

Aus der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

Zentrum für Radiologie und Endoskopie

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Direktor: Prof. Dr. med. G. Adam

Intravoxel Incoherent Motion (IVIM) MRT pelviner Lymphknoten:

Stellenwert der biexponentiellen ADC-Berechnung

in der Unterscheidung benigner und maligner Beckenlymphknoten

beim Prostatakarzinom

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Christiane Schmitt

aus

Hamburg

Hamburg 2015

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 17.03.2016

Veröffentlicht mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: PD Dr. Marc Regier

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Dr. Markus Graefen

Meiner Familie in Dankbarkeit gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Zielsetzung.....	5
1.1. Die Prostata und das Prostatakarzinom.....	5
1.2. Die Rolle der MRT in der Diagnostik des Prostatakarzinoms	8
1.3. Diagnostik pelviner Lymphknotenmetastasen beim Prostatakarzinom	9
1.4. Grundlagen der DWI-MRT.....	11
1.5. Das IVIM-Modell.....	13
1.6. Ziel der vorliegenden Arbeit	15
2. Material und Methoden	16
2.1. Patientenkollektiv.....	16
2.2. MRT-Protokoll.....	18
2.3. Operation und Aufbereitung der Lymphknoten	20
2.4. Verarbeitung der MRT-Daten	21
2.5. Statistische Tests	23
3. Ergebnisse	24
3.1. Auswertung der Patientendaten.....	24
3.2. Ergebnisse der histopathologischen Begutachtung der Lymphknoten	27
3.3. Auswertung der MRT-Daten.....	30
3.4. IVIM Ergebnisse	36
3.4.1. ADC (apparent diffusion coefficient)	36
3.4.2. Diffusionskoeffizient D.....	38

3.4.3. Perfusion f	40
4. Diskussion	41
4.1. Zusammenfassung der Messergebnisse	41
4.2. Interpretation der Ergebnisse vor dem Hintergrund der aktuellen Literatur	43
4.3. Vergleich zwischen mono- und biexponentieller ADC-Berechnung.....	45
4.4. Limitationen der Arbeit	46
5. Zusammenfassung	47
6. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	48
6.1. Tabellenverzeichnis.....	48
6.2. Abbildungsverzeichnis	48
7. Abkürzungsverzeichnis	50
8. Literaturverzeichnis.....	52
9. Danksagungen	56
10. Eidesstattliche Versicherung	57

1. Einleitung und Zielsetzung

1.1. Die Prostata und das Prostatakarzinom

Die Prostata ist ein unpaares, extraperitoneal direkt unter der Harnblase im Spatium infraperitoneale pelvis gelegenes, Organ [1].

Anatomisch kann die Prostata in je einen Lobus dexter und sinister aufgeteilt werden. Diese sind ventral der Harnröhre durch den Isthmus prostatae und dorsal durch den Lobus medius miteinander verbunden. Von innen nach außen kann die Prostata in eine periurethrale Zone und eine Innenzone, welche zusammen etwa ein Viertel des Organs ausmachen, sowie in eine periphere Zone eingeteilt werden [2].

Das Prostatakarzinom (ICD-10 C61) ist in Deutschland aktuell die häufigste bösartige Neoplasie des Mannes und die dritthäufigste malignomassoziierte Todesursache.

Bei steigender Inzidenz über die letzten Jahre liegt die Zahl der Neuerkrankungen pro Jahr zurzeit bei etwa 66.000 [3].

In der Mehrzahl der Fälle (70-80%) ist das Prostatakarzinom in der peripheren Zone lokalisiert [4]. Symptome wie eine Dysurie oder eine Erythrozyturie treten bei peripher gelegenen Karzinomen oft erst spät auf. Hieraus ergibt sich auch, dass es zumeist erst im fortgeschrittenen Stadium oder im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung entdeckt wird. Die Vorsorgeuntersuchung wird in Deutschland für Männer ab dem 45. Lebensjahr in Form einer digital-rektalen Untersuchung der Prostata empfohlen [5].

Die Metastasierung des Prostatakarzinoms erfolgt zunächst lymphogen in die iliakalen, retroperitonealen, paraaortalen sowie parakavalen Lymphknoten. Die hämatogene Metastasierung erfolgt in das Skelett und seltener in die Leber oder Lunge [6].

Die Diagnostik des Prostatakarzinoms umfasst neben der digital-rektalen Untersuchung sowie der Messung des Prostataspezifischen Antigens (PSA), einen transrektalen Ultraschall (TRUS) [4]. Ist im TRUS bereits ein suspekter Fokus sichtbar, erfolgt die systematische Stanzbiopsie und die histologische Sicherung des Prostatakarzinoms. In unklaren Fällen oder im Falle einer negativen Stanzbiopsie können weitere bildgebende Verfahren, wie zum Beispiel die Magnetresonanztomographie (MRT), eingesetzt werden. Bei Patienten der „high-risk“ Gruppe gemäß D’Amico sollte nach aktueller AWMF-Leitlinie eine MRT- oder CT-Untersuchung vor der Entscheidung über therapeutische Maßnahmen durchgeführt werden [7].

Zur Komplettierung der Diagnostik gehört ein bildgebendes Staging, da nur so eine stadiengerechte Therapie für den Patienten eingeleitet werden kann [4] [8]. Hierbei werden insbesondere die Ausdehnung des Tumors, die mögliche Aussaat in drainierende Lymphknoten sowie eventuell vorhandene Fernmetastasen beurteilt.

Zur klinischen Entscheidungsfindung über Therapie und Vorhersage der Aggressivität des Prostatakarzinoms sind zahlreiche Nomogramme und Klassifikationen vorgeschlagen worden.

Anhand des „2010 Partin Nomogram“ kann eine präoperative Risikoeinstufung zur Abschätzung und Vorhersage des pathologischen Status durchgeführt werden. Die Berechnung des Risikos wird mit Hilfe der drei präoperativ erhobenen Parameter

- 1) klinisches Staging (T1c, T2a, T2b/c),
- 2) Gleason Score (5-6, 3+4=7, 4+3=7, 8-10) und
- 3) tPSA (total prostate specific antigen)

durchgeführt.

Das individuell berechnete Risiko beschreibt in Prozent, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, dass das Prostatakarzinom auf die Prostata beschränkt (OC), die Prostata überschreitet (EPE), die Samenblasen infiltriert (SV+) und/oder eine Lymphknotenfilialisierung vorliegt (LN+) [9].

Eine weitere Möglichkeit der Risikostratifizierung von Patienten ist die 1998 von D'Amico et al. gleichnamig eingeführte Klassifikation [10]. Hierbei zielt die Einteilung der Patienten in die Gruppen auf eine mögliche Behandlung im Gegensatz zur Überwachung ab.

D'Amico-Klassifikation	PSA (ng/ml)	Gleason-Score	Klinisches Stadium
Low-risk	<10	6 oder kleiner	T1c oder T2a
Intermediate-risk	>10-20	7	T2b
High-risk	>20	8-10	T2c

Tabelle 1: D'Amico Klassifikation

Insbesondere das Vorliegen einer Lymphknotenfilialisierung hat einen bedeutenden Einfluss auf das therapeutische Vorgehen, da diese im Rahmen einer radikalen Prostatektomie mit pelviner Lymphadenektomie (PLND) reseziert werden können und somit auch Patienten mit vorliegenden Lymphknotenmetastasen noch die Möglichkeit auf kurative Behandlung haben [11] [12]. Daher ist eine suffiziente Detektion und Lokalisation insbesondere auch möglicher lymphonodulärer Filiae ein wesentliches Ziel der präoperativen Bildgebung.

Hier spielen die sich zunehmend entwickelnden bildgebenden Verfahren, insbesondere die moderne Technik der MRT, eine bedeutende Rolle.

1.2. Die Rolle der MRT in der Diagnostik des Prostatakarzinoms

Die Magnetresonanztomographie ist ein multiplanares, schnittbildgebendes Verfahren in der Radiologie [13]. Die Bildgebung erfolgt durch Anregung von Atomkernen mit ungerader Nukleonenzahl, im menschlichen Körper vornehmlich Wasserstoffprotonen, mit Hilfe eines starken magnetischen Feldes. Auf diesem Prinzip beruht die Tatsache, dass Weichgewebe des menschlichen Körpers, wie zum Beispiel die Prostata, besonders gut mit der MRT dargestellt werden können. Im Vergleich zu anderen schnittbildgebenden Verfahren wie der Computertomographie (CT) zeigt sich der Vorteil der MRT auch im Verzicht auf ionisierende Strahlung. Nachteile sind höhere Kosten der Untersuchung und eine längere Untersuchungsdauer. Ebenfalls müssen Kontraindikationen wie zum Beispiel Herzschrittmacher und Cochleaimplantate beachtet werden [14].

Auf T2-gewichteten Bildern ist die Anatomie der Prostata mit der Kapsel und den oben genannten Zonen gut zu differenzieren. Daher können T2-gewichtete Bilder für die Tumorsuche sowie zur Beurteilung von Ausbreitung und zum Staging genutzt werden [7].

Das gesunde Prostatagewebe zeigt sich auf T2-gewichteten Bildern mit einer hyperintensiven peripheren Zone und einer hypointensen zentralen Zone. Das Prostatakarzinom stellt sich hier meist hypointens dar [15].

Eine Schwierigkeit der Interpretation der T2-gewichteten Aufnahmen ist, dass zum Beispiel eine benigne Prostatahyperplasie (BPH), Hämorrhagien und eine Prostatitis sich in T2-gewichteten Bildern ähnlich darstellen können wie ein Prostatakarzinom [15] [16] [17].

Daher werden neben anatomischen MRT-Sequenzen funktionelle Sequenzen wie zum Beispiel diffusionsgewichtete Sequenzen (DWI) eingesetzt, um Spezifität und Sensitivität der Untersuchung zu erhöhen [17]. Mehrere Studien konnten hierbei im Hinblick auf die Detektion des Prostatakarzinoms erfolgsversprechende Ergebnisse liefern [4] [18].

1.3. Diagnostik pelviner Lymphknotenmetastasen beim Prostatakarzinom

Die große Schwierigkeit besteht derzeit in der genauen Detektion, Lokalisation und Bestimmung der Dignität pelviner Lymphknoten beim Prostatakarzinom.

Morphologische bildgebende Verfahren wie die CT als auch die MRT haben in zahlreichen Studien eine limitierte Sensitivität und Spezifität aufgewiesen [8] [19]. So hat eine Metaanalyse aus 2008 für die CT eine Sensitivität von 0.42 (0.26-0.56, 95% Konfidenzintervall) und eine Spezifität von 0.82 (0.8-0.83, 95% Konfidenzintervall) ermittelt.

Für die MRT ergaben sich eine Spezifität von 0.82 (0.79-0.83, 95% Konfidenzintervall) und eine Sensitivität von 0.39 (0.22-0.56, 95% Konfidenzintervall) [20].

Zur Differenzierung eines malignen von einem benignen Lymphknoten in der MRT werden derzeit folgende morphologische Merkmale zu Hilfe gezogen, die eine potenzielle Malignität des Lymphknotens anzeigen sollen:

- Größe des Lymphknotens über 10 mm (Längsachsendiameter)
- Runde Form des Lymphknoten
- Gruppiert stehende Lymphknoten [21].

In mehreren Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass beim Prostatakarzinom der Durchmesser der Lymphknoten in etwa 80% der Fälle auch bei Malignität unter 7mm beträgt [21] [22] [23].

Neben den morphologischen Verfahren stellen auch verschiedene Nomogramme, wie das bereits erwähnte „2010 Partin Nomogram“ eine Möglichkeit zur Vorhersage von Lymphknotenbeteiligung dar. Der entscheidende limitierende Faktor der Aussagekraft dieser Nomogramme liegt jedoch in der fehlenden morphologischen Darstellung: Wo sich die befallenen Lymphknoten befinden, ob und wie viele Lymphknoten tatsächlich bei dem einzelnen Patienten befallen sind, kann anhand der Nomogramme nicht abgebildet werden [24].

Viele Studien haben sich daher mit der Frage nach weiteren diagnostischen Parametern zur Bestimmung von Malignität oder Benignität von Lymphknoten beim Prostatakarzinom beschäftigt, um validere Kriterien zur Beurteilung des Lymphknotenstatus bei einem Patienten mit Prostatakarzinom zu ermitteln.

Eine dieser neuen quantitativen Methoden ist die Durchführung einer DWI-MRT mit verschiedenen Arten der Messung des Diffusionskoeffizienten (ADC-Wertes: mono- oder biexponentiell) des Lymphknotens, analog der Überlegung, dass beim Primärtumor der Prostata ein erniedrigter ADC-Wert im Vergleich zu nicht maligne verändertem Prostatagewebe gemessen werden kann [21] [25] [26] [27].

In Anbetracht dessen, dass die Detektion und sichere Beurteilung des Lymphknotenstatus essenziell für die richtige Behandlung eines Prostatakarzinompatienten ist und möglichst wenig invasiv sowie nebenwirkungsarm durchgeführt werden sollte, bietet sich die sich rasch entwickelnde Bildgebung mittels MRT als ein mögliches diagnostisches Verfahren an.

1.4. Grundlagen der DWI-MRT

Die diffusionsgewichtete MRT (DWI-MRT) ist eine nichtinvasive Methode das untersuchte Gewebe vor allem unter einem quantitativen Aspekt darzustellen [21].

Im Falle freier Diffusion des Wassers (Isotropie) kann der entstehende Signalverlust durch die Molekülbewegung bei der Messung mittels MRT durch folgende monoexponentielle Formel beschrieben werden:

$$\frac{S}{S_0} = \exp(-bD)$$

S= Signalintensität

S₀= Signalintensität ohne den Einfluss der Diffusion

b= b-Wert (Diffusionswichtungsfaktor, je höher der b-Wert, desto höher die Diffusionswichtung)

D= Diffusionskoeffizient

[28]

Im menschlichen Körper ist auf Grund des Vorhandenseins von Zellen und Zellorganellen eine völlig freie Diffusion des Wassers nicht möglich; genaugenommen herrscht also Anisotropie. Zusätzlich zur Restriktion der freien Diffusion spielt im menschlichen Gewebe die Perfusion, bedingt durch den kapillären Blutfluss, eine Rolle. Auch sie wird ungeachtet ihres Anteils mit eingerechnet. Das Ergebnis der oben genannten Gleichung wird daher ADC (apparent diffusion coefficient) genannt. Dieser wird in der Einheit mm²/sec angegeben.

Aus diffusionsgewichteten Bildern mit mindestens zwei b-Werten können ADC-maps berechnet werden [28] [21]. Der b-Wert bestimmt das Maß der Diffusionswichtung. Je höher also ein b-Wert, desto diffusionsgewichteter sind folglich die MRT-Bilder [29].

Die Charakterisierung von Lymphknoten mittels DWI ist eine neue Methode, welche seit den 1990er Jahren Anwendung findet [30]. In mehreren Studien konnten vielversprechende Ergebnisse erzielt werden. So konnten bei Malignität niedrigere ADC-Werte gemessen werden als in

benignen Lymphknoten [21] [27]. Es wird angenommen, dass das anatomische Korrelat hierfür die tumorbedingte höhere Zellularität ist, wodurch die Diffusion zusätzlich erschwert wird [31].

Eine Schwierigkeit der Interpretation eines diffusionsgewichteten Bildes ist der „T2-shine-through“-Effekt. Hierbei schimmert ein T2-Signal trotz Diffusionswichtung weiterhin durch. Eine Struktur erscheint also sowohl in den anatomischen T2 Sequenzen sowie in den DWI Bildern hell, obwohl wegen eingeschränkter Diffusion ein dunkleres Signal zu erwarten wäre.

Erst bei Nutzung sehr hoher b-Werte, also Erhöhung der Diffusionswichtung, kann der „T2-shine-through“-Effekt gemildert werden [29]. Daher muss bei Interpretation der DWI-Bilder immer ein Vergleich mit der ADC-map vorgenommen werden, um Fehlinterpretationen zu vermeiden [32].

Da bei Bestimmung des ADC neben der Zellularität des Tumorgewebes auch die Perfusion, welche aufgrund von Neovaskularisation erhöht sein sollte, eine Rolle spielt, schlagen neuere Studien eine biexponentielle ADC-Berechnung vor. Hierbei soll der Effekt der Pseudodiffusion, bedingt durch den ungeordnet orientierten mikropillären Fluss, durch eine große Spanne an b-Werten und biexponentieller ADC-Berechnung eine genauere Bestimmung der Gewebsdiffusion ermöglichen [33].

1.5. Das IVIM-Modell

Intravoxel Incoherent Motion (IVIM) wurde erstmalig von Le Bihan et al. beschrieben. Sie definierten IVIM als eine „mikroskopische translationale Bewegung, welche in jedem Bildvoxel der MRT auftritt“ [34] und gemessen werden kann. Übertragen auf das Gewebe sind diese Bewegungen verursacht durch Wassermoleküle, welche einerseits durch Diffusion andererseits im Kapillarbett als Perfusion auftreten. Das Modell beruht demnach auf der Annahme, dass Perfusion und Diffusion gleichermaßen zur Signalintensität im MRT beitragen [34] [28].

Die Idee von Le Bihan et al. war, dass auf ein Bildvoxel betrachtet, Kapillaren ungeordnet verlaufen und daher die Perfusion als „incoherent motion“ (oder auch Pseudodiffusion D^*) betrachtet werden kann. Mit Hilfe von IVIM wollten sie die mikroskopischen translationalen Bewegungen auf Voxel Ebene auf der Basis des ADC darstellen und zeigen, welchen Anteil die Perfusion zum ADC-Wert beiträgt [34].

Sie entwarfen ein Berechnungsmodell, welches sowohl den Anteil der Diffusion als auch der Perfusion am Gesamtsignal ausdrücken sollte.

$$\frac{S}{S_0} = \underbrace{(1 - f) \times \exp(-bD)}_{\text{Diffusionsterm}} + \underbrace{f \times \exp(-b \times (D^* + D))}_{\text{Perfusionsterm}}$$

S= Signalintensität

S_0 = Signalintensität ohne den Einfluss der Diffusion

b= b-Wert (Sequenzabhängig)

D= Diffusionskoeffizient

D^* = Gewebperfusion (abhängig von \bar{v} (Flussgeschwindigkeit des Blutes) und \bar{l} (Länge des Kapillarsegments; hierbei gilt die Annahme, dass \bar{v} schneller als die Diffusionsgeschwindigkeit des Wassers ist. Somit sind Perfusionseffekte besonders bei kleinen b-Werten erfassbar.)

f= Gefäßfraktion

[28]

Die Perfusion errechnet sich in Anlehnung an die Diffusion ebenfalls aus einem exponentiellen Term. Die IVIM-Gleichung ist somit ein biexponentieller Term [28].

Auf dem Boden der Annahme, dass es ein schnelles (fast) und ein langsames (slow) Kompartiment gibt, welche die Perfusion beziehungsweise die Gewebdiffusion repräsentieren, soll die IVIM DWI-MRT die einzelne Betrachtung dieser Kompartimente ermöglichen [35].

Bei der IVIM DWI-MRT werden DWI-Sequenzen mit mehreren b-Werten aufgenommen und eine biexponentielle Kurvenanpassung auf Grundlage oben genannter Formel vorgenommen. Als Ergebnis können die Werte der Pseudodiffusion D^* , der Gewebdiffusion D und der Perfusion f einzeln betrachtet und ausgewertet werden [36].

Der erste, schnelle Signalverlust kommt durch die Perfusion f zustande, erst danach wird die tatsächliche Gewebperfusion D dargestellt [37]. Es werden bei der IVIM DWI-MRT vor allem niedrigere b-Werte genutzt, um die Molekülbewegungen im Kapillarbett (entspricht der Perfusion f) zu messen.

Zur Detektion von Primärtumoren beim Prostatakarzinom mittels IVIM DWI-MRT liegen bereits einige Studien vor [35] [13].

Da die Studienlage zur Beurteilung von Lymphknoten beim Prostatakarzinom mittels IVIM DWI-MRT derzeit nicht ausreichend ist, soll diese Arbeit den Stellenwert der biexponentiellen ADC-Berechnung zur Unterscheidung benigner und maligner Lymphknoten prüfen.

1.6. Ziel der vorliegenden Arbeit

Die vorliegende Arbeit prüft den Stellenwert der biexponentiellen ADC-Berechnung auf der Grundlage der IVIM DWI-MRT zur Unterscheidung von benignen und malignen Lymphknoten bei Patienten mit Prostatakarzinom vor geplanter Prostatektomie. Hierbei soll insbesondere der Wert der IVIM DWI-MRT als diagnostisches Tool im präoperativen Management von Patienten festgestellt werden.

Insbesondere soll auf die folgenden Aspekte der Beurteilung der Lymphknoten mittels IVIM DWI-MRT eingegangen werden:

- 1) Ist eine Unterscheidung zwischen benignen und malignen Lymphknoten mittels IVIM DWI-MRT unter histopathologischer Korrelation möglich?
- 2) Gibt es einen besonders aussagekräftigen Parameter zur Unterscheidung benignen und malignen Lymphknoten beim Prostatakarzinom?
- 3) Wie ist der potentielle Stellenwert der IVIM DWI-MRT in der bildgebenden Diagnostik von pelvinen Lymphknoten anzusehen?

2. Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv

Retrospektiv untersucht wurden die Daten von 65 konsekutiven männlichen Patienten, die sich im Zeitraum von Februar 2012 bis November 2013 zur elektiven Prostatektomie mit pelviner Lymphadenektomie bei Erstdiagnose eines histologisch gesicherten Prostatakarzinoms in der Martini-Klinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf vorstellten.

Die Patienten erhielten im Rahmen der Diagnosesicherung des Prostatakarzinoms präoperativ eine digital-rektale Tastuntersuchung zur Bestimmung des klinischen Stadiums, eine Messung des PSA-Wertes sowie Stanzbiopsien der Prostata, mit denen der Gleason-Score bestimmt wurde.

Die Daten der präoperativ erhobenen Werte für das klinische Stadium, den PSA-Wert sowie den Gleason-Score sind in der Datenbank der Martini-Klinik dokumentiert und gespeichert.

Kriterien für die Aufnahme in die Studie waren

- 1) die Erstdiagnose eines Prostatakarzinoms sowie
- 2) präoperativ keine durchgeführte Hormon- oder Strahlentherapie oder Operation an der Prostata.

In die Studie eingeschlossen wurden ebenso nur Patienten, die

- 3) gemäß der D'Amico Klassifikation zu der „high-risk“-Gruppe gehörten.

Da die Darstellung der Beckenlymphknoten mit Hilfe einer MRT durchgeführt werden sollte, durften bei den Patienten

- 4) keine Kontraindikationen gegen die Durchführung einer MRT wie zum Beispiel implantierte Cochleaimplantate oder Herzschrittmacher vorliegen.

Einen Tag vor der radikalen Prostatektomie mit PLND erfolgte die Bildgebung mittels MRT des Beckens mit einheitlichem Untersuchungsprotokoll.

Aus dem ursprünglichen Patientenkollektiv von 65 Patienten wurden 15 Patienten aus der Auswertung ausgeschlossen, da keine Lymphknoten im MRT nachweisbar waren. Fünf Patienten erhielten statt einer Operation eine Strahlentherapie. Bei zwei Patienten waren die MRT-Daten aufgrund von technischen Defekten nicht quantitativ auswertbar.

Das endgültige Patientenkollektiv bestand somit aus 43 Patienten.

2.2. MRT-Protokoll

Die MRT-Untersuchung wurde bei allen Patienten jeweils einen Tag vor radikaler Prostatektomie mit PLND am 1,5 Tesla MRT (Achieva 1,5 T, Philips Healthcare Best, Niederlande) in der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf durchgeführt.

Bei allen Aufnahmen wurde eine pelvine Körperoberflächenspule (Sense-XL-Torso-Spule mit 16 Kanälen) benutzt. Das Untersuchungsfeld war das Becken. Die MRT wurde am Patienten in Rückenlage durchgeführt.

Nach ausführlicher Aufklärung und Ausschluss von Kontraindikationen des zu untersuchenden Patienten erfolgte die Datenakquisition am MRT.

Zur Reduktion der Darmtätigkeit wurde dem zu untersuchenden Patienten 40mg Glukagon intravenös injiziert.

Aufgenommen wurden 1) eine axiale T2-gewichtete STIR-Sequenz, 2) eine axiale DWI-Sequenz sowie 3) eine kontrastmittel gestützte coronale und transversale T1-gewichtete 3D-Gradienten-Echo-Sequenz.

1) Axiale T2-gewichtete STIR (short tau inversion recovery)

Die T2-gewichtete STIR-Sequenz wurden mit einer Repetition Time/Echo Time (TR/TE) von 2350ms/75ms, einer Auflösung von 4mm x 5mm x 5mm, einem field of view (FOV) von 375mm, einer Matrixgröße von 512x512 und 2 numbers of signals averaged (NSA) aufgenommen. Die Akquisitionszeit betrug 360 Sekunden.

2) Axiale DWI

Die DWI-Sequenz wurde über eine Zeit von 391 Sekunden mit einer TR/TE von 3350ms/76ms, einer Auflösung von 4mm x 5mm x 5mm, einem FOV von 375mm, einer Matrix von 256x256 und 2 NSA akquiriert. Die b-Werte waren 0, 25, 50, 100, 250, 500 und 950 s/mm².

3) Coronale und transversale T1-gewichtete 3D-Gradienten-Echo Sequenz

Die kontrastmittelgestützte T1-gewichtete 3D-Gradienten-Echo Sequenz (GRE) wurde mit einer TR/TE von 4,9ms/2,4ms bei einer Auflösung von 2mm x 2mm x 2mm, einem FOV von 375mm, einer Matrix von 256x256 und 1 NSA aufgenommen. Die Akquisitionszeit betrug 17,8 Sekunden. Diese Sequenzen wurden vor und nach Gabe des Kontrastmittels Gadolinium (Dosis: 1 mmol/kg Körpergewicht) aufgenommen.

	T2w STIR	DWI	T1w 3D-GRE
TR/TE (ms)	2350/75	3350/76	4,9/2,4
Auflösung (mm)	4x5x5	4x5x5	2x2x2
NSA	2	2	1
Matrix	512	256	256
FOV (mm)	375	375	375
Zeit (sek)	360	391	17,8
b-Wert (s/mm²)		0,25,50,100,250,500,950	

Tabelle 2: Übersicht MRT Protokoll

2.3. Operation und Aufbereitung der Lymphknoten

Im Rahmen der einen Tag nach der Becken-MRT durchgeführten radikalen Prostatektomie mit PLND wurde bei allen in die Auswertung eingeschlossenen Patienten sowohl die Prostata wie auch das periprostatiche Fettgewebe sowie alle entfernbaren Lymphknoten aus den Bereichen der jeweils linken und rechten Iliaca communis, Iliaca externa, Iliaca interna und Fossa obturatoria durch ein erfahrenes Team von Urologen aus der Martini-Klinik des UKE exzidiert. Operativ wurden im Rahmen der radikalen Prostatektomie 924 Lymphknoten entfernt und anschließend histopathologisch untersucht.

Die histopathologische Begutachtung erfolgte durch einen erfahrenen Pathologen im Institut für Pathologie des UKE. Die Lymphknoten wurden nach Operation in Paraffin eingebettet, zuge-schnitten, mit Hämatoxylin-Eosin (HE) angefärbt und ausgezählt. Anschließend erfolgte die mikroskopische Begutachtung nach Malignität oder Benignität der entfernten Lymphknoten. Die Ergebnisse der histopathologischen Begutachtung wurden in der hauseigenen Datenbank dokumentiert.

2.4. Verarbeitung der MRT-Daten

Die am 1,5 Tesla MRT (Achieva, Philips Healthcare Best, Niederlande) angefertigten Bilddaten im DICOM-Format (Digital Imaging and Communications in Medicine) wurden von der MRT-Einheit auf DVDs überspielt und von dort aus an einen PC-Arbeitsplatz übertragen.

Die Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe der Software ImageJ des National Institute of Health (NIH) sowie des ImageJ basierten Software-Tools IVIMit©.

Auf den axialen T2-Sequenzen wurden Lymphknoten gesucht und mit Hilfe von regions of interest (ROIs) markiert. Die polygonalen ROIs wurden dabei so platziert, dass sie möglichst groß waren, jedoch nicht in umliegendes Gewebe außerhalb des Lymphknotens reichten. Die Daten der so markierten Lymphknoten wurden gesichert.

Mit Hilfe des plug-in „align“ wurden die T2-Sequenzen und die ADC-maps, welche aus den Daten der akquirierten DWI Sequenzen berechnet wurden, überlagert. So erfolgte der automatische Transfer der gespeicherten ROIs auf die ADC-map.

Bei auftretenden Differenzen zwischen der ADC-map und den bereits eingezeichneten ROIs wurden diese manuell korrigiert.

In einem weiteren Schritt wurden die in der ADCmap eingezeichneten ROIs erneut mit Hilfe des plug-in „align“ auf die IVIM-map übertragen. Diese wurden mit Hilfe der ImageJ gestützten Software IVIMit© erstellt.

Das Programm IVIMit© konnte nun auf Grundlage der biexponentiellen IVIM-Gleichung

$$\frac{S}{S_0} = \underbrace{(1 - f) \times \exp(-bD)}_{\text{Diffusionsterm}} + \underbrace{f \times \exp(-b \times (D^* + D))}_{\text{Perfusionsterm}}$$

wobei S der Signalintensität, S_0 der Signalintensität ohne den Einfluss der Diffusion entspricht, b für den b-Wert (sequenzabhängig), D für den Diffusionskoeffizienten, D^* für den perfusionsabhängigen Diffusionskoeffizienten und f für die Perfusionsfraktion steht, für alle eingezeichneten ROIs die Werte für den minimalen ADC (ADCmin), den mittleren ADC (ADCmean), den maximalen ADC (ADCmax), den minimalen Diffusionskoeffizienten D (Dmin), den mittleren Diffusionskoeffizienten D (Dmean), den maximalen Diffusionskoeffizienten D (Dmax) und den minimalen Wert für die Perfusionsfraktion f (fmin), den mittleren Wert für die Perfusionsfraktion f (fmean) und den maximalen Wert für die Perfusionsfraktion f (fmax) sowie die dazugehörigen Standardabweichungen berechnen.

Die Werte wurden gespeichert und in eine Excel2007-Tabelle (Microsoft Corporation, Seattle, Washington, USA) übertragen.

2.5. Statistische Tests

Die statistische Auswertung der patientenbezogenen Daten erfolgte mit Excel 2007 (Microsoft Corporation, Seattle, Washington, USA) und SPSS.

Die Auswertung der IVIM-Daten erfolgte mit dem Mann-Whitney U Test zur Überprüfung der zentralen Tendenz der IVIM-Werte von malignen und benignen Lymphknoten.

Zur Überprüfung der Signifikanz der IVIM-Werte für ADC, D und f der benignen und malignen Lymphknoten wurde der Independent T-Test herangezogen.

Das Signifikanzniveau wurde mit einem p-Wert $<0,05$ festgelegt, somit wurden p-Werte $<0,05$ als statistisch signifikant gewertet.

Zur Visualisierung der IVIM-Ergebnisse für den ADC, den Diffusionskoeffizienten D und die Perfusion f der benignen und malignen Lymphknoten wurden boxplots erstellt.

3. Ergebnisse

3.1. Auswertung der Patientendaten

In der endgültigen Studienpopulation von 43 Patienten lag das mittlere Alter bei 65,3 Jahren (42 Jahre bis 75 Jahre).

Der PSA-Wert lag im Mittel bei 20,47 ng/ml (2,1 ng/ml bis 200 ng/ml).

Der Gleason-Score (GS), der präoperativ mittels Stanzbiopsie ermittelt wurde, lag bei zwei Patienten bei 3+3, bei vier Patienten bei 3+4, bei einem Patienten bei 3+5, bei acht Patienten bei 4+3, bei 13 Patienten bei 4+4, bei zehn Patienten bei 4+5, bei zwei Patienten bei 5+4 und bei drei Patienten bei 5+5.

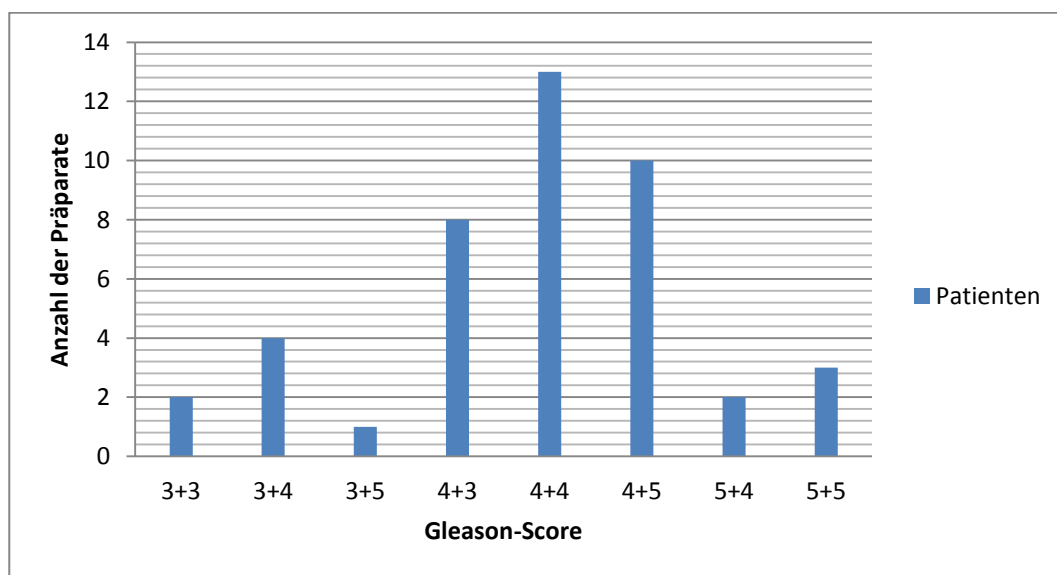


Abbildung 1: Übersicht Gleason-Score (präoperativ)

Bei der histopathologischen Aufarbeitung der Prostatapräparate ergaben sich bei einem Patienten ein GS von 3+3, bei zehn Patienten ein GS von 3+4, bei 20 Patienten ein GS von 4+3, bei zwei Patienten ein GS von 4+4, bei drei Patienten ein GS von 4+5, bei einem Patienten ein Wert von 5+3 und bei sechs Patienten ein GS von 5+4.

Die folgende Abbildung stellt die oben genannten Ergebnisse als Säulendiagramm dar:

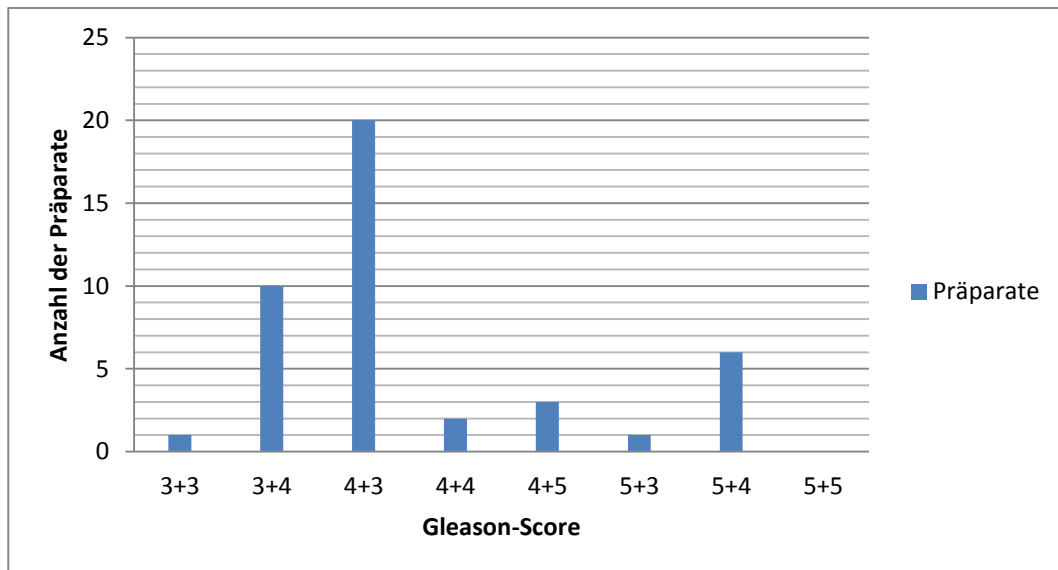


Abbildung 2: Übersicht Gleason-Score in den Präparaten (postoperativ)

Der präoperativ erhobene digital-rektale Tastbefund ergab bei 18 Patienten ein Stadium T1c, bei drei Patienten T2 (nicht näher definiert), bei 17 Patienten ein Stadium T2a, bei zwei Patienten ein Stadium T2b, bei zwei Patienten ein Stadium T2c und bei einem Patienten ein Stadium T3b.

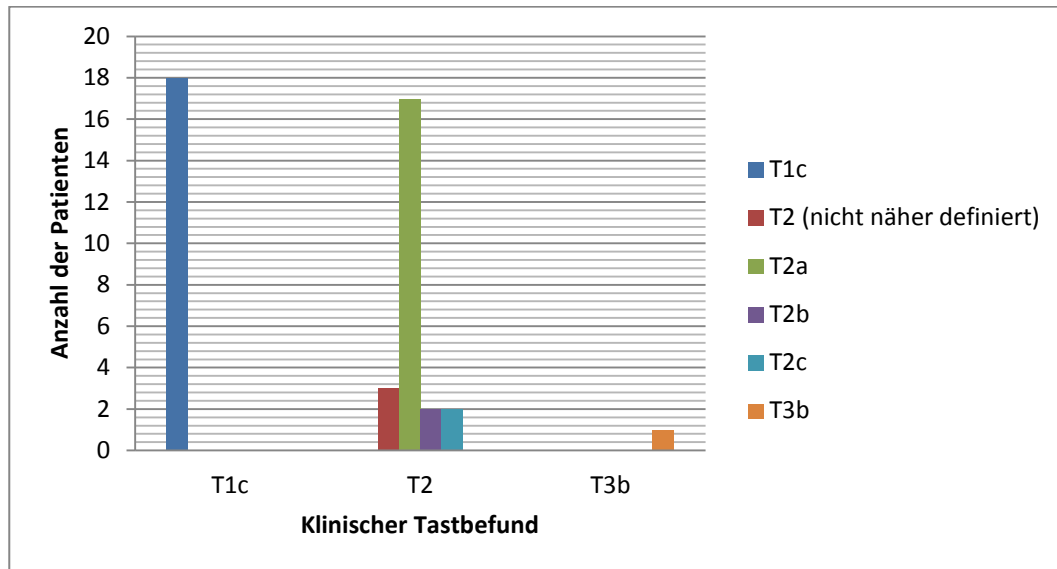


Abbildung 3: Übersicht klinischer Tastbefund (präoperativ)

3.2. Ergebnisse der histopathologischen Begutachtung der Lymphknoten

Operativ wurden insgesamt 924 Lymphknoten entfernt. Diese wurden in der Pathologie des UKE in HE-Färbung begutachtet.

Histopathologisch konnten aus 924 entfernten Lymphknoten 899 (97,3%) als benigne und 25 (2,7%) als maligne Lymphknoten identifiziert werden.

Im Vergleich zu benignen Lymphknoten (vgl. Abb. 4 und Abb. 5) zeigen sich in maligne veränderten Lymphknoten (vgl. Abb. 6 und Abb. 7) histopathologisch Kernpolymorphien, eine veränderte Kern-Plasma-Relation in den Zellen zu Gunsten des Zellkernes sowie eine Kernhyperchromasie bei vermehrt anfärbbarem Chromatin aufgrund des höheren DNA-Gehaltes der Zellen.

Die folgenden Abbildungen zeigen beispielhaft histopathologisch aufbereitete Lymphknoten in HE-Färbung.

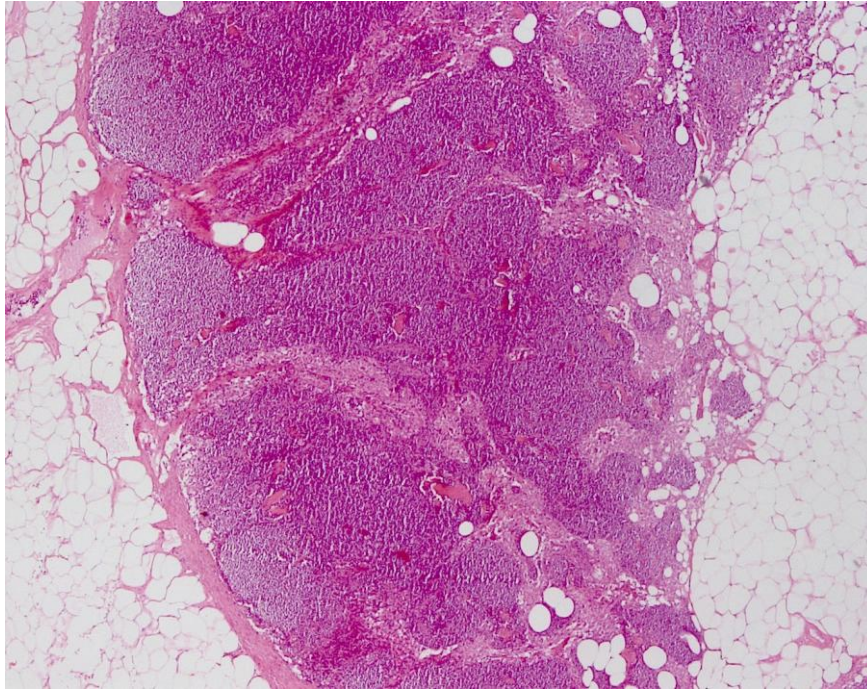


Abbildung 4: Benigner Lymphknoten eines Patienten mit Prostatakarzinom in HE-Färbung; 25-fache Vergrößerung

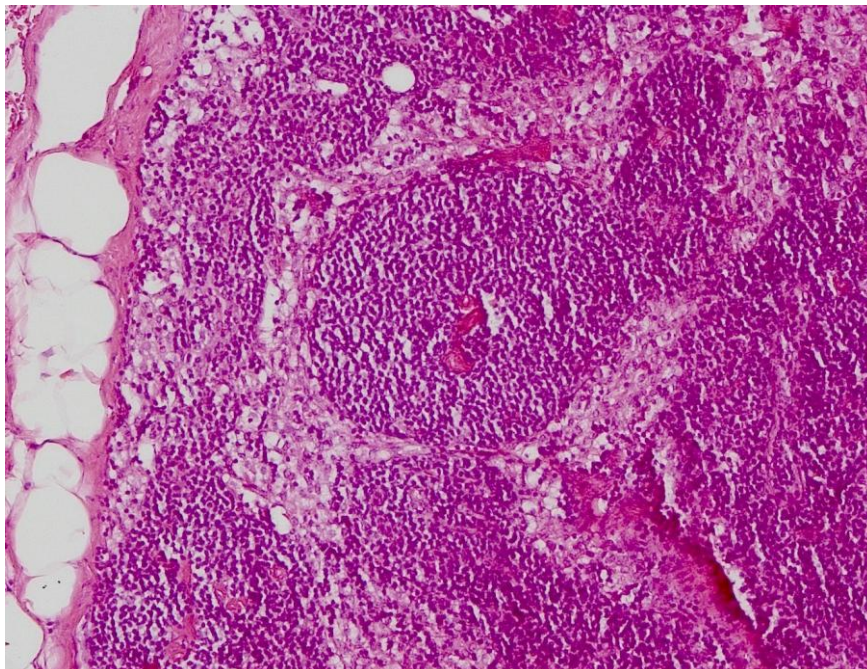


Abbildung 5: Benigner Lymphknoten eines Patienten mit Prostatakarzinom in HE-Färbung; 100-fache Vergrößerung

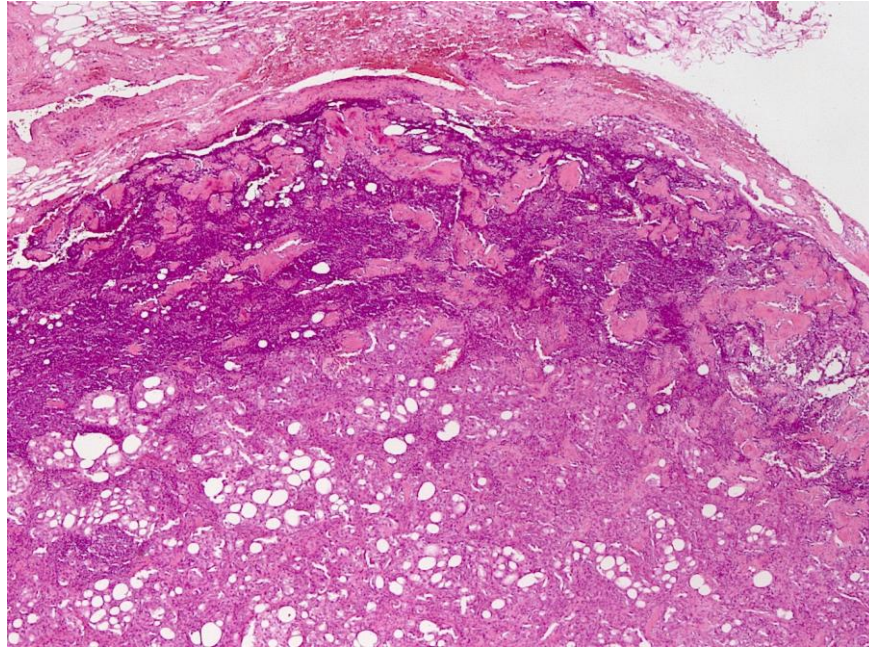


Abbildung 6: Maligner Lymphknoten eines Patienten mit Prostatakarzinom in HE-Färbung; 25-fache Vergrößerung

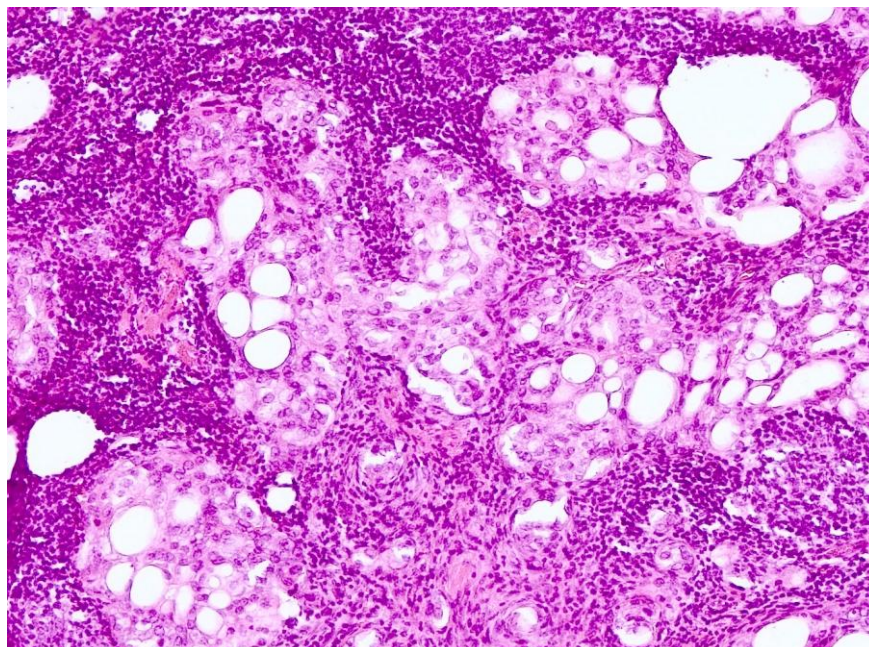


Abbildung 7: Maligner Lymphknoten eines Patienten mit Prostatakarzinom in HE-Färbung; 100-fache Vergrößerung.

Zu sehen sind Kernpleomorphien, Kernhyperchromasie und veränderte Kern-Plasma-Relation zugunsten des Zellkernes

3.3. Auswertung der MRT-Daten

Unter Zuhilfenahme der histopathologischen Berichte wurden die Lymphknoten auf den MRT-Bildern bestimmt und vermessen.

Bei der Auswertung der MRT-Bilder konnten insgesamt 120 Lymphknoten identifiziert werden.

Davon wurden in Zusammenschau mit den histopathologischen Befunden 25 (20,8%) als maligne und 95 (79,2%) als benigne eingestuft.

Zur Veranschaulichung der oben genannten Werte vergleicht folgendes Säulendiagramm die Anteile der detektierten Lymphknoten im MRT beziehungsweise der operativ detektierten und entfernten Lymphknoten.

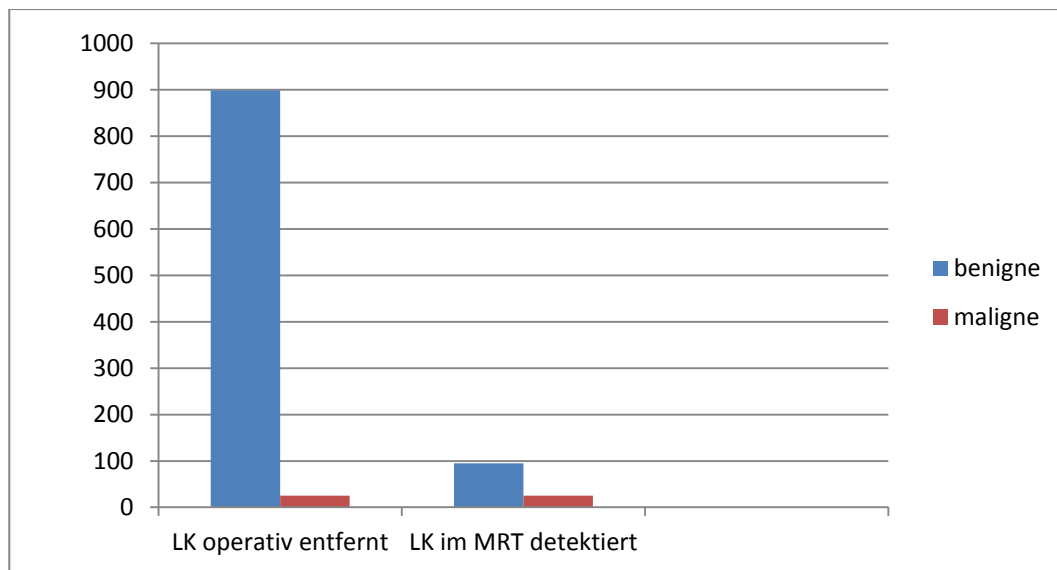


Abbildung 8: Anteil histologisch und mittels MRT detektierter Lymphknoten

Die folgenden Bildbeispiele zeigen benigne beziehungsweise maligne Lymphknoten in der axialen T2 STIR sowie auf den mit IVIMit© generierten ADC maps.

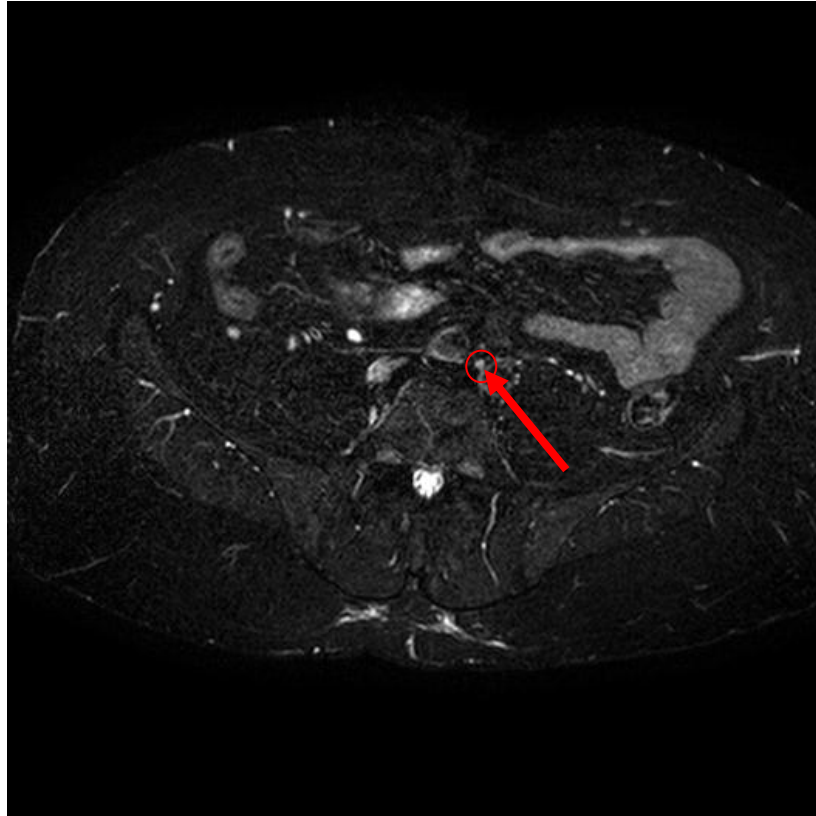


Abbildung 9: T2 STIR in axialer Schnittführung – benigner Lymphknoten bei einem Patienten mit Prostatakarzinom. Durchmesser des Lymphknotens: 6mm.

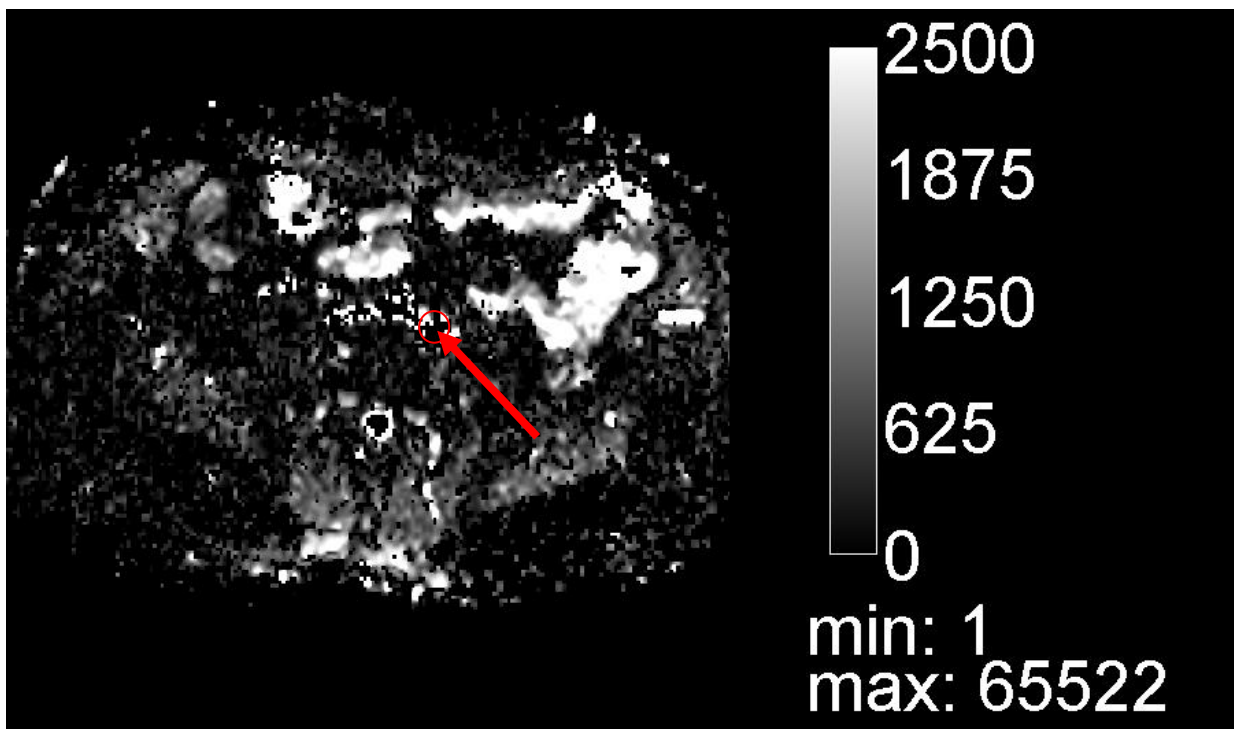


Abbildung 10: Benigner Lymphknoten aus Abb. 9 in IVIMit© generierter ADC-map (ADCmean: $1,9 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$; $p < 0,001$)

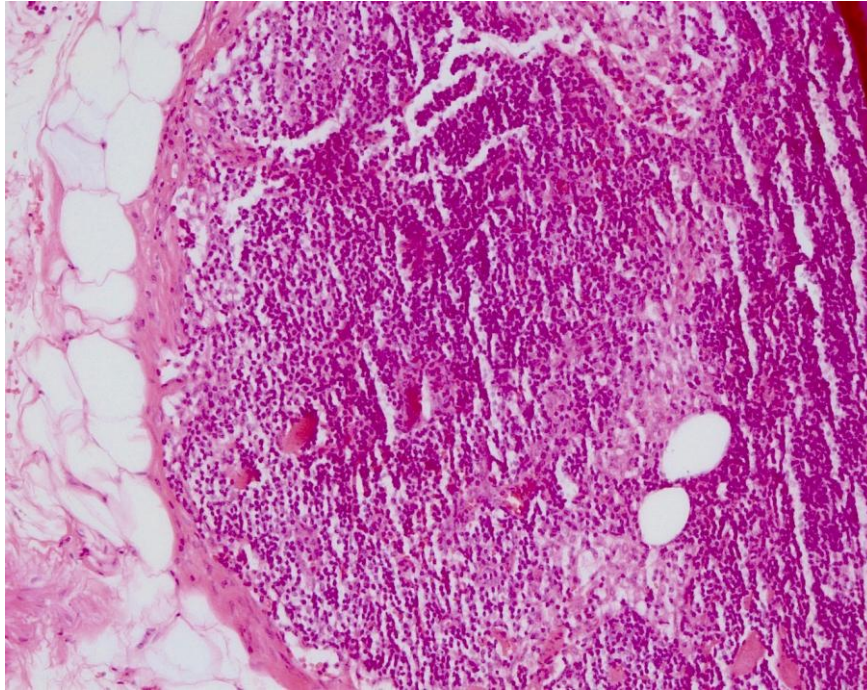


Abbildung 11: Benigner Lymphknoten in HE-Färbung bei einem Patienten mit Prostatakarzinom; 100-fache Vergrößerung

Durch die physiologische Struktur auf Zellebene mit regelrecht geformten Zellkernen und einer physiologischen Kern-Plasma-Relation kann eine Diffusion ungehemmt erfolgen. Dies spiegelt sich in dem ADCmean wider.

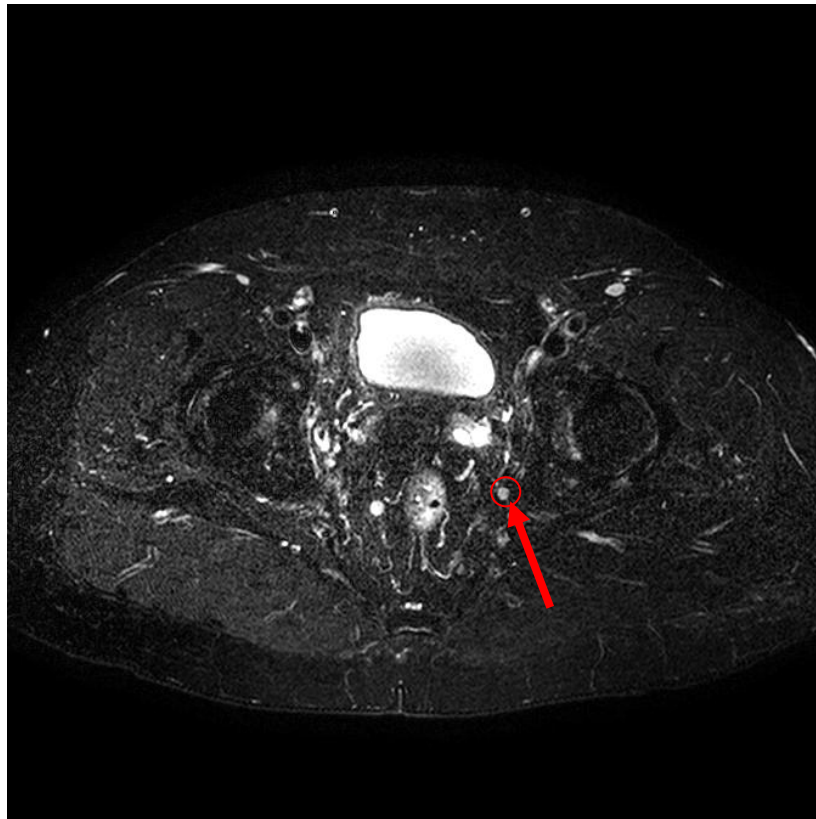


Abbildung 12: T2 STIR in axialer Schnittführung – maligner Lymphknoten eines Patienten mit Prostatakarzinom. Durchmesser des Lymphknotens: 8mm.

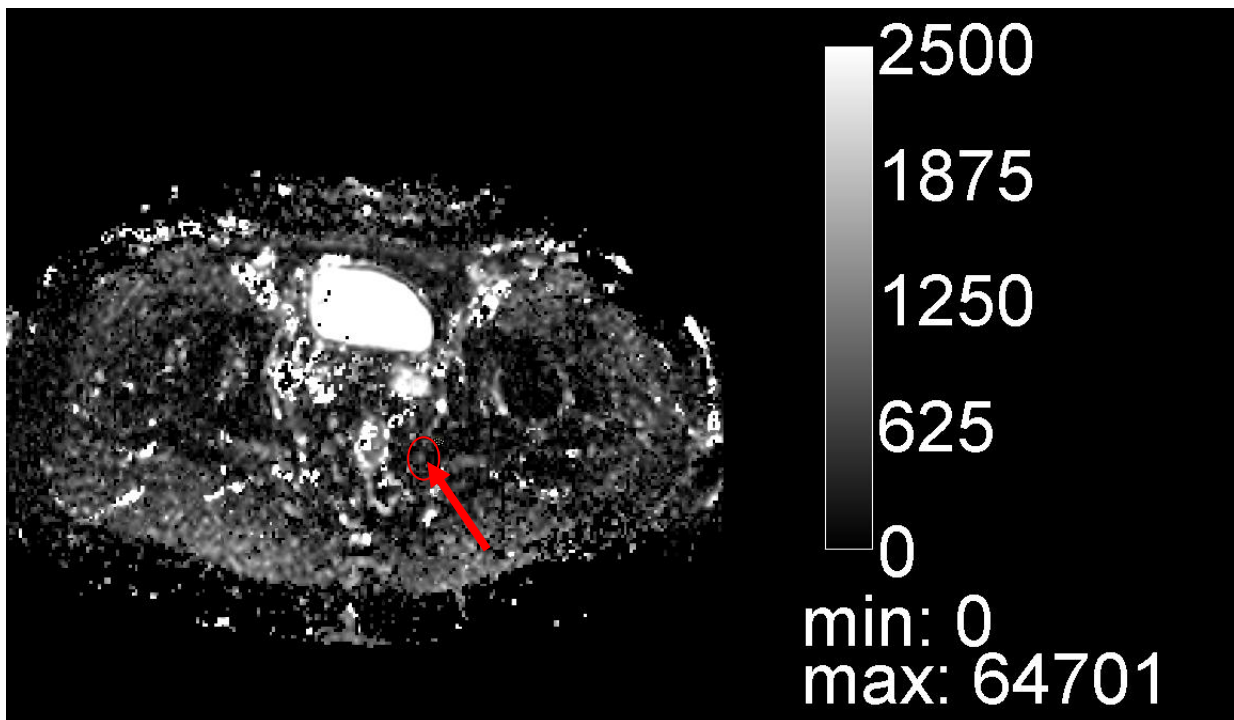


Abbildung 13: Maligner Lymphknoten aus Abb. 12 in IVIMit© generierter ADC-map (ADCmean: $0,86 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$; $p < 0,001$)

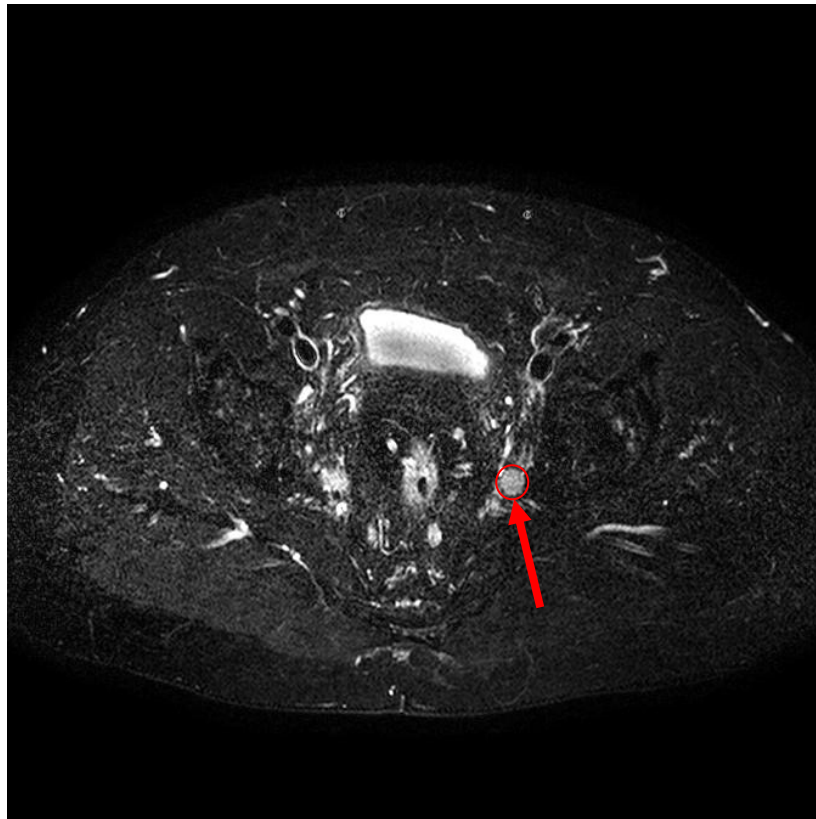


Abbildung 14: T2 STIR in axialer Schnittführung – maligner Lymphknoten eines Patienten mit Prostatakarzinom. Durchmesser des Lymphknotens: 12mm.

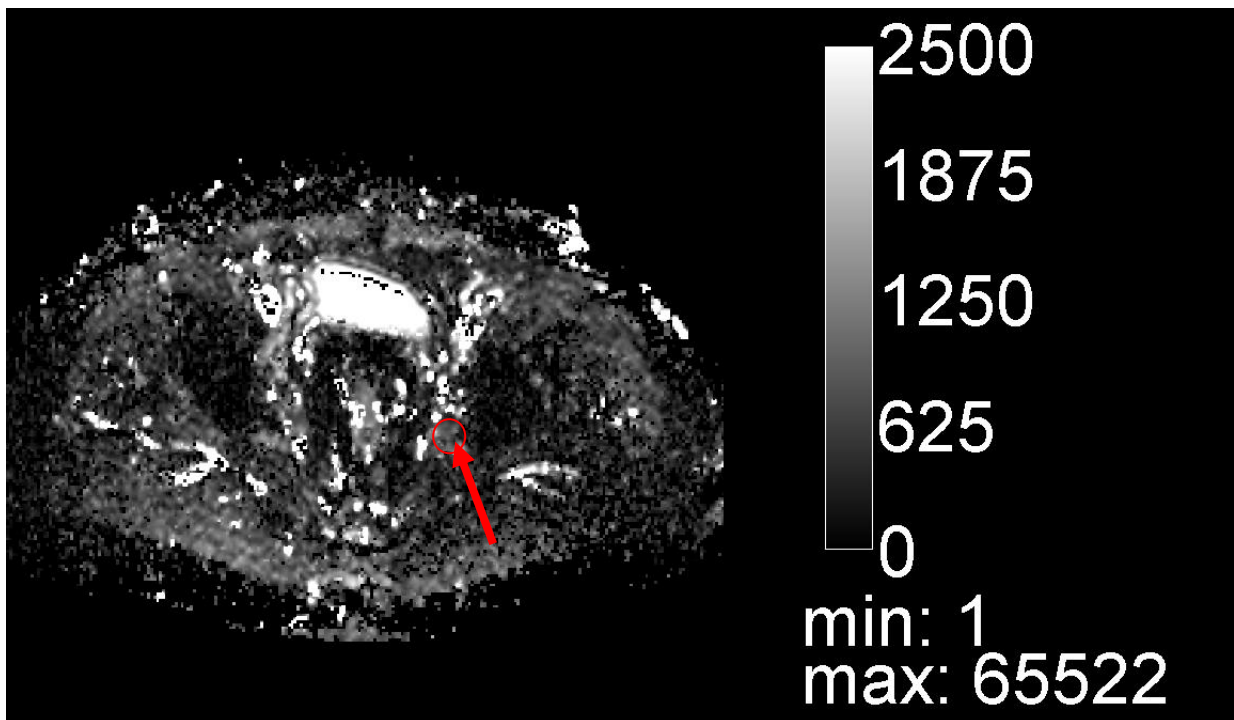


Abbildung 15: Maligner Lymphknoten aus Abb. 14 in IVIMit© generierter ADC-map (ADCmean: $0,81 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$; $p < 0,001$)

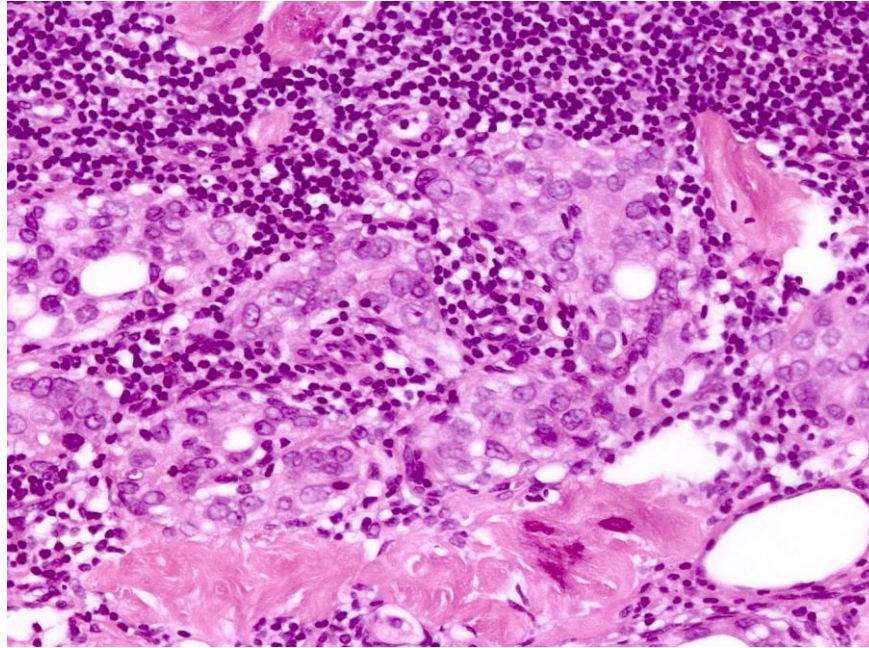


Abbildung 16: Maligner Lymphknoten in HE-Färbung bei einem Patienten mit Prostatakarzinom; 200-fache Vergrößerung

Durch die tumorbedingt erhöhte Zellularität in den Lymphknoten kommt es zur Einschränkung der Diffusion. Diese kommt vor allem durch die tumorbedingt ungehemmte Proliferation von Nukleoli, welche die Kern-Plasma-Relation verschieben, als auch eine Verdickung der Zellmembran zustande. Der durch die eingeschränkte Diffusion hieraus resultierende erniedrigte ADC lässt sich im Vergleich von benignen beziehungsweise malignen Lymphknoten deutlich ($p < 0,001$) darstellen.

Insbesondere die Abbildungen 12 und 13 zeigen, dass auch in malignen Lymphknoten < 10 mm ein erniedrigter ADC gemessen werden kann.

3.4. IVIM Ergebnisse

3.4.1. ADC (apparent diffusion coefficient)

Die Berechnung des ADCmean ergab für benigne Lymphknoten einen Wert von $1,67 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$. Bei malignen Lymphknoten wurde ein ADCmean von $0,88 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$ berechnet. Hier konnte ein statistisch signifikanter Unterschied von $p < 0,001$ festgestellt werden.

Bei der Berechnung des p-Wertes für den ADCmin konnte ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit $p < 0,001$ festgestellt werden. Der Wert für den ADCmin bei benignen Lymphknoten lag bei $1,3 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$, bei malignen Lymphknoten ergab sich ein Wert von $0,58 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$.

Die folgenden Abbildungen veranschaulichen die Ergebnisse für den ADCmean und ADCmin bei benignen beziehungsweise malignen Lymphknoten als boxplot-Darstellung.

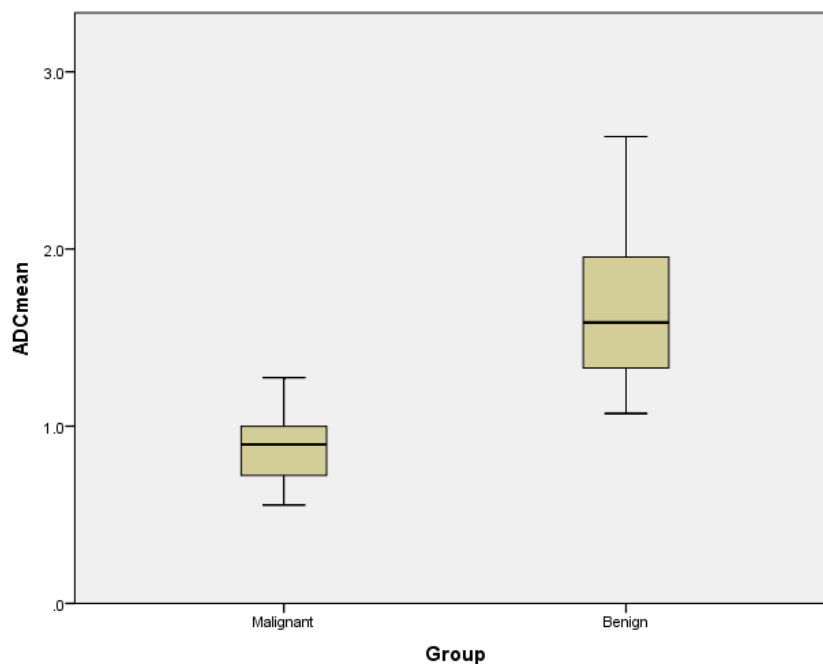


Abbildung 17: Darstellung des ADCmean (Y-Achse; Einheit: $10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$) im Vergleich von malignen und benignen Lymphknoten.

Die horizontalen Boxenden entsprechen der 25. bzw. 75. Perzentile. Die Enden der Whisker markieren jeweils den minimalen bzw. maximalen gemessenen Wert für ADCmean.

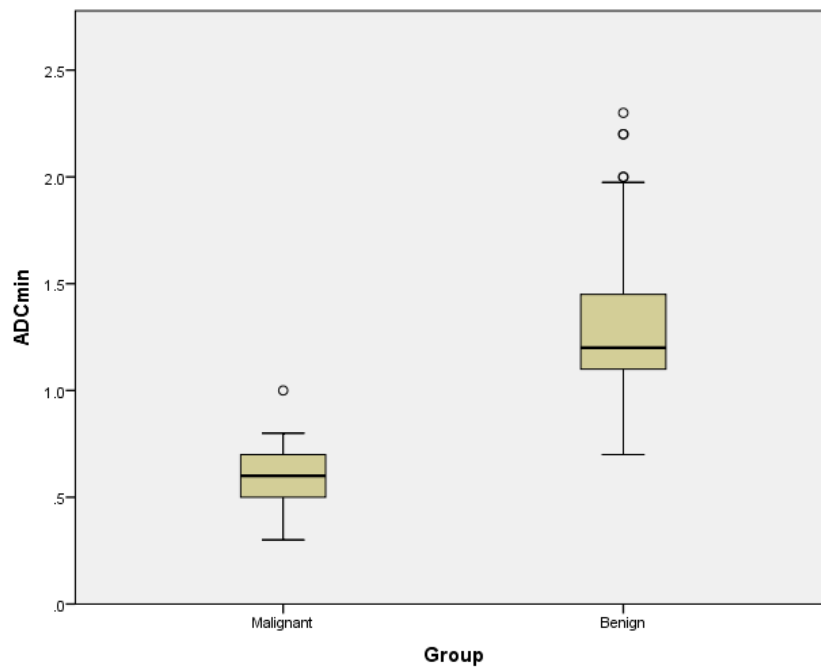


Abbildung 18: Darstellung des ADCmin (Y-Achse; Einheit: $10^{-3}\text{mm}^2/\text{sec}$) im Vergleich von malignen und benignen Lymphknoten.

Die horizontalen Boxenden entsprechen der 25. bzw. 75. Perzentile. Die Enden der Whisker markieren jeweils den minimalen bzw. maximalen gemessenen Wert für ADCmin. Größere Ausreißer sind als Punkte dargestellt.

3.4.2. Diffusionskoeffizient D

Die Berechnung des Dmean ergab für benigne Lymphknoten einen Wert von $1,10 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$ und $0,54 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$ bei malignen Lymphknoten. Hier konnte ein statistisch signifikanter Unterschied von $p < 0,001$ festgestellt werden.

Die Berechnung des Dmin ergab für benigne Lymphknoten einen Wert von $0,81 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$ und $0,27 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$ für maligne Lymphknoten. Hier konnte, wie auch beim Dmean, ein statistisch signifikanter Unterschied von $p < 0,001$ festgestellt werden.

Die Ergebnisse der Berechnung von Dmean und Dmin sind für die benignen beziehungsweise malignen Lymphknoten in den folgenden Abbildungen als boxplots dargestellt.

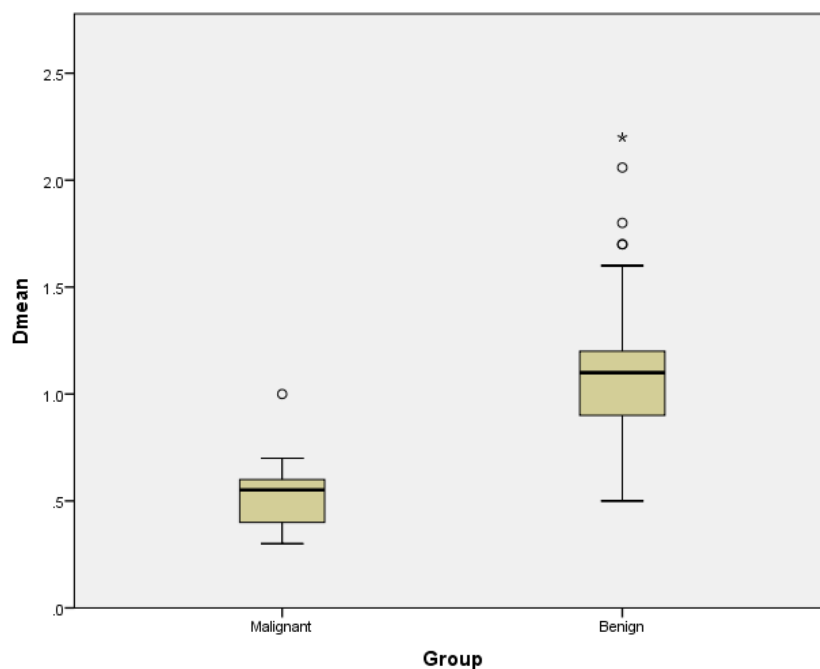


Abbildung 19: Darstellung des Dmean (Y-Achse; Einheit: $10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$) im Vergleich von malignen und benignen Lymphknoten.

Die horizontalen Boxenden entsprechen der 25. bzw. 75. Perzentile. Die Enden der Whisker markieren jeweils den minimalen bzw. maximalen gemessenen Wert für Dmean. Größere Ausreißer sind als Punkte dargestellt.

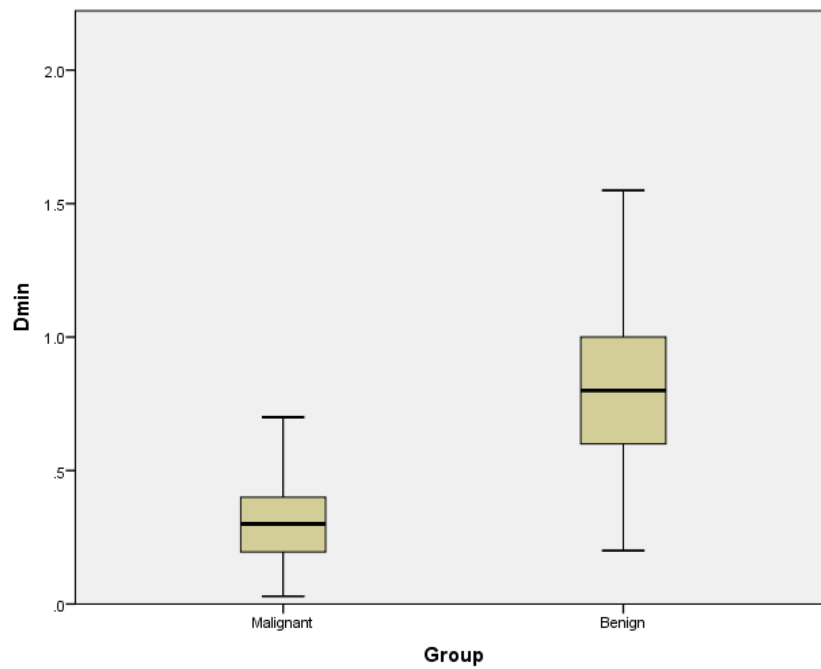


Abbildung 20: Darstellung des D_{min} (Y-Achse; Einheit: $10^{-3}\text{mm}^2/\text{sec}$) im Vergleich von malignen und benignen Lymphknoten.

Die horizontalen Boxenden entsprechen der 25. bzw. 75. Perzentile. Die Enden der Whisker markieren jeweils den minimalen bzw. maximalen gemessenen Wert für D_{min} .

3.4.3. Perfusion f

Die Berechnung der Perfusion f ergab einen Wert von 33,43% in malignen Lymphknoten. Im Vergleich dazu lagen die Werte in benignen Lymphknoten bei 27,13%. Das Ergebnis ist somit statistisch signifikant ($p=0,02$).

Die Ergebnisse der Berechnung von fmean für die benignen beziehungsweise malignen Lymphknoten sind in der folgenden Abbildung als boxplots dargestellt.

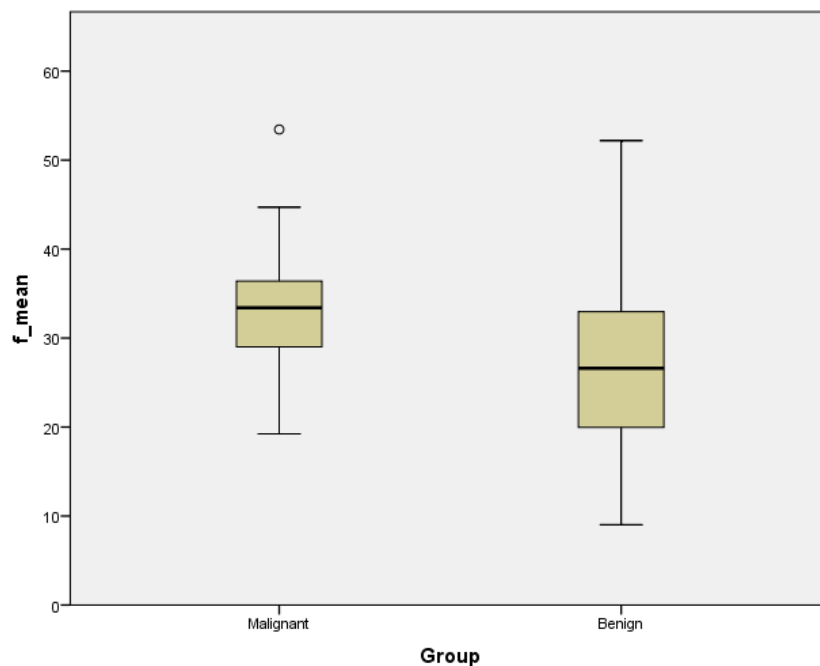


Abbildung 21: Darstellung des fmean (Y-Achse; Einheit: %) im Vergleich von malignen und benignen Lymphknoten.

Die horizontalen Boxenden entsprechen der 25. bzw. 75. Perzentile. Die Enden der Whisker markieren jeweils den minimalen bzw. maximalen gemessenen Wert für den fmean. Größere Ausreißer sind als Punkte dargestellt.

4. Diskussion

4.1. Zusammenfassung der Messergebnisse

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, den Stellenwert der biexponentiellen ADC-Berechnung auf der Grundlage der IVIM DWI-MRT zur Unterscheidung von benignen und malignen Lymphknoten bei Patienten mit einem „high-risk“ Prostatakarzinom zu prüfen. Hierbei sollte insbesondere der Wert der IVIM DWI-MRT als diagnostisches Tool im präoperativen Management von Patienten festgestellt werden.

Untersucht wurden hierfür die Daten von 43 Patienten. Insgesamt wurden 120 Lymphknoten im MRT detektiert, wobei unter retrospektiver histopathologischer Korrelation hiervon 95 Lymphknoten als benigne, und 25 Lymphknoten als maligne eingestuft werden konnten.

Bei der Auswertung der MRT Datensätze wurde die biexponentielle Berechnung des ADC nach der IVIM-Formel angewandt.

Im Vergleich zu anderen Verfahren, wie zum Beispiel der monoexponentiellen Berechnung des ADC sollten hierdurch T2-Effekte gemindert werden und die Aussagekraft der Werte für D, ADC und f verbessert werden.

Es konnten im Rahmen dieser Arbeit statistisch signifikante Ergebnisse zur Unterscheidung zwischen benignen und malignen Lymphknoten erhoben werden. Eine Unterscheidung der Dignität der Lymphknoten ist somit auch präoperativ als möglich einzustufen.

Als besonders aussagekräftige Parameter haben sich in dieser Studie der ADC_{mean} und ADC_{min} sowie der D_{mean} und D_{min}, herausgestellt.

Der D_{mean} war bei benignen Lymphknoten $1,10 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ und bei malignen Lymphknoten $0,54 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$. Der Unterschied konnte mit einem p-Wert von $<0,001$ als statistisch hoch-signifikant bewertet werden.

Ein ähnlichen Bild ergab sich für die Werte für den D_{min} (benigne: $0,81 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$; maligne: $0,27 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$).

Mit hoher Präzision konnte auch mit dem biexponentiell berechneten ADC_{mean} (benigne: $1,67 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$; maligne: $0,88 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$) und dem ADC_{min} (benigne: $1,3 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$; maligne: $0,58 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$) zwischen gut- und bösartigen Lymphknoten unterschieden werden. Hier lag mit $p < 0,001$ eine ebenfalls hohe statistische Signifikanz vor.

Auch die IVIM-Werte für die Perfusion f erlauben in der Tendenz eine Unterscheidung zwischen malignen beziehungsweise benignen Lymphknoten. Hier ist die Signifikanz zwar gegeben, mit $p = 0,02$, im Vergleich zum ADC_{mean} und ADC_{min} beziehungsweise D_{mean} und D_{min} jedoch niedriger.

Die IVIM-MRT ist eine in der Routineuntersuchung von Patienten mit einem Prostatakarzinom gut durchführbare, nicht-invasive Methode zur Unterscheidung zwischen benignen und malignen Beckenlymphknoten.

Die Berechnung der IVIM-Werte ist mit Hilfe der Software IVIMit© mit geringem Mehraufwand an Zeit gut durchführbar.

4.2. Interpretation der Ergebnisse vor dem Hintergrund der aktuellen Literatur

Da aktuell keine vergleichbaren Studien zu IVIM DWI-MRT zur Unterscheidung benigner und maligner Lymphknoten beim Prostatakarzinom zu finden sind, kann lediglich ein Vergleich zu Studien, die sich mit IVIM beim Prostatakarzinom und monoexponentieller ADC-Berechnung bei pelvinen Lymphknoten bei Prostatakarzinom auseinandergesetzt haben, gezogen werden.

Eine dieser ähnlichen Studien ist die Arbeit von Döpfert et al. [28]. Diese Studie verglich die Werte für den ADC (monoexponentiell berechnet), D, D* und f (alle biexponentiell berechnet) in malignem und benignem Prostatagewebe unter histopathologischer Korrelation.

Hier wurden folgende Werte ermittelt:

	Maligne	Benigne	p-Wert
ADC ($\mu\text{m}^2/\text{ms}$)	1.01 \pm 0.22 [0.61–1.41]	1.49 \pm 0.17 [1.19–1.71]	0.0007
D ($\mu\text{m}^2/\text{ms}$)	0.84 \pm 0.19 [0.46–1.14]	1.21 \pm 0.22 [0.87–1.56]	0.0024
D* ($\mu\text{m}^2/\text{ms}$)	7.52 \pm 4.77 [3.00–15.62]	6.82 \pm 2.78 [3.00–11.99]	0.7910
f (%)	14.27 \pm 7.10 [3.73–25.53]	21.25 \pm 8.32 [0.01–32.58]	0.0024

Tabelle 3: Ergebnisse von Döpfert et al.

Ein Vergleich von D und f aus oben genannter Studie zu den Ergebnissen dieser Arbeit zeigt einen ähnlichen Trend der Werte.

Die hier vorliegende Berechnung des Dmean ergab für benigne Lymphknoten einen Wert von $1,67 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ und $0,88 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ bei malignen Lymphknoten. Damit liegen die hier ermittelten Werte deutlich unter denen von Döpfert et al. Eine mögliche Ursache könnte in der Nutzung unterschiedlicher b-Werte (Döpfert et al.: 0, 50, 500, 800) liegen.

Sicherlich spielt auch der Vergleich zweier unterschiedlicher Gewebearten (Döpfert et al.: Prostata; diese Studie: Lymphknoten), eine entscheidende Rolle. Dennoch ist eine Vergleichbarkeit der Daten im Weitesten Sinne gegeben.

Die Perfusion f ergab vorliegend einen Wert von 33,43% in malignen Lymphknoten. Im Vergleich dazu lagen die Werte in benignen Lymphknoten bei 27,13%. Der Unterschied war statistisch signifikant, ebenso wie bei Döpfert et al. im Prostatagewebe. Somit kann laut Döpfert et al. die Perfusion f zu einer Abgrenzung von malignen und benignen Geschehen in der Prostata genutzt werden. Eine Unterscheidung mit Hilfe der Perfusion f zwischen benignen und malignen pelvinen Lymphknoten ist in Anbetracht der hier vorliegenden Ergebnisse ebenfalls möglich.

Um nun einen Vergleich auf den Unterschied zwischen mono- und biexponentieller ADC Berechnung bei Lymphknoten beim Prostatakarzinom zu werfen, bietet sich die Studie von Eiber et al. [21] an.

4.3. Vergleich zwischen mono- und biexponentieller ADC-Berechnung

Eiber et al. [21] untersuchten in ihrer Studie an 29 Patienten mit Prostatakarzinom 118 pelvine Lymphknoten. Die Datenakquisition erfolgte an einem 1,5 T MRT und es wurden die b-Werte 50, 300, 600 genutzt. Von den 118 Lymphknoten konnten 45 entfernt und histopathologisch untersucht werden. Es ergaben sich 29 benigne sowie 16 maligne Lymphknoten. In der DWI-MRT konnte bei der ADC Messung der Lymphknoten, korreliert mit den histopathologischen Befunden der Lymphknoten als Referenz statistisch signifikante Unterschiede in den ADC Werten zwischen gut- und bösartigen Lymphknoten festgestellt werden (ADC_{maligne} : $1,07 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec} \pm 0,23$; ADC_{benigne} : $1,54 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec} \pm 0,25$; der cut-off wurde bei $1,30 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ festgelegt).

Auch stellten sie eine gewisse Robustheit der ADC Messungen auch bei kleinen Lymphknoten fest, da die ADC-Werte auch bei Lymphknoten $<10 \text{ mm}$ einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen benignen und malignen Lymphknoten ergaben. Diese Studie konnte also zeigen, dass die ursprünglichen Parameter wie Größe und Morphologie der pelvinen Lymphknoten beim Prostatakarzinom nur unzureichend sind, da auch kleine Lymphknoten potenziell maligne sein können.

Vergleicht man die Ergebnisse von Eiber et al. mit dieser Studie, stellt man eine ähnliche Tendenz in den Werten für benigne ($1,54 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ vs. $1,67 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$) und maligne ($1,07 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ vs. $0,88 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$) Lymphknoten im ADC fest.

Die Variabilität der Ergebnisse kann zum Teil durch die Nutzung unterschiedlicher b-Werte erklärt werden. Auch nutzten Eiber et al. nicht die biexponentielle IVIM-Formel, sodass die Werte auch hierdurch differieren könnten.

4.4. Limitationen der Arbeit

Die Grenzen dieser Arbeit bestehen zum Einen in der Größe des Patientenkollektivs von 43 Patienten. Um die Ergebnisse zu validieren, müsste ein noch größeres Patientenkollektiv untersucht werden. Auch wurde ein selektiertes Patientenkollektiv untersucht. Ob und inwieweit sich die gewonnenen Erkenntnisse dieser Arbeit in „low-risk“- und „intermediate-risk“-Kollektiven nach der D'Amico Klassifikation unterscheiden, müsste in weiteren Studien geprüft werden.

Eine weitere Limitation dieser Arbeit liegt in dem kleinen zu untersuchenden Zielvolumen. Da es auch Lymphknoten geben kann, die kleiner als die einzelnen Schichtdicken der MRT-Bilder sind, könnten so womöglich Lymphknoten übersehen oder inkorrekt vermessen worden sein. Dieses Problem könnte mit Fortschreiten der Technik und zunehmend besserer Auflösung der MRT-Geräte behoben werden.

In der Größe der Lymphknoten liegt mit Sicherheit auch das Problem der Messungengenauigkeit. Beim Platzieren der ROIs kann trotz Sorgfalt und Kontrolle umliegendes Gewebe mit in die Messung eingegangen sein, welches dann zu falschen Messergebnissen geführt haben könnte.

Ein weiteres Problem könnte auch in der Übertragung der ROIs von der T2-gewichteten-Sequenz auf die DWI Sequenz gelegen haben, da aufgrund von Atembewegung der Patienten die Lymphknoten in einigen Fällen nicht exakt gleich angeschnitten waren. Eine Möglichkeit der Reduktion solcher Fehler könnte durch atemgetriggerte Sequenzen vermindert werden, hierfür muss die Patientencompliance jedoch in hohem Maße vorhanden sein, um unnötig lange Messzeiten zu vermeiden.

Doch nicht nur in der Untersuchung der MRT-Daten könnten Fehler aufgetreten sein, auch in der histopathologischen Untersuchung könnten, trotz Sorgfalt bei der Untersuchung, Lymphknoten fälschlicherweise als benigne oder maligne eingestuft worden sein.

5. Zusammenfassung

Diese Arbeit zeigt die vielversprechende Möglichkeit der IVIM DWI-MRT für die Unterscheidung zwischen benignen und malignen Lymphknoten beim high-risk Prostatakarzinom auf.

Die biexponentielle Berechnung der Werte für den ADC und den Diffusionskoeffizienten D stellen eine zusätzliche Stütze in der präoperativen Bildgebung zur Evaluation von Lymphknotenfilialisierung dar. Es konnte gezeigt werden, dass eine Unterscheidung der untersuchten Lymphknoten hinsichtlich ihrer Dignität in der MRT mit hoher Präzision möglich ist.

Zur Validierung der Ergebnisse sollte eine größere Studienpopulation prospektiv untersucht werden.

Mit Blick in die Zukunft wäre zur weiteren Entwicklung der in dieser Studie gewonnenen Erkenntnisse zum Beispiel eine triexponentielle IVIM-Berechnung möglich, um noch präzisere Messergebnisse zu erzielen sowie einen noch tiefergehenden Einblick in das komplexe Zusammenspiel aus Diffusion und Perfusion zu erhalten (vgl. die Studie von Y. Ueda et al. [38].)

Hinsichtlich der klinischen Relevanz könnten die hier gewonnenen Ergebnisse einen Teil dazu beitragen, die Zahlen der PLND zu senken, somit auch die mit der PLND assoziierten Risiken für den einzelnen Patienten zu minimieren und dadurch eine möglichst risikoarme und dennoch differenzierte und angemessene Therapie zu ermöglichen.

6. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

6.1. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: D'Amico Klassifikation	7
Tabelle 2: Übersicht MRT Protokoll.....	19
Tabelle 3: Ergebnisse von Döpfert et al.	43

6.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht Gleason-Score (präoperativ).....	24
Abbildung 2: Übersicht Gleason-Score in den Präparaten (postoperativ)	25
Abbildung 3: Übersicht klinischer Tastbefund (präoperativ)	26
Abbildung 4: Benigner Lymphknoten eines Patienten mit Prostatakarzinom in HE-Färbung; 25-fache Vergrößerung	28
Abbildung 5: Benigner Lymphknoten eines Patienten mit Prostatakarzinom in HE-Färbung; 100-fache Vergrößerung	28
Abbildung 6: Maligner Lymphknoten eines Patienten mit Prostatakarzinom in HE-Färbung; 25-fache Vergrößerung	29
Abbildung 7: Maligner Lymphknoten eines Patienten mit Prostatakarzinom in HE-Färbung; 100-fache Vergrößerung.	29
Abbildung 8: Anteil histologisch und mittels MRT detektierter Lymphknoten	30
Abbildung 9: T2 STIR in axialer Schnittführung – benigner Lymphknoten bei einem Patienten mit Prostatakarzinom. Durchmesser des Lymphknotens: 6mm.	31
Abbildung 10: Benigner Lymphknoten aus Abb. 9 in IVIMit© generierter ADC-map (ADCmean: $1,9 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$; $p < 0,001$)	31
Abbildung 11: Benigner Lymphknoten in HE-Färbung bei einem Patienten mit Prostatakarzinom; 100-fache Vergrößerung	32
Abbildung 12: T2 STIR in axialer Schnittführung – maligner Lymphknoten eines Patienten mit Prostatakarzinom. Durchmesser des Lymphknotens: 8mm.	33
Abbildung 13: Maligner Lymphknoten aus Abb. 12 in IVIMit© generierter ADC-map (ADCmean: $0,86 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$; $p < 0,001$)	33
Abbildung 14: T2 STIR in axialer Schnittführung – maligner Lymphknoten eines Patienten mit Prostatakarzinom. Durchmesser des Lymphknotens: 12mm.	34

Abbildung 15: Maligner Lymphknoten aus Abb. 14 in IVIMit© generierter ADC-map (ADCmean: $0,81 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$; $p < 0,001$)	34
Abbildung 16: Maligner Lymphknoten in HE-Färbung bei einem Patienten mit Prostatakarzinom; 200-fache Vergrößerung	35
Abbildung 17: Darstellung des ADCmean (Y-Achse; Einheit: $10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$) im Vergleich von malignen und benignen Lymphknoten.	36
Abbildung 18: Darstellung des ADCmin (Y-Achse; Einheit: $10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$) im Vergleich von malignen und benignen Lymphknoten.	37
Abbildung 19: Darstellung des Dmean (Y-Achse; Einheit: $10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$) im Vergleich von malignen und benignen Lymphknoten.	38
Abbildung 20: Darstellung des Dmin (Y-Achse; Einheit: $10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$) im Vergleich von malignen und benignen Lymphknoten.	39
Abbildung 21: Darstellung des fmean (Y-Achse; Einheit: %) im Vergleich von malignen und benignen Lymphknoten.	40

7. Abkürzungsverzeichnis

ADC	apparent diffusion coefficient
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
b	b-Wert, Diffusionsfaktor
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
CT	Computertomographie
D	Diffusionskoeffizient
D*	Gewebssperfusion
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DWI	diffusion-weighted image
EPE	extraprostatic extension
f	Perfusion
FOV	field of view
HE-Färbung	Hämatoxylin-Eosin (Färbung)
ICD-10	International Classification of Diseases (10. Auflage)
IVIM	intravoxel incoherent motion
LN+	Lymphknotenfilialisierung

MRT	Magnetresonanztomographie
NIH	National Institute of Health
NSA	numbers of signals averaged
OC	organ confined
PLND	pelvine Lymphknotendisektion
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
ROI	region of interest
S	Signalintensität
S0	Signalintensität ohne den Einfluss der Diffusion
SV+	Samenblasen infiltriert
TR/TE	Repetition Time/Echo Time
TRUS	transrektaler Ultraschall
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

8. Literaturverzeichnis

- [1] M. Schünke und E. Schulte, Prometheus-Lernatlas der Anatomie 2.Auflage, Bd. Innere Organe, Stuttgart: Thieme, 2009.
- [2] G. Aumüller, G. Aust und A. Doll, Duale Reihe Anatomie, Stuttgart: Thieme, 2007.
- [3] „<http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs.html>,“ [Online]. [Zugriff am 19 März 2014].
- [4] S. W. Heijmink und J. J. Fütterer, „State-of-the-art uroradiologic imaging in the diagnosis of prostate cancer,“ *Acta oncologica*, Nr. 50, pp. 25-38, 2011.
- [5] „www.bmg.bund.de,“ [Online]. [Zugriff am 19 März 2014].
- [6] Haag, Hanhart und Müller, Gynäkologie und Urologie für Studium und Praxis, Breisach: Medizinische Verlags- und Informationsdienste, 2012/13.
- [7] „S3 Leitlinie: Prostatakarzinom: Früherkennung, Diagnose und Therapie des Prostatakarzinoms,“ 2011. [Online]. [Zugriff am 24 März 2014].
- [8] A. Mattei und H. Danuser, „Contemporary imaging analyses of pelvic lymph nodes in the prostate cancer patient,“ *Current Opinion in Urology*, pp. 211-218, 2011.
- [9] Y. Huang, „Prediction of patient-specific risk and percentile cohort risk of pathological stage outcome using continuous PSA measurement, Clinical Stage and biopsy Gleason score,“ 2011.
- [10] A. D'Amico, R. Whittington und S. Malkowicz, „Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer,“ *JAMA*, pp. 969-974, 1998.
- [11] H. Isbarn, H. Huland und M. Graefen, „Results of Radical Prostatectomy in Newly Diagnosed prostate Cancer,“ *Deutsches Ärzteblatt International*, pp. 497-503, 2013.
- [12] C. Riedl, „Die pelvine Lymphadenektomie (PLND) - wann, wie und in welchem Ausmaß?,“ *Journal für Urologie und Urogynäkologie*, Nr. 2, pp. 8-11, 2004.
- [13] X. Liu, L. Zhou und W. Peng, „Differentiation of central gland prostate cancer from benign prostatic hyperplasia using monoexponential and biexponential diffusion-weighted

- imaging," *Magnetic Resonance Imaging*, 2013.
- [14] M. Reiser, F.-P. Kuhn und J. Debus, „Duale Reihe Radiologie,“ 3. Auflage Hrsg., Stuttgart, Thieme, 2011, pp. 79-83.
- [15] M. Röthke, „PI-RADS Klassifikation: Strukturiertes Befundungsschema für die MRT der Prostata,“ *RöFo*, 2013.
- [16] H. Shinmoto, „An Intravoxel incoherent Motion Diffusion-Weighted Imaging Study of Prostate Cancer,“ *Genitourinary Imaging*, 2012.
- [17] J. O. Barentsz, „ESUR prostate MR guidelines 2012,“ *European Radiology*, pp. 746-757, 2012.
- [18] H. Miao, „Prostate cancer detection with 3-T MRI: Comparison of diffusion-weighted and T2-weighted imaging,“ *EurJRadiol*, Nr. 61, pp. 297-302, 2007.
- [19] N. Borley, K. Fabrin, S. Sriprasad, N. Mondaini, P. Thompson, G. Muir und J. Poulsen, „Laparoscopic pelvic lymph node dissection allows significantly more accurate staging in "high-risk" prostate cancer compared to MRI or CT,“ *Scand J Urol Nephrol*, pp. 382-386, 2003.
- [20] A. Hövels, R. Heesakkers, E. Adang, G. Jager, S. Strum, Y. Hoogeveen, J. Severens und J. Barentsz, „The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis,“ *Clinical Radiology*, pp. 387-395, April 2008.
- [21] M. Eiber und A. J. Beer, „Preliminary Results for Characterization of Pelvic Lymph Nodes in Patients With Prostate Cancer by Diffusion-Weighted MR-Imaging,“ *Investigate Radiology*, Nr. 45, pp. 15-23, Januar 2010.
- [22] A. Fortuin, „Molecular and Functional Imaging for Detection of Lymph Node Metastases in Prostate Cancer,“ *International Journal of Molecular Sciences*, Nr. 14, pp. 13842-13857, 2013.
- [23] H. C. Thoeny, „Metastases in Normal-sized Pelvic Lymph Nodes: Detection with Diffusion-weighted MR Imaging,“ *Radiology*, 2014.
- [24] G. Créhange, „Management of prostate cancer patients with lymph node involvement: A rapidly evolving paradigm,“ *NIH Public Access*, pp. 956-967, 2012.
- [25] M. Esen und M. R. Onur, „Utility of ADC measurement on diffusion-weighted MRI in differentiation of prostate cancer, normal prostate and prostatitis,“ *Quant Imaging Med Surg.*, Nr. 4, p. 210–216, August 2013.

- [26] S. Emad-Eldin, M. Halim und L. I.A.Metwally, „Diffusion-weighted MR imaging and ADC measurement in normal prostate, benign prostatic hyperplasia and prostate carcinoma,“ *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, Bd. 45, Nr. 2, p. 535–542, Juni 2014.
- [27] J. K. Kim, K. A. Kim und B.-W. Park, „Feasibility of Diffusion-Weighted Imaging in the Differentiation of Metastatic From Nonmetastatic Lymph Nodes: Early Experience,“ *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, Nr. 28, p. 714–719, 2008.
- [28] J. Döpfert und A. Lemke, „Investigation of prostate cancer using diffusion-weighted intravoxel incoherent motion imaging,“ *Magnetic Resonance Imaging*, 14 April 2011.
- [29] Weishaupt, Köchli und Marincek, *Wie funktioniert MRI? 7.Auflage*, Springer, 2013, p. 102.
- [30] C. K. Kim, „Diffusion-Weighted MRI at 3 T for the Evaluation of Prostate Cancer,“ *AJR*, p. 1461–1469, 2010.
- [31] Z. Bozgeyik, M. R. Onur und A. K. Poyraz, „The role of diffusion weighted magnetic resonance imaging in oncologic settings,“ *Quantitative imaging in Medicine and Surgery*, Nr. 3, Oktober 2013.
- [32] M. Young Jun Choi, M. Jeong Kon Kim, M. Namkug Kim, M. Kyoung Won Kim, B. Eugene K. Choi und M. Kyoung-Sik Cho, „Functional MR Imaging of Prostate Cancer,“ *RadioGraphics*, 2007.
- [33] Y. Pang, B. Turkbey, M. Bernardo und J. Kruecker, „Intravoxel Incoherent Motion (IVIM) MR Imaging for Prostate Cancer: An Evaluation of Perfusion Fraction and Diffusion Coefficient Derived from Different b-Value Combinations,“ *Magn Reson Med*, 2013.
- [34] D. Le Bihan, „Separation of Diffusion and Perfusion in Intravoxel Incoherent Motion MR Imaging,“ *Radiology*, pp. 497-505, 1988.
- [35] X. Liu, W. Peng und L. Zhou, „Biexponential Apparent Diffusion Coefficients Value in the Prostate: Comparison among Normal tissue, Prostate Cancer, benign Prostatic Hyperplasia and Prostatitis,“ *Korean Journall of Radiology*, Nr. 14, pp. 222-232, 2013.
- [36] Y.-D. Zhang, Q. Wang und C.-J. Wu, „The Histogram Analysis of Diffusion-Weighted Intravoxel Incoherent Motion (IVIM) Imaging for Differentiating the Gleason grade of Prostate Cancer,“ *European Society of Radiology*, 2014.
- [37] M. Freiman und J. M. Perez-Rossello, „Characterization of fast and slow diffusion from diffusion-weighted MRI of pediatric Crohn’s disease,“ *J Magn Reson Imaging*, p. 156–163, Januar 2013.

- [38] Y. Ueda, „Triexponential Function Analysis of Diffusion-weighted MRI for Diagnosing Prostate Cancer,“ *J. MAGN. RESON. IMAGING*, 2015.

9. Danksagungen

Für die Möglichkeit in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie am UKE zu promovieren, möchte ich Herrn Prof. Dr. med. G. Adam herzlich danken.

Für die stete Betreuung, unzähligen Treffen, Diskussionen und Anregungen möchte ich insbesondere meinem Doktorvater und Betreuer Herrn PD Dr. med. Marc Regier danken.

Herrn PD Dr. med. Lars Budäus für die Unterstützung aus der Martini-Klinik.

Für seine stete Hilfsbereitschaft und Geduld bei technischen Fragen möchte ich mich bei Herrn Michael Kaul bedanken.

Meinen Eltern Hans-Jürgen und Dr. Anke Schmitt für die Unterstützung, aufbauenden und motivierenden Worte.

Meiner Oma Gisela Schmitt, die mich immer begleitet und mir in den Stunden der Verzweiflung Mut gegeben hat.

Meinen Schwestern Constanze, Caroline und Cornelia, denen ich immer ein gutes Vorbild sein möchte.

Ein besonderer Dank gilt meinem Freund Victor Klene, der mich immer mit unglaublicher Geduld und liebevollem Zuspruch unterstützt und ermutigt hat.

Allen meinen lieben Freundinnen und Freunden, die mich in meinem Leben begleiten.

10. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: