sequenzen (T1 und T2-STIR).

In der T1-Wichtung können alle Läsionen unabhängig von ihrer Dichte deutlich erkannt werden. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer T1-Wichtung zusätzlich zur DWI, um eine korrekte Auswertung und Detektion aller Arten von Metastasen zu ermöglichen.

Beachtet man die Unterteilung der Knochenmetastasen je nach Grad der Sklerosierung des Knochengewebes in die drei Gruppen, so zeigt die DWI mit einem b-Wert von 50 s/mm² eine signifikant höheren CNR als die T1-Wichtung für die Gruppe der nichtsklerotischen Läsionen ($p=0,0013$). Andererseits zeigt die T1-Wichtung eine signifikant höhere CNR verglichen mit der DWI $b=50$ s/mm² für stark sklerotische Metastasen ($p=0,0032$). Für die Gruppe der moderaten Sklerosierung konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der DWI ($b=50$ s/mm²) und der T1-Wichtung festgestellt werden ($p=0,8169$).

Sequenz	mittlere CNR ± SD				
	Knochenmetastasen				Lymphknoten metastasen
	total	nicht sklerotisch (HU<300)	mod.sklerotisch (300≤HU≤600)	stark sklerotisch (HU>600)	
T1w	37,6 ± 31,0	25,7 ± 13,6	38,5 ± 32,9	55,0 ± 40,9	34,7 ± 22,3
T2w STIR	22,1 ± 18,3	26,2 ± 14,8	22,4 ± 17,8	15,4 ± 22,9	30,7 ± 19,9
DWI b=50s/mm²	46,3 ± 39,8	69,3 ± 38,9	41,7 ± 37,3	15,9 ± 17,6	69,8 ± 43,7
DWI b=500s/mm²	27,1 ± 25,6	45,5 ± 27,0	20,3 ± 16,6	6,9 ± 6,4	40,8 ± 26,1

Tab. 4.5: mittlere CNR-Werte für Lymphknoten- und Knochenmetastasen (total und unterteilt nach Sklerosierungsgrad)

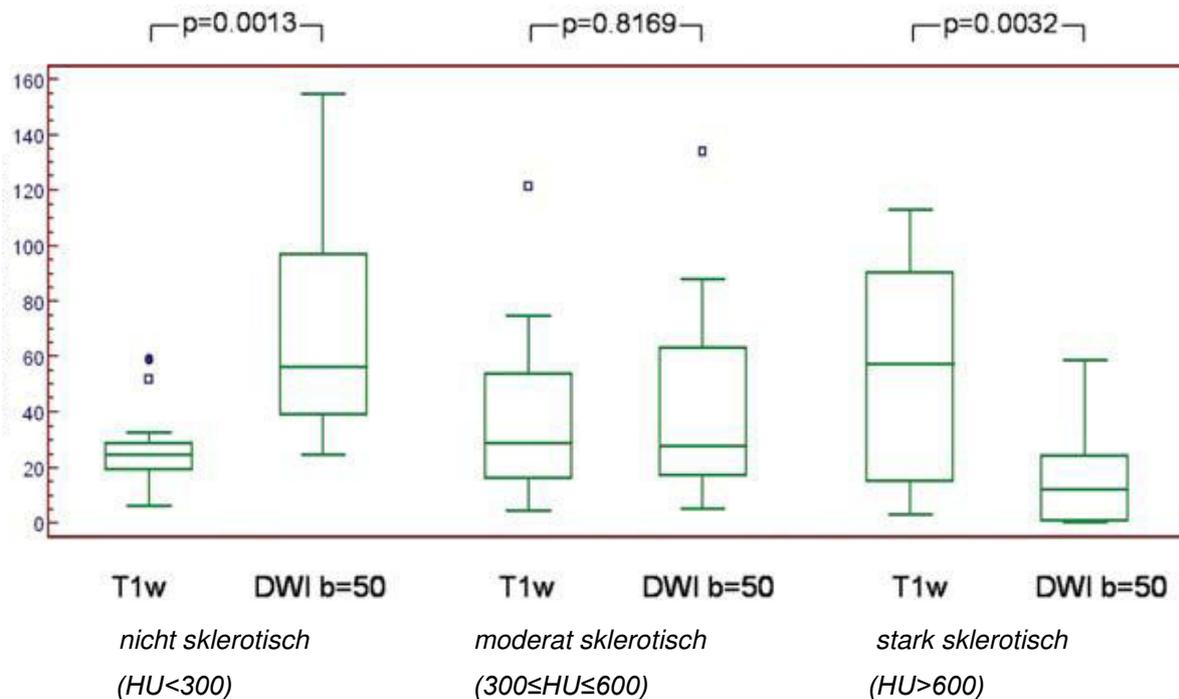


Abb. 4.6: Boxplots der ermittelten CNR (y-Achse) mit Unterteilung der Knochenmetastasen je nach Grad der Sklerosierung für T1w und DWI ($b=50 \text{ s/mm}^2$) (x-Achse)

4.1.5 Visuelle Auffälligkeit als subjektiver Parameter

Hierfür wurden alle bereits bei der CNR als objektiven Bildqualitätsparameter herangezogenen ROIs durch einen zweiten Radiologen beurteilt nach einer 4-Punkt-Skala:

- 0: Läsion kann nicht vom umliegenden Fettgewebe abgegrenzt werden
- 1: schwache Auffälligkeit im Vergleich zum umliegenden Gewebe
- 2: mäßige Auffälligkeit im Vergleich zum umliegenden Gewebe
- 3: exzellente Auffälligkeit im Vergleich zum umliegenden Gewebe

Die subjektive Analyse der visuellen Auffälligkeit der Läsionen zeigte, dass für den Nachweis von Knochenmetastasen unabhängig vom Sklerosierungsgrad die T1-Wichtung (mittlere visuelle Läsionsauffälligkeit = 2,46) signifikant besser geeignet ist, als die DWI mit einem b-Wert von $b=50 \text{ s/mm}^2$ (mittlere visuelle Läsionsauffälligkeit = 1,63) und die DWI mit einem b-Wert von $b=500 \text{ s/mm}^2$ (mittlere Läsionsauffälligkeit = 1,37). Im Vergleich der T1-Wichtung zur T2-gewichteten STIR konnte bei einer mittleren visuellen Läsionsauffälligkeit der T1-Wichtung von 2,46 zur mittleren Läsionsauffälligkeit der T2-STIR von 1,95 kein signifikanter Unterschied gefunden werden ($p=0,0064$).

Auch nach der Einteilung in die Gruppe der nicht-sklerotische Läsionen war die Beurteilung der T1-Wichtung (mittlere visuelle Läsionsauffälligkeit = 2,52) besser als die der DWI (1,88

für $b=50\text{s/mm}^2$ und 1,53 für $b=500\text{s/mm}^2$). Dieser Unterschied wurde bei der Beurteilung der stark sklerotischen Knochenläsionen, bei welcher sowohl die DWI (mittlere visuelle Läsionsauffälligkeit = 1,18 bzw. 1,09) als auch die T2-gewichtete STIR (mittlere Läsionsauffälligkeit = 1,55) signifikant schlechter abschnitten als die T1-Wichtung (mittlere Läsionsauffälligkeit = 2,27), noch deutlicher.

Im Bereich der Lymphknotenmetastasen erzielten jedoch sowohl die DWI (mittlere Läsionsauffälligkeit = 2,52 bzw. 2,88), als auch die T2-gewichtete STIR (1,96), bessere Ergebnisse als die T1-Wichtung (0,84). Zurückzuführen auf die hohe Hintergrundsuppression zeigte die DWI $b= 500 \text{ s/mm}^2$ mit einer mittleren visuellen Läsionsauffälligkeit von 2,88 die besten Ergebnisse.

Mittlere visuelle Läsionsauffälligkeit \pm SD					
Sequenz	Knochenmetastasen				Lymphknoten metastasen
	Gesamt	nicht-sklerotisch (HU<300)	moderat sklerotisch (300 \leq HU \leq 600)	stark sklerotisch (HU>600)	
T1w	2,46 \pm 0,50	2,52 \pm 0,26	2,54 \pm 0,52	2,27 \pm 0,47	0,84 \pm 0,31
T2w STIR	1,95 \pm 0,7	2,35 \pm 0,49	1,77 \pm 0,83	1,55 \pm 1,04	1,96 \pm 0,61
DWI $b=50 \text{ s/mm}^2$	1,63 \pm 0,08	1,88 \pm 0,70	1,69 \pm 0,75	1,18 \pm 0,87	2,52 \pm 0,51
DWI $b=500 \text{ s/mm}^2$	1,37 \pm 0,86	1,53 \pm 0,71	1,38 \pm 0,96	1,09 \pm 0,94	2,88 \pm 0,33

Tab. 4.6: Mittlere visuelle Läsionsauffälligkeit \pm SD von Knochen-und Lymphknotenmetastasen, abhängig von der verwendeten Sequenz (T1w, T2-STIR, DWI) und vom Sklerosierungsgrad des Knochens

4.2 Detektionsrate von Lymphknoten-und Knochenmetastasen in der GK-MRT mit DWI im Vergleich zur ¹¹C-Cholin-PET/CT

In der Ganzkörper-MRT mit DWI konnten nicht alle in der ¹¹C-Cholin-PET/CT nachweisbaren Knochen-und Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden.

Die Detektionsrate für Knochenmetastasen definiert nach dem in 3.5 beschriebenen Standard lag insgesamt bei 95,1% (39 von 41) in der Ganzkörper-MRT mit DWI. Darüber hinaus wurden zwei Läsionen in einem Patienten, welche sich mit einem großen umliegenden Knochenödem bei degenerativen Veränderungen zeigten, falsch positiv als maligne beurteilt.

Im Bereich der Lymphknotenmetastasen wurden 77,0% (20 von 26) der Lymphknoten richtig identifiziert. Die falsch negativen Lymphknoten waren meist sehr klein (<8mm) und zeigten in der als Referenz zur Verfügung stehenden ¹¹C-Cholin-PET/CT eine deutliche Cholinaufnahme und/oder aber ein Wachstum in der teilweise vorhandenen Follow-up-Bildgebung, was laut den angewandten Kriterien auf Malignität schließen lässt. Darüber hinaus lagen vier anatomisch vergrößerte Lymphknoten mit einem erniedrigten ADC-Wert als falsch positiv vor. Sie zeigten kein Wachstum in der Follow-up-Bildgebung und/oder keine relevante Cholinaufnahme in der ¹¹C-Cholin-PET/CT, weshalb diese Läsionen am ehesten als unspezifisch zu werten sind.

4.3 Follow-up Daten

Von den 22 teilnehmenden Studienpatienten war bei 21 Patienten ein Follow-up möglich. Einer der Patienten war unbekannt verzogen und auf Grund eines Wechsels seines Behandlers konnten keine neuen Befunde erfragt werden.

Ein weiterer Patient verstarb während des Reevaluationszeitraumes an einer Gehirnblutung auf Grund eines Aneurysmas. Da er ungefähr ein Jahr nach Studienteilnahme verstarb, ist jedoch ein ausreichender Follow-up Zeitraum gegeben, um ihn in die Follow-up Daten einbeziehen zu können.

Unter den 21 reevaluierten Patienten war bei sechs Patienten nach der Teilnahme an der Studie ein fortschreitender oder erneuter Anstieg des PSA-Wertes zu verzeichnen. Bei vier Patienten blieb der PSA-Wert in einem Rahmen von $\pm 0,5$ ng/ml konstant, bei elf Patienten fiel der PSA-Wert nach einer Behandlung (LA, RTX, ChTX, AD) ab.

Insgesamt wurden 18 Patienten nach der Studie einer weiteren Therapie im Rahmen einer Lymphadenektomie (2), einer Bestrahlung (8), einer Chemotherapie (3) oder einer Hormontherapie (12) zugeführt. Bei einem der Patienten, wurde auf Grund der vorliegenden Lungenmetastasen eine Lobektomie links durchgeführt.

Neben den klinischen Parametern wurde im Verlauf auch die Größenprogredienz der Läsionen erhoben, welche anhand der vorliegenden Follow-up-Bildgebungen abgeschätzt werden konnte. Hierfür standen vier MRTs und neun ^{11}C -Cholin-PET/CTs zur Verfügung, die mindestens sechs Monate nach der Studienteilnahme des Patienten durchgeführt wurde, standen

Bei der Auswertung der diagnostischen Follow-up-Bildgebungen zeigte sich bei zwei Patienten eine Größenprogredienz der Knochenmetastasen, bei zwei Patienten eine Größenprogredienz der Lymphknotenmetastasen und bei zwei Patienten eine Progredienz des Lokalrezidivs. Bei einem Patienten wurden elf Monate nach der Studienuntersuchung multiple Knochenmetastasen in einem ^{11}C -Cholin-PET/CT nachgewiesen, die zum Zeitpunkt der Studie nicht nachweisbar waren (PSA-Anstieg von 1,39 auf 28,9 ng/ml).

Als Zeichen für das Ansprechen einer Therapie (RTX, ChTX, AD) konnte bei drei Patienten nach einer Strahlentherapie eines Lokalrezidivs, der Lymphabflusswege oder von Knochenmetastasen eine Verminderung der Größe der Läsion festgestellt werden. Der PSA fiel bei allen drei Patienten signifikant ab.

Chemotherapie und Antiandrogentherapie führten bei zwei der Patienten zu einer Regression der Läsionen und des PSA-Werts.

Patient	Studien- datum	FU-BG	FU-Therapie	Therapie- datum	PSA- Verlauf	Auswirkung auf BG
1	03/09	Szinti, MRT-LWS	LA	03/09	anfangs ↓, dann ↑	±
2	03/09	Szinti, PET, MRT	AD weiter	seit `05	↑	↑ ossär
3	12/08	PET	AD weiter	seit `08	↑	lokal u LK↑, ossär ±
4	03/09	x	RTX	06/09	↓	x
5	03/09	x,	x	x	↑	x
6	03/09	x	LA, AD	07/09	↓	x
7	02/09	MRT	RTX, AD	08/09	↓	↓
8	03/09	PET, Szinti	ChTX	03/10	↑↑	↑ lokal, hiliär u ossär
9	11/08	x	RTX	01/09	↓↓	x
10	05/09	x	RTX, AD	05/09	↑	x
11	11/08	PET, Szinti	LE, RTX, AD, ChTX	03/10	±	↓ auf ChTX
12	02/09	x	RTX	06/09	↓	x
13	11/08	PET, MRT	RTX, ChTX	02/10	↓,↓	↓
14	03/09	x	AD seit 09	x	↓	x
15	05/09	x	AD weiter	seit `05	↓	x
16	06/09	PET	x	x	↑	↑ LK
17	11/08	x	?	?	?	?
18	08/09	PET, Szinti	RTX, AD	03/10	↓	↓
19	02/09	x	AD	seit `08	↓	x
20	02/09	PET	AD, Cyberknife	seit `09	↑↑	neu KM
21	11/08	x	AD	seit `08	↓	x
22	11/08	PET	x	x	±	x

Tab. 4.7: Patientencharakteristiken im Follow-up. Patientenummer entspricht der Patientenummer der Tabelle 3.1 (S.58)

Szinti: Ganzkörper-Skelettszintigraphie, PET: ¹¹C-Cholin-PET/CT, MRT-LWS:

Magnetresonanztomographie der Lendenwirbelsäule

LA: Lymphadenektomie, AD: Antiandrogentherapie, RTX Bestrahlung, ChTX: Chemotherapie, LE: Lobektomie

↑: steigend/zunehmend, ↓: abnehmend, ±: konstant

5. DISKUSSION

Da die MRT mit DWI bei malignen Erkrankungen wie zum Beispiel Lungenkrebs, Brustkrebs und kolorektalen Tumoren bereits gute Ergebnisse liefert, besteht die Hoffnung, dass mittels einer MRT mit DWI auch bei Prostatakarzinompatienten mit negativer konventioneller Bildgebung bei steigendem PSA-Wert ein Tumorkorrelat gefunden werden kann. Bis jetzt existieren jedoch nur wenige Studien, in welchen eine mögliche Verbesserung der Bildgebung beim Prostatakarzinomrezidiv durch den Einsatz der diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie untersucht wurde.

Um diese Fragestellung zu beantworten wurden die in Absatz 3.3 beschriebenen GK-MRT-Messungen mit DWI an Patienten mit biochemischem Rezidiv durchgeführt.

5.1 Qualität der DWI-Messungen beurteilt anhand Konstanz der ADC-Werte

Durch die Auswertungen der erhobenen Daten konnte durch diese Studie erstmalig gezeigt werden, dass bei Patienten mit einem Prostatakarzinomrezidiv ein solches Ganzkörper-MRT Protokoll mit DWI prinzipiell durchführbar und technisch machbar ist. Die Ganzkörper-MRT mit DWI Sequenzen hat sich hinsichtlich ihrer technischen Machbarkeit als robust erwiesen und wurde von der Mehrheit der Patienten gut toleriert.

Die als Parameter für die Beurteilung der technischen Robustheit ausgewertete CNR ergab, dass man mit einer DWI eine durchaus gute CNR erreichen kann. Außerdem ist die mit den Protokollen erzielte Bildqualität bis auf gewisse Einschränkungen im Bereich des Halses und bei sklerotischen Knochenläsionen als sehr gut einzustufen.

Die Daten, welche in der Studie gewonnenen wurden, legen nahe, dass die gewählten DWI-Sequenzen und deren Einstellungen neben ihrer Robustheit bezüglich CNR und Bildqualität auch verlässliche und konstante ADC-Werte der unterschiedlichen Gewebe bieten. Dies ist aus der Tatsache zu schließen, dass die anhand der Messdaten ermittelten ADC-Werte der nicht pathologisch veränderten Gewebe Leber, Milz, Niere, Knochen und Muskulatur, in den zeitoptimierten DWI-Sequenz (b-Werte 50 und 500 s/mm²) mit den Daten der vorliegenden Literatur größtenteils übereinstimmen.

Es existieren jedoch nur wenige Studien, welche ADC-Werte von Normalorganen evaluiert haben. Dementsprechend stehen nur wenige Vergleichswerte zur Verfügung. Zusätzlich gibt es Berichte, wonach die Höhe der ADC-Werte von unterschiedlichen Einflussfaktoren abhängt, so dass kein allgemein gültiger Grenzwert für die Unterscheidung zwischen benignen und malignen Läsion festgelegt werden konnte.

Die unterschiedlichen Faktoren sind:

- verwendeter Magnetresonanztomograph (Hersteller, MR-Ausstattung)
- Sequenzen und deren Einstellungen
- unterschiedliche b-Werte (meist in einem Bereich von 0 bis 600 s/mm² untersucht)
- unterschiedliche Schichtdicke (meist vier bis acht Millimeter)
- Einsatz von paralleler Bildgebung

Daraus folgt, dass für die unterschiedlichen Studien mit ihren leicht unterschiedlichen Einstellungen jeweils verschiedene ADC-Grenzwerte gültig sind. Dies erschwert die Festlegung von Grenzwerten über die einzelnen Studien hinaus.

Bereits seit der Einführung dieser bildgebenden Technik, welche in den Berichten von Yamada et al. 1999, Müller et al. 1994 und Ichikawa et al. 1999 erstmals beschrieben wird, weiß man jedoch von der prinzipiellen Bedeutung des ADC-Wertes.

Die Bestimmung von ADC-Werten nicht pathologisch veränderter Gewebe war basierend auf den oben genannten Studien möglich.

Auf Grund dieser unterschiedlichen Ausgangsvoraussetzungen wurden die in der vorliegenden Arbeit gewonnenen Daten mit den derzeitig aktuellsten Studien verglichen, in welchen wie in der Studie parallele Bildgebung und eine 1,5 Tesla Spule verwendet wurden.

Studie	Schichtdicke	b-Werte in s/mm ²	Magnetresonanztomograph
Eiber 2011	5 mm	50, 500	1.5 T Magnetom Avanto Siemens
Kilickesmez 2008	6 mm	0, 500, 1000	1.5 T Avanto; Siemens
Yoshikawa 2006	8mm	0, 600	1.5 T Gyroscan Intera, Philips Medical
Yuan 2009	7mm	0, 500	
Buijs 2007	8mm	0, 500	1.5 T
Oner 2007	7mm	0, 600	1.5 T Signa Excite II, GE Healthcare

Tab. 5.1: Studien mit verwendeter Schichtdicke, b-Werten und Magnetresonanztomograph, die als Referenz für die ADC-Werte dieser Studie galten. Eiber 2011 entspricht den in dieser Studie beschriebenen Schichtdicke, b-Werten und verwendetem Magnetresonanztomographen

Aus der Tabelle ist zu erkennen, dass die in dieser Arbeit verwendeten Einstellungen (s. Eiber 2011), sowohl in Schichtdicke, als auch in den verwendeten b-Werten und dem Hersteller leicht von den Einstellungen der zum Vergleich herangezogenen Studien abweichen. Trotzdem liegen die in dieser Studie gemessenen ADC-Werte innerhalb der Spannbreite der in der Tabelle aufgeführten anderen Studien.

5.2 Messdauer

Als weiteren Faktor der Durchführbarkeit des verwendeten Messprotokolls haben wir in der Studie die benötigte Messdauer und die Dauer der gesamten Untersuchung, wie auch die Dauer der einzelnen Untersuchungsabschnitte evaluiert.

Mit einer ermittelten mittleren Messdauer (Beginn Messung erster Localizer bis Ende letzte Messung Wirbelsäule) von 66:20 min und einer Raumzeit (komplette Messung inklusive Patientenlagerung) von 75:21 min liegt das hier verwendete Protokoll einer Ganzkörpermessung mit DWI durchaus im Rahmen einer für den Patienten tolerablen Untersuchungszeit.

Die ermittelte Mess- und Untersuchungszeit stimmt weitestgehend mit den in der Literatur gefundenen und als Referenz herangezogenen Messdaten wie zum Beispiel die von Ohno et al., 2008 veröffentlichte mittlere Messdauer von 75 Minuten (inklusive zusätzlicher kontrastverstärkten Sequenzen) überein. Daneben gibt es aber auch einige Studien, die eine deutlich kürzere Untersuchungszeit mit einer Dauer zwischen 40 und 50 Minuten erzielen konnten (Nakanishi et al., 2007; Vilanova et al., 2008). Hierbei fällt bei genauer Prüfung der Datenlage jedoch auf, dass diese Studien, die für die Planung benötigte Zeit und die Zeit für die Ruhepausen zwischen den Atemhalten bei der Berechnung der Messdauer nicht mitberücksichtigten. Um eine möglichst große Aussagekraft der benötigten Zeiten zu erreichen, wurden in dieser Studie, die Zeiten möglichst vollständig, also inklusive Planungszeit und Zeit für die Ruhepausen zwischen den Atemkommandos erfasst. Neben der unterschiedlichen Berechnung der benötigten Zeiten, wurde in den Studien mit einer deutlich kürzeren Messdauer in der Regel auch eine zeitsparende DWI mit freier Atmung bei einer niedrigeren räumlichen Auflösung (Matrix 80x128, siehe Vilanova et al., 2008) verwendet. Durch koronare Aufnahmen der T1- und T2-gewichteten STIR-Sequenzen mit einer dickeren Schichtdicke wurde die Messdauer weiter verkürzt.

Im Gegensatz dazu wurden in der hier vorliegenden Arbeit die axialen Aufnahmen der DWI, der T1-gewichteten Sequenzen und der T2-gewichteten STIR mit zusätzlichen sagittalen Aufnahmen der Wirbelsäule sowohl in der T1-Wichtung, als auch als T2-gewichtete STIR kombiniert. Die komplette Messdauer all dieser Sequenzen wurde dann inklusive der Zeiten, welche zwischen den Atemkommandos lagen und der Dauer für die Planung der einzelnen Sequenzen berechnet. Auf Grund dieser Tatsache ist festzustellen, dass die in dieser Studie erzielte Messdauer von 66:20 min im allgemeinen Vergleich durchaus mithalten kann und akzeptabel ist.

5.3 Wahl der Untersuchungsebenen

Die in der Studie verwendete zeitlich aufwändigere räumliche Ausrichtung der Bilddaten in einer axialen Ebene, wurde bewusst, trotz Abweichung von der zugrundeliegenden Literatur, nach den studienvorbereitenden Untersuchungen der gesunden Probanden festgelegt. Grund hierfür war, dass diese axialen Sequenzen eine deutliche Überlegenheit bei der Befundung der beim Prostatakarzinomrezidiv sehr wichtigen Lymphknotenmetastasen aufweisen konnten. Durch die axiale Ausrichtung der Sequenzen können die anatomischen Verhältnisse im kleinen Becken am besten und aussagekräftigsten dargestellt werden. Die Vergleichbarkeit mit anderen Bildgebungsmodalitäten, vor allem mit der in unserer Studie als Vergleich herangezogenen ^{11}C -Cholin-PET/CT, wird dadurch deutlich erleichtert. Die zusätzliche Verwendung der sagittalen T1-Wichtung und der T2-gewichteten STIR-Sequenzen für die genauere Beurteilung der Wirbelsäule basiert sowohl auf den Beobachtungen der hier beschriebenen als auch den Beobachtungen anderer Studien. Die Studienlage zeigt, dass die sagittalen Aufnahmen der Wirbelsäule bei einem besseren Überblick eine präzisere Identifikation von spinalen Veränderungen wie Knochenmetastasen und Frakturen ermöglichen (Müller et al., 2008).

5.4 Atemtriggerung mittels PACE

In Bezug auf die ebenfalls von der Literatur abweichende, hier verwendete PACE-Atemtriggerung in den DWI-Sequenzen, sollte erwähnt werden, dass für die PACE-Atemtriggerung im Bereich des Thorax und Abdomens deutlich mehr Zeit benötigt wird, als für die freie Atmung. Trotzdem wurde nach Vortestungen und deren Evaluation diese Technik für die Atemtriggerung im Bereich von Thorax und Abdomen bevorzugt. Dies ist durch die deutlich besseren Ergebnisse bezüglich der Bildqualität bei verwendeter PACE-Atemtriggerung zu rechtfertigen.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass das von uns entwickelte und in dieser Studie angewendete und geprüfte Messprotokoll trotz einer Optimierung hinsichtlich der Bildauflösung, der zusätzlichen axialen Aufnahmen und der verwendeten PACE-Atemtriggerung innerhalb der in der Literatur beschriebenen Messzeiten liegt. Somit können die Messzeiten dieser Studie mit den Messzeiten anderer Studien durchaus mithalten.

5.5 Fettsättigungstechnik

Zum Zeitpunkt der Durchführung dieser Studie lagen in der Literatur, keine anderen Studien vor, welche explizit die Qualität einer Ganzkörper-DWI Bildgebung untersuchten.

Mit den Ganzkörper-DWI Sequenzen (in der Regel von der Schädelbasis bis zur Mitte des Oberschenkels des Patienten), die wir in der Studie durchführten, konnte außer im Bereich des Halses eine gute Bildqualität erzielt werden. Es ist zu vermuten, dass die relativ schlechte Qualität der DWI im Bereich des Halses auf verschiedene Faktoren zurück zu führen ist. Hierzu zählen eine wesentliche anatomische Verzerrung, Atemartefakte und folglich ein Verlust der Fettsättigung auf Grund der magnetischen Inhomogenität in dieser Region.

Das Problem des Verlustes der Fettsättigung, vor allem im Halsbereich, wurde bereits im Jahre 1999 von Default et al. erkannt und genauer untersucht.

Es handelt sich somit um ein seit langem bekanntes Problem der Sättigungstechniken, welches zur Entwicklung immer neueren Techniken der Fettsättigung geführt hat. Je nach Sinn und Zweck der Untersuchung kann heutzutage zwischen den verschiedenen Techniken der Fettsättigung mit ihren jeweiligen Vor- und Nachteilen gewählt werden.

Nach reiflichen Überlegungen wurde im Gegensatz zu anderen Studien (Ohno et al., 2008; Nakanishi et al., 2007; Kwee et al., 2009), welche die STIR (Short-Tau Inversion Recovery)-Technik verwenden, in den DWI-Sequenzen dieser Studie die Technik der SPAIR (Spectral Adiabatic Inversion Recovery)-Fettsättigung verwendet. Obwohl beide zur Technik der Inversion Recovery Bildgebung gehören, unterscheiden sie sich in ihren Eigenschaften. SPAIR hat gegenüber der STIR-Technik den Vorteil, dass sie ein besseres Signal-Rausch-Verhältnis (höhere SNR) und eine genauere anatomische Detailtreue erzeugt. Dies konnte auch in den Voruntersuchungen bestätigt werden. Der Vorteil der Effektivität und Robustheit der SPAIR wird allerdings durch eine längere Dauer der Bildakquisition der diffusionsgewichteten Messungen abgeschwächt. Da aber auch unter Einsatz der SPAIR-Technik eine tolerable Messdauer erzielbar ist, wurde eine weitere Verlängerung der Messdauer zu Gunsten einer besseren Bildqualität in Kauf genommen.

Ein anderer Aspekt ist, dass die Fettsuppression in den meisten gemessenen Körperregionen in der SPAIR gleichmäßiger verteilt ist, als in der STIR. Dies wurde schon in früheren Studien berichtet (Koh et al., 2007/1). Auch in dieser Studie wurde mit der SPAIR-Technik nur bei wenigen Bildern eine Inhomogenität der Fettsuppression, diese vor allem im Bereich des Halses, beobachtet.

Dass aber auch mit der SPAIR-Technik nur eine mäßige Bildqualität der DWI-Sequenzen im Bereich des Halses/Schultergürtel erzielt werden kann, ist nicht nur ein Problem dieser Studie, sondern wurde schon in einigen anderen Studien neuerer Zeit vorbeschrieben (Mürtz et al., 2007; Takahara et al., 2004).

Als eventueller Kompromiss ist zu überlegen, ob es sinnvoll ist, bei den diffusionsgewichteten Messungen nur im Bereich des Halses die STIR-Technik einzusetzen und in den andern Körperregionen weiterhin die SPAIR-Technik zu verwenden. Dadurch könnte eventuell eine bessere Bildqualität speziell im Bereich des Halses erreicht werden.

5.6 Nachweis von Knochen- und Lymphknotenmetastasen

Zusätzlich zur Auswertung der Studiendaten in Bezug auf die technische Machbarkeit anhand der Messdauer und der Konstanz des ADC-Wertes, wurde in dieser Studie auch die Bildqualität basierend auf der Contrast-to-Noise-Ratio (CNR) beurteilt.

Bezüglich der auffälligen Lymphknoten- und Knochenmetastasen zeigen die ermittelten Ergebnisse eine überlegene CNR für die Diffusionswichtung im Vergleich zur T1-Wichtung und der T2-gewichteten STIR-Sequenz. Vor allem bei den Lymphknotenmetastasen und den nicht-sklerotischen Knochenmetastasen konnte in der DWI ($b = 50 \text{ s/mm}^2$) eine hohe CNR erreicht werden. Dieses Ergebnis ist wahrscheinlich auf die relativ eingeschränkte Diffusion in Lymphknotenmetastasen und nicht-sklerotischen Knochenmetastasen zurückzuführen. Die eingeschränkte Diffusion kann wiederum auf die hohe Zelldichte dieser pathologisch veränderten Gewebe zurück geführt werden.

Außerdem wird in der DWI das Signal des umliegenden Fetts unterdrückt.

Die ausgewerteten Daten zeigen jedoch auch, dass mit zunehmender Sklerosierung der Knochenmetastase die T1-Wichtung eine deutliche Veränderung des Signals aufweist und diese somit in der T1-Wichtung leichter nachzuweisen ist als in der DWI. Demzufolge besteht die Möglichkeit, dass eine sklerotische Knochenmetastase in einer DWI ohne zusätzliche T1-gewichtete Sequenzen übersehen werden kann. Der Grund hierfür ist, dass eine Knochenmetastase in einem sklerotisch veränderten Knochen nur ein kaum erhöhtes Signal oder gar keine Erhöhung des Diffusionssignals aufweist.

Daraus folgt wiederum, dass die DWI für sich alleine ohne zusätzliche weitere MR-Sequenzen nicht in der Lage ist, alle Arten von Knochenmetastasen darzustellen.

In einer Studie von Luboldt et al. aus dem Jahr 2008 wurden MRT-Bildgebung und ^{11}C -Cholin-PET/CTs von elf Patienten mit Knochenmetastasen bei Prostatakarzinom evaluiert. Diese Studie kommt zu dem Ergebnis, dass die DWI der STIR und der T1-Wichtung bei der Detektion von Knochenmetastasen ebenbürtig, wenn nicht sogar überlegen ist. Da sowohl in der DWI-MRT als auch in der ^{11}C -Cholin-PET-CT 15 Knochenmetastasen gefunden wurden, sei die DWI gleichwertig zur ^{11}C -Cholin-PET/CT.

Die in dieser Arbeit vorgestellten Daten können die These von Luboldt et al. nicht bestätigen beziehungsweise widerlegen diese. Auch von Hackländer et al. wurde bereits 2006 die

schlechte Nachweisbarkeit von Knochenmetastasen in einer DWI, abhängig vom Grad der Sklerosierung, in einer relativ kleinen Studienpopulation von 38 Patienten beschrieben. Diese Autoren unterschieden jedoch nicht explizit zwischen nicht-sklerotischen und sklerotischen Metastasen.

In einer weiteren Studie zu diesem Thema haben Gutzeit et al. erst kürzlich berichtet, dass Ganzkörper-DWI und Knochenszintigraphie bezüglich der Anzahl der detektierten Knochenmetastasen unterschiedlich abschneiden. Hierbei war auffällig, dass die DWI insgesamt eine höhere Anzahl an Knochenmetastasen bei Patienten in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium aufzeigen konnte. Gerade bei Patienten die wenig Knochenmetastasen aufwiesen, entging der DWI jedoch eine geringe Anzahl an Läsionen (Gutzeit et al., 2010). Es scheint also, als sei die DWI vor allem im fortgeschrittenen Krankheitsstadium zum Nachweis von Knochenmetastasen geeignet.

In diesem Zusammenhang muss allerdings auch darauf hingewiesen werden, dass die CNR zwar quantitative Daten darüber liefert, wie gut eine Läsion gegen ihre Umgebung abgegrenzt werden kann, daraus aber keine direkte Schlussfolgerung bezüglich der Nachweisbarkeit im klinischen Umfeld gezogen werden kann.

5.7 visuelle Auffälligkeit der Läsionen

Auf Grund der in 5.6 beschriebenen Ergebnisse entwickelten wir zusätzlich zur CNR eine visuelle Auswertung, in welcher die Auffälligkeit einer definierten Läsion subjektiv eingestuft wurde. Dies soll im Gegensatz zur CNR ein Maß für die Nachweisbarkeit der Läsionen im klinischen Alltag darstellen.

Sowohl für nicht-sklerotische als auch für mäßig sklerotische Läsionen zeigt sich hierbei in der T1-Wichtung die beste Abgrenzbarkeit zum umliegenden Gewebe. Obwohl die DWI eine höhere CNR aufweist und somit theoretisch eine leichtere Detektion der Läsionen in der DWI zu erwarten wäre, wird dies in der subjektiven Beurteilung nicht bestätigt.

Bei der Befundung anhand von DWI-Sequenzen wird immer eine gewisse Unsicherheit bestehen bleiben, da es der DWI vor allem in Sequenzen mit einem hohen b-Wert an anatomischen Details fehlt. Eine mögliche Methode die hohe CNR der DWI und gleichzeitig die gute Darstellbarkeit der Knochenmetastasen in der T1-Wichtung zu nutzen, wäre eine Fusion beider Sequenzen zu einem gemeinsamen Bild, welches dann befundet werden kann.

Im Gegensatz zu den im oberen Absatz diskutierten Ergebnissen bezüglich der Knochenmetastasen zeigt sich jedoch bei der Beurteilung von Lymphknotenmetastasen sowohl für die CNR, also auch in der visuellen Auswertung der Läsionen eine Überlegenheit der DWI-Messungen gegenüber der T1-Wichtung und der T2-gewichteten STIR.

Obwohl die DWI mit einem b-Wert von $b = 50 \text{ s/mm}^2$ einen höheren CNR-Wert aufweist und damit rein quantitativ gesehen diese DWI zum Nachweis von Lymphknotenmetastasen geeigneter zu sein scheint, zeigt die visuelle Auswertung der Läsionen in der DWI mit $b = 500 \text{ s/mm}^2$ bessere Ergebnisse. Dies ist am ehesten auf eine bessere Hintergrundsuppression auf Grund des höheren b-Wertes zurückzuführen.

Zusammenfassend kann man sagen, dass auf die T2-gewichtete STIR, sowohl für die Befundung von Lymphknoten- als auch von Knochenmetastasen, am ehesten verzichtet werden kann. Dies ist sowohl durch die im Vergleich zur DWI und T1-Wichtung niedrige CNR als auch das schlechtere Abschneiden bei der visuellen Auswertbarkeit begründbar. Auch die Tatsache, dass durch eine zusätzliche T2-Wichtung keine weiteren wichtigen Informationen bezüglich Differentialdiagnosen gewonnen werden konnten, zeigt eine untergeordnete Rolle der T2-Wichtung Rolle bei der Befundung von Lymphknoten- und Knochenmetastasen auf.

Streicht man die T2-gewichtete STIR aus dem angewandten Messprotokoll, so führt dies zu einer Verringerung der Messdauer um im Mittel 15:26 min. Die Gesamtmessdauer würde dann im Mittel 50:54 min betragen. Dies kann sowohl die Akzeptanz der Untersuchung von Seiten der Patienten, als auch die Machbarkeit im klinischen Alltag weiter erhöhen. Allerdings sollte diese Hypothese in weiteren Studien genauer betrachtet und mittels ausgiebiger Messdaten belegt werden.

Die in dieser technischen Machbarkeitsstudie gewonnenen Daten bezüglich der Auffindung von Läsionen unterstreichen die Tatsache, dass die Magnetresonanztomographie neben ihrem hohen Weichgewebekontrast auch sehr effektiv eingesetzt werden kann um Knochenmetastasen darzustellen. Dies wird schon seit längerem in unterschiedlichen Arbeiten über die Detektion von Knochenfiliae bei Krebserkrankungen mit häufigem Knochenbefall bestätigt (Lecouvet et al., 2007, Ghanem et al., 2005).

In einer kleinen Studie von Nakanishi et al., 2007 wurden 30 Patienten mit unterschiedlichen Tumorerkrankungen, darunter neun Patienten mit einem Prostatakarzinom, im Rahmen eines Ganzkörper-MRTs (T1-Wichtung, T2-gewichtete STIR und DWI) untersucht. Hierbei konnte bei der Befundung anhand einer vorliegenden T1-Wichtung und einer T2-gewichteten STIR eine Sensitivität von 88% erreicht werden. Lag zusätzlich zu T1-Wichtung und T2-gewichteter STIR eine GK-DWI vor, so konnte eine Sensitivität von 96% bei der Detektion von Knochenmetastasen erzielt werden. Eine zusätzliche GK-DWI scheint laut dieser Studie die Sensitivität der MRT-Bildgebung in Bezug auf den Nachweis von Knochenmetastasen signifikant zu steigern.

Im Rahmen der Detektion von Lymphknotenmetastasen mittels GK-DWI, T1-Wichtung und T2-gewichteter STIR ist darauf hinzuweisen, dass im Bereich sehr kleiner

Lymphknotenmetastasen nur eine moderate Detektionsrate durch die Kombination dieser drei MRT-Techniken zu erzielen ist (Heesakkers et al., 2008).

Um die Ergebnisse dieser Methode speziell beim Nachweis kleiner Lymphknotenmetastasen zu verbessern, könnte die Messung des ADC-Wertes, wie sie in dieser Studie beschrieben wird, bei der Diagnostik sehr kleiner Lymphknoten durchaus hilfreich sein.

Eine umfangreiche Evaluation dieser Vermutung geht jedoch weit über die Aspekte dieser technischen Machbarkeitsstudie hinaus. Eine ausgiebigere Studie mit der in dieser Arbeit beschriebenen Untersuchungstechnik an einem größeren Patientenkollektiv könnte hierzu weitere Erkenntnisse bringen.

5.8 Fusion von T1-Wichtung und DWI-Sequenzen

Als Weiterentwicklung der verwendeten Sequenzen wäre darüber hinaus auch eine bildliche Fusion der T1-Wichtung und der DWI-Sequenzen, welche sich beide als sehr gut geeignete Sequenzen einer suffizienten Befundung von Lymphknoten- und Knochenmetastasen herausgestellt haben, eine deutliche Arbeitserleichterung bei der Befundung. Damit wäre gleichzeitig zur Information der Stärke der Diffusion eine gute anatomische Genauigkeit in einem Bild gegeben.

Hierbei wirft sich die Frage auf, welche Farben man bei der Fusion für welche Bildgebung wählt. Für die Darstellung von DWIs mit hohem b-Wert gibt es keine spezielle Farbskala, es ist jedoch gebräuchlich, hierfür eine invertierte Grauskala zu verwenden. Hingegen werden ADC-maps besser mit einer konventionellen Grauskala dargestellt.

Bei der Fusion an sich arbeitet eine moderne dreidimensionale Fusionssoftware in drei Schritten:

1. Überlagerung: hierfür ist es nicht notwendig, dass die Datensätze in derselben Ebene erhoben wurden, auch müssen FOV und Matrixgröße nicht identisch sein, meist werden die ADC-Datensätze jedoch angepasst und in ähnlichen Parametern erhoben
2. Anpassung: diese wird automatisch mit der Möglichkeit der manuellen Korrektur durchgeführt, hierbei arbeitet der Algorithmus in verschiedenen Freiheitsgraden (Parallelverschiebung und Rotation) basierend auf anatomischen Landmarken
3. Visualisierung: verbinden der Grauskala mit eingefärbter Bildgebung bei anpassungsfähigem Abgleich zwischen den beiden überlagerten Datensätzen (Padhani et al., 2009)

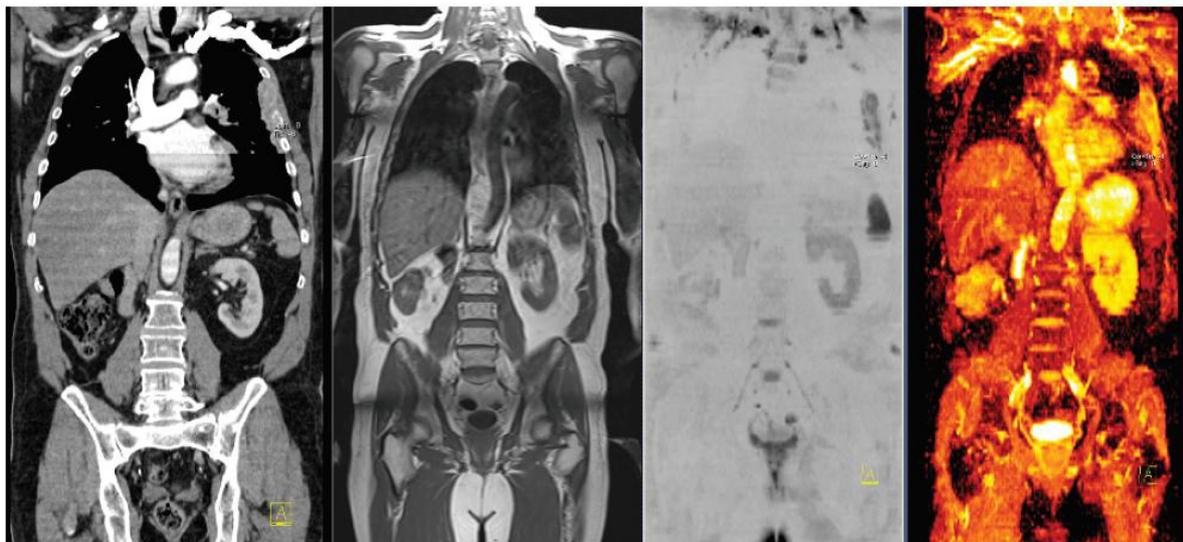


Abb. 5.1: Beispiel für eine Fusion bei einem Patient mit metastasiertem Nierenkarzinom. Bildfolge zeigt von links nach rechts: Coronare CT (links), coronare T1-Wichtung in gleicher Schnittebene wie CT, DWI ($b=800s/mm^2$) mit Metastasennachweis im Bereich der linken Thoraxwand, Fusion von ADC und T1-Wichtung (rechts) (Padhani et al., 2009)

Vor allem im klinischen Alltag würde sich diese Fusion anbieten, da in der klinischen Befundung besonders Faktoren wie die typische Lage einer Lymphknotenmetastase (beim Prostatakarzinom im Bereich der Ileocoecalgefäße), Vergrößerung und Vermehrung der Lymphknoten über das normale Maß hinaus, oder eine Ansammlung mehrerer gleichartiger Läsionen einen zusätzlichen Einfluss auf die Nachweisbarkeit einer Läsion haben.

5.9 Limitationen der Studie

Die hier diskutierte Studie hat aber auch einige Einschränkungen, welche hier ebenfalls genannt werden sollen.

So ist zum Beispiel die letztendliche Zuordnung der Läsion in die Kategorie maligne oder benigne durch eine Zusammenschau aller uns vorliegenden bildgebenden Untersuchungen (vor allem Knochenszintigraphie und ^{11}C -Cholin-PET/CT) und der klinischen Entwicklung (Bildgebung und klinische Daten) des Krankheitsverlaufs zustande gekommen.

Eine eindeutige histopathologische Bestätigung konnte meist nicht erfolgen. Der Grund hierfür ist, dass bei Patienten, welche an einem Prostatakarzinomrezidiv leiden, als Therapie meist eine Hormontherapie oder eine Bestrahlung eingesetzt wird. Vor allem aus ethischen Gründen werden diese Patienten eher selten einer Operation zugeführt, bei der man eine definitive histopathologische Auswertung gewinnen kann.

Trotz dieser Einschränkung erscheint dieses Konzept durchaus vernünftig und zielführend. In einer Vielzahl von anderen Studien, welche vor allem das Restaging von Patienten mit

Prostatakarzinom evaluieren, wird dies ebenfalls so angewandt (Krause et al., 2008; Tuncel et al., 2008; Eschmann et al., 2007).

Wir sind uns in vollem Umfang bewusst, dass diese Herangehensweise an die Problematik und die Bias einer Vorselektion in der Patientenkohorte den Wert unserer Daten bezüglich der diagnostischen Effizienz des verwendeten Protokolls einer Ganzkörper-MRT mit DWI, mindert. Da in dieser Arbeit aber nun die technische Machbarkeit des Untersuchungsprotokolls einer Ganzkörper-MRT mit DWI bestätigt werden konnte, steht der Weg für weiterführende Untersuchungen mit einer größeren Patientenkohorte offen.

Eine weitere potentielle Einschränkung der Ergebnisse der Studie, könnte die Verwendung eines im Vergleich zu anderen Studien (Koh et al., 2007/1; Vilanova et al., 2008; Nakanishi et al., 2007) relativ niedrigen zweiten b-Werts ($b = 500 \text{ s/mm}^2$) sein. Die bewusste Wahl eines sehr niedrigen b-Wertes ergab sich aus den Voruntersuchungen an dem gesunden Probandenkollektiv, in welchen sehr niedrige SNR für b-Werte über 600 s/mm^2 festgestellt wurden. Der in dieser Studie verwendete zweite b-Wert von 500 s/mm^2 zeigt sich jedoch konform mit einem kürzlich erschienenen Artikel über die Nutzung der MRT mit DWI (Padhani et al., 2009).

Als cut-off-Werte für die ADC-Werte der Läsionen wurden Werte verwendet, die in einer früheren Studie von Eiber et al. 2010 veröffentlicht wurden. In dieser Studie wurden jedoch im Gegensatz zu unserer Studie drei verschiedene b-Werte ($50, 300$ und 600 s/mm^2) gemessen. Trotz dieser Abweichung scheinen die aus der früheren Studie stammenden Cut-off-Werte in der hier vorliegenden Arbeit anwendbar zu sein.

Auch in anderen Studien mit variablen b-Werten, wurden Cut-off-Werte ermittelt, die den hier verwendeten Werten ähnlich sind (Holzapfel et al., 2009).

Bezüglich der objektiven Bewertung des Bildrauschens anhand der CNR, welche unter anderem mittels der Standardabweichung der Signalstärken der Umgebungsluft berechnet wird, ist festzuhalten, dass in unseren Messungen das für die Parallelbildgebung typische räumliche Hintergrundrauschen nicht quantitativ gemessen werden konnte. Folglich repräsentiert die in der Studie berechnete CNR lediglich eine grobe Schätzung des tatsächlichen Wertes.

6. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Die Magnetresonanztomographie ist als bildgebendes Verfahren, welches seit den 1980-er Jahren einen festen Platz im klinischen Alltag hat, kaum noch aus der medizinischen Diagnostik wegdenkbar. Trotz ihres hochauflösenden Bildkontrasts und der sehr guten Ergebnisse bei der Befundung von Weichgeweben, sind ihre Möglichkeiten noch lange nicht ausgeschöpft und sie bleibt weiterhin Gegenstand vieler Forschungsarbeiten.

Immer neuere technische Entwicklungen der MRT erfordern immer weitere Studien bezüglich der technischen Machbarkeit im klinischen Alltag und der Aussagekraft der Befundungsergebnisse. Da es zur Nutzung eines Ganzkörper-MRTs mit DWI bei Prostatakarzinompatienten in der Rezidivsituation trotz der hohen Anzahl an betroffenen Patienten kaum Daten gibt, wurde dies zum Kern dieser Arbeit gemacht.

In dieser Studie wurde versucht die technische Machbarkeit einer Ganzkörper-MRT mit DWI anhand der Untersuchung von 22 Patienten, welche sich zum Zeitpunkt der Untersuchung in der Rezidivsituation befanden, bezüglich Messdauer und Konstanz der ermittelten ADC-Werte zu beurteilen. Das verwendete Messprotokoll beinhaltete zu diesem Zweck eine T1-Wichtung, eine T2-STIR und eine DWI mit $b = 50 \text{ s/mm}^2$ und $b = 500 \text{ s/mm}^2$. Diese Sequenzen wurden jeweils von der Schädelbasis bis zur Mitte des Oberschenkels durchgeführt. Zusätzlich wurden eine sagittale T1-Wichtung und eine sagittale T2-gewichtete STIR der kompletten Wirbelsäule gefahren.

Neben der rein technischen Machbarkeit wurden auch die Befundungsergebnisse anhand der Höhe der CNR und einer visuellen Einteilung der Läsionen in einer Skala von drei bis neun Punkten näher untersucht.

Die DWI zeigt bezüglich der Detektion von malignen Läsionen einen überlegenen CNR-Wert im Vergleich zur T1-Wichtung und einer T2-gewichteten STIR. Lediglich für sklerotische Knochenmetastasen trifft dies nicht zu. Damit auch sklerotische Knochenmetastasen der Beurteilung nicht entgehen, sollte die DWI stets mit einer T1-Wichtung gekoppelt werden. Diese Empfehlung wird durch die visuelle Auswertung unterstützt, welche trotz einer höheren CNR der DWI eine bessere visuelle Qualität der T1-Wichtung sowohl bei sklerotischen als auch bei nicht-sklerotischen Knochenmetastasen ergab.

Im Bereich der Lymphknoten konnte allerdings bei der Auswertung der CNR und bei der visuellen Beurteilung durch die Befunder eine Überlegenheit der DWI gegenüber der T1- und der T2-Wichtung ermittelt werden. Lediglich bei der Befundung sehr kleiner Lymphknotenmetastasen konnte diese Überlegenheit nicht bewiesen werden.

Im Allgemeinen wurde eine gute Bildqualität in der DWI erzielt, jedoch zeigten sich Artefakte im Hals-/ Schulterbereich.

Des Weiteren ist zu sagen, dass in dieser technischen Machbarkeitsstudie zum ersten Mal gezeigt werden konnte, dass bei Patienten mit einem Prostatakarzinomrezidiv ein Ganzkörper-MRT mit DWI-Sequenzen technisch robust ist und von den Patienten gut toleriert wird. Die für die Toleranz von Seiten des Patienten wichtige Gesamtmessdauer von 66:20 min und die Raumbelagungsdauer von 77:34 min, sowie die von uns ermittelten ADC-Werte stimmen weitestgehend mit den Daten der Literatur überein.

Trotz der positiven Ergebnisse dieser Arbeit, gibt es noch einige offene Fragen und es werden weitere prospektive Studien über die hier verwendete Untersuchungstechnik hinaus benötigt. Hierbei wäre zum Beispiel eine histopathologische Bestätigung der Einteilung der Läsionen bezüglich ihrer Dignität an einer größeren Patientenkohorte wünschenswert. Außerdem wäre eine Variation der Einstellungen unseres Messprotokolls, zum Beispiel die Verwendung anderer b-Werte, durchaus denkbar.

Neben der in der Diskussion bereits angesprochenen möglichen Weiterentwicklung der verwendeten Untersuchungstechniken im Sinne einer Fusion von T1-Wichtung und DWI, besteht weiterhin Klärungsbedarf, inwiefern auch ein MR/PET- System klinisch nutzbar und technisch machbar ist.

Durch die Entwicklung von MR/PET- Geräten verspricht man sich weitreichende Verbesserungen der Bildgebung, welche durch die zeitgleiche Akquisition von Morphologie, Funktion und Metabolismus von Geweben ermöglicht werden soll. Die simultane Aufnahme von MRT und PET kann eine deutlich höhere Genauigkeit erreichen als die Fusion der Bilder durch eine Software im Nachhinein. Unter anderem wird dies dadurch bewirkt, dass zum Zeitpunkt der Aufnahme eine identische Atemlage vorliegt und die gleiche Funktion und der gleiche Metabolismus bei zeitgleicher Aufnahme gegeben ist.

Durch die Zusammenfassung beider Untersuchungen in einem Gerät, wird weniger Raum für die Geräte benötigt, die Messdauer wird im Vergleich zu den Einzelmessungen um bis zu 50% verkürzt und die Terminplanung im klinischen Alltag erleichtert. Dies wiederum führt zu einer Reduktion der Kosten, schnelleren Diagnosen und einer höheren Akzeptanz durch die Patienten. Außerdem wird natürlich auch die auf den Patienten einwirkende Strahlendosis durch den Ersatz der CT durch die MRT deutlich verringert, weshalb dies eine gute Methode für die Untersuchung von pädiatrischen Patienten sein könnte.

Vor allem aber die Ergänzung der funktionellen und quantitativen Informationen der PET durch den guten Weichteilkontrast und die sehr gute Auflösung der MRT ergibt völlig neue Möglichkeiten in der Befundung. Besonders bei Erkrankungen welche sich im Bereich von

Weichgewebe abspielen, wie beispielsweise Erkrankungen des Gehirns, Erkrankungen im Hals-/Nackebereich und Erkrankungen im Becken, wie zum Beispiel das Prostatakarzinom, könnten von diesem neuen System profitieren.

Da diese MR/PET- Geräte, wie zum Beispiel der Biograph mMR von Siemens mit einem 3.0 Tesla MR und einem integrierten PET-System als Hybrid-Geräte, nun auf dem freien Markt verfügbar sind, kann damit begonnen werden, das vollständige klinische Potential dieser Bildgebungsmodalität zu erforschen. Es können damit neue bildgebende Verfahren entwickelt werden, um dadurch diese neue Bildgebungsmethode im Bereich der frühen onkologischen, neurologischen, kardiologischen und vielen weiteren Diagnostiken zu etablieren.

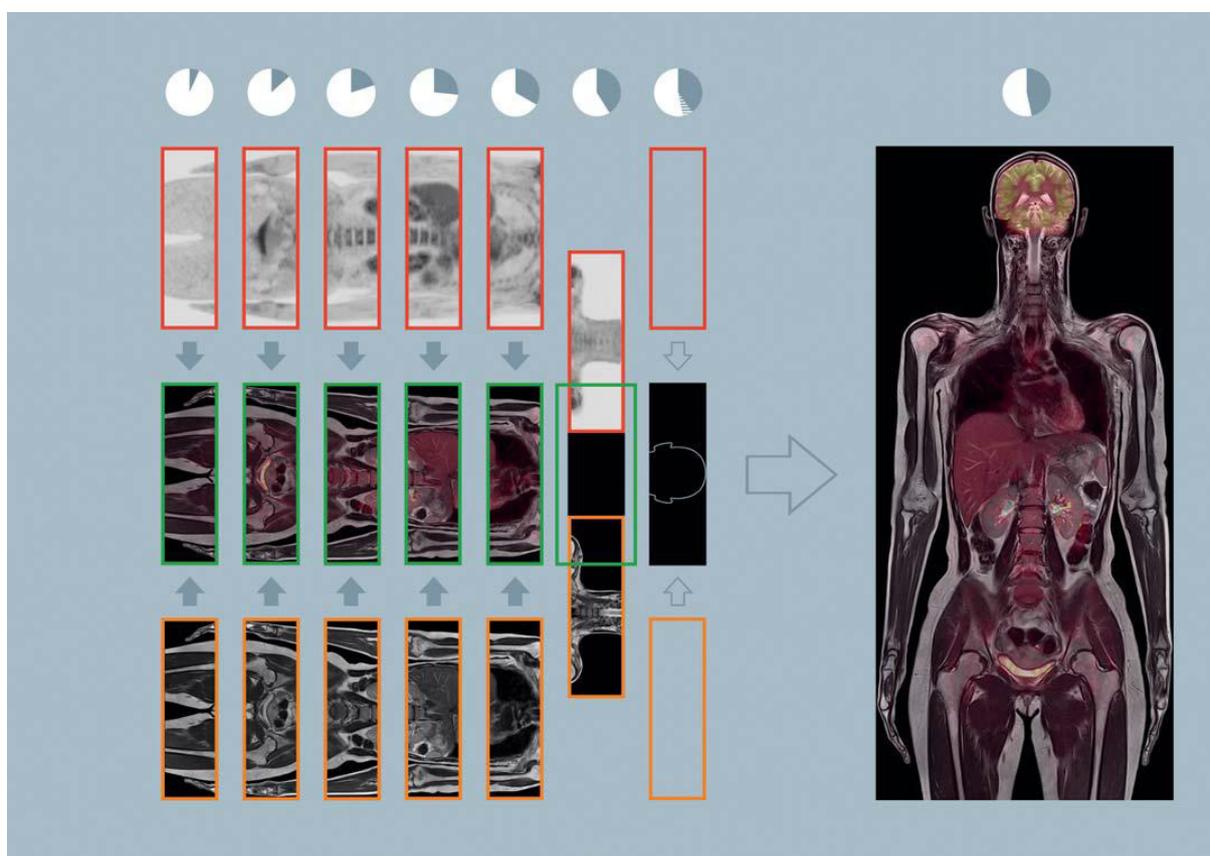


Abb. 6.1: Workflow eines Ganzkörper-MR/PET mit simultaner Bildgebung während einer Untersuchung mit 6-7 Bettpositionen. Abhängig von der Auswahl der MR-Sequenzen dauert ein derartiges Ganzkörper MR/PET 20 bis 30 Minuten (Magnetom Flash, Siemens, 2011).

Neben dem Hybrid-Gerät an sich wurde auch eine dazugehörige Software entwickelt, welche es ermöglicht, nur die MR Bilder, nur die PET Bilder oder eine Fusion zu einem MR/PET am Bildschirm zu betrachten und zu befunden. Dadurch ist das Patientengut im klinischen Alltag leichter zu bewältigen.

Obwohl für die MR/PET insgesamt weniger Zeit als für die jeweiligen Einzeluntersuchungen benötigt wird, ist die Messdauer einer MR/PET-Untersuchung länger, als die einer PET/CT-Untersuchung. Dies kommt vor allem durch die längere Akquisitionszeit der MR-Aufnahmen zustande. Es bleibt zu prüfen, ob die für die MRT benötigte Zeit im Rahmen von dynamischen PET-Untersuchungen, die zeitgleich ablaufen, genutzt werden kann. Um die zeitgleiche Erhebung von MR und PET maximal ausnutzen zu können, müssen MR/PET Protokolle entwickelt werden, die die Untersuchungszeit kurz halten.

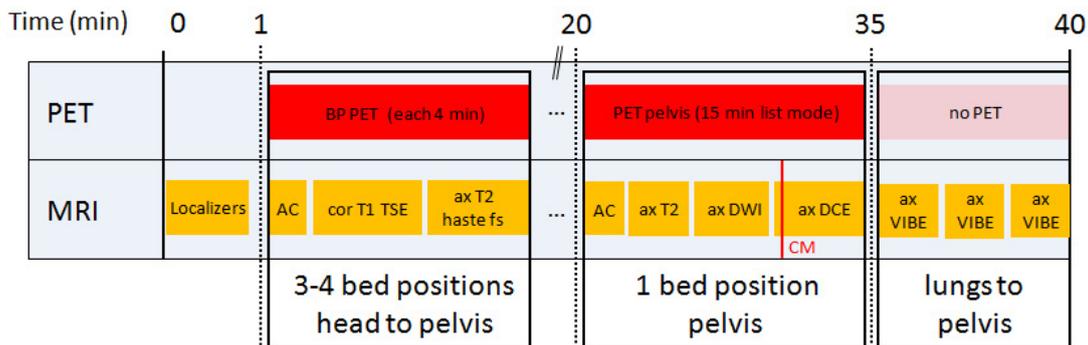


Abb. 6.2: Diagramm eines möglichen Untersuchungsprotokolls für Prostatabildgebung in einem MR/PET (Martinez-Möller et al., 2012).

ax=axial; BP=bed position; cor=coronal; CM=contrast medium; fs=fat-saturated

Trotz der diagnostischen Genauigkeit, die eine MR/PET bei der Befundung des Prostatakarzinoms erzielen könnte, gibt es noch keine veröffentlichten Studien, welche das Prostatakarzinom mit einem MR/PET anhand einer ausreichenden Patientenkohorte untersuchen. Erste Kongressberichte weisen jedoch vor allem auf eine hohe Detektionsrate von Lokalrezidiven hin. So wird zum Beispiel auf dem EANM-Kongress 2012 von Eiber et al. über eine Studie berichtet, bei welcher 25 Patienten einer ^{11}C -Cholin-PET/CT und nachfolgend einer MR/PET unterzogen wurden. Hierbei zeigt sich eine höhere Detektionsrate des MR/PET bezüglich des Nachweises eines Lokalrezidives (MR/PET: 14 Regionen bei 10 Patienten; ^{11}C -Cholin-PET/CT: 10 Regionen bei 6 Patienten) und des Nachweises von Knochenmetastasen (MR/PET: 17 Regionen bei 5 Patienten; ^{11}C -Cholin-PET/CT: 14 Regionen bei 4 Patienten). Für den Nachweis von Lymphknotenmetastasen schnitten MR/PET (39 auffällige Regionen) und ^{11}C -Cholin-PET/CT (38 auffällige Regionen) fast gleich gut ab. Anhand der in dieser Studie gewonnenen Daten zeigt sich, dass ein MR/PET-Protokoll bei Prostatakarzinompatienten in der Rezidivsituation technisch machbar ist und von den Patienten gut toleriert wird.

Erste Bilder eines Ganzkörper MR/PET bei Patienten mit Prostatakarzinomrezidiv zeigen vielversprechende Ergebnisse und einen Zugewinn an diagnostischen Informationen:

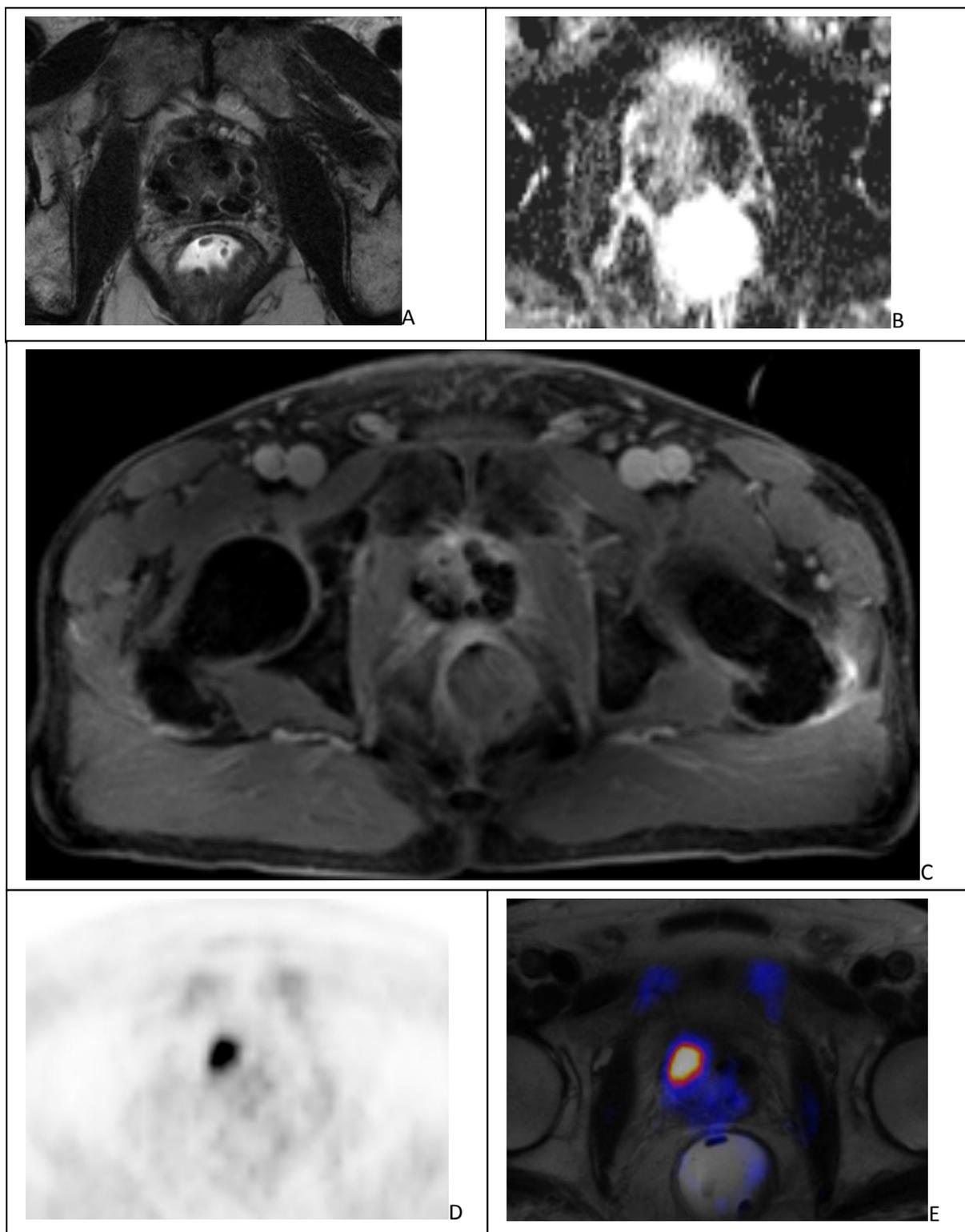


Abb. 6.3: ^{11}C -Cholin MR/PET eines 72-jährigen Patienten mit steigendem PSA (10,6 ng/ml), zwei Jahre nach Brachytherapie;
 A: axiale T2-TSE; B: axiale DWI; C: axiale T1-Wichtung; D: ^{11}C -Cholin-PET/CT;
 E: Fusion von PET und T2- Wichtung

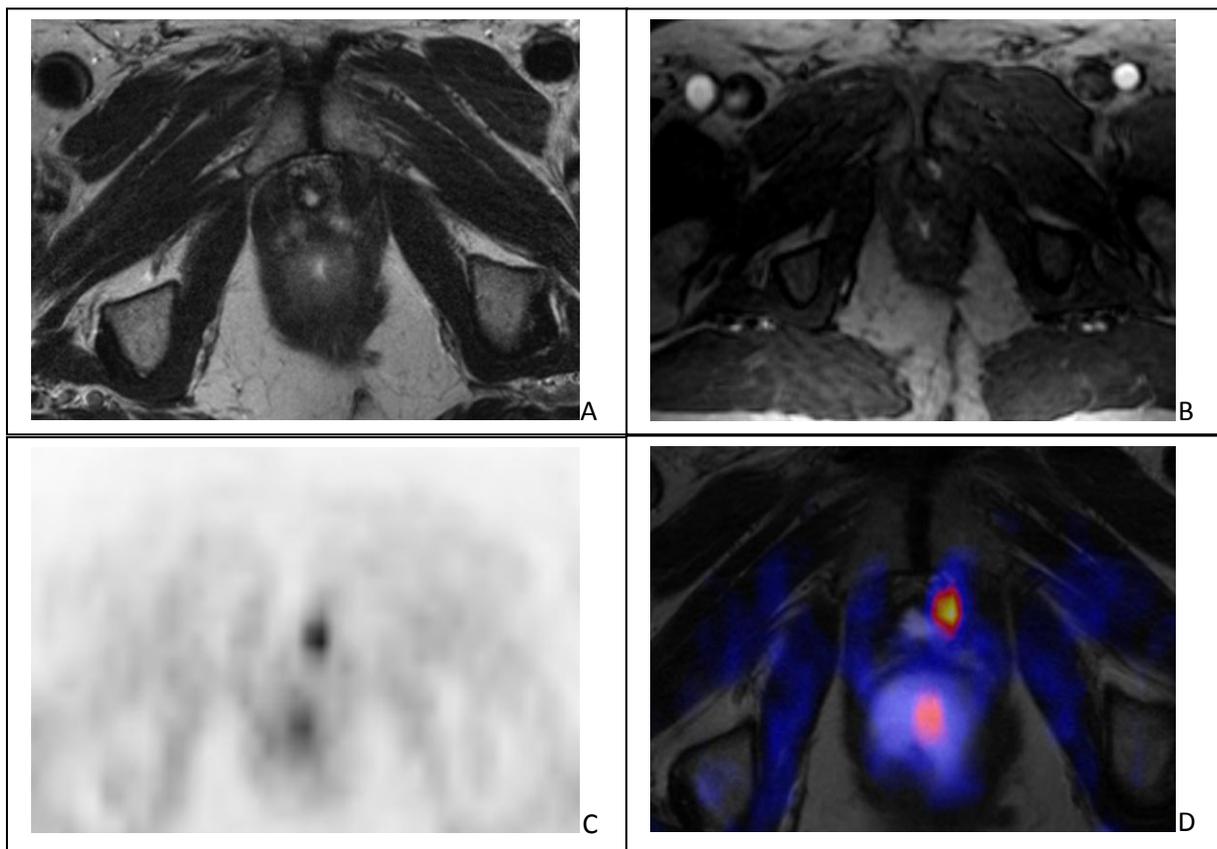


Abb. 6.4: ^{11}C -Cholin MR/PET eines 71-jährigen Patienten mit einem langsam ansteigenden PSA von 0,07 ng/ml (nadir) nach RPE vor 5 Jahren auf jetzt 0,31 ng/ml

A: axiale T2-TSE mit einer leichten Asymmetrie im Bereich der Blasenbasis

B: axiale T1 TWIST, zeigt eine hypervaskularisierte Region im Bereich der Blasenbasis

C: axiale DWI, moderate Aufnahme von ^{11}C -Cholin

D: axiale Fusion von PET und MR zeigt, dass die Aufnahme von ^{11}C -Cholin im Bereich der Blasenbasis in der Region der früheren Prostata liegt

Zusammenfassend ist festzustellen, dass es sich bei der Entwicklung eines MR/PET um eine Technik mit herausragenden Möglichkeiten handelt, welche viel Platz für zukünftige Forschung und Entwicklung bietet.

7. ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS

Abbildungen:

- Abb 1.1 (S.7): Verlauf der altersstandardisierten Erkrankungsrate (Inzidenz) und Sterblichkeit (Mortalität) für Prostatakrebs 1970 bis 2001 (Krebs in Deutschland, 5.Ausgabe, GEKID e.V. mit dem Robert Koch-Institut 2006)
- Abb. 1.2 (S.13): Bestrahlungsplanung bei Prostatakarzinom (Prof. Molls, MRI)
- Abb 1.3 (S.18): Detektionsrate von ^{11}C -Cholin-PET/CT, aufgetragen gegen den PSA-Wert für Prostatakarzinom im Rezidiv (Krause et al., 2008)
- Abb 1.4 (S.19): Sinnvolle bildgebende Diagnostik des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms (Beissert et al., 2008)
- Abb. 1.5 (S.23): Kontrastmittelgestütztes CT eines 69-jährigen Mannes mit Prostatakarzinom (Gleason 5). Das Bild zeigt eine große, in der Prostata gelegene Masse (Pfeil), welche die Blase (B) arrodiiert und sich in Richtung der rechten Beckenwand ausbreitet (Akin et al., 2007)
- Abb. 1.6 (S.25): Eine Information der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. und des Berufsverbandes Deutscher Nuklearmediziner e.V. PET – modernes Diagnoseverfahren im Kampf gegen Krebs (http://www.nuklearmedizin.de/docs/pet_bro_06.pdf vom 23.06.2012)
- Abb. 1.7 (S.27): PET (links), CT (Mitte) und fusioniertes PET/CT (rechts) eines 67-jährigen Patienten mit histologisch gesichertem multifokalen Prostatakarzinom. Die ^{11}C -Cholin PET zeigt eine inhomogene Tracer-Aufnahme auf Grund multipler Karzinomfoki (Pfeile) innerhalb der vergrößerten Prostata-drüse (Scher et al., 2007)
- Abb. 1.8 (S.31): Cholinstoffwechsel (Reske et al., 2007)
- Abb. 1.9 (S.33): Darstellung eines Wasserstoffkerns in einem äußeren Magnetfeld B_0 . Das Atom führt damit eine Präzessionsbewegung mit der Frequenz ν_0 aus (Zeitler, E.: Kernspintomographie. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln)
- Abb. 1.10 (S.38): Diffusionsgewichtungschema (Koh et al., 2007)
- Abb. 1.11 (S.39): Vereinfachtes Schema in welchem der Logarithmus der relativen Signalintensität auf der y-Achse gegen den b-Wert aufgetragen ist (Koh et al., 2007)
- Abb. 1.12 (S. 41): Normale Prostata in der Magnetresonanztomographie, axiale T2-gewichtete Sequenz. Zentrale Drüse (ZD) zeigt normales Gewebe (weiße Pfeile). Die periphere Zone ist als PZ gekennzeichnet (weiße Pfeilspitzen). Die Luft im Rektum (R) entspricht dem Ballon der Endorektalspule (Beissert et al, 2008)
- Abb. 1.13 (S.42): axiale T2-gewichtete endorektale MRT der Prostata (TR 5000/TE 96) eines 57-jährigen Mannes mit PSA 8,1 ng/ml und histologischer Sicherung. Eine fokale Masse mit niedriger Signalintensität kann in der peripheren Zone (Pfeil) dargestellt werden (Westphalen et al., 2008)
- Abb. 1.14 (S. 43): Sagittale T1-gewichtete SE (links) und STIR (rechts) zeigen Knochenmetastasen in verschiedenen lumbalen Wirbelkörpern (Schmidt et al., 2005)
- Abb. 1.15 (S.46): 69-jähriger Patient Prostatakarzinom Stadium T3b, PSA 12ng/ml, Gleason-Score 9
links: T2 gewichtetes Bild mit diffuser, niedriger Signalintensität in peripherer und transitionaler Zone mit nicht genau abgrenzbarer irregulärer Kapsel
rechts: ADC-Map mit diffus verminderter Signalintensität beidseits in der peripheren Zone bei

unregelmäßiger Abgrenzung zum umliegenden Gewebe. Dies spricht für eine extrakapsuläre Ausdehnung rechts
(Kim et al., 2010)

Abb. 1.16 (S.47): Osteoplastisch metastasiertes Prostatakarzinom (Pfeilspitzen) mit Weichteilaustritt (kräftiger Pfeil). T1-TSE(a) und DWIBS (b). Während die stark sklerosierten Anteile der Metastasierung in der Diffusionswichtung hypointens zur Darstellung kommen, imponieren die weniger sklerosierten (dünner Pfeil) und die extrasären Anteile hyperintens (Bohlschdied et al., 2008)

Abb. 1.17 (S.48): axiale T2-Wichtung bei einem 51-jährigen Mann, welche eine normale Anatomie nach RPE zeigt. Postoperativ weisen die Reste der Samenblasen (SVR) ein mittleres/niedriges Signal auf. Auch in der T1-Wichtung (hier nicht gezeigt) haben sie ein niedriges Signal. Außerdem kann ein Hervortreten des Fettgewebes um die Blasenbasis durch postoperativen Senkung festgestellt werden (Allen et al., 2008)

Abb. 1.18 (S.48): Prostatakarzinomrezidiv nach radikaler Prostatektomie. a Axiale MRT, T2-gewichtet; Axiale MRT, T1-gewichtet, b vor und c nach intravenöser Kontrastmittelgabe. Das Tumorrezidiv (weiße Pfeile) zeigt eine deutliche Zunahme der Signalintensität nach Kontrastmittelgabe (Beissert et al., 2008)

Abb. 1.19 (S.50): Streudiagramme für ADC-Werte (in $10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$) für Prostatakarzinomrezidive und benignes Gewebe. Die ADC-Werte eines Prostatakarzinomrezidivs sind niedriger als die des gesunden Gewebes, wobei jedoch eine Überlappung der Werte beachtet werden muss (Kim et al., 2009)

Abb. 1.20 (S.51): MRT eines 65-jährigen Patienten mit PSA 12,8 ng/ml 55 Monate nach RPE
a) axiale T2 zeigt keinen Fokus
b) axiale kontrastmittelgestützte Fettsättigung zeigt keinen suspekten Fokus
c) axiale DWI-MRT (b-Wert 900 s/mm) zeigt eine kleine hyperintense Masse (Pfeil) im Bereich der Vesicourthralen Anastomose
d) ADC-Map mit hypointenser Läsion (Pfeil) hochgradig verdächtig für ein Rezidiv (Giannarini et al., 2012)

Abb. 4.1 (S. 76): 63-jähriger Patient mit Prostatakarzinom in der Rezidivsituation (PSA 16,4 ng/ml) und nachgewiesenen Knochenmetastasen

Abb. 4.2 (S.78): Die Grafik zeigt in Boxplots die CNRs (y-Achse) für Lymphknotenmetastasen abhängig von der verwendeten MR- Sequenz (aufgetragen auf der x-Achse)

Abb. 4.3 (S.79): Lymphknotenmetastase bei einem 74-jährigen Patienten mit Z.n. RPE vor sechs Jahren

Abb. 4.4 (S.80): Die Grafik zeigt in Boxplots die CNRs (y-Achse) für Knochenmetastasen, abhängig von der verwendeten MR-Sequenz (aufgetragen auf der x-Achse)

Abb. 4.5 (S.81): Bildreihe zur Veranschaulichung der Auffälligkeiten verschiedener Läsionen unterteilt in nicht-sklerotische, mäßig sklerotische und deutlich sklerotische Knochenmetastasen

Abb. 4.6 (S.83): Boxplots der ermittelten CNR (y-Achse) mit Unterteilung der Knochenmetastasen je nach Grad der Sklerosierung für T1w und DWI ($b=50\text{ s/mm}^2$)(x-Achse)

Abb. 5.1 (S.97): Patient mit metastasiertem Nierenkarzinom. Bildfolge zeigt von links nach rechts: Coronare CT (links), coronare T1-Wichtung in gleicher Schnittebene wie CT, DWI ($b=800\text{ s/mm}^2$) mit Metastasennachweis im Bereich der linken Thoraxwand, Fusion von ADC und T1-Wichtung (rechts) (Padhani et al., 2009)

Abb. 6.1 (S.101): Workflow eines Ganzkörper-MR/PET (Magnetom Flash, Siemens, 2011)

Abb. 6.2 (S. 102): Diagramm eines möglichen Untersuchungsprotokolls für Prostatabildgebung in einem MR/PET (Martinez-Möller et al., 2012)

Abb. 6.3 (S.103): ^{11}C -Cholin MR/PET eines 72-jährigen Patienten mit steigendem PSA(10,6 ng/ml), zwei Jahre nach Brachytherapie;

A: axiale T2-TSE; B: axiale DWI; C: axiale T1-Wichtung; D: ^{11}C -Cholin-PET/CT;
E: Fusion von PET und T2- Wichtung

Abb. 6.4 (S.104): ^{11}C -Cholin-MR/PET eines 71-jährigen Patienten mit einem langsam ansteigenden PSA von 0,07 ng/ml (nadir) nach RPE vor 5 Jahren auf jetzt 0,31 ng/ml

A: axiale T2 TSE mit einer leichte Asymmetrie im Bereich der Blasenbasis
B: axiale T1 TWIST, zeigt eine hypervaskularisierte Region im Bereich der Blasenbasis
C: axiale DWI, moderate Aufnahme von ^{11}C -Cholin
D: axiale Fusion von PET und MR zeigt, dass die Aufnahme von ^{11}C -Cholin im Bereich der Blasenbasis in der Region der früheren Prostata liegt

Tabellen:

- Tab. 1.1 (S. 10): Prostatakarzinom, vereinfachte TNM-Klassifikation (UICC 2002). Grau hinterlegt sind lokal fortgeschrittene Tumore; alle anderen sind lokal begrenzt (potentiell heilbar) (Basiswissen Urologie, Gasser T, Springer-Verlag Heidelberg 2009)
- Tab. 1.2 (S. 11): Therapiemöglichkeiten auf Grund des Tumorstadiums (Basiswissen Urologie, Gasser T, Springer-Verlag Heidelberg 2009)
- Tab. 1.3 (S. 45): Zusammenfassung ermittelter ADC-Werte von unterschiedlichen Autoren (Jacobs et al., 2008)
- Tab. 3.1 (S. 58): Patientenkollektiv unserer Studie
- Tab. 3.2 (S. 63): Ganzkörper MRT-Messprotokoll mit DWI
- Tab. 4.1 (S. 72): Mittlere ADC-Werte für nicht pathologisch veränderte Organe und Vergleich mit Daten aus der Literatur. Quellen jeweils unter Angabe von Schichtdicke und b-Werten
- Tab. 4.2 (S. 73): Darstellung der von uns ermittelten ADC-Werte für nicht pathologisch veränderte Organe in Boxplots
- Tab. 4.3 (S. 76): Qualitätspunkte, die für die einzelnen Messblöcke der diffusionsgewichteten Sequenzen vergeben wurden
- Tab. 4.4 (S. 78): Mittlere CNR \pm SD für Lymphknotenmetastasen, abhängig von den verwendeten Sequenzen
- Tab. 4.5 (S. 82): mittlere CNR-Werte für Lymphknoten- und Knochenmetastasen (total und unterteilt nach Sklerosierungsgrad)
- Tab. 4.6 (S. 84): Mittlere visuelle Läsionsauffälligkeit \pm SD von Knochen- und Lymphknotenmetastasen, abhängig von der verwendeten Sequenz (T1w, T2-STIR, DWI) und dem Sklerosierungsgrad des Knochens
- Tab. 4.7 (S. 87): Patientencharakteristiken im Follow-up. Patientenummer entspricht der Patientenummer der Tabelle 3.1 (S.58)
- Tab. 5.1 (S. 89): Studien mit verwendeter Schichtdicke, b-Werten und Magnetresonanztomograph, die als Referenz für die ADC-Werte dieser Studie galten. Eiber 2011 entspricht den in dieser Studie beschriebenen Schichtdicke, b-Werten und verwendetem Magnetresonanztomographen

8. LITERATURVERZEICHNIS

- Agus DB, Golde DW, Sgouros g, Ballangrud A, Cordon-Cardo C, Scher HI. Positron emission tomography of a human prostate cancer xenograft association of changes in deoxyglucose accumulation with other measures of outcome following androgen withdrawal. *Cancer Res* 1989; 58: 3009-3014
- Akduman EI, Momtahn AJ, Balci NC, Mahajann N, Havlioglu N, Wolverson Mk. Comparison between malignant and benign abdominal lymphnodes on diffusion weighted imaging. *Acad Radiol* 2008; 15(5): 641-646
- Akin O., Hricak H. Imaging of Prostate Cancer. *Radiol Clin N Am* 2007; 45(1): 207-222
- Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2005; 293(17): 2095-101
- Allen SD, Thompson AS, Sohaib A. The normal post-surgical anatomy of the male pelvis following radical prostatectomy as assessed by magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2008; 18(6): 1281–1291
- American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37(5): 1035-1041
- Amling CL, Bergstrahl EJ, Blute ML, Slezak JM, Zincke H. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? *J Urol* 2001; 165(4): 1146-1151
- Ärzte Zeitung 14.06.2010. <http://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/krebs/prostatakrebs/article/604578/petmrt-diagnostik-riese-drehtisch.html> (Stand 14.12.2011)
- Aus G. Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer – a review. *Eur Urol* 2006; 50(5): 927-934
- Baur A, Dietrich O, Reiser M. Diffusion-weighted imaging of bone marrow: current status. *Eur Radiol* 2003; 13(7):1699–1708
- Beissert M, Lorenz R, Gerharz EW. Sinnvolle bildgebende Diagnostik des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms. *Urologe* 2008; 47(11); 1405-1416
- Bellin MF, Lebleu L, Meric JB. Evaluation of retroperitoneal and pelvic lymph node metastases with MRI and MR lymphangiography. *Abdom Imaging* 2003; 28(2): 155–163
- Beyer T, Rosenbaum S, Veit P, Stattaus J, Müller SP, Difilippo FP, Schöder H, Mawlawi O, Roberts F, Bockisch A, Köhl H. Respiration artifacts in whole-body [18] F-FDG PET-CT studies with combined PET-CT tomographs employing spiral CT technology with 1 to 16 detector rows. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32(12): 1429-39
- Bohlscheid A., D. Nuss, S. Lieser, H.-P. Busch. Tumorsuche mittels kernspintomografischer Diffusionsbildgebung Erste Erfahrungen. *Rofo.* 2008; 180(4): 302-309
- Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Mattelaer J, Lopez Torecilla J, Pfeffer JR, Lino Cutajar C, Zurlo A, Pierart M. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002; 360(9327):103-106
- Bostwick DG, Grignon DJ, Hammond ME, Amin MB, Cohen M, Crawford D, Gospodarowicz M, Kaplan RS, Miller DS, Montironi R, Pajak TF, Pollack A, Srigley JR, Yarbrow JW. Prognostic factors in prostate cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124(7): 995-1000

- Bott SR. Management of recurrent disease after radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2004; 7(3): 211-216
- Bruegel M, Holzapfel K, Gaa J, Woertler K, Waldt S, Kiefer B, Stemmer A, Ganter C, Rummeny EJ. Characterization of focal liver lesions by ADC measurements using a respiratory triggered diffusion-weighted single-shot echo-planar MR imaging technique. *Eur.Radiol.* 2008;18(3): 477-485
- Bücheler E, Lackner K.L, Thelen M, Einführung in die Radiologie, Diagnostik und Intervention, 11. Auflage, Thieme 2006, Seite 606
- Buijs M, Kamel IR, Vossen JA, Georgiades CS, Hong K, Geschwind JH. Assessment of metastatic breast cancer response to chemoembolization with contrast agent enhanced and diffusion-weighted MR imaging. *Journal of Vascular and Interventional Radiology.* 2007; 18(8): 957-963
- Burger C, Goerres G, Schoenes S, Buck A, Lonn AH, von Schulthess GK: PET attenuation coefficients from CT images: experimental evaluation of the transformation of CT into PET 511 – keV attenuation coefficients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29(7): 922-7
- Buzug TM In: „Einführung in die Computertomographie: Mathematisch-physikalische Grundlagen der Bildrekonstruktion“. Springer, Berlin/Heidelberg /New York 2002, S. 404
- Cariou G, Le Duc A., Vuong-Ngog P, Plainfosse MC, Merran S. Correlations between radiography, ultrasonography, computed tomography and pathologic findings in prostatic disease. *Urology* 1985; 26(6): 599-602
- Carter HB, Coffey DS. Prostate cancer: The magnitude of the problem in the United States, in Coffey DS, Resnick FA, Karr JP (eds): *A Multidisciplinary Analysis of Controversies in the Management of Prostate Cancer*, chap 1, pp 1-7. New York, Plenum Press, 1988
- D'Amico AV, Whittington R, Schnall M, Malkowicz SB, Tomaszewski JE, Schultz D, Wein A. The impact of the inclusion of endorectal coil magnetic resonance imaging in a multivariate analysis to predict clinically unsuspected extraprostatic cancer. *Cancer* 1995; 75(9): 2368-2372
- De Jong IJ, Pruim J, Elsinga PH, Vaalburg W, Mensink HJ, Visualization of prostate cancer with ¹¹C-choline positron emission tomography. *Eur Urol* 2002; 42(1): 18-23
- De Jong IJ, Pruim J, Elsinga PH, Vaalburg W, Mensink HJ. Preoperative staging of pelvic lymph nodes in prostate cancer by ¹¹C-Choline-PET/CT. *J Nucl Med* 2003; 44(3):331-335
- Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, Aird EG, Bottomley D, Cowan RA, Huddart RA, Jose CC, Matthews JH, Millar J, Moore AR, Morgan RC, Russell JM, Scrase CD, Stephens RJ, Syndikus I, Parmar MK, RT01 collaborators. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2007; 8(6): 475-487
- Delfaut EM, Beltran J, Johnson G, Rousseau J, Marchandise X, Cotten A. Fat suppression in MR imaging: techniques and pitfalls. *Radiographics* 1999; 19(4): 373–382
- Denham JW, Steigler A, Lamb DS, Joseph D, Mameghan H, Turner S, Matthews J, Franklin I, Atkinson C, North J, Poulsen M, Christie D, Spry NA, Tai KH, Wynne C, Duchesne G, Kovacev O, D'Este C, Trans-Tasman Radiation Oncology Group. Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2005; 6(11): 841-850
- Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Version 1.00 – September 2009

- Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. und Berufsverband Deutscher Nuklearmediziner
e.V. PET – modernes Diagnoseverfahren im Kampf gegen Krebs
http://www.nuklearmedizin.de/docs/pet_bro_06.pdf Stand 23.06.2012
- Eiber M, Holzapfel K, Ganter C, Epple K, Metz S, Geinitz H, Kübler H, Gaa J, Rummeny EJ, Beer AJ. Whole-Body MRI Including Diffusion-Weighted Imaging (DWI) for Patients With Recurring Prostate Cancer: Technical Feasibility and Assessment of Lesion Conspicuity in DWI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2011; 33(5): 1160-1170
- Eiber M, Beer AJ, Holzapfel K, Tauber R, Ganter C, Weirich G, Krause BJ, Rummeny EJ, Gaa J. Preliminary results for characterization of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer by diffusion-weighted MR-imaging. *Investigative Radiology* 2010; 45(1): 15-23
- Elgamal AA, Troychak MJ, Murphy GP. ProstaScint scan may enhance identification of prostate cancer recurrences after prostatectomy, radiation, or hormone therapy: analysis of 136 scans of 100 patients. *Prostate*. 1998; 37(4): 261–269
- Eschmann SM, Pfannenbergl AC, Rieger A, Aschoff A, Müller M, Paulsen F, Anastasiadis A, Claussen CD, Bares R, Schlemmer HP. Comparison of 11C-Choline-PET/CT and whole body-MRI for staging of prostate cancer. *Nuklearmedizin* 2007; 46(5):161-168
- Eustace S, Tello R, DeCarvalho V, Carey J, Wroblecka JT, Melhem ER, Yucel EK. A comparison of whole-body turboSTIR MR imaging and planar 99mTc-methylene diphosphonate scintigraphy in the examination of patients with suspected skeletal metastases. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169(6): 1655–1661
- Farsad M, Schiavina R, Castellucci P, Nanni C, Corti B, Martorana G, Canini R, Grigioni W, Boschi S, Marengo M, Pettinato C, Salizzoni E, Monetti N, Franchi R, Fanti S. Detection and localization of prostate cancer: correlation of (11)C-choline PET/CT with histopathologic step-section analysis. *J Nucl Med* 2005; 46(10): 1642-1649
- Gasser T. Prostatakarzinom in „Basiswissen Urologie“ Springer Verlag Heidelberg 2009, 4. Auflage: 103-114
- Ghanem N, Uhl M, Brink I, Schäfer O, Kelly T, Moser E, Langer M. Diagnostic value of MRI in comparison to scintigraphy, PET, MS-CT and PET/CT for the detection of metastases of bone. *Eur J Radiol* 2005;55(1): 41–55
- Giannarini G, Nguyen DP, Thalmann GN, Thoeny HC. Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging Detects Local Recurrence After Radical Prostatectomy: Initial Experience. *Eur Urol* 2012; 61(3): 616-620
- Gibbs P, Tozer DJ, Liney GP, Turnbull LW. Comparison of quantitative T2 mapping and diffusion-weighted imaging in the normal and pathologic prostate. *Magn Reson Med* 2001; 46(6): 1054–1058
- Grossfeld GD, Stier DM, Flanders SC, Henning JM, Schonfeld W, Warolin K, Carroll PR. Use of second treatment following definitive local therapy for prostate cancer: data from the CaPSURE database. *J Urol* 1998; 160(4): 1398-1404
- Grubnic S, Vinnicombe SJ, Norman AR, Husband JE. MR evaluation of normal retroperitoneal and pelvic lymph nodes. *Clin Radiol* 2002; 57(3): 193–200
- Gutzeit A, Doert A, Froehlich JM, Eckhardt BP, Meili A, Scherr P, Schmid DT, Graf N, von Weyarn CA, Willemse EM, Binkert CA. Comparison of diffusion-weighted whole body MRI and skeletal scintigraphy for the detection of bone metastases in patients with prostate or breast carcinoma. *Skeletal Radiol* 2010; 39(4): 333–343
- Hackländer T, Scharwachter C, Golz R, Mertens H. [Value of diffusion-weighted imaging for diagnosing vertebral metastases due to prostate cancer in comparison to other primary tumors.] *Rofo* 2006; 178(4): 416–424

- Hakenberg OW, Wirth MP. Prostatakarzinom. In: „Facharztwissen Urologie, Differenzierte Diagnostik und Therapie“, Schmelz HU, Sparwasser C, Weidner W, Springer Verlag, Heidelberg 2006, 224-255
- Hara T. 11C-choline and 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose in tumor imaging with positron emission tomography. *Mol Imaging Biol* 2002; 4(4): 267-273
- Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, Deserno WM, Tabatabaei S, van de Kaa CH, de la Rosette J, Weissleder R. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 348(25): 2491–2499
- Harris RD, Schned AR, Heaney JA. Staging of prostate cancer with endorectal MR imaging: lessons from a learning curve. *Radiographics* 1995; 15(4): 813-829
- Heerschap A, Jager GJ, Graaf M van der. In vivo proton MR spectroscopy reveals altered metabolite content in malignant prostatic tissue. *Anticancer Res* 1997; 17(3A): 1455-1460
- Heesakkers RA, Hövels AM, Jager GJ, van den Bosch HC, Witjes JA, Raat HP, Severens JL, Adang EM, van der Kaa CH, Fütterer JJ, Barentsz J. MRI with a lymph-node-specific contrast agent as an alternative to CT scan and lymph-node dissection in patients with prostate cancer: a prospective multicohort study. *Lancet Oncol* 2008; 9(9): 850–856
- Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP, Zattoni F. EAU Guidelines on Prostate Cancer. *European urology* 2008; 53(1): 68–80
- Heidenreich A. Therapie des hormonrefraktären Prostatakarzinoms. *Urologe* 2006; 45: 1481-1495
- Herneth AM, Naude J, Philipp M, Beichel R, Trattning S, Imhof H. Wertigkeit der diffusionsgewichteten MRT in der Beurteilung von Knochenmarkveränderungen bei Wirbelkörpermetastasen. *Radiologe* 2000; 40(8): 731-736
- Holzapfel K, Duetsch S, Fauser C, Eiber M, Rummeny EJ, Gaa J. Value of diffusion-weighted MR imaging in the differentiation between benign and malignant cervical lymph nodes. *Eur J Radiol* 2009; 72(3): 381–387
- Hövels AM, Heesakkers RA, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, Severens JL, Barentsz JO. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol* 2007; 63(4): 387–395
- Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, Leibel SA, Scardino PT. Imaging Prostate Cancer: A Multidisciplinary Perspective: *Radiology* 2007; 243(1): 28-53
- Hricak H, Schöder H, Pucar D, Lis E, Eberhardt SC, Onyebuchi CN, Scher HI. Advances in imaging in the postoperative patient with a rising prostate-specific antigen level. *Semin Oncol*. 2003; 30(5): 616–634
- Hricak H, White S, Vigneron D, Kurhanewicz J, Kosco A, Levin D, Weiss J, Narayan P, Carroll PR. Carcinoma of the prostate gland: MR imaging with pelvic phased-array coils versus integrated endorectal-pelvic phased-array coils. *Radiology* 1994; 193(3): 703-709
- Ichikawa T, Haradome H, Hachiya J, Nitatori T, Araki T. Diffusion-weighted MR imaging with single-shot echo-planar imaging in the upper abdomen: preliminary clinical experience in 61 patients. *Abdom Imaging* 1999; 24(5): 456–461
- Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt T. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 19(3): CD004720
- Issa B. In vivo measurement of the apparent diffusion coefficient in normal and malignant prostatic tissues using echo-planar imaging. *J Magn Reson Imaging* 2002; 16(2): 196–200

- Jacobs MA, Ouwerkerk R, Petrowski K, Macura KJ. Diffusion-weighted Imaging with apparent diffusion coefficient mapping and spectroscopy in prostate cancer. *Top Magn Reson Imaging* 2008; 19(6): 261-272
- Jadvar H, Xiankui L, Shahinian A, Park R, Tohme M, Pinski J, Conti PS. Glucose metabolism of human prostate cancer mouse xenografts. *Mol imaging* 2005; 4(2): 91-97
- Judenhofer MS, Wehrli HF, Newport DF, Catana C, Siegel SB, Becker M, Thielscher A, Kneilling M, Lichy MP, Eichner M, Klingel K, Reischl G, Widmaier S, Röcken M, Nutt RE, Machulla HJ, Uludag K, Cherry SR, Claussen CD, Pichler BJ. Simultaneous PET/MRI: A new Approach for Functional and Morphological Imaging. *Nat Med*. 2008; 14(4): 459-465
- Kane CJ, Lubeck DP, Knight SJ, Spitalny M, Downs TM, Grossfeld GD, Pasta DJ, Mehta SS, Carroll PR. Impact of patient educational level on treatment for patients with prostate cancer: data from CaPSURE. *Urology* 2003; 62(6): 1035-1039
- Kiliçkesmez O, Yirik G, Bayramoğlu S, Cimilli T, Aydin S. Non-breath-hold high b-value diffusion-weighted MRI with parallel imaging technique: apparent diffusion coefficient determination in normal abdominal organs. *Diagnostic and Interventional Radiology* 2008; 14(2): 83-87
- Kim CK, Park BK, Kim B. Diffusion-weighted MRI at 3 T for the evaluation of prostate cancer. *AJR* 2010; 194(6): 1461-1469
- Kim CK, Park BK, Lee HM. Prediction of Locally Recurrent Prostate Cancer after Radiation Therapy: Incremental Value of 3T Diffusion-Weighted MRI. *Journal of magnetic resonance imaging* 2009; 29(2): 391–397
- Kim CK, Park BK, Park W, Kim SS. Prostate MR imaging at 3T using a phased array coil in predicting locally recurrent prostate cancer after radiation therapy: preliminary experience. *Abdom Imaging* 2010/1; 35(2): 246-252
- Kim JK, Kim KA, Park BW, Kim N, Cho KS. Feasibility of diffusion-weighted imaging in the differentiation of metastatic from nonmetastatic lymph nodes: early experience. *J Magn Reson Imaging* 2008; 28(3): 714–719
- Kinahan PE, Townsend DW, Beyer T, Sashin D. Attenuation correction for a combined 3D PET/CT scanner. *Med Phys* 1998; 25(10): 2046-53
- Koh D, Takahara T, Imai Y, Collins DJ. Practical aspects of assessing tumors using clinical diffusion-weighted imaging in the body. *Magn Reson Med Sci* 2007/1; 6(4): 211–224
- Koh D-M, Collins DJ. Diffusion-Weighted MRI in the Body: Application and Challenges in Oncology. *AJR* 2007; 188(6): 1622-1635
- Kotzerke J, Prang J, Neumaier B, Volkmer B, Gulmann A, Kleinschmidt K, Hautmann R, Reske SN. Experience with carbon-11 choline positron emission tomography in prostate carcinoma. *Eur J Nucl Med* 2000; 27(9): 1415-1419
- Krämer S, Görlich J, Gottfried HW, Riska P, Aschoff AJ, Rilinger N, Brambs HJ, Sokiranski R. Sensitivity of computed tomography in detecting local recurrence of prostatic carcinoma following radical prostatectomy. *Br J Radiol* 1997; 70(838): 995-999
- Krause BJ, Souvatzoglou M, Tuncel M, Herrmann K, Buck AK, Praus C, Schuster T, Geinitz H, Treiber U, Schwaiger M. The detection rate of [¹¹C] Choline-PET/CT depends on the serum PSA-value in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35(1): 18-23
- Kwee TC, van Ufford HM, Beek FJ, Takahara T, Uiterwaal CS, Bierings MB, Ludwig I, Fijnheer R, Nieuvelstein RA. Whole-body MRI, including diffusion-weighted imaging, for the initial staging of malignant lymphoma: comparison to computed tomography. *Invest Radiol* 2009; 44(10): 683–690

- Lecouvet FE, Geukens D, Stainier A, Jamar F, Jamart J, d'Othée BJ, Therasse P, Vande Berg B, Tombal B. Magnetic resonance imaging of the axial skeleton for detecting bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: diagnostic and cost-effectiveness and comparison with current detection strategies. *J Clin Oncol* 2007; 25(22): 3281–3287
- Luboldt W, Küfer R, Blumstein N, Toussaint TL, Kluge A, Seemann MD, Luboldt HJ. Prostate carcinoma: diffusion-weighted imaging as potential alternative to conventional MR and ¹¹C-choline PET/CT for detection of bone metastases. *Radiology*. 2008; 249(3): 1017-25
- MacDonald OK, Schild SE, Vora S, Andrews PE, Ferrigni RG, Novicki V, Swanson SK, Wong WW. Salvage radiotherapy for men with isolated rising PSA or local palpable recurrence after radical prostatectomy: do outcomes differ? *Urology* 2004; 64(4): 760-764
- MAGNETOM Flash 46 1/2011 www.siemens.com/magnetom-world Stand 03.07.2012
- Martinez-Möller A, Eiber M, Nekolla SG, Souvatzoglou M, Drzezga A, Ziegler S, Rummeny EJ, Schwaiger M, Beer AJ. Workflow and Scan Protocol Considerations for Integrated Whole-Body PET/MRI in Oncology. *J Nucl Med*. 2012; 53(9): 1415-26
- Mir N, Sohaib SA, Collins D, Koh DM. Fusion of high b-value diffusion-weighted and T2-weighted MR images improves identification of lymph nodes in the pelvis. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2010; 54(4): 358–364
- Molls, M. Prostatakarzinom. Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie Klinikum rechts der Isar. www.radonc.med.tu-muenchen.de
- Müller D, Bauer J, Zeile M, Rummeny E, Link T. Significance of sagittal reformations in routine thoracic and abdominal multislice CT studies for detecting osteoporotic fractures and other spine abnormalities. *Eur Radiol* 2008; 18(8): 1696–1702
- Müller MF, Prasad P, Siewert B, Nissenbaum MA, Raptopoulos V, Edelman RR. Abdominal diffusion mapping with use of a wholebody echo-planar system. *Radiology* 1994; 190(2): 475–478
- Müller-Lisse UG, Müller-Lisse UL, Scherr M. Männliches Becken – Prostata und Samenblasen. In: „Ganzkörper MR-Tomographie“, Rummeny EJ, Reimer P, Heindel W, Thieme-Verlag, Stuttgart 2006, 2. Auflage, 390-401
- Mürtz P, Krautmacher C, Traber F, Gieseke J, Schild H, Willinek W. Diffusion-weighted whole-body MR imaging with background body signal suppression: a feasibility study at 3.0 Tesla. *Eur Radiol* 2007; 17(12): 3031–3037
- Nakanishi K, Kobayashi M, Nakaguchi K, Kyakuno M, Hashimoto N, Onishi H, Maeda N, Nakata S, Kuwabara M, Murakami T, Nakamura H. Whole-body MRI for detecting metastatic bone tumor: diagnostic value of diffusion-weighted images. *Magn Reson Med Sci* 2007; 6(3): 147–155
- Neil JJ. Measurement of water motion (apparent diffusion) in biological systems. *Concepts Magn Reson* 1997; 9: 385-401
- Nelson WG, Carter HB, DeWeese TL, Bajaj G, Thompson TL, Eisenberger MA. Prostate Cancer, In: „Clinical oncology“. Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG (Ed). Elsevier, London 2004, 3. Auflage; Churchill Livingstone: 2085-2148
- Newcomer LM, Stanford JL, Blumenstein BA, Brawer MK. Temporal trends in rates of prostate cancer: declining incidence of advanced stage disease, 1974 to 1994. *J Urol* 1997; 158(4): 1427-1430
- Ohno Y, Koyama H, Onishi Y, Takenaka D, Nogami M, Yoshikawa T, Matsumoto S, Kotani Y, Sugimura K. Non-small cell lung cancer: whole-body MR examination for M-stage assessment—utility for whole-body diffusion-weighted imaging compared with integrated FDG PET/CT. *Radiology* 2008; 248(2): 643–654

- Oner AY, Aggunlu L, Akpek S, Tali T, Celik A. Diffusion-weighted imaging of the appendicular skeleton with a non-Carr-Purcell-Meiboom-Gill single-shot fast spin-echo sequence. *American Journal of Roentgenology* 2007; 189(6): 1494-1501
- Oyen RH, Van Poppel HP, Ameye FE, Van de Voorde WA, Baert AL, Baert LV. Lymph node staging of localized prostatic carcinoma with CT and CT-guided fine-needle aspiration biopsy: Prospective study of 285 patients. *Radiology* 1994; 190(2): 315-322
- Padhani AR, Liu G, Koh DM, Chenevert TL, Thoeny HC, Takahara T, Dzik-Jurasz A, Ross BD, Van Cauteren M, Collins D, Hammoud DA, Rustin GJ, Taouli B, Choyke PL. Diffusion weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia* 2009; 11(2): 102-125
- Park SW, Lee JH, Ehara S, Park YB, Sung SO, Choi JA, Joo YE. Single shot fast spin echo diffusion-weighted MR imaging of the spine: is it useful in differentiating malignant metastatic tumor infiltration from benign fracture edema? *Clin Imaging* 2004; 28(2): 102-108
- Parra RO, Wolf RM, Huben RP. The use of transrectal ultrasound in the detection and evaluation of local pelvic recurrence after radical urological pelvic operation. *J Urol* 1990; 144(3): 707-709
- Pazona JF, Han M, Hawkins SA, Roehl KA, Catalona WJ. Salvage radiation therapy for prostate specific antigen progression following radical prostatectomy: 10-year outcome estimates. *J Urol* 2005; 174(4): 1282-1286
- Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin M, Burch PA, Berry D, Mounpour C, Kohli M, Benson MC, Small EJ, Raghavan D, Crawford ED. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *New Engl J Med* 2004; 351(15): 1513-1520
- Philip J, Dutta Roy S, Ballal M, Foster CS, Javle P. Is a digital rectal examination necessary in the diagnosis and clinical staging of early prostate cancer? *BJU Int* 2005; 95(7): 969-71
- Picchio M, Messa C, Landoni C, Gianolli L, Sironi S, Brioschi M, Matarrese M, Matei DV, De Cobelli F, Del Maschio A, Rocco F, Rigatti P, Fazio F. Value of 11C-choline-positron emission tomography for re-staging prostate cancer: a comparison with 11F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *J Urol* 2003; 169(4): 1337-1340
- Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, Hug EB, Asbell SO, Grignon D. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostatic carcinoma – long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61(5): 1285-1290
- Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999; 281(17): 1591-1597
- Pucar D, Shukla-Dave A, Hricak H, Moskowitz CS, Kuroiwa K, Olgac S, Ehora LE, Scardino PT, Koutcher JA, Zakian KL. Prostate cancer: correlation of MR imaging and MR spectroscopy with pathologic findings after radiation therapy-initial experience. *Radiology*. 2005; 236(2): 545-553
- Reske SN, Blumstein NM, Neumaier B, Gottfried HW, Finsterbusch F, Kocot D, Moller P, Glatting G, Perner S. Imaging prostate cancer with 11C-choline PET/CT. *J Nucl Med* 2006; 47(8): 1249-1254
- Reske SN. Bildgebung des Prostatakarzinoms. *der Onkologe* 2007; 13: 677-90
- Robert Koch-Institut (RKI), Zentrum für Krebsregisterdaten <http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs.html> (Stand 30.06.2012)

- Sánchez-Crespo A, Andreo P, Larsson SA. Positron flight in human tissues and its influence on PET image spatial resolution", *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31(1): 44-51
- Scher B, Seitz M, Albinger W, Tiling R, Scherr M, Becker HC, Souvatzoglou M, Gildehaus FJ, Wester HJ, Dresel S. Value of ^{11}C -choline PET and PET/CT in patients with suspected prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34(1): 45-53
- Schild SE, Buskirk SJ, Wong WW, Halyard MY, Swanson SK, Novicki DE, Ferrigni RG. The use of radiotherapy or patients with isolated elevation of prostate specific antigen following radical prostatectomy. *J Urol* 1996; 156(5): 1725-1729
- Schmand M, Burbar Z, Corbeil J. Brain PET: First human tomograph for simultaneous (functional) PET and MR imaging. *Supplement to the Journal of Nuclear Medicine* 2007; 48: 45
- Schmelz HU, Sparwasser C, Weidner W: Prostatakarzinom In „Facharztwissen Urologie, Differenzierte Diagnostik und Therapie“, Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2006 224-255
- Schmidt GP, Schoenberg SO, Reiser MF, Baur-Melnyk A. Whole-body MR imaging of bone marrow. *Eur J Radiol.* 2005; 55(1): 33-40
- Sciarra A, Barentsz J, Bjartell A, Eastham J, Hricak H, Panebianco V, Witjes JA. Advances in magnetic resonance imaging: How they are changing the management of prostate cancer. *Eur Urol* 2001; 59(6): 962-977
- Sella T, Schwartz LH, Swindle PW, Onyebuchi CN, Scardino PT, Scher HI, Hricak H. Suspected local recurrence after radical prostatectomy: endorectal coil MR imaging. *Radiology* 2004; 231(2): 379–385
- Shreve PD, Grossmann HB, Gross MD, Wahl RL. Metastatic prostate cancer: initial findings of PET with 2-deoxy-2-F18-fluoro-D-glucose. *Radiology* 1996; 199(3): 751-756
- Silverman JM, Krebs TL. MR imaging evaluation with a transrectal surface coil of local recurrence of prostatic cancer in men who have undergone radical prostatectomy. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168(2): 379–385
- Smith-Jones PM, Vallabhajosula S, Navarro V, Bastidas D, Goldsmith SJ, Bander NH. Radiolabeled monoclonal antibodies specific to the extracellular domain of prostate-specific membrane antigen: preclinical studies in nude mice bearing LNCaP human prostate tumor. *J Nucl Med* 2003; 44(4): 610–617
- Song I, Kim CK, Park BK, Park W. Assessment of Response to Radiotherapy for Prostate Cancer: Value of Diffusion-Weighted MRI at 3 T. *AJR* 2010; 194(6): 477–482
- Statistisches Bundesamt Deutschland (2008), Todesursachen, (<http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/Content75/SterbefaelleMaennlich.psml>) Stand: 21.6.2010
- Stejskal EO, Tanner JE. Spin diffusion measurements: spin-echo in the presence of a time dependent field gradient. *J Chem Phys* 1965; 42: 288-292
- Steuber T, Graefen M, Haese A, Erbersdobler A, Chun FK, Schlom T, Perrotte P, Huland H, Karakiewicz PI. Validation of a nomogram for prediction of side specific extracapsular extension at radical prostatectomy. *J Urol* 2006; 175(3): 939-944
- Strahlenschutzkommission: Orientierungshilfe für radiologische und nuklearmedizinische Untersuchungen. Empfehlung der Strahlenschutzkommission. Tabelle 1. Bonn 2008, <http://www.ssk.de/de/werke/2008/volltext/ssk0813.pdf> Stand 03.07.2012
- Takahara T, Imai Y, Yamashita T, Yasuda S, Nasu S, Van Cauteren M. Diffusion weighted whole body imaging with background body signal suppression (DWIBS): technical improvement using free breathing, STIR and high resolution 3D display. *Radiat Med* 2004; 22(4): 275–282

- Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Ourdard S, Theodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger M, TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *New Engl J Med* 2004; 351(15): 1502-1512
- Testa C, Schiavina R, Lodi R, Salizzoni E, Corti B, Farsad M, Kurhanewicz J, Manferrari F, Brunocilla E, Tonon C, Monetti N, Castellucci P, Fanti S, Coe M, Grigioni WF, Martorana G, Canini R, Barbiroli B. Prostate cancer: sextant localization with MR imaging, MR spectroscopy, and ¹¹C-choline PET/CT. *Radiology* 2007; 244(3): 797-806
- Thompson I, Thrasher JB, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, Cookson MS, D'Amico AV, Dmochowski RR, Eton DT, Forman JD, Goldenberg SL, Hernandez J, Higano CS, Kraus SR, Moul JW, Tangen CM, AUA Prostate Cancer Clinical Guideline Update Panel. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *J Urol* 2007; 177(6): 2106-2131
- Trock BJ, Han M, Freeland SJ, Humphreys EB, DeWeese TL, Partin AW, Walsh PC. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2008; 299(23): 2760-2769
- Tuncel M, Souvatzoglou M, Herrmann K, Stollfuss J, Schuster T, Weirich G, Wester HJ, Schwaiger M, Krause BJ. [(11)C]Choline positron emission tomography/computed tomography for staging and restaging of patients with advanced prostate cancer. *Nucl Med Biol* 2008; 35(6): 689-695
- Vilanova JC, Berce  J. Diffusion-weighted whole-body mr screening, *Eur J Radiol* 2008; 67(3): 440-447
- Wang L, Hricak H, Kattan MW, Chen HN, Kuroiwa K, Eisenberg HF, Scardino PT. Prediction of seminal vesicle invasion in prostate cancer: incremental value of adding endorectal MR imaging to the Kattan nomogram. *Radiology* 2007; 242(1): 182-188
- Wang L, Hricak H, Kattan MW, Chen HN, Scardino PT, Kuroiwa K. Prediction of organ-confined prostate cancer: incremental value of MR imaging and MR spectroscopic imaging to staging nomograms. *Radiology* 2006; 238(2): 597-603
- Werling, Alexander, Modellbasierte Korrektur der Streustrahlung in der Positronen-Emissions-Tomographie , Dissertation am Institut Deutsches Krebsforschungszentrum, Fakultät f r Physik und Astronomie, Universität Heidelberg 2001
- Westphalen AC, McKenna DA, Kurhanewicz J, Coakley FV. Role of magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopic imaging before and after radiotherapy for prostate cancer. *J Endourol.* 2008; 22(4): 789-794
- Wu JJ, King SC, Montana GS, McKinstry CA, Anscher MS. The efficacy of postprostatectomy radiotherapy in patients with an isolated elevation of serum prostate-specific antigen. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32(2): 317-323
- Yamada I, Aung W, Himeno Y, Nakagawa T, Shibuya H. Diffusion coefficients in abdominal organs and hepatic lesions: evaluation with intravoxel incoherent motion echo-planar MR imaging. *Radiology* 1999; 210(3): 617-623
- Yoshikawa T, Kawamitsu H, Mitchell DG, Ohno Y, Ku Y, Seo Y, Fujii M, Sugimura K. ADC measurement of abdominal organs and lesions using parallel imaging technique. *AJR. American Journal of Roentgenology* 2006; 187(6): 1521-1530
- Yuan Z, Ye X, Dong S, Dong S, Xu LC, Xu XY, Liu SY, Xiao XS. Role of magnetic resonance diffusion-weighted imaging in evaluating response after chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *European Journal of Radiology* 2010; 75(1):e9-14

- Zeitler E. In "Kernspintomographie. Einführung für Ärzte und Medizinstudenten". Deutscher Ärzteverlag, Köln, 1984
- Zietman AL, Thakral H, Wilson L, Schellhammer P. Conservative management of prostate cancer in the prostate specific antigen era: the incidence and time course of subsequent therapy. J Urol 2001; 166(5): 1702-1706
- Zuazu JR, Rodriguez M, Mayans AR, Sansi AS, Bergera JJZ, Martinez-Monge R, Richter JA. Usefulness of PET scans in diagnosing recurrent prostate cancer. Prostate with PSA level ≤ 5 ng/ml. Actas Urol Esp. 2009; 33(8): 844-852

9. LEBENSLAUF

Persönliche Daten

Name: Kathrin Epple
 Geburtsdatum und –ort: 07.10.1984 in Ellwangen (Jagst), Baden-Württemberg
 Familienstand: ledig
 Nationalität: deutsch

Schul- und Berufsausbildung

seit 02/2012	Assistenzärztin auf der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie im Bundeswehrkrankenhaus Ulm
12/2011	Approbation als Ärztin
11/2011	2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
seit 10/2011	Studium der Zahnmedizin an der Universität Ulm
08/2010 – 07/2011	Praktisches Jahr (MKG Klinikum Rechts der Isar- Chirurgie Klinikum Bogenhausen – Innere Rotkreuzklinikum München)
10/2007 – 07/2010	klinischer Studienabschnitt an der TU München, Klinikum Rechts der Isar
10/2007	Immatrikulation TU München
08/2007	Physikum
10/2005- 08/2007	1.-4. Semester Humanmedizin an der TU/LMU München
07/2005	Verpflichtung zum Soldat auf Zeit 17 mit Freistellung zum Studium
10/2004 – 06/2005	Studium Landschaftsarchitektur (Dipl. Ing) TU München
06/2004	Abitur am Kopernikus Gymnasium Wasseralfingen
09/1995 – 06/2004	Schulbesuch Kopernikus Gymnasium
09/1991 – 07/1995	Grundschule Pommertsweiler

10. VERÖFFENTLICHUNGEN

Teilergebnisse dieser Studie wurden bereits veröffentlicht:

Eiber M, Holzapfel K, Ganter C, **Epple K**, Metz S, Geinitz H, Kübler H, Gaa J, Rummeny EJ, Beer AJ. Whole-Body MRI Including Diffusion-Weighted Imaging (DWI) for Patients With Recurring Prostate Cancer: Technical Feasibility and Assessment of Lesion Conspicuity in DWI. Journal of Magnetic Resonance Imaging 2011; 33: 1160-1170

Die Veröffentlichung ist dem Dekanat der Fakultät für Medizin bekannt.

11. DANKSAGUNG

Als erstes möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Rummeny, dem Ärztlichen Direktor des Instituts für diagnostische und interventionelle Radiologie Klinikum rechts der Isar, der mir die Möglichkeit gab meine Dissertation in seiner Abteilung zu erstellen, bedanken.

Meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Eiber danke ich für die freundliche und zuverlässige Betreuung über den gesamten Zeitraum der Doktorarbeit, sowie die raschen Rückmeldungen und die fachliche Bewertung meiner Arbeit.

Außerdem gilt mein Dank der Nuklearmedizinischen Klinik im Klinikum rechts der Isar, ins besondere PD Dr. Beer, aus deren Patientenpool ich meine Studienpatienten rekrutieren durfte.

Besonderer Dank gilt den Patienten, die ihre wertvolle Zeit geopfert haben, um an unserer Studie teilzunehmen und ihre Daten zur Verfügung gestellt haben.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir stets ihre Unterstützung und ihr Verständnis während meines Medizinstudiums und der Anfertigung meiner Dissertation entgegen brachten.