

Aus dem Institut für Klinische Radiologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian F. Reiser, FACR, FRCR

Pharmakokinetische Modellierung der dynamischen kontrastverstärkten Magnetresonanztomographie des Nierenzellkarzinoms

DISSERTATION

zum
Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Elisabeth Radler

aus Linz

Jahr 2015

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München**

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. Mike Notohamiprodjo

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Alexander Buchner

**Mitbetreuung durch die
promovierte Mitarbeiterin:** Dr. med. Margarita Braunagel

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 10.12.2015

Für Ma

1. INHALTSVERZEICHNIS

2. EINLEITUNG	6
3. GRUNDLAGEN.....	8
3.1. Das Nierenzellkarzinom.....	8
3.1.1. Allgemeines	8
3.1.2. Diagnostik	8
3.1.3. Subtypen.....	11
3.1.4. Operative Therapie.....	14
3.1.5. Antiangiogenetische Therapie.....	15
3.2. Dynamische kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie	18
3.2.1. Allgemeines	18
3.2.2. Klinischer Nutzen.....	21
3.2.3. Technik	22
3.2.4. Kontrastmittel.....	24
3.2.5. Bilddatenanalyse	27
3.2.6. Pharmakokinetische Modelle und Parameter.....	28
4. FRAGESTELLUNG UND EXPERIMENTELLE STRATEGIE	33
5. MATERIAL UND METHODEN.....	35
5.1. Patientenkollektiv.....	35
5.1.1. Patienten mit primärem Nierenzellkarzinom.....	35
5.1.2. Patienten mit Nierenzellkarzinom-Metastasen	35
5.2. MRT-Protokoll.....	37
5.3. Bilddatenanalyse	37
5.4. Bestimmung der Interreader-Korrelation	41
5.5. Pharmakokinetische Analyse.....	43
5.5.1. 2-Kompartiment-Exchange-Modell	43
5.5.2. Tofts-Modelle	43
5.5.3. Uptake-Modell.....	44
5.5.4. 1-Kompartiment-Modell	44
5.6. Bewertung der Modelle: Akaike Information Criterion (AIC) und Akaike Weights (AW).....	45
5.7. Statistische Analyse	46

6. ERGEBNISSE	47
6.1. Interreader-Korrelation	47
6.1.1. Interreader-Korrelation der Primären Nierenzellkarzinome.....	47
6.1.2. Interreader-Korrelation der Metastasen.....	51
6.1.3. Zusammenfassung Interreader-Korrelation.....	53
6.2. Korrelation von K^{trans} mit FP und PS	55
6.2.1. Unterteilung entsprechend der Entität des Tumors	58
6.2.2. Einteilung entsprechend des am besten passenden Modells.....	60
6.3. Auswahl der pharmakokinetischen Modelle.....	62
7. DISKUSSION	66
7.1. Interreader-Korrelation	66
7.2. K^{trans} : Perfusion oder Permeabilität?	68
7.3. Auswahl der Modelle.....	71
7.4. Anforderungen an das 2-Kompartiment-Modell	73
7.5. Potenzielle Störfaktoren bei der DCE-MRI-Analyse	75
7.5.1. Arterielle Input Funktion	75
7.5.2. Wahl des Kontrastmittels	76
7.6. Alternativen zur DCE-MRI.....	77
7.7. Limitationen der Arbeit	78
7.8. Schlussfolgerung und Ausblick	79
8. ZUSAMMENFASSUNG.....	80
9. LITERATURVERZEICHNIS	83
10. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	92
11. TABELLENVERZEICHNIS	93
12. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	94
13. ANHANG	97
13.1. Berechnete Parameter	97
13.2. Korrelation zwischen K^{trans} und FP bzw. PS.....	105
14. CURRICULUM VITAE	108
15. DANKSAGUNG	109
16. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	110

2. EINLEITUNG

Durchblutung und Gefäßpermeabilität eines Tumors stellen wichtige prognostische Parameter für das Ansprechen auf eine Strahlen- und Chemotherapie dar (Mayr, Yuh et al. 2000). Mittels dynamischer kontrastverstärkter Magnetresonanztomographie (DCE-MRI) lassen sich diese Parameter nicht-invasiv und ohne Strahlenbelastung messen, während sich bei einer vergleichbaren Computertomographie eine Strahlenbelastung von 10 mSv pro Minute ergibt (Goh, Halligan et al. 2007).

Da das Bildsignal im Zeitverlauf von der lokalen Durchblutung und der Extravasation des Kontrastmittels abhängt, können mittels DCE-MRI Rückschlüsse auf die Gefäßarchitektur und die Mikrozirkulation gezogen werden (Brix, Griebel et al. 2010). Die bei der Tumorangiogenese stattfindenden mikrovaskulären Veränderungen können somit besser dargestellt werden, als durch rein statische Bildgebungsmethoden (Degani, Chetrit-Dadiani et al. 2003).

Es stehen unterschiedliche pharmakokinetische Modelle zur Verfügung, auf Basis derer diverse quantitative Parameter berechnet werden können, welche die Eigenschaften des jeweils untersuchten Gewebes widerspiegeln. Je nach Modell unterscheiden sich diese Parameter, und für jedes Gewebe muss das am besten passende Modell ausgewählt werden, um verlässliche Daten berechnen zu können.

Die beiden derzeit am häufigsten verwendeten pharmakokinetischen Modelle sind das Tofts-Modell und das 2-Kompartiment-Exchange-Modell (Tofts, Brix et al. 1999; Tofts, Cutajar et al. 2012; Ingrisch and Sourbron 2013). Ersteres liefert einen Parameter, die Gewebetransferkonstante K^{trans} , welche eine Kombination aus Permeabilität und Perfusion darstellt. Diese beiden Gewebeeigenschaften werden etwa im Falle des 2-Kompartiment-Exchange-Modells als zwei einzelne Parameter, Plasmafluss FP und Permeabilitäts-Oberflächen-Produkt PS , dargestellt.

In dieser Arbeit soll untersucht werden, ob der Plasmafluss FP oder die Permeabilität PS größeren Einfluss auf K^{trans} hat, respektive welcher der beiden Parameter besser mit K^{trans} korreliert.

Zahra et al. haben als erste Forschungsgruppe für das Cervix-Karzinom gezeigt, dass quantitative Parameter, die vor einer Radiotherapie erhoben werden, das Ansprechen des Tumors auf die Therapie vorhersagen können (Zahra, Tan et al. 2009). Dies wurde auch für andere Tumoren, wie etwa das Mamma-Karzinom, gezeigt (Heldahl, Bathen et al. 2010). Bei mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Sorafenib behandeltem Nierenzellkarzinom wurde nachgewiesen, dass sich die Perfusionsparameter nach 4-12 Wochen signifikant veränderten (Flaherty, Rosen et al. 2008; Hahn, Yang et al. 2008), wobei initial hohe Werte für K^{trans} mit einem besseren Outcome assoziiert waren (Flaherty, Rosen et al. 2008).

Die Untersuchungen, auf denen diese Arbeit basiert, wurden ebenfalls bei Patienten mit Nierenzellkarzinomen durchgeführt. Es wurde jenes Modell gesucht, welches optimal die Physiologie des Nierenzellkarzinoms und seiner Subgruppen widerspiegelt. Desweiteren wurde ein Interreader-Vergleich durchgeführt, um die Reproduzierbarkeit und Reliabilität der Ergebnisse interpretieren zu können und die Technik näher an die klinische Routine zu bringen.

Der klinische Nutzen dieser Arbeit soll in einer optimierten pharmakokinetischen Auswertung der DCE-MRI liegen, welche zur Differenzierung der primären Nierenzellkarzinome und zur Therapieüberwachung bei antiangiogenetischer Behandlung eingesetzt wird. Durch frühzeitiges Erkennen des Ansprechens oder Nichtansprechens auf die begonnene Therapie kann die Behandlungsstrategie rechtzeitig umgestellt oder angepasst werden, um den Therapieerfolg zu maximieren.

3. GRUNDLAGEN

3.1. Das Nierenzellkarzinom

3.1.1. Allgemeines

Das Nierenzellkarzinom stellt eine heterogene Gruppe von Neoplasien dar, die aus renalen Tubulusepithelzellen entstehen (Moch 2012).

Mögliche Risikofaktoren für die Entstehung eines Nierenzellkarzinoms sind etwa Rauchen, Adipositas, arterieller Hypertonus, Phenacetin-haltige Medikamente (in Deutschland nicht mehr zugelassen) und chronische Niereninsuffizienz. Rauchen wirkt sich besonders ab einem Konsum von über 20 Pack Years vor allem bei Männern negativ auf das Erkrankungsrisiko aus, während Übergewichtigkeit mit einem Body-Mass-Index (BMI) von über 40 kg/m² besonders bei Frauen relevant zu sein scheint (Haferkamp, Rohde et al. 2006). Desweiteren kann eine genetische Disposition oder das autosomal-dominant vererbte Von-Hippel-Lindau-Syndrom die Entstehung speziell des klarzelligen Nierenzellkarzinoms begünstigen (Haferkamp, Rohde et al. 2006). Bei der Familienanamnese sollte außerdem die tuberöse Sklerose berücksichtigt werden (Kath 2005).

3.1.2. Diagnostik

Heute werden bereits über 60% der Nierenzellkarzinome inzidentell entdeckt, d.h. es treten vor der Diagnosestellung in der Regel keine typischen Symptome wie etwa intermittierende schmerzlose Hämaturie, Flankenschmerz, längliche („pencil-like“) Blutkoagel im Urin, tastbare Raumforderung, Fieber oder paraneoplastische Syndrome wie eine sekundäre Polyglobulie auf (Haferkamp, Rohde et al. 2006). Weitere Hinweise auf ein Nierenzellkarzinom können z.B. Hepatomegalie, Hypertonus, Feminisierung oder Virilisierung, Anämie oder Neuropathien sein.

Bei bis zu 11% der Patienten mit Nierenzellkarzinom wurde das plötzliche Auftreten einer Varikozele beobachtet (Kath 2005), welche durch einen Tumorzapfen in der Vena cava inferior oder der linken Vena renalis bedingt sein kann. Solche Tumorthromben nehmen im Gegensatz zu nicht-malignen Thromben häufig schon früharteriell reichlich Kontrastmittel auf, was man sich einerseits in der MRT diagnostisch zu Nutze machen kann und andererseits auch für die Operationsplanung wichtig ist (Michaely 2012).

Bei Verdacht auf ein zystisches Nierenzellkarzinom ist eine Punktion kontraindiziert, da das Risiko einer Karzinomverschleppung im Punktionskanal beschrieben wurde, obgleich ein unauffälliger zytologischer Befund ein Karzinom nicht ausschließt. Die Punktion eines Nierentumors unklarer Dignität ist nicht grundsätzlich kontraindiziert, die Indikation sollte jedoch kritisch gestellt werden (Kath 2005).

Zur Beurteilung komplexer Nierenzysten und zur Unterscheidung zwischen benignen Zysten und Nierenzellkarzinomen hat sich sowohl in der Computer- als auch in der Magnetresonanztomographie die Bosniak-Klassifikation durchgesetzt, siehe Tabelle 1.

Bosniak	Beschreibung	Wahrscheinlichkeit Malignität (%)	Handlungs- implikation
I	Blande Zyste	0	keine
II	<ul style="list-style-type: none"> Eingeb Blutete kleine, periphere Zysten Zysten mit feinen Septae 	0	keine
IIF	Nicht klar klassifizierbare Läsion an der Grenze II-III	5-10	Follow-Up in 3-6 Monaten
III	Dickere Septen, irreguläre Wand	42-81	Exzision
IV	Grobe Knoten mit Kontrastmittel-Aufnahme	100	Exzision

Tabelle 1: Bosniak-Klassifikation zur Beurteilung der Malignität von Nierenzysten. Nach Israel and Bosniak (2005).

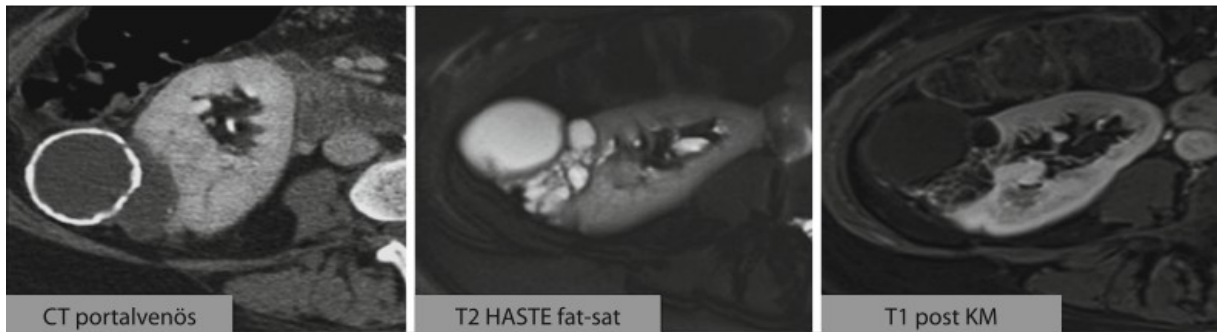


Abbildung 1: Komplexe Nierenzyste, Bosniak III. In der CT verkalkte Nierenzyste ohne Nachweis von Binnenmustern. In der MRT zeigen sich sowohl in der T2- als auch in der T1-Wichtung kontrastmittelaufnehmende Septen. Nach Michaely (2012).

Die meisten Nierenzellkarzinome besitzen eine Pseudokapsel. Sie zeigen sich in der nativen, T1- gewichteten MRT hypointens und zu 80 % früharteriell hypervaskularisiert mit einer raschen Auswaschung des Kontrastmittels, wobei papilläre Nierenzellkarzinome (s.u.) prinzipiell geringer vaskularisiert sind als klarzellige Nierenzellkarzinome (Michaely 2012).

Wächst ein Tumor über die Niere hinaus, so besteht im Allgemeinen eine kräftige Gefäßversorgung über Kapselgefäße und retroperitoneale Gefäße. In der nativen, T2- gewichteten MRT erscheinen diese Läsionen leicht hyperintens oder produzieren ein inhomogenes Signal (Michaely 2012).

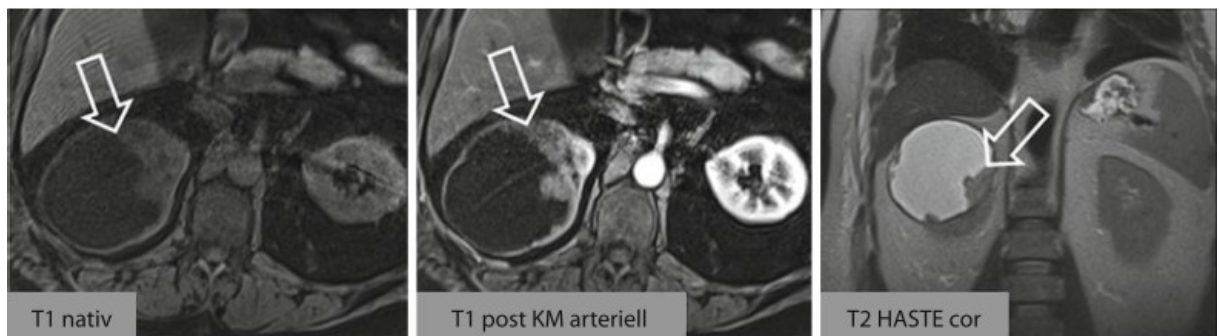


Abbildung 2: Zystisches Nierenzellkarzinom, Bosniak IV. Zystische Läsion der rechten Niere mit kräftiger Kontrastmittelanreicherung . Nach Michaely (2012).

Kurzfristige sonographische Verlaufskontrollen einer Nierenraumforderung können sinnvoll sein, da sich maligne Prozesse durch eine hohe Wachstumsgeschwindigkeit von >1,3cm/Jahr bzw. einer Tumorverdopplungszeit von nur einem Jahr auszeichnen (Kath 2005).

Auch bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Hämodialyse können intravenöse Kontrastmittel verwendet werden, es sollte jedoch keine wiederholte Gabe von Gadolinium-Chelaten innerhalb von 7 Tagen erfolgen (Michaely 2012). Um das Risiko einer nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) zu minimieren, wird empfohlen, bei Patienten mit einer Glomerulären Filtrationsrate von unter 30 ml/min auf makrozyklische Substanzen auszuweichen.

3.1.3. Subtypen

Wie alle Tumoren können auch die Neoplasien der Niere in benigne und maligne Neubildungen unterteilt werden. In dieser Arbeit wird nur auf maligne Neoplasien eingegangen.

3.1.3.1. Maligne Neoplasien der Niere

Histologische Klassifizierung nach WHO (2004):

Klarzelliges Nierenzellkarzinom

Multilokuläres klarzelliges Nierenzellkarzinom

Papilläres Nierenzellkarzinom

Chromophobes Nierenzellkarzinom

Sammelrohr-Karzinom

Medulläres Nierenkarzinom

Xp11.2-Translokations-Karzinom

Neuroblastom-assoziiertes Nierenzellkarzinom

Muzinöses tubuläres und Spindelzellkarzinom

Unklassifiziertes Nierenzellkarzinom

(Eble, Sauter et al. 2004)

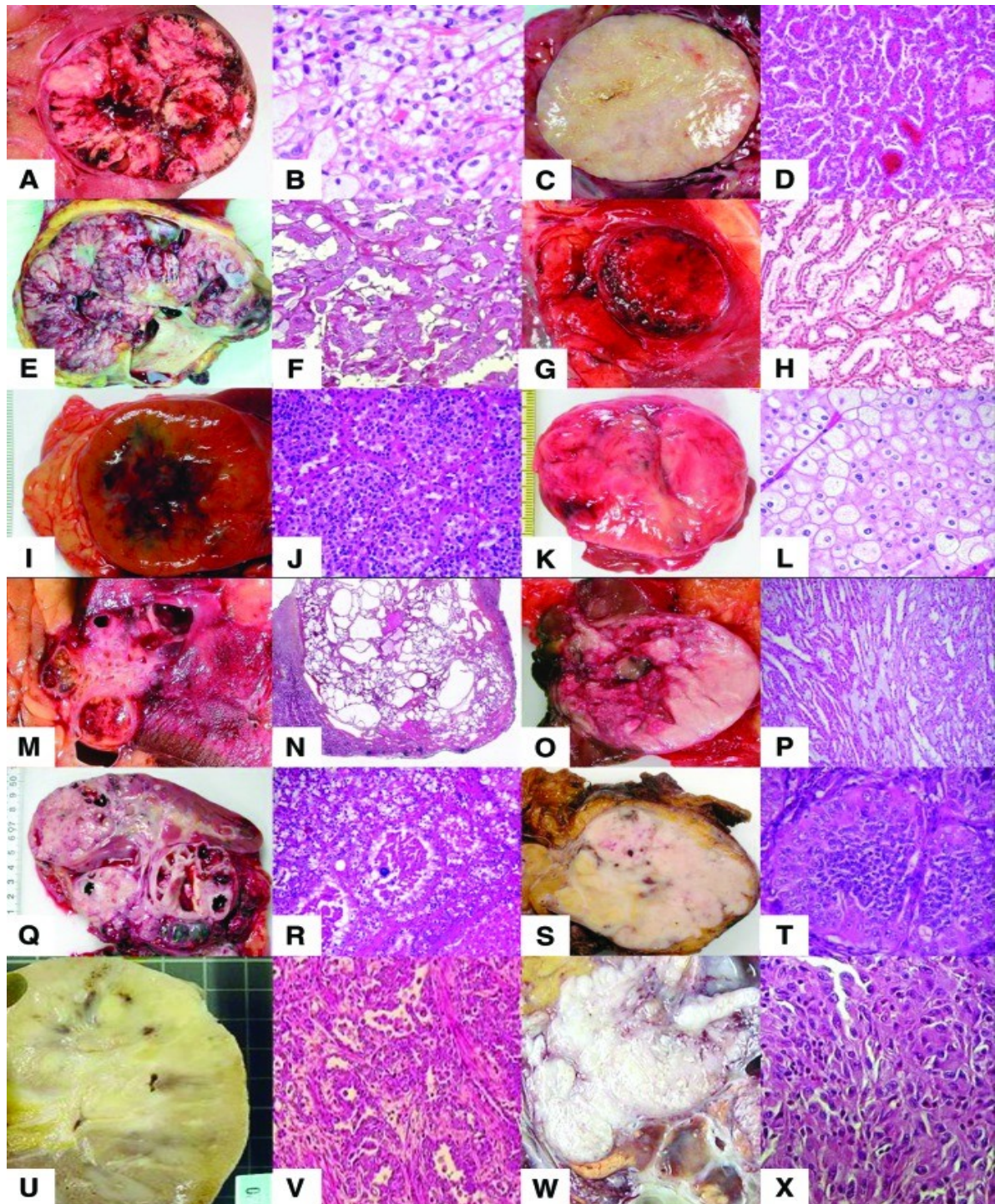


Abbildung 3: Makroskopische und mikroskopische Unterschiede der verschiedenen Entitäten von Nierenzellkarzinomen. Klarzelliges Nierenzellkarzinom (A,B), Papilläres Nierenzellkarzinom Typ 1 (C,D) und Typ 2 (E,F), Klarzellig-papilläres Nierenzellkarzinom (G,H), Onkozytom (I,J), Chromophobes Nierenzellkarzinom (K,L), Tubulo-zystisches Nierenzellkarzinom (M,N), Muzinös-tubuläres und Spindelzellkarzinom (O,P), Translokations-Karzinom (Q,R,S,T), Sammelrohrkarzinom (U,V), Sarkomatoides Karzinom (W,X). Aus Albiges, Molinie et al. (2012).

Klarzelliges Nierenzellkarzinom

Das klarzellige Nierenzellkarzinom ist mit 75% die häufigste maligne Tumorentität der Niere und gilt - unabhängig von seiner Größe – immer als maligne (Eble, Sauter et al. 2004). Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Männer bei 65 Jahren und für Frauen bei 70 Jahren (Haferkamp, Rohde et al. 2006), wobei Männer 2- bis 3-mal häufiger betroffen sind als Frauen (Lackner 2005). Die meisten klarzelligen Nierenzellkarzinome sind solitäre, kortikale Neoplasien, die mit gleicher Wahrscheinlichkeit in beiden Nieren auftreten (Lopez-Beltran, Scarpelli et al. 2006), wobei jedoch auch multizentrische (4%) und bilaterale (0,5-3%) Tumoren vorkommen (Eble, Sauter et al. 2004). Das Wachstumsmuster kann solide, tubulär, zystisch oder selten auch papillär sein (Eble, Sauter et al. 2004). Ein zystisches Erscheinungsbild entsteht oft durch Nekrosen, die zur Pseudozystenbildung führen. Diese Tumoren gelten als besonders aggressiv (Moch 2012). Im Vergleich zu chromophoben und papillären Nierentumoren hat das klarzellige Nierenzellkarzinom generell eine schlechtere Prognose (Lopez-Beltran, Scarpelli et al. 2006), obwohl das Ansprechen auf eine systemische Therapie meist besser ist als bei anderen histologischen Typen (Eble, Sauter et al. 2004). Die typische gelbe Oberfläche entsteht durch das in den Zellen reichlich enthaltene Fett sowie Cholesterol und Phospholipide (Moch 2012).

Ein stark vaskularisiertes Stroma ist charakteristisch und führt häufig zu Einblutungen (Moch 2012). Desweiteren können die Läsionen mit Nekrosen, zystischer Degeneration, Kalzifizierungen, Ossifikation und sarkomatöser Entartung einhergehen (Lopez-Beltran, Scarpelli et al. 2006), wobei letzteres eine schlechte Prognose bedingt (Moch 2012).

Die Metastasierung erfolgt meist hämatogen über die Vena cava primär in die Lunge. Alternativ kann es zu einer retrograden Metastasierung entlang der paravertebralen Venen, die Vena testicularis bzw. ovarii, der intrarenalen Venen oder entlang des Ureters kommen (Moch 2012). Das klarzellige Nierenzellkarzinom ist außerdem für die Metastasierung in unübliche Organe und mögliche Spätmetastasen sogar noch nach 10 Jahren bekannt (Moch 2012).

Papilläres Nierenzellkarzinom

Das papilläre Nierenzellkarzinom macht rund 10% der malignen Nierentumoren aus und hat ein weniger aggressives Potenzial als das klarzellige Nierenzellkarzinom (Lopez-Beltran, Scarpelli et al. 2006). Einblutungen, Nekrosen und zystische Degenerationen kommen häufig vor, eine sarkomatöse Entartung ist selten. Multifokale und bilaterale Tumoren kommen beim papillären Nierenzellkarzinom so häufig vor wie bei keinem anderen Subtyp (Moch 2012).

Histologisch ist das papilläre Nierenzellkarzinom durch Tubuli und Papillen aus Epithelzellen gekennzeichnet, außerdem kommen Aggregate aus Makrophagen häufig vor (Moch 2012).

Früher wurden innerhalb dieser Entität basophile von eosinophilen chromophilen papillären Nierenzellkarzinomen unterschieden, laut der WHO-Klassifikation 2004 gilt nun eine Unterteilung in Typ 1 und Typ 2, welche den Vorteil einer besseren Definition von hochgradigen Läsionen und somit auch einer besseren Einschätzungsmöglichkeit der Prognose bietet (Lopez-Beltran, Scarpelli et al. 2006). Das papilläre Nierenzellkarzinom Typ 1 hat im Vergleich zum Typ 2 eine längere Überlebenszeit (Eble, Sauter et al. 2004), obwohl es häufiger multifokal auftritt (Moch 2012). Die Alters- und Geschlechtsverteilung entspricht für beide Subtypen der des klarzelligen Nierenzellkarzinoms (Eble, Sauter et al. 2004).

Die übrigen malignen Neoplasien sind selten und für diese Arbeit weniger relevant, daher werden sie hier nicht weiter beschrieben. Für weitere Informationen vergleiche (Eble, Sauter et al. 2004).

3.1.4. Operative Therapie

Behandlungsmethoden, die für die Therapie eines Nierenkarzinoms in Frage kommen, sind Operation, zielgerichtete medikamentöse Therapien ("targeted therapies"), Immuntherapie und Strahlentherapie.

Welche Therapie im speziellen Fall durchgeführt wird, hängt insbesondere davon ab, wie

weit fortgeschritten die Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose ist, aber auch das Alter und der allgemeine Gesundheitszustand des Patienten werden bei der Wahl der Behandlungsmethode berücksichtigt (Fischer and Oberneder 2008).

Die offene oder laparoskopische radikale Nephrektomie gilt zwar als Goldstandard für Tumoren der Stadien T1b-T4, jedoch hat sich die nephronsparende partielle Nephrektomie für kleinere Tumormassen aufgrund der vergleichbaren Effizienz bei besserem funktionellen Outcome durchgesetzt (Uzzo and Novick 2001; Krabbe, Bagrodia et al. 2014).

3.1.5. Antiangiogenetische Therapie

Angiogenese beschreibt den Prozess der Neubildung von Gefäßen und findet als physiologischer Mechanismus mit stringenter Regulation z.B. im Rahmen der Embryogenese, Wundheilung und nach der Menstruation statt.

Eine komplexe Wechselwirkung zwischen Zellen, löslichen Faktoren und der extrazellulären Matrix bildet die Voraussetzung für den koordinierten Ablauf einer solchen Gefäßneubildung, welcher in zwei Phasen unterteilt werden kann.

Die erste Phase, die Phase der Aktivierung, ist durch eine gesteigerte Gefäßwandpermeabilität und daraus resultierende extravasale Ablagerung von Fibrin gekennzeichnet. Sowohl Gefäßwand als auch Basalmembran werden aufgelöst und abgebaut, Endothelzellen migrieren in das Interstitium und proliferieren. Es entsteht ein neues Gefäß mit entsprechendem Lumen.

Die zweite Phase, die Phase der Konsolidierung, beschreibt das Ende der Proliferationsvorgänge, den Wiederaufbau der Basalmembran und das Einwandern von Perizyten in die Gefäßwand. Es kommt zum Blutfluss im neuen Gefäß (Bussolino, Mantovani et al. 1997; Gupta and Qin 2003).

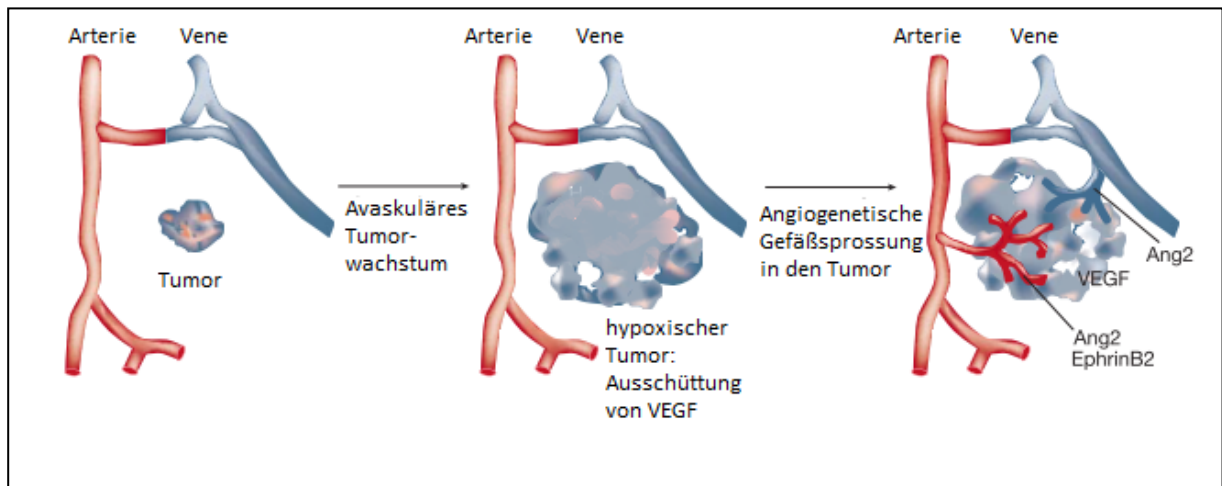


Abbildung 4: Modell der Tumor-induzierten Angiogenese. Die meisten soliden Tumoren beginnen als avaskuläre Knoten zu wachsen. Durch die Größenzunahme kommt es regional zu einem Mangel an Sauerstoff und Nährstoffen, wodurch angiogenetische Substanzen wie VEGF ausgeschüttet werden. Das Zusammenwirken verschiedener Faktoren wie Angiopoietin-2 (Ang2) und EphrinB2 führt zur Destabilisierung von Gefäßen, der Aussprossung von Endothelzellen und der Bildung eines neuen Gefäßsystems. Nach Yancopoulos, Davis et al. (2000).

Auch bei pathologischen Vorgängen wie diabetischer Retinopathie, rheumatoider Arthritis, Psoriasis und vulnerablen Plaques im kardiovaskulären System spielt Angiogenese eine wichtige Rolle (Turkbey, Thomasson et al. 2010). Sie ist desweiteren eine essentielle Voraussetzung für Tumorwachstum und Metastasenbildung. Es wurde bereits für diverse solide Tumoren gezeigt, dass ab einem Durchmesser von etwa 2mm eine eigene Blutversorgung durch neugebildete Tumorgefäße nötig ist, um die Sauerstoff- und Nährstoffzufuhr zu gewährleisten (Hawighorst, Knapstein et al. 1998). Diese Gefäße haben außerdem die Aufgabe, Tumorzellen in die systemische Zirkulation und somit in den ganzen Körper zu transportieren, wo sie Metastasen bilden können (Weidner, Semple et al. 1991).

Angiogenese ist innerhalb eines Tumors ein heterogener Prozess, wobei manche Gefäße reif, andere jedoch sehr fragil und durchlässig sind (Barrett, Brechbiel et al. 2007). Letztere sind aufgrund der großen Löcher sowohl zwischen den einzelnen Endothelzellen als auch zwischen Endothel und Basalmembran für viele Makromoleküle durchlässig.

Tumorgefäße zeichnen sich im Gegensatz zu normalen Gefäßen durch ihre desorganisierte Struktur mit einer chaotischen Zusammensetzung aus Venolen, Arteriolen und Kapillaren, einem geringen Maturitäts -Index und einem hohen Grad an Shunt-Perfusion aus (Brix, Griebel et al. 2010).

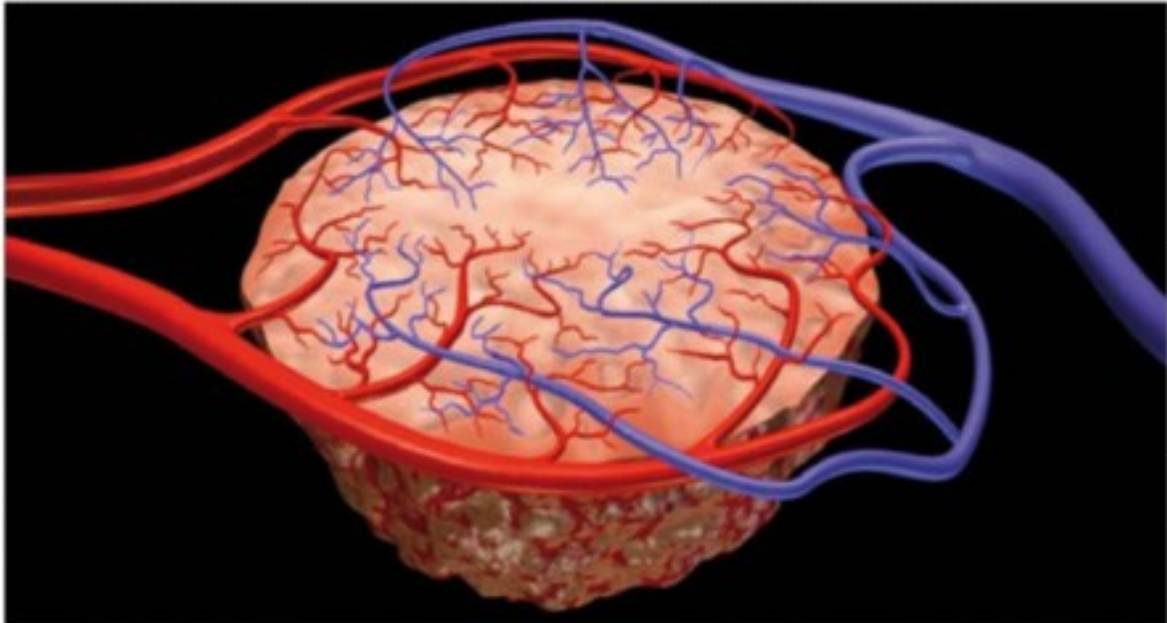


Abbildung 5: Desorganisierte angiogenetische Gefäße eines Tumors. Aus Turkbey, Thomasson et al. (2010).

Die Behandlungsmethode der Wahl beim metastasierten Nierenzellkarzinom stellen antiangiogenetische Substanzen wie Sunitinib und Sorafenib dar. Der Vorteil dieser Tyrosinkinase-Inhibitoren liegt in der im Vergleich zur Chemo- oder Immuntherapie geringeren Nebenwirkungsrate (Grünwald, Heinzer et al. 2007). Bei beiden Substanzen können Erschöpfung, Diarrhö und Hypertension auftreten. Weitere häufige unerwünschten Wirkungen sind bei der Therapie mit Sunitinib Mucositis und Stomatitis, während bei Therapie mit Sorafenib vor allem die Hauttoxizität berücksichtigt werden muss (Grünwald, Heinzer et al. 2007). Bei Sorafenib-Therapie treten mit ähnlicher Häufigkeit Erschöpfungserscheinungen auf wie bei Einnahme von Placebo (Escudier, Eisen et al. 2007) und die Beschwerden sind weniger stark ausgeprägt als bei Therapie mit Interferonen (Grünwald, Heinzer et al. 2007).

Um das Ansprechen auf eine solche Therapie voraussagen und verifizieren zu können, bedarf es eines Biomarkers. Biomarker sind Indikatoren für normale oder krankhafte biologische Prozesse, oder eben auch für Reaktionen auf ein Behandlungsverfahren. Sie können z.B. in Form eines labordiagnostischen Tests, wie eines Blutbestandteils, Enzyms oder Hormons, oder auch in Form eines bildgebenden Verfahrens vorliegen.

Wichtig ist, dass es sich um eine objektive Testgröße handelt, die durch eine robuste Methode untersucherunabhängig und valide gemessen werden kann.

Ein klassischer Biomarker ist etwa der Her2-Rezeptor, welcher durch Immunhistochemie oder In-Situ-Hybridisierung nachgewiesen werden kann und sowohl diagnostisch, als auch prognostisch und prädiktiv beim Mamma- und Magencarcinom eingesetzt wird (Jin, Jiang et al. 2015; Nagaraja and Eslick 2015). Ein Beispiel für einen Imaging Biomarker wäre etwa eine klassische FDG-PET zur Nachsorge eines erfolgreich therapierten Karzinoms – in diesem Falle also ein Monitoring-Biomarker, der zur Überwachung des Krankheitsverlaufes nach Abschluss der Therapie dient und eventuelle Rezidive aufzeigen soll.

Im Sinne der Patientensicherheit wäre es wünschenswert, einen nicht-invasiven Biomarker zu finden, welcher das Therapieansprechen überwachen oder gar voraussagen kann.

3.2. Dynamische kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie

3.2.1. Allgemeines

Die dynamische kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie, englisch „Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging“ (DCE-MRI) erzeugt im Gegensatz zur konventionellen MRT- Bildgebung nicht nur eine Momentaufnahme des untersuchten Gebietes, sondern erlaubt eine genauere Betrachtung der Kontrastmittelaufnahme, -verteilung und –auswaschung im Gewebe (Choyke, Dwyer et al. 2003).

Dies ist besonders im Rahmen des non-invasiven Monitoring von antiangiogenetischen Tumorthérapien von großem Interesse, da die Magnetresonanztomographie den Vorteil einer hohen räumliche Auflösung ohne ionisierende Strahlung oder andere gravierende Nebenwirkungen bietet (Barrett, Brechbiel et al. 2007). Speziell bei der Untersuchung von Kindern spielt auch die im Vergleich zur Szintigraphie geringere Untersuchungszeit eine Rolle (Michaely, Sourbron et al. 2008).

DCE-Techniken liefern funktionelle Gewebeinformationen über die reine Bildinformation hinaus. DCE-MRI ist nur eines von mehreren funktionellen, molekularen bildgebenden Verfahren, mit denen quantitative Parameter berechnet werden können (Padhani and Miles 2010).

Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die verschiedenen Verfahren und eine beispielhafte Auflistung von Parametern, die abgeleitet werden können.

Funktionelle Bildgebungs-Technik	Biologische Grundlage der Bilderzeugung	Abgeleitete Parameter und Biomarker	Pathophysiologische Korrelate
Dynamic-Contrast-Enhanced (DCE-) MRI	<ul style="list-style-type: none"> Kontrastmittelaufnahme des Gewebes 	<ul style="list-style-type: none"> Transferkonstante IAUGC fraktionelles Plasmavolumen Leakage-Volumen 	<ul style="list-style-type: none"> Gefäßdichte Gefäßpermeabilität Perfusion Plasmavolumen
Diffusion-Weighted (DW-) MRI	<ul style="list-style-type: none"> Diffusion von Wasser 	<ul style="list-style-type: none"> Diffusionskoeffizient (ADC) 	Gewebearchitektur: <ul style="list-style-type: none"> Zelldichte Zellmembranintegrität Nekrose
Dynamic-Susceptibility-Contrast MRI	<ul style="list-style-type: none"> Blutvolumen und Blutfluss 	<ul style="list-style-type: none"> Relatives Blutvolumen relativer Blutfluss Mittlere Transitzeit Gefäßindex 	<ul style="list-style-type: none"> Gefäßdichte Blutfluss Tumorgrad Gefäßdurchmesser
Hydrogen 1 (¹H)-MR-Spectroscopic Imaging	<ul style="list-style-type: none"> Zellmembran-Turnover 	<ul style="list-style-type: none"> Quantitative Verhältnisse von Metaboliten (Cholin, Kreatin, Citrat, Laktat, Lipide,...) 	<ul style="list-style-type: none"> Tumorgrad Proliferations-Index
Blood-Oxygenation-Level-Dependant (BOLD-) MRI	<ul style="list-style-type: none"> Relaxitivitäts-Unterschied zwischen Deoxyhämoglobin und Oxyhämoglobin 	<ul style="list-style-type: none"> Intrinsische Gewebe-Relaxationszeit 	<ul style="list-style-type: none"> Ferromagnetische Eigenschaften des Gewebes Grad der Gewebe-Oxygenierung
DCE (Perfusions)-CT	<ul style="list-style-type: none"> Kontrastmittelaufnahme des Gewebes 	<ul style="list-style-type: none"> Gewebepfusion Blutvolumen Transitzeit Permeabilität 	<ul style="list-style-type: none"> Gefäßdichte Gefäßpermeabilität Perfusion Plasmavolumen
DCE-US	<ul style="list-style-type: none"> Intravaskuläre Mikrobubbles 	<ul style="list-style-type: none"> Geschwindigkeit der Mikrobubbles 	<ul style="list-style-type: none"> Blutfluss Transitzeit Blutvolumen Kapillardichte

Tabelle 2: Verfahren der funktionellen Bildgebung. Modifiziert nach Padhani and Miles (2010).

3.2.2. Klinischer Nutzen

Neugebildete Gefäße in Tumoren zeichnen sich durch strukturelle und funktionelle Anomalitäten aus, weshalb DCE-MRI eine erfolgversprechende Methode für nicht-invasive Diagnostik und Therapieüberwachung zu sein scheint (Brix, Griebel et al. 2010).

Im Rahmen des klinischen Management von Mammakarzinomen ist DCE-MRI bereits für die Früherkennung von Rezidiven sowie bei multifokalen Tumoren und ungewöhnlichen anatomischen Verhältnissen etabliert (Warner, Messersmith et al. 2008; Turnbull 2009). Auch im Rahmen der Diagnostik von urogenitalen und kolorektalen Tumoren spielt DCE-MRI eine Rolle (Hotker, Schmidtmann et al. 2013; Lollert, Junginger et al. 2013). Für das Zervixkarzinom wurde eine Korrelation der durch DCE-MRI errechneten Parameter mit der Tumorgefäßdichte und in weiterer Folge mit der Prognose der Erkrankung gezeigt (Hawighorst, Knapstein et al. 1998).

Sowohl zur Darstellung des zerebralen Blutflusses und -volumens und eventuellem Mismatch im Rahmen der Diagnostik und Therapieentscheidung des akuten Schlaganfalls (Allmendinger, Tang et al. 2012), als auch zur Quantifizierung der myokardialen Perfusion bei koronaren Stenosen (Huber, Sourbron et al. 2012) findet die DCE-MRI Anwendung (Christian, Aletras et al. 2008; Bamberg, Becker et al. 2011; Ingrisch and Sourbron 2013). Eine weitere Indikation ist die frühzeitige Diagnosestellung der Rheumatoiden Arthritis (Axelsen, Ejbjerg et al. 2013).

Notohamiprodjo et al haben gezeigt, dass mittels DCE-MRI rein aufgrund der errechneten Perfusionsparameter zwischen den verschiedenen Subtypen von Nierenzellkarzinomen unterschieden werden kann (Notohamiprodjo, Staehler et al. 2013) und es existieren bereits mehrere Studien, die die DCE-MRI erfolgreich zur Verlaufsüberwachung und Prognoseeinschätzung von antiangiogenetischen Therapien verwendet haben (Flaherty, Rosen et al. 2008; Panebianco, Iacovelli et al. 2013; Bex, Fournier et al. 2014).

Neben der Überwachung von antiangiogenetischen Therapien kann die DCE-MRI auch zur genauen Darstellung der regionalen Nierenfunktion an sich genutzt werden (Prasad 2006). Dabei wird die dynamische Veränderung der Signalintensität durch einen intravenös injizierten Tracer gemessen, um dessen Passage durch das Organ darzustellen. Der Vorteil liegt einerseits in der im Vergleich zu laborchemischen Messungen erhöhten Genauigkeit, vor allem im Kreatinin-blinden Bereich, andererseits in der Möglichkeit, die Funktionen der rechten und linken Niere getrennt zu betrachten (Zollner, Sance et al. 2009). Besonders bei solchen Fragestellungen wie Niereninsuffizienz oder Nierenarterienstenose, die oft primär schmerzlos und ohne Symptome verlaufen und deren Inzidenz in den industrialisierten Ländern weiter steigt, ist eine strahlungsfreie Bildgebungsmethode, die die lokalen Nierenfunktionseinbußen auch schon in frühen Stadien darstellen kann, von großem Interesse (Barsoum 2006; Zimmer, Zollner et al. 2013).

3.2.3. Technik

Bei der DCE-MRI müssen zwei unterschiedliche Techniken unterschieden werden: Standard-DCE-MRI, welche den T1-verkürzenden Effekt des Kontrastmittels nutzt, und DSC-MRI, welches auf dem T2*-Effekt basiert (Ingrisch and Sourbron 2013). DSC-MRI ist die Methode der Wahl zur Messung von Perfusionsparametern im Gehirn, während DCE-MRI in anderen Geweben und Organen bevorzugt wird, in denen das Kontrastmittel die Gefäße auch verlässt, sowie im Gehirn, wenn die Blut-Hirn-Schranke verletzt ist (Franiel, Hamm et al. 2011; Marinovich, Sardanelli et al. 2012)

Alle DCE-Methoden basieren auf der „Standard- Tracer-Kinetic-Theorie“ von linearen und stationären Systemen (Koh, Bisdas et al. 2011; Sourbron and Buckley 2012). Linearität bedeutet in diesem Fall, dass das Gewebesignal sich proportional zur injizierten Kontrastmitteldosis verhält, stationär bedeutet, dass das Signal unabhängig ist vom Zeitpunkt der Injektion. Wenn dies der Fall ist, ist die zeitabhängige Gewebekonzentration $c_t(t)$ durch Konvolution (*) der zeitabhängigen Konzentration im versorgenden Blutgefäß $c_a(t)$ mit der Residualfunktion $R(t)$ zu berechnen:

$$c_t(t) = FP \times R(t) * c_a(t)$$

$c_a(t)$ beschreibt die Arterielle Input-Funktion AIF, welche entweder direkt in einem großen Gefäß gemessen wird oder als populations-basierter Mittelwert angenommen wird, vergleiche hierzu auch: Parker, Roberts et al. (2006).

$R(t)$ ist ein gewebespezifischer Zeitverlauf, welcher die Verteilung des Kontrastmittels im Gewebe beschreibt. Die Fläche unter der Kurve, also das Integral, von $R(t)$ ist die mittlere Transitzeit MTT (Ingrisch and Sourbron 2013).

Für die Untersuchung der Nieren können prinzipiell entweder 1,5 oder 3,0 Tesla Magnetresonanztomographen verwendet werden, wobei sich die 3,0-T-Tomographen vor allem durch eine bessere realisierbare räumliche Auflösung und einen besseren T1-Kontrast auszeichnen (Michaely 2012).

Bei der DCE-MRI werden MR-Bildserien vor, während und nach der intravenösen Applikation von Kontrastmittel akquiriert. Durch Messungen der Signalintensität können Rückschlüsse auf die Perfusion des untersuchten Gewebes sowie auf die Permeabilität der Gefäße und die Größe des extravaskulär-extrazellulären Raumes gezogen werden (Choyke, Dwyer et al. 2003).

Der Prozess kann in zwei Schritte eingeteilt werden:

1. Messung der Signaländerung während und nach Kontrastmittelgabe und Umwandlung der Signal-Zeit-Kurven in Konzentrations-Zeit-Kurven und
2. Analyse der Konzentrations-Zeit-Kurven durch entsprechende kinetische Modelle um physiologische Parameter der (Tumor-) Angiogenese abzuschätzen (Brix, Griebel et al. 2010).

Die Signalintensität von MRT-Bildern hängt nicht nur von der Protonendichte ρ_p und den Relaxationszeiten T_1 und T_2 bzw. T_2^* der jeweiligen Gewebe, sondern auch von der verwendeten MR-Sequenz und den gewählten sequenzspezifischen Parametern ab. Dies

muss bei der Wahl der Sequenz unbedingt berücksichtigt werden. Für die Charakterisierung von Tumoren mit Kontrastmittel-Extravasation sind T_1 -gewichtete Sequenzen die Methode der Wahl, da die T_2 -Relaxivität und der Suszeptibilitäts-Effekt größtenteils durch die Wahl der richtigen Parameter eliminiert werden können, ohne die Untersuchungszeit zu verlängern (Brix, Griebel et al. 2010).

3.2.4. Kontrastmittel

Magnetresonanztomographische Untersuchungen können prinzipiell entweder mit oder ohne Kontrastmittel durchgeführt werden. Intravaskuläres Kontrastmittel bedingt eine Inhomogenität des Magnetfeldes (B_0), was einen Abfall der Signalintensität des umgebenden Gewebes bedingt, der mit T_1 - oder T_2 -gewichteten Sequenzen beobachtet werden kann (Padhani 2002).

Das Kontrastmittel wird üblicherweise intravenös injiziert. Die Ankunft, Passage und Aufnahme des Kontrastmittels verursacht dann zeitabhängige Veränderungen der Signalintensität. Die meisten Kontrastmittel sind kleine, inerte Moleküle, die extrazellulär verbleiben- außer in Bereichen von Nekrose oder Infarkten. Somit verhalten sie sich in diesen Fällen eher als Indikatoren, denn als Kontrastmittel (Ingrisch and Sourbron 2013).

DCE-MRI gehört zu jenen magnetresonanztomographischen Techniken, für die Kontrastmittel nötig ist. Da die Applikation in diesem Fall unbedingt als Bolus erfolgen muss, wird die Verwendung von MR-kompatiblen Power-Injektoren empfohlen (Padhani 2002).

Die verfügbaren Kontrastmittel für DCE-MRI können in zwei Gruppen unterteilt werden: „Low-Molecular-Weight Contrast Media“ (LMCM) und „Macromolecular Contrast Media“ (MMCM). Die genauen Eigenschaften werden im Folgenden aufgeführt:

3.2.4.1. Low-Molecular-Weight Contrast Media (LMCM)

LMCM haben eine Größe von weniger als 1000 Dalton und diffundieren rasch in den Extrazellularraum. Daher wird auch das Synonym Extrazelluläre Kontrastmittel verwendet. Sie bestehen aus Metall-Chelaten von Lanthaniden, wie etwa Gadolinium (Gd^{3+}), Mangan (Mn^{2+}) oder Dysprosium (Dy^{3+}) und besitzen ungepaarte Elektronen in ihrer Elektronenhülle, und somit ein starkes magnetisches Moment (Brix, Griebel et al. 2010).

Zu dieser Gruppe gehören etwa Gd-DTPA, Gd-BOPTA, Gadoteridol, Gadodiamid und Gd-DOTA, wobei die größte klinische Erfahrung für Gd-DTPA vorliegt, welches in den USA 1988 zugelassen wurde (Barrett, Brechbiel et al. 2007). Im Großen und Ganzen verhalten sich alle diese Kontrastmittel in Bezug auf Clearance und First-Pass-Kinetik sehr ähnlich. Eine Ausnahme stellt Gd-BOPTA dar, welches aufgrund seiner Proteinbindungseigenschaften eine komplexere Kinetik aufweist (Barrett, Brechbiel et al. 2007).

Das Verhalten von LMCM im Gewebe wird durch drei Hauptfaktoren bestimmt: Die Perfusion, den Transport des Kontrastmittels durch die Gefäßwände und die Diffusion des Kontrastmittels ins Interstitium (Padhani 2002).

Aufgrund ihrer paramagnetischen Zentren beeinflussen Metall-Komplexe das MRT-Signal auf zwei unterschiedliche Arten:

1. Reduktion der gewebespezifischen Relaxationszeiten T1 und T2 (Relaxivitäts-Effekt) und
2. Bildung von lokalen Magnetfeldinhomogenitäten zwischen Regionen mit hohen bzw. niedrigen Kontrastmittel-Konzentrationen (Suszeptibilitäts-Effekt) (Brix, Griebel et al. 2010).

Relaxivitäts-Effekt

In wässrigen Lösungen von paramagnetischen Ionen stellt die Dipol-Dipol-Interaktion zwischen dem großen magnetischen Moment der paramagnetischen Ionen und dem magnetischen Moment der Wasserprotonen den wichtigsten Mechanismus der

Kontrastverstärkung dar (Brix, Griebel et al. 2010). Sowohl für Lösungen von Cr^{3+} , Mn^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Gd^{3+} als auch für wässrige Lösungen des Chelat-Komplexes Gd-DTPA wurde gezeigt, dass ein lineares Verhältnis zwischen Ionenkonzentration und Relaxationsraten $R_1 = 1/T_1$ und $R_2 = 1/T_2$ besteht (Cox and Morgan 1959; Gadian, Payne et al. 1985), wobei bei hohen Konzentrationen jedoch eine Sättigung eintritt.

Suszeptibilitäts-Effekt

Lokale Magnetfeldinhomogenitäten führen durch einen Verlust der Phasenkohärenz zu einer Reduktion der transversalen Relaxationszeit T_2 – die resultierende effektive Relaxationszeit wird als T_2^* bezeichnet. Lokale Magnetfeldinhomogenitäten entstehen etwa an Grenzflächen von anatomischen Strukturen mit unterschiedlicher magnetischer Suszeptibilität (Brix, Griebel et al. 2010). Derselbe Effekt kann auch beobachtet werden, wenn ein Kontrastmittel mit einer im Vergleich zum umgebenden Gewebe größeren Suszeptibilität durch das Kapillarbett fließt (Villringer, Rosen et al. 1988; Rosen, Belliveau et al. 1989). Die Magnetfeldinhomogenität, welche durch das intravaskuläre Kontrastmittel im Vergleich zum umgebenden Gewebe erzeugt wird, führt zu einer Reduktion der transversalen Massen- Relaxationszeit T_2^* und somit zu einem Verlust an Signalintensität auf T_2^* -gewichteten MR-Bildern (Brix, Griebel et al. 2010).

3.2.4.2. Macromolecular Contrast Media (MMCM)

Diese Gruppe von Kontrastmitteln ist auch als Intravaskuläre Kontrastmittel oder Blood-Pool-Kontrastmittel bekannt, weil sie aufgrund ihrer Größe von über 30.000 Dalton den Intravaskularraum im gesunden Gewebe nicht verlassen können (Krombach, Higgins et al. 2002). Man unterscheidet paramagnetische MMCM auf Gadolinium-Basis von superparamagnetischen MMCM, welche aus Eisenoxid-Partikeln bestehen (Saeed, Wendland et al. 2000).

Intravaskuläre Kontrastmittel zeichnen sich durch ihre globuläre Form und die prolongierte intravaskuläre Retention aus. Die dadurch bedingte verlängerte Plasmahalbwertszeit von über 30 Minuten im Vergleich zu extravaskulären Kontrastmitteln (<20 min.) verlängert das Zeitfenster für die MR- Untersuchung. Desweiteren kann die Hyperpermeabilität geschädigter Zellen erfasst werden (Krombach, Higgins et al. 2002).

3.2.5. Bilddatenanalyse

Durch DCE-MRI erhobene Bilddaten liegen typischerweise vierdimensional (drei räumliche und eine zeitliche Dimension) im DICOM-Format vor und können primär durch einfaches Betrachten mit entsprechender Software interpretiert werden, weil sich Areale mit erhöhter Perfusion gut abgrenzen lassen (Zollner, Weisser et al. 2013).

Die Berechnung der Parameter kann entweder auf einem Pixel-basierten Level, oder auf einem Region-of-Interest (ROI)-Level erfolgen. In ersterem Fall werden ein oder mehrere Parameter aufgrund des Signal-Zeit-Verlaufs jedes einzelnen Bildpunktes berechnet, wodurch Karten für jeden einzelnen Parameter erstellt werden. Bei der Berechnung auf Basis einer ROI werden die Signalintensitäten aller Bildpunkte der benutzerdefinierten Region für jeden einzelnen Zeitpunkt gemittelt, wodurch eine einzelne, gemittelte Signal-Zeit-Kurve entsteht, mit der weiter gearbeitet werden kann.

Der Vorteil der ROI-Analyse liegt in dem durch die Mittelung verbesserten Signal-zu-Rausch-Verhältnis, der Nachteil ist ein möglicher Informationsverlust, wenn die Region nicht homogen aufgebaut ist (Ingrisch and Sourbron 2013).

Im nächsten Schritt werden ein oder mehrere Modelle ausgewählt, an welche die Signal-Intensitäts-Kurven gefittet und die entsprechenden Parameter berechnet werden.

Die Auswahl des Modells richtet sich nach den Eigenschaften des Gewebes und muss gründlich überlegt werden. Im Falle von Neoplasien, bei denen man im Vorhinein nur wenig über den Gewebeaufbau weiß, ist diese Entscheidung oft nicht einfach.

Neben den Gewebeeigenschaften spielen auch technische Voraussetzungen wie die Akquisitionszeit und die zeitliche Auflösung eine Rolle, vergleiche hierzu Kapitel 6.3.

3.2.6. Pharmakokinetische Modelle und Parameter

Transportprozesse innerhalb eines Gewebes können in drei funktionelle Komponenten unterteilt werden: Die Kontrastmittelmoleküle erreichen das Organ durch ein arterielles Gefäß, fließen durch parallele Komplexe bestehend aus einer Arteriole, einer Austauschereinheit und einer Venole, und verlassen das Gewebe durch ein venöses Gefäß. Zum Gewebesignal tragen alle Kontrastmittelmoleküle bei, während der Transport des Kontrastmittels ins Interstitium auf die Austauschereinheiten beschränkt ist (Brix, Zwick et al. 2009).

Da es sich bei den in der DCE-MRI verwendeten Kontrastmitteln um extrazelluläre Tracer handelt, kann man sich bei den weiteren Überlegungen auf die Verteilungsräume Blutplasma (intravaskulärer, extrazellulärer Raum) und Interstitium (extravaskulärer, extrazellulärer Raum) beschränken (Ingrisch and Sourbron 2013).

Abbildung 6 zeigt schematisch die Mikrozirkulation eines Kapillarbettes und die Bedeutung der für die DCE-MRI grundlegenden Parameter FP , PS , v_E und v_P .

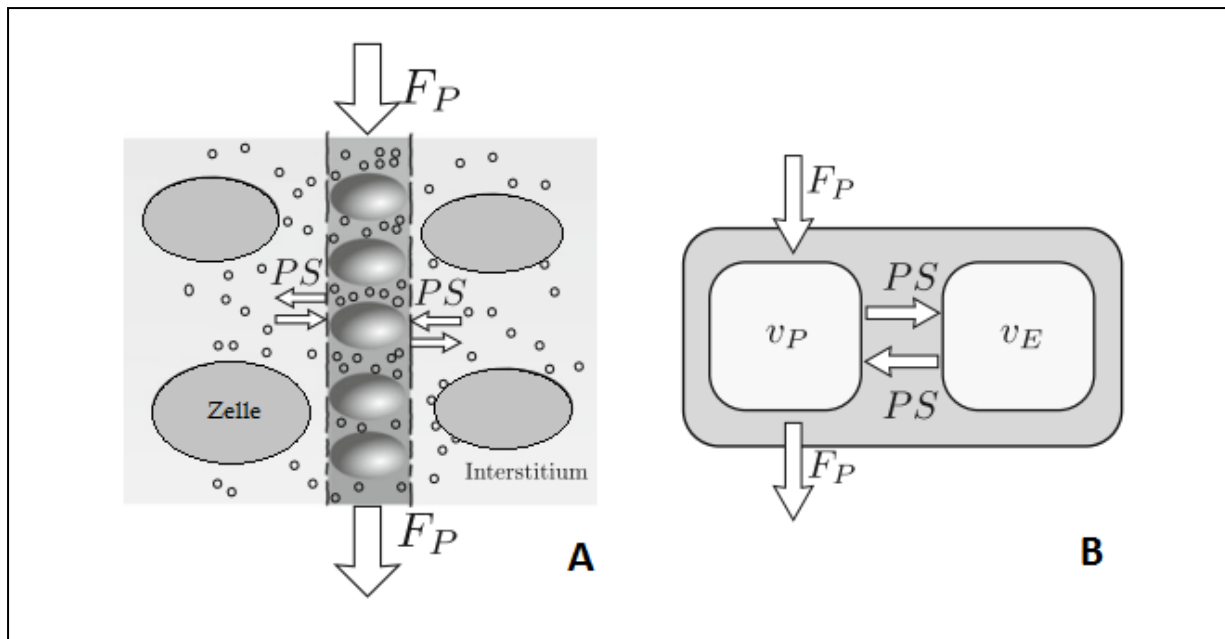


Abbildung 6: Schematische Darstellung der Mikrozirkulation eines Kapillarbettes. Erythrozyten werden durch den Plasmafluss F_P durch die Kapillare gedrückt (A). Das Plasmavolumen v_P tauscht via Plasmafluss PS lösliche Moleküle mit dem Interstitium aus, dessen Volumen durch v_E beschrieben wird (B). Nach Ingrisich and Sourbron (2013).

Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die Modelle und die ableitbaren Parameter.

Pharmakokinetisches Modell	Abkürzung	N	Parameter
2-Kompartiment-Exchange	2XC	4	F_P, v_P, PS, v_E
Extended Tofts	eTM	3	v_P, K^{trans}, v_E
2-Kompartiment-Uptake	2CU	3	F_P, v_P, PS
1-Kompartiment	1C	2	F, v

Tabelle 3: wichtige Modelle für die Berechnung von Gewebe-Parametern in der DCE-MRI. Nach Ingrisich and Sourbron (2013).

N= Anzahl der Parameter

Die verwendeten Parameter werden von den einzelnen Forschungsgruppen teilweise unterschiedlich bezeichnet, was zu Verwirrungen führen kann. Tabelle 4 zeigt einen Überblick über die wichtigsten Parameter und Einheiten in diesem Zusammenhang.

Parameter, Einheit	Beschreibung	Modell
FP (ml/ml/min)	Plasmafluss im Gewebe	2CX
PS (ml min ⁻¹ g ⁻¹)	Permeabilitäts-Oberflächen-Produkt	2CX
K ^{trans} (min ⁻¹)	Volumen- Transferkonstante zwischen Blutplasma und Interstitium	eTM
k _{ep} (min ⁻¹)	Flussratenkonstante zwischen Interstitium und Blutplasma Die Flussratenkonstante k _{ep} darf nicht mit der Volumen- Transferkonstante K ^{trans} verwechselt werden, obgleich beide Parameter dieselbe Einheit haben. Üblicherweise ist in Tumoren k _{ep} rund zwei- bis fünffach höher als K ^{trans} . k _{ep} beschreibt das Verhältnis von zwei grundlegenden physiologischen Parametern, und kann auch als K ^{trans} / v _e ausgedrückt werden (Tofts, Brix et al. 1999).	eTM
v _E = EES	extrazellulärer, extravaskulärer Raum = Interstitium Dieser Parameter hat keine Einheit, da es sich nicht um eine absolute Volumenangabe, sondern um eine Volumen-Fraktion handelt- die Angabe von Prozent kann allerdings hilfreich sein.	2CX, eTM
v _p (ml)	Plasmavolumen	

Tabelle 4: wichtige Parameter der DCE-MRI.

Den hier beschriebenen Modellen sind kapillare Modelle wie etwa das Plug-Flow-Modell gegenüberzustellen. Dieses basiert auf der Annahme, dass innerhalb einer einzelnen Kapillare praktisch keine Verteilung des Kontrastmittels stattfindet, sondern dieses durch den Fluss transportiert wird, wobei sich alle Moleküle mit der gleichen Geschwindigkeit bewegen (Ingrisch and Sourbron 2013). Da solche Modelle für die Untersuchung ganzer Gewebe primär keine Rolle spielen, wird hier nicht näher darauf eingegangen. Für weitere Informationen vergleiche: Ingrisch and Sourbron (2013).

Das am häufigste eingesetzt pharmakokinetische Modell ist das Extended-Tofts-Modell (eTM). Es ist für stark perfundiertes Gewebe und für schwach vaskularisiertes Gewebe mit homogen vermischem Interstitium geeignet (Sourbron and Buckley 2013) und liefert die Parameter K^{trans}, v_p und v_E.

Generell gilt K^{trans} als eine Mischung aus Plasmafluss und Permeabilität. Wird es jedoch auf Bilddaten angewendet, bei denen man nicht von einem vernachlässigbar kleinem Plasmavolumen ausgehen kann, so muss das Gewebe stark perfundiert sein, und K^{trans} entspricht in diesem Fall der Permeabilität PS (Sourbron and Buckley 2013).

Die Annahme eines unendlich großen Plasmaflusses kann, mit Ausnahme des gesunden renalen Cortex (Buckley, Shurraf et al. 2006), für kein Gewebe angenommen werden. Verschiedene Studien, bei denen Tumoren untersucht wurden, haben gezeigt, dass die mit dem eTM errechneten Parameter unter diesen Umständen nicht akkurat waren (Donaldson, West et al. 2010; Luybaert, Sourbron et al. 2011). Trotzdem ist das eTM das am häufigsten verwendete Modell zur Auswertung von DCE-MRI-Daten und hat sich für viele klinische Anwendungen als nützlich erwiesen (Sourbron and Buckley 2013).

Prinzipiell gelten sowohl Kapillardichte als auch starke VEGF-Expression bei Nierenzellkarzinomen als schlechte Prognosefaktoren, da sie Hinweise auf aggressive Tumorformen sind (Dosquet, Coudert et al. 1997; Yoshino, Kato et al. 2000).

Flaherty et al. haben das Tofts Modell in ihrer Studie zum progressionsfreien Überleben bei mit Sorafenib therapierten, metastasierten Nierenzellkarzinom verwendet. Dabei zeigte sich, dass ein initial hoher Wert von K^{trans} durch besseres Ansprechen auf die Therapie mit einem verbesserten Outcome korreliert (Flaherty, Rosen et al. 2008). Dies bedeutet, dass hypervaskularisierte bzw. hyperpermeable Nierenzelltumoren besser auf antiangiogenetische Therapien reagieren (Flaherty, Rosen et al. 2008).

Auch Hahn et al fanden einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Individuen mit hoher bzw. niedriger Baseline von K^{trans} (Hahn, Yang et al. 2008), vergleiche hierzu auch Abbildung 7.

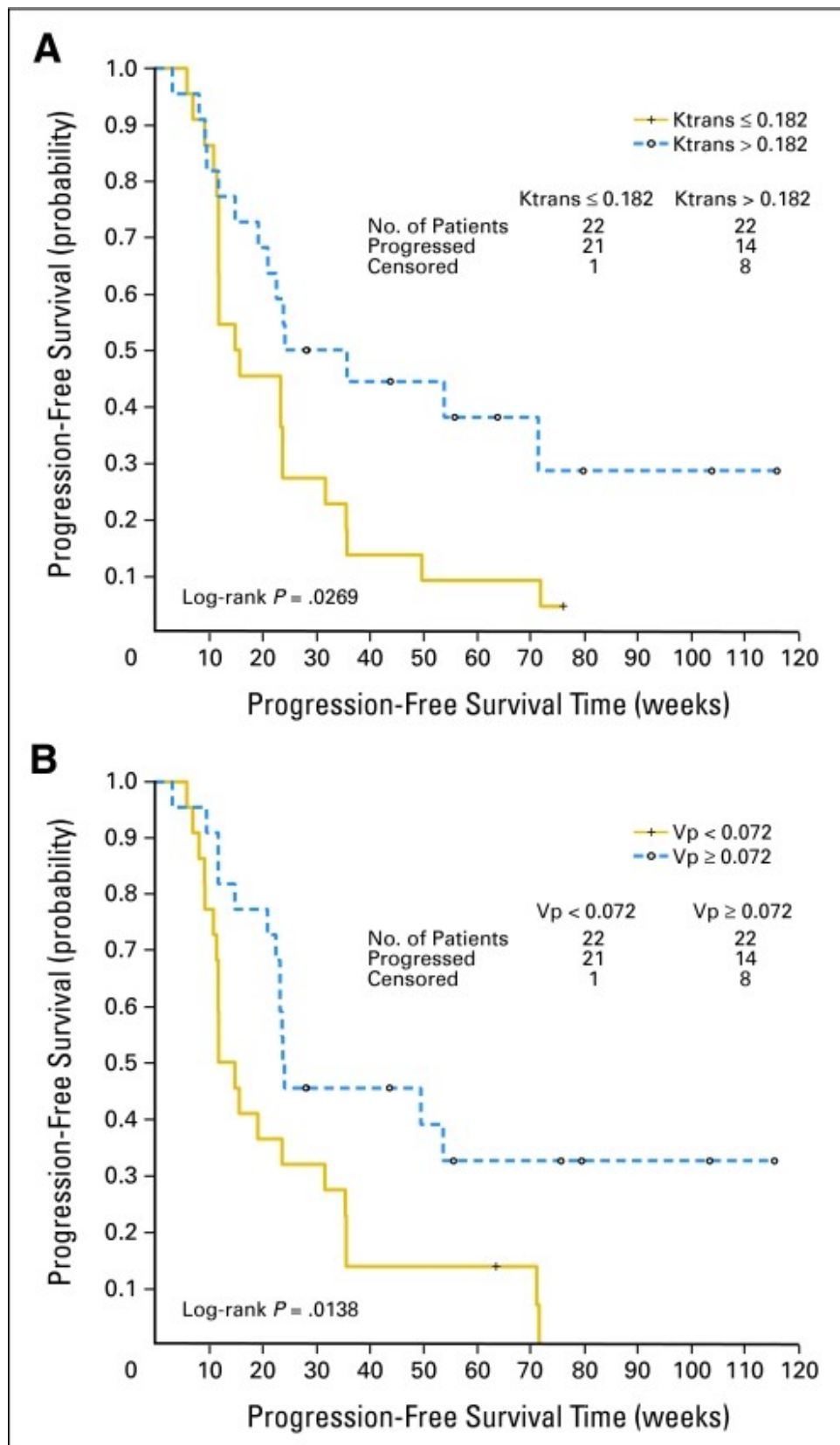


Abbildung 7: Progressionsfreies Überleben von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom unter Therapie mit Sorafenib. Es zeigt sich ein deutlicher, statistisch hochsignifikanter Unterschied in den Überlebenskurven von Patienten mit hoher vs. niedriger Baseline von K^{trans} (A) und v_p (B) (Hahn, Yang et al. 2008).

4. FRAGESTELLUNG UND EXPERIMENTELLE STRATEGIE

Wie oben beschrieben, existieren diverse pharmakokinetische Modelle zur Auswertung der DCE-MRI, mit denen verschiedene Parameter abgeleitet werden können, um die Mikrozirkulation eines Gewebes zu beschreiben. Je nach Modell ergeben sich unterschiedliche Parameter, die teils schlecht miteinander vergleichbar sind (Tofts, Brix et al. 1999).

Ein wichtiger Punkt bei jeder medizinischen Untersuchung, die langfristig im klinischen Alltag eingesetzt werden soll, ist die Reproduzierbarkeit bzw. die Interreader-Korrelation. Dieser Aspekt wird in der vorliegenden Arbeit untersucht, indem die initiale Definition der Region-of-Interest im vorliegenden Bilddatenmaterial, welche die Grundlage für die anschließende Berechnung der Parameter bildet, von zwei unabhängigen Untersuchern durchgeführt wird. Dieser Vorgang ist im Vergleich zu den MRT-Protokollen und computergestützten Berechnungen von Parametern nur begrenzt standardisierbar und letztlich immer auch vom individuellen Untersucher abhängig. Auf Basis der erhobenen Ergebnisse wird die weitere Auswertung durchgeführt.

Die von Tofts et al. vorgestellte Volumen-Transferkonstante K^{trans} beschreibt eine Kombination aus Fluss, Permeabilität und Oberfläche, wobei letztlich nicht geklärt ist, welcher Parameter in welchem Fall dominiert und entsprechend die höchste Aussagekraft hat (Tofts, Brix et al. 1999). Da das Tofts-Modell immer noch häufig verwendet wird, soll dieser Zusammenhang weiter untersucht werden.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, herauszufinden, ob bei der DCE-MRI-Untersuchung von Nierenzellkarzinomen der Parameter K^{trans} des Tofts-Modells dem Plasmafluss FP oder der Permeabilität PS des Exchange-Modells entspricht.

Bisher wurde K^{trans} meist als Ausdruck der Permeabilität interpretiert (George, Dzik-Jurasz et al. 2001; Harrer, Parker et al. 2004; Chang, Li et al. 2008; Chikui, Kitamoto et al. 2012; Lebel, Jones et al. 2013), wobei ein hoher Ausgangswert des Parameters mit einem besseren Therapieerfolg assoziiert zu sein scheint (Flaherty, Rosen et al. 2008; Hahn, Yang et al. 2008).

Als Nullhypothese wird für diese Arbeit angenommen, der Parameter K^{trans} des Tofts-Modells entspreche weder dem Plasmafluss FP noch dem Permeabilitäts-Oberflächen-Produkt PS des Exchange-Modells.

Die Alternativhypothese besagt, dass K^{trans} einem der genannten Parameter des Exchange-Modells entspricht.

Um der Betrachtung dieses Zusammenhangs eine weitere Dimension zu geben, werden die untersuchten Tumoren in verschiedene Untergruppen entsprechend ihrer histologischen Einteilung und ihrer Gewebepfusionseigenschaften eingeteilt. Somit kann die Aussagekraft der Ergebnisse für die einzelnen Tumorentitäten separat dargestellt werden. Außerdem kann die Histologie der Tumoren mit den pharmakokinetischen Modellen in Bezug gesetzt werden, um eine Aussage darüber treffen zu können, ob für einzelne Tumorentitäten gewisse Modelle besser geeignet sind. Im Speziellen wird untersucht, welche Perfusionsmodelle die Eigenschaften von klarzelligen bzw. papillären Nierenzellkarzinome am besten beschreiben. Es ist anzunehmen, dass die heterogene Gruppe der Neoplasien, die unter dem Begriff Nierenzellkarzinom zusammengefasst wird, sich je nach Subtyp teils massiv in den Perfusionseigenschaften unterscheidet, und somit die Wahl des richtigen Modells entscheidend ist für die Validität der berechneten Parameter. Die Ergebnisse dieser Arbeit werden wichtige Hinweise zur Robustheit der DCE-MRI und der ROI-Definition sowie zur pathophysiologischen Interpretation der erhobenen Daten geben.

Zusammengefasst umfassen die Arbeitsschritte dieser Arbeit:

1. Interreader-Vergleich, um die Robustheit der Methode zu untersuchen
2. Analyse der Korrelation zwischen den Perfusionsparametern Plasmafluss FP und Permeabilitäts-Oberflächenprodukt PS des 2-Kompartiment-Exchange-Modells mit der Volumen-Transfer-Konstante K^{trans} des Tofts-Modells, um die Vergleichbarkeit dieser Modelle zu untersuchen
3. Bewertung der Modelle mittels Akaike Information Criterion, um herauszufinden welches Modell zur Beschreibung der vorliegenden Daten am besten geeignet ist

5. MATERIAL UND METHODEN

5.1. Patientenkollektiv

Bei dieser retrospektiven Auswertung verzichtete die Ethikkommission der LMU auf eine Bewertung.

5.1.1. Patienten mit primärem Nierenzellkarzinom

Zu dieser Gruppe zählen 21 Männer und acht Frauen mit primärem Nierenzellkarzinom. Der Altersdurchschnitt lag für die Männer bei $64,7 \pm 11,5$ Jahren und für die Frauen bei $63,1 \pm 14,6$ Jahren, insgesamt bei $64,2 \pm 12,3$ Jahren. Die jüngste Patientin war bei der Untersuchung 36, der älteste Patient 83 Jahre alt. Die Häufigkeit der einzelnen Tumorentitäten sowie das TNM-Stadium und das Grading des Tumors sind in Tabelle 5 dargestellt.

Da es sich um eine retrospektive Auswertung bereits vorhandener Bild- und Patientendaten handelt, liegen diese speziellen Angaben nicht von allen Patienten vor.

5.1.2. Patienten mit Nierenzellkarzinom-Metastasen

Sechs Männer und drei Frauen mit Metastasen eines Nierenzellkarzinoms im Altersbereich zwischen 46 und 72 Jahren wurden untersucht. Das mittlere Alter der Männer lag bei $62,8 \pm 10,6$ Jahren. Für die Frauen ergab sich ein Altersdurchschnitt von $60,3 \pm 10,0$ Jahren. Insgesamt ergab sich für das Patientenalter ein Mittelwert von $62 \pm 9,9$ Jahren. Die Metastasen traten in Leber, und Knochen und Lunge auf. Wie oben beschrieben liegen aufgrund des Studiendesigns nicht zu allen Tumoren sämtliche histologischen und klinischen Daten vor. Bei acht der primären Nierenzellkarzinome und zwei der Metastasen lagen keine Daten zur Entität und zum Grading des Tumors vor. Die übrigen Raumforderungen wurden im Verlauf des klinischen Aufenthalts operativ entfernt und histologisch beurteilt. Die Häufigkeit der einzelnen Entitäten zeigt Tabelle 5.

Patient	Tumor	Alter	Geschlecht	Tumorentität	TNM	Grading
1	primäres NCC	69	m	k.A.	k.A.	k.A.
2	primäres NCC	76	m	k.A.	k.A.	k.A.
3	primäres NCC	51	m	k.A.	k.A.	k.A.
4	primäres NCC	80	m	k.A.	k.A.	k.A.
5	primäres NCC	71	f	k.A.	k.A.	k.A.
6	primäres NCC	46	m	k.A.	k.A.	k.A.
7	primäres NCC	65	m	k.A.	k.A.	k.A.
8	primäres NCC	64	f	Angiomyolipom	k.A.	k.A.
9	primäres NCC	36	f	chromophob	k.A.	k.A.
10	primäres NCC	73	m	klarzellig	pT3a, Nx, Mx	G2
11	primäres NCC	68	m	klarzellig	pT1a, Nx, Mx	G2
12	primäres NCC	82	f	klarzellig	pT1b, Nx, Mx	G2
13	primäres NCC	42	m	klarzellig	pT2b, pN0, Mx	G3
14	primäres NCC	65	m	klarzellig	pT1a, Nx, M1	G2
15	primäres NCC	68	f	klarzellig	pT1a, pN0, Mx	G2
16	primäres NCC	68	m	klarzellig	pT2b, pN0, M0	G1
17	primäres NCC	44	f	klarzellig	pT3a, pN2, Mx	G3
18	primäres NCC	65	m	klarzellig	pT3a, pN0, M0	G2
19	primäres NCC	68	m	klarzellig	pT1a, Nx, Mx	G2
20	primäres NCC	64	m	Onkozytom	k.A.	k.A.
21	primäres NCC	44	m	Onkozytom	k.A.	k.A.
22	primäres NCC	72	m	papillär	pT3a, Nx, Mx	G2
23	primäres NCC	67	f	papillär	pT1a, Nx, Mx	G2
24	primäres NCC	83	m	papillär	pT2b, Nx, Mx	G2
25	primäres NCC	64	m	papillär	pT2b, Nx, Mx	G2
26	primäres NCC	61	f	papillär	pT1a, Nx, Mx	G2
27	primäres NCC	75	m	papillär	pT1a, Nx, Mx	G2
28	primäres NCC	66	m	papillär	pT1a, Nx, Mx	G2
29	primäres NCC	68	m	sarkomatoid	k.A.	k.A.
30	Metastase	57	m	k.A.	k.A.	k.A.
31	Metastase	67	f	k.A.	k.A.	k.A.
32	Metastase	49	f	klarzellig	pT3b, pN0	G2
33	Metastase	64	f	klarzellig	pT3a, pN0	G2
34	Metastase	71	m	klarzellig	pT1, pN0	G2
35	Metastase	72	m	klarzellig	pT3a, pN0	G3
36	Metastase	59	m	klarzellig	pT3a, Nx	G3
37	Metastase	72	m	klarzellig	pT4, Nx	G3
38	Metastase	46	m	klarzellig	pT3a, Nx	G3

Tabelle 5: Patientengut.

Legende: k.A.= keine Angabe (Akte nicht auffindbar oder histologische Untersuchung nicht durchgeführt)

Metastase = Nierenzellkarzinom-Metastase

primäres NCC = Primäres Nierenzellkarzinom

5.2. MRT-Protokoll

Alle Untersuchungen wurden an einem 1.5-Tesla 32-Kanal-Ganzkörper-MR-Scanner (Magnetom Avanto, Siemens Sector Healthcare, Erlangen) durchgeführt. Als Kontrastmittel wurde eine 0,1 mMol/kg Bolus-Injektion von Gd-DTPA (Magnevist; Bayer-Schering Pharma AG, Berlin, Germany) verabreicht. Die Injektionsrate betrug 4ml/sec. und wurde von einer Spülung mit 20 ml Kochsalzlösung gefolgt, um die Anflutung als Bolus zu gewährleisten. Hierzu wurde ein Power-Injektor (Spectra Solaris, MEDRAD, INC., Warrendale, USA) verwendet. Bei einer zeitlichen Auflösung von 1 Sekunde pro Bild dauerte die Untersuchung insgesamt rund 4 Minuten.

5.3. Bilddatenanalyse

Die Auswertung der gewonnenen Bilddaten erfolgte mittels des Programms Perfusion in Medical Imaging (PMI) 0.4, welches in der Programmiersprache IDL (Research Systems, Boulder, CO) geschrieben wurde.

Für jeden Patienten wurde, wie in Vorstudien bestimmt (Attenberger, Sourbron et al. 2008), zunächst eine Region von genau 4 Pixel im Zentrum des Querschnitts des größten arteriellen Gefäßes in der Transversalebene, meist der Aorta, definiert, vergleiche hierzu Abbildung 8.

Es ist wichtig, diese Region möglichst zentral zu wählen, um mögliche Verfälschungen durch veränderte Flussbedingungen am Gefäßrand durch Partialvolumeneffekte zu vermeiden. Dies würde zu einer Unterschätzung der Kontrastmittelkonzentration im arteriellen Blut und einer Überschätzung des Plasmaflusses FP führen (Attenberger, Sourbron et al. 2008).

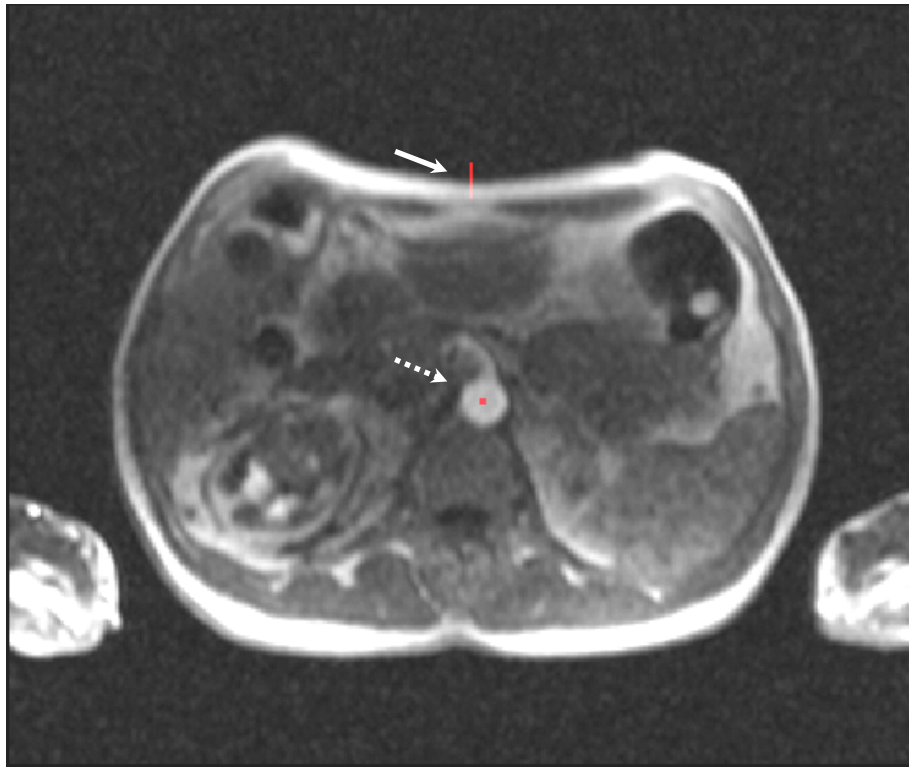


Abbildung 8: im Transversalschnitt eingezeichnete Trigger-Region (Pfeil) und AIF-Region (gepunkteter Pfeil).

Aus dieser Region wird die individuelle Arterielle Input-Funktion (AIF) abgeleitet, welche für die späteren Berechnungen benötigt wird. Laut Mendichovszky et al. sind die einzelnen, für das Pooling verwendeten Standardwerte von gesunden Probanden weit um den Mittelwert gestreut, welcher somit keinen adäquaten Ersatz für die individuelle Berechnung einer AIF bietet (Mendichovszky, Cutajar et al. 2009).

Abbildung 9 zeigt ein Beispiel für eine solche AIF-Kurve, welche die Kontrastmittelkonzentration in der Aorta über die Zeit darstellt.

Desweiteren wurde die Zeit, bis das Kontrastmittel in diesem Bereich der Aorta anflutet, bestimmt und notiert, um sie später als Baseline für die weiteren Berechnungen nutzen zu können.

Außerdem wurde zur Bewegungskorrektur bei jedem Patienten in derselben transversalen Schicht eine stabförmige Trigger-Region von jeweils 15 Pixeln eingezeichnet, welche zur Hälfte im subkutanen Bauchfett und zur Hälfte in der Luft darüber liegen sollte, siehe Abbildung 8. Da weder Fett noch Luft Kontrastmittel

aufnehmen, kommen die entsprechenden Signalveränderungen allein durch die Atembewegung zustande (Attenberger, Sourbron et al. 2010). Durch die Berechnung einer entsprechenden Trigger-Funktion können somit atmungsbedingte Bewegungen der Nieren berücksichtigt und korrigiert werden, indem nur die end-expiratorischen Datenpunkte verwendet werden.

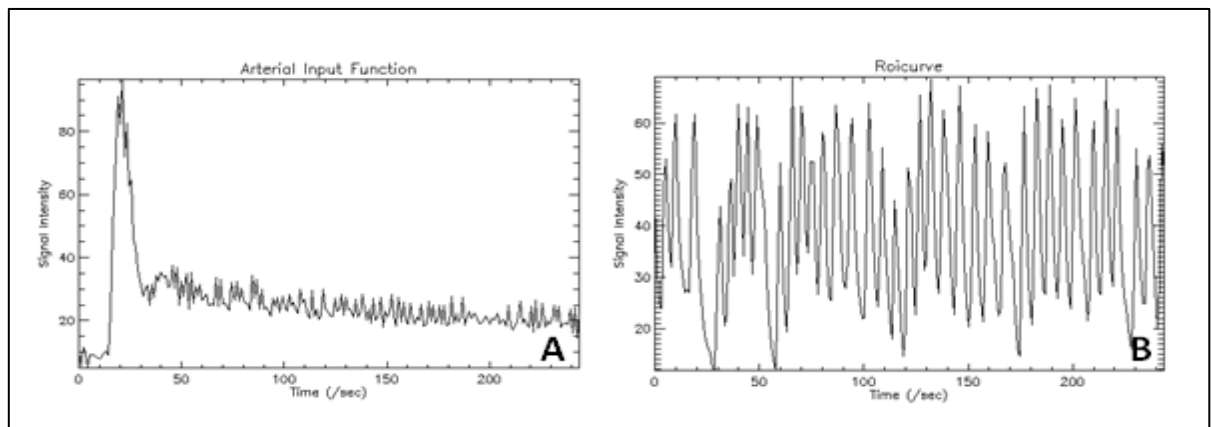


Abbildung 9: Funktionsgraphen im Plot Editor. Arterielle Input Funktion (A) mit typischem Peak und Triggerfunktion mit respirationsbedingten Signalveränderungen (B).

Im nächsten Schritt wurde der Tumor bzw. die Metastase aufgesucht und in jener Schicht bzw. zu jener Akquisitionszeit, in der die Raumforderung am besten darstellbar und abgrenzbar erschien, definiert. Es ist hilfreich, hierfür das „2D+1D“ Display zu wählen, welches zu jedem beliebigen mit der Maus gewählten Bildpunkt die entsprechende Perfusionskurve liefert. Somit kann man verändertes Perfusionsverhalten einzelner Gebiete berücksichtigen und den Tumorbereich genauer abgrenzen. Abbildung 10 zeigt die Benutzeroberfläche des Programms im beschriebenen „2D+1D“ Modus.

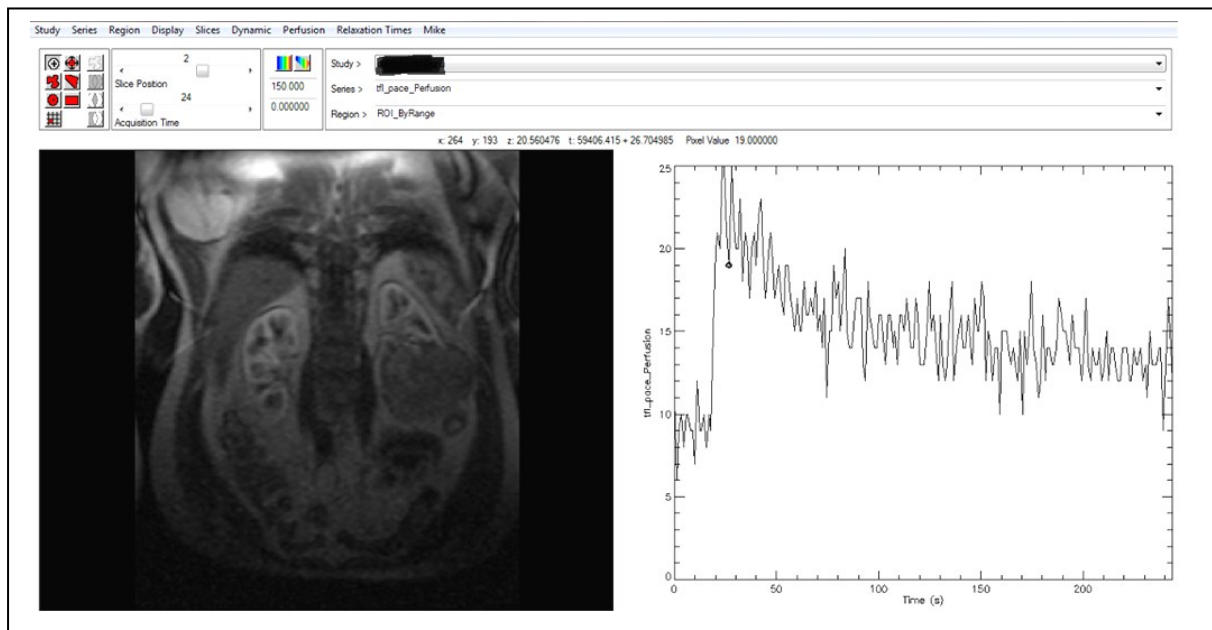


Abbildung 10: Benutzeroberfläche des Programms PMI 0.4 im „2D+1D“ Modus. Im linken Displaybereich werden die morphologischen Bilddaten angezeigt. Durch einfaches Navigieren mit der Maus kann für jeden Bilddatenpunkt die entsprechende Konzentrations-Zeit-Kurve abgerufen werden, welche im rechten Displaybereich angezeigt wird. Dadurch wird die exakte Abgrenzung eines Tumors erleichtert, sofern sich dessen Perfusionskurve im Vergleich zum umliegenden Gewebe unterscheidet.

Um den Tumor zu definieren, wurde einerseits die originale dynamische DCE-MRI-Sequenz verwendet, andererseits auch eine parametrische Karte, die auf dem Plasmafluss im Gewebe basiert. Egeland et al. haben festgestellt, dass letztere sehr gut geeignet ist, um die Mikroumgebung eines Tumors zu untersuchen (Egeland, Simonsen et al. 2009). Auch Makkat et al. haben bereits für ihre DCE-MRI-Untersuchungen von Mammakarzinomen mittels einer Pixel-basierten, Modell-unabhängigen Entfaltungsmethode parametrische Karten generiert, die den Blutfluss, das Tumor-Verteilungsvolumen und die Mittlere Transitzeit darstellen (Makkat, Luybaert et al. 2008). Die parametrische Karte kann ebenfalls mit dem Programm PMI 0.4 berechnet werden und vereinfacht in manchen Fällen die optische Abgrenzung des Tumors.

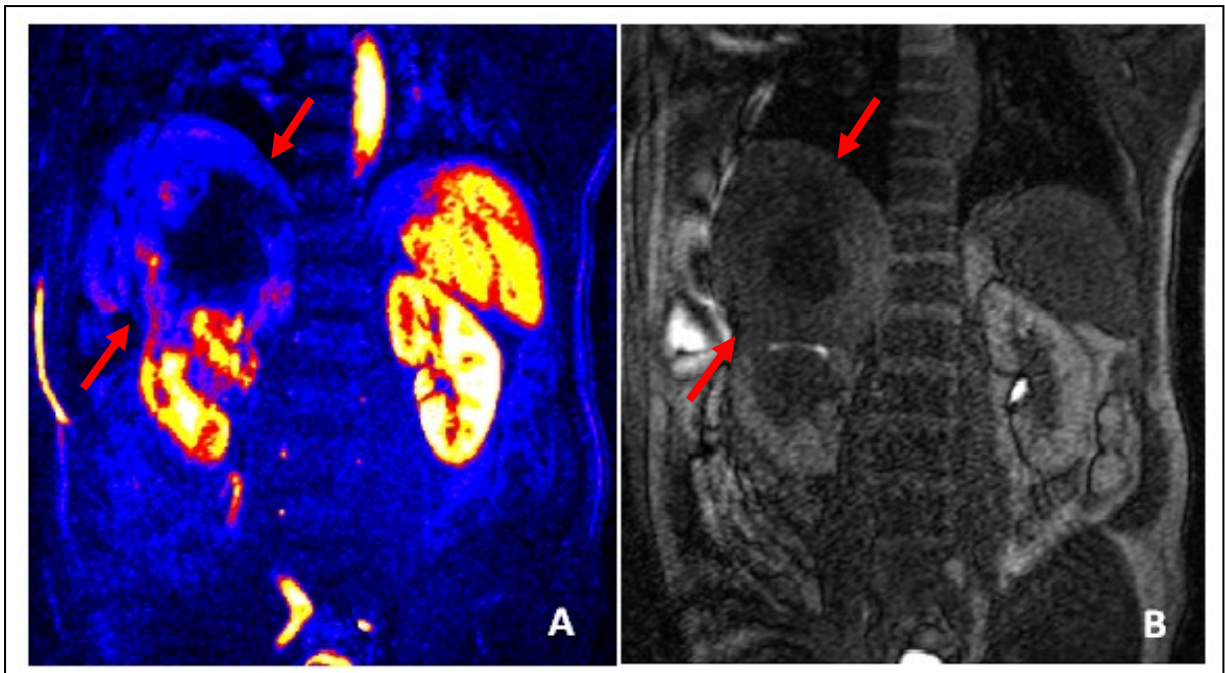


Abbildung 11: Am kranialen Pol der rechten Niere ist eine große, im Vergleich zum vitalen Nierengewebe minderdurchblutete Neoplasie mit großflächiger zentraler Nekrose zu erkennen (Pfeile). Der Tumor ist auf der parametrischen Karte (A) welche auf dem Plasmafluss im Gewebe basiert, viel klarer abgrenzbar als mithilfe der unverarbeiteten Perfusions-Bilddaten (B).

5.4. Bestimmung der Interreader-Korrelation

Für beide Verfahren wurden pro Tumor je drei verschiedene Regionen definiert: der komplette Tumor, der Randbereich des Tumors, und eine kleine Region, von der aufgrund des optischen Erscheinungsbildes anzunehmen ist, dass sie nur vitales Tumorgewebe ohne nekrotische Anteile enthält. Zusätzlich wurde für jeden Tumor eine semiautomatisch definierte Region abgegrenzt, welche ebenfalls möglichst nur vitales Tumorgewebe enthalten sollte. Die Methode der semiautomatischen ROI-Auswahl wurde bereits in einigen Fällen erfolgreich zur Reduktion der Interreader-Variabilität eingesetzt (Attenberger, Sourbron et al. 2008; Heye, Merkle et al. 2013).

Um eine Aussage bezüglich Interreader-Korrelation zu ermöglichen, wurden sämtliche oben beschriebenen Schritte von zwei unabhängigen Personen durchgeführt. Einerseits von mir, zu diesem Zeitpunkt Studentin, nach Einschulung durch meinen Betreuer,

Facharzt für Radiologie mit sieben Jahren Erfahrung im Bereich der onkologischen Bildgebung, und andererseits durch eine Assistenzärztin für Radiologie mit zwei Jahren Erfahrung.

Abbildung 12 zeigt Beispiele für die verschiedenen definierten Regionen innerhalb eines Tumors in einer morphologischen Karte. Analoge Regionen wurden auch in den Plasmafluss-basierten Karten markiert.

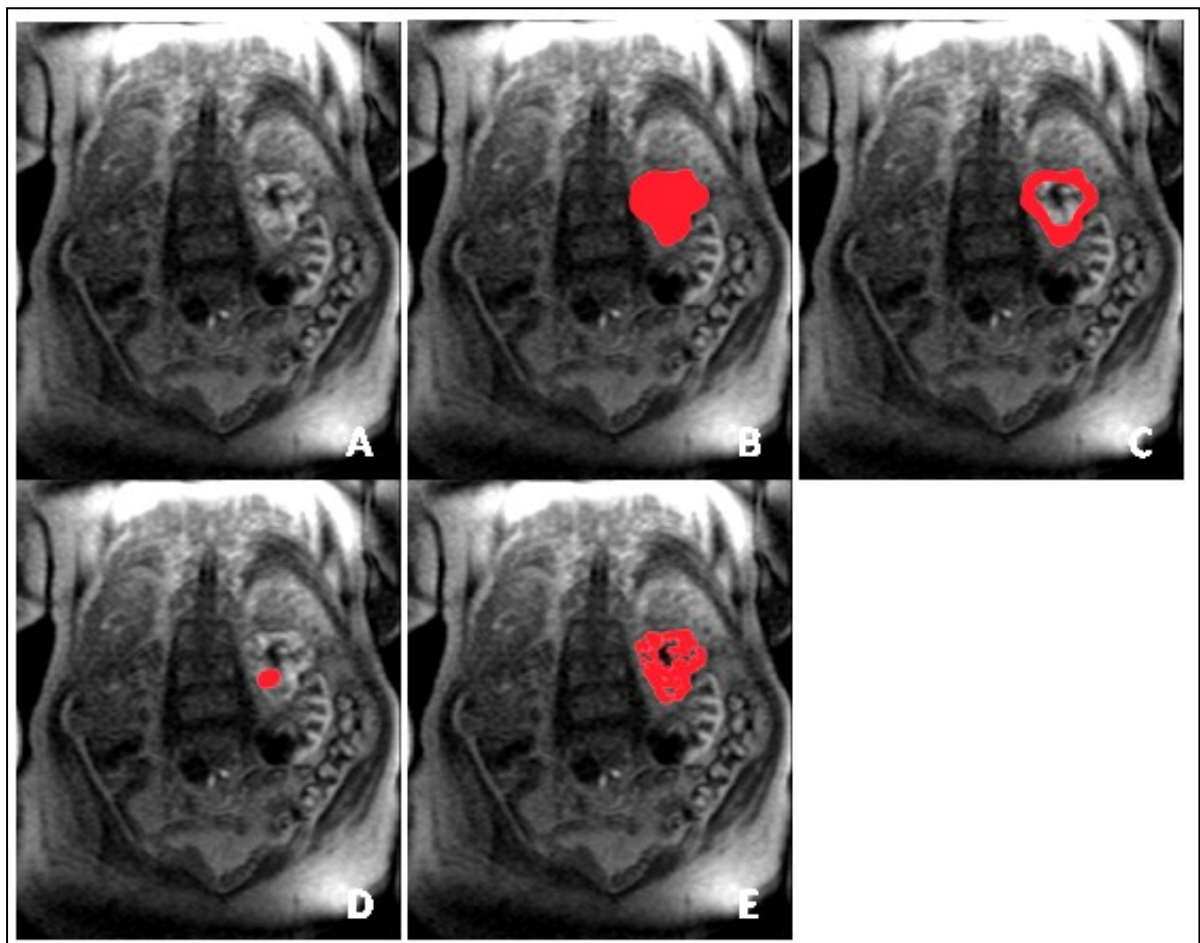


Abbildung 12: DCE-MRI eines Tumors am kranialen Pol der linken Niere (A). Es wurden mittels des Programms PMI 0.4 verschiedenen Tumorregionen definiert: kompletter Tumor (B), Randbereich des Tumors („Donut“) (C), eine kleine Region die nur vital erscheinendes Tumorgewebe umfasst (D), und eine durch das Programm semiautomatisch definierte Region, die das komplette vitale Tumorgewebe, nicht jedoch Nekrosen und Einblutungen, beinhalten soll (E).

5.5. Pharmakokinetische Analyse

Für die folgenden Berechnungen der einzelnen Parameter wurde für alle Patienten ein Hämatokrit von 0,45 angenommen und die jeweils vorher individuell definierte Baseline sowie die Triggerfunktion und die Arterielle Input-Funktion verwendet. Vergleiche hierzu Kapitel 2.3.5. Es wurden die im Folgenden beschriebenen Modelle angewandt.

5.5.1. 2-Kompartiment-Exchange-Modell

Das 2-Kompartiment-Exchange-Modell beschreibt den Transport eines Kontrastmittels durch das Plasmakompartiment und seine Diffusion in das interstitielle Kompartiment. Es werden 2 Perfusionsparameter, Plasmafluss (FP) und Plasmavolumen (v_p), sowie 2 Permeabilitätsparameter, Extraktionsfluss (EF) und Volumen des Interstitiums (V_E), beschrieben (Notohamiprodjo, Sourbron et al. 2010). Vergleiche hierzu auch Abbildung 6. Das 2CX-Modell ist ein grundlegendes Modell, auf dem die anderen unten beschriebenen Modelle basieren, wobei jeweils spezifische Annahmen betreffend der Gewebephysiologie gemacht werden.

5.5.2. Tofts-Modelle

Das Extended-Tofts-Modell (eTM) basiert auf der Annahme einer vernachlässigbar kleinen Mean Transit Time (MTT), sprich die Konzentration des Kontrastmittels im Plasma ist gleich der Konzentration in der zuführenden Arterie. FP und PS können unter diesen Voraussetzungen nicht separat berechnet werden, stattdessen wird die Volumen-Transferkonstante K^{trans} bestimmt, welche eine Kombination aus Plasmafluss und Permeabilität beschreibt (Donaldson, West et al. 2010).

Mit dem eTM können also drei freie Parameter berechnet werden: die Transferkonstante K^{trans} , das Plasmavolumen v_p und das interstitielle Volumen v_E .

Eine weitere Vereinfachung des Modells durch die Annahme, dass auch das Plasmavolumen vernachlässigbar klein ist, führt zum Standard-Tofts-Modell, welches nur durch 2 Parameter beschrieben wird: K^{trans} und V_E (Donaldson, West et al. 2010).

5.5.3. Uptake-Modell

Die dem Uptake-Modell zugrunde liegende Annahme ist, dass die Kontrastmittelkonzentration im Interstitium aufgrund einer niedrigen Permeabilität PS, einem großen Verteilungsraum oder einer Kombination aus beidem, gering bleibt. Der Rückfluss aus dem Interstitium ist folglich vernachlässigbar klein, und das Kontrastmittel scheint im Interstitium zu akkumulieren. Der interstitielle Raum ist somit den Berechnungen nicht zugänglich, und die Anzahl der Parameter wird reduziert auf FP, PS und v_p (Ingrisch and Sourbron 2013).

Dieses Modell ist gut geeignet für Gewebe, in denen das Kontrastmittel nicht über die Gefäßendothelien in den Extravasalraum austreten kann, etwa im Gehirn bei intakter Blut-Hirn-Schranke (Ingrisch, Sourbron et al. 2012), oder auch bei kurzen Akquisitionszeiten, wenn die Auswaschung des Kontrastmittels nicht mehr beobachtet werden kann (Ingrisch, Sourbron et al. 2010).

5.5.4. 1-Kompartiment-Modell

Das 1-Kompartiment-Modell (1comp) beschreibt ein einziges, homogen durchmisches Volumen V mit einem bidirektionalen Fluss F . Um die beiden Parameter richtig interpretieren zu können, müssen a priori zusätzliche Informationen über das Gewebe vorliegen, weil dieses Modell in zwei komplett gegensätzlichen Fällen passend sein kann:

5.5.4.1. Permeabilitäts-limitiertes 1-Kompartiment-Modell

In diesem Fall ist der Austausch des Kontrastmittels zwischen intravaskulärem und interstitiellem Kompartiment im Vergleich zum Plasmafluss so hoch, dass das Verteilungsvolumen des Kontrastmittels näherungsweise als ein einziges Gewebekompartiment beschrieben werden kann (Brix, Zwick et al. 2009). Dieses 1-Kompartiment-Modell wird durch nur 2 Parameter definiert, nämlich den Plasmafluss pro Gewebevolumen und das Verteilungsvolumen, welches der Summe des Plasma- und Gewebevolumens entspricht (Brix, Zwick et al. 2009).

5.5.4.2. Fluss-limitiertes 1-Kompartiment-Modell

Dieses Modell beschreibt eine Situation, in welcher der Plasmafluss so hoch ist, dass die Konzentrations-Zeit-Kurve des intravaskulären Kompartiments nicht von der arteriellen Input-Funktion unterschieden werden kann (Brix, Zwick et al. 2009; Turkbey, Thomasson et al. 2010). Somit kann es auch für Gewebe mit geringem interstitiellen Volumen oder einer geringen kapillären Permeabilität (zum Beispiel bei Verwendung von intravaskulärem Kontrastmittel) verwendet werden (Brix, Zwick et al. 2009). In letzterem Fall entspricht das Verteilungsvolumen dem Plasmavolumen.

Es beschreibt etwa die Situation im Gehirn bei intakter Blut-Hirn-Schranke: Der Fluss F entspricht dann dem Plasmafluss, das Volumen V dem Plasmavolumen v_p (Ingrisch and Sourbron 2013).

5.6. Bewertung der Modelle: Akaike Information Criterion (AIC) und Akaike Weights (AW)

AIC ist die Abkürzung für „Akaike Information Criterion“. Dieser Wert und auch der assoziierte AW („Akaike Weights“) beschreibt pharmakokinetische Modelle auf Basis der Genauigkeit des Kurven-Fits und der Anzahl der Parameter (Luyt, Ingrisch et al. 2012). Der absolute AIC-Wert selbst hat keine große Aussagekraft, relevant ist die Differenz zwischen dem jeweiligen AIC-Wert und dem geringsten gemessenen AIC-Wert aller angewandten Modelle:

$$\Delta m = AIC_m - AIC_{min}$$

(Brix, Zwick et al. 2009).

Für das Modell, welches als bestes Modell vorgeschlagen wird, gilt:

$$\Delta m \equiv 0$$

Das heißt, ein geringer AIC-Wert spricht für ein Modell, welches die Daten gut beschreibt, während hohe AIC-Werte auf weniger gut geeignete Modelle hinweisen

(Yamaoka, Nakagawa et al. 1978). Wenn aufgrund der Analyse des AIC etwa das 2CU-Modell gegenüber dem 2CX-Modell bevorzugt wird, ist dies ein Hinweis darauf, dass das interstitielle Volumen mit den vorliegenden Daten nicht sinnvoll berechnet werden kann (Ingrisch and Sourbron 2013).

5.7. Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte mittels des Programms IBM SPSS Statistics 19 (SPSS Inc., Chicago, IL).

Mittelwerte und Standardabweichungen beider Untersucher wurden für FP und PS mittels Excel (Excel 2008, Microsoft Inc.) berechnet.

Mittels Paardifferenztest (Paired t-Test) wurde auf systematische Unterschiede zwischen den beiden Beobachtern sowie den unterschiedlichen definierten ROIs getestet. Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert $< 0,05$ festgelegt. Der Interreader-Vergleich wurde mittels Intraclass-Korrelation untersucht.

Ein Intraklassen-Korrelationskoeffizient (Intraclass Correlation Coefficient, ICC) von > 0.81 stand für hervorragende, 0.61 - 0.80 für gute, 0.21 - 0.60 für mittlere und < 0.2 für schlechte Übereinstimmung.

Zur visuellen Verdeutlichung der Korrelation wurden Boxplots mittels MedCalc (MedCalc für Windows, Version 12.5, MedCalc Software, Ostend, Belgien) angefertigt.

Es wurden verschiedene Untergruppen entsprechend der Entität der Tumoren sowie des im Vorhinein als am besten für die Beschreibung der Perfusionseigenschaften des jeweiligen Tumors geeigneten Modells gebildet.

Diese konnten nun getrennt voneinander betrachtet werden, um Rückschlüsse auf unterschiedliches Mikrozirkulation einzelner Tumorgruppen ziehen, und somit die Relevanz der DCE-MRI für die einzelnen Tumorentitäten beurteilen zu können.

Für jedes der dynamischen Modelle wurde der Spearman Korrelationskoeffizient bestimmt.

6. ERGEBNISSE

Die gesamten Rohwerte der errechneten Parameter werden im Anhang tabellarisch aufgeführt, wobei für jede Auswertungsgruppe eine eigene Tabelle erstellt wurde. Die Werte für die Interreader-Korrelation, die Korrelation von K^{trans} mit Plasmafluss FP und Permeabilitäts-Oberflächen-Produkt PS sowie die Zuordnung zu den am besten passenden pharmakologischen Modellen werden in den folgenden Unterkapiteln dargestellt.

6.1. Interreader-Korrelation

Es wurde untersucht, inwiefern sich die Werte von FP bzw. PS des Exchange-Modells voneinander unterscheiden respektive miteinander korrelieren, wenn zwei unterschiedliche Personen die Regionen definieren. Beide Untersucher definierten je 3 Regions-of-Interest (ROI) jeweils auf Basis von morphologischen und von plasmaflussbasierten Bilddaten: eine ROI die den ganzen Tumor umfasst, eine zirkuläre ROI im Randbereich des Tumors und eine kleine ROI in einem vitalen Tumoranteil. Pro Untersucher entstanden also 6 verschiedene Datensätze pro Patient.

6.1.1. Interreader-Korrelation der Primären Nierenzellkarzinome

Tabelle 6 gibt eine Übersicht über die Mittelwerte und Standardabweichungen der von beiden Untersuchern berechneten Parameter FP und PS des 2-Kompartiment-Exchange-Modells sowie über die daraus resultierenden Intraclass-Korrelationskoeffizienten (ICC) für die Gruppe der primären Nierenzellkarzinome. Aufgeschlüsselt wurden die Ergebnisse primär entsprechend der Bilddaten, auf deren Basis die Perfusionsparameter berechnet wurden (Morphologische vs. Plasmaflussbasierte Bilddaten) und weiters entsprechend der definierten ROI („Kompletter Tumor“ vs. „Randbereich des Tumors“ vs. „Vitaler Tumoranteil“).

Die Interreader-Korrelation des Plasmaflusses FP war sowohl bei den Berechnungen auf Basis der morphologischen als auch der parametrischen Bilddaten für die ROIs „Kompletter Tumor“ und „Randbereich des Tumors“ hervorragend mit ICC-Werten zwischen 0,92 und 0,97, für die ROI „kleiner vitaler Tumoranteil“ nur gut mit Korrelationskoeffizienten von 0,63 bis 0,81.

PRIMÄRE TUMOREN		FP(ml/100ml/min)	PS(ml/100ml/min)
<u>Morphologische Bilddaten</u>		MW ± STD	MW ± STD
• Kompletter Tumor	Untersucher 1	108,03 ± 74,21	7,74 ± 5,62
	Untersucher 2	106,37 ± 78,08	8,01 ± 6,3
	ICC	0,97	0,79
• Randbereich des Tumors	Untersucher 1	109,24 ± 74,08	8,00 ± 5,27
	Untersucher 2	105,40 ± 72,21	8,87 ± 7,75
	ICC	0,92	0,48
• Kleiner vitaler Tumoranteil	Untersucher 1	166,16 ± 102,56	12,59 ± 11,96
	Untersucher 2	179,69 ± 137,84	15,51 ± 25,03
	ICC	0,81	0,63
<u>Parametrische Bilddaten</u>		MW ± STD	MW ± STD
• Kompletter Tumor	Untersucher 1	110,40 ± 75,78	8,43 ± 7,68
	Untersucher 2	109,50 ± 80,75	7,62 ± 5,54
	ICC	0,95	0,50
• Randbereich des Tumors	Untersucher 1	112,72 ± 74,70	8,48 ± 7,14
	Untersucher 2	111,30 ± 71,26	9,37 ± 7,49
	ICC	0,94	0,56
• Kleiner vitaler Tumoranteil	Untersucher 1	166,91 ± 118,74	11,98 ± 10,95
	Untersucher 2	234,94 ± 256,09	14,98 ± 21,78
	ICC	0,63	0,68

Tabelle 6: Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (STD) der Parameter FP und PS der primären Nierenzellkarzinome sowie Interreader-Vergleich mit Korrelation (ICC). Ein ICC >0.81 steht für hervorragende, 0.61-0.80 für gute, 0.21-0.60 für mittlere und <0.2 für schlechte Übereinstimmung.

Die deutlich bessere Korrelation für die Auswertung auf Basis der beiden erstgenannten Regions-of-Interest war eindeutig zu sehen, vgl. Abbildung 13.

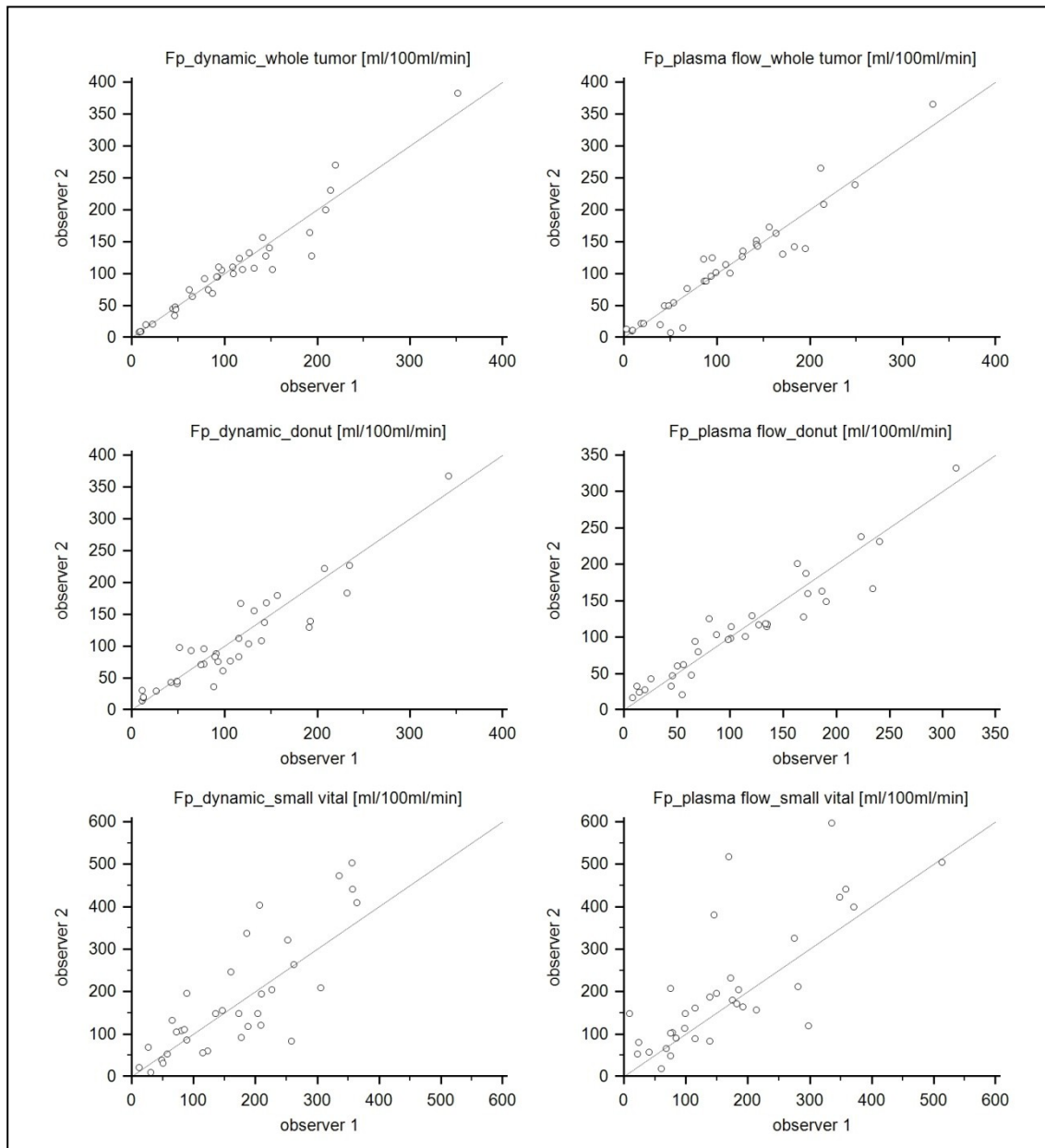


Abbildung 13: Interobserver-Korrelation des Plasmaflusses FP für die Gesamtheit aller Tumoren und Metastasen. Jeweils links dargestellt: die Auswertung auf Basis der morphologischen Bilddaten, jeweils rechts dargestellt: Auswertung der Plasmafluss-basierten Bilddaten. Oben: ganzer Tumor, Mitte: Randbereich („Donut“) des Tumors, Unten: vitaler Tumorbereich ohne Nekrosen. Aus Braunagel, Radler et al. (2015).

Analog zu den oben beschriebenen Interreader-Korrelationen für den Plasmafluss FP wurden diese Berechnungen auch für das Permeabilitäts-Oberflächenprodukt PS durchgeführt. Die Werte der entsprechenden Korrelationskoeffizienten für PS fielen in

sämtlichen Untergruppen im Vergleich zu denen des Plasmaflusses deutlich schlechter aus mit ICC-Werten zwischen 0,48 und 0,79.

Auch in der visuellen Veranschaulichung der Ergebnisse in Abbildung 14 zeigte sich deutlich die vergleichsweise größere Streuung der Werte.

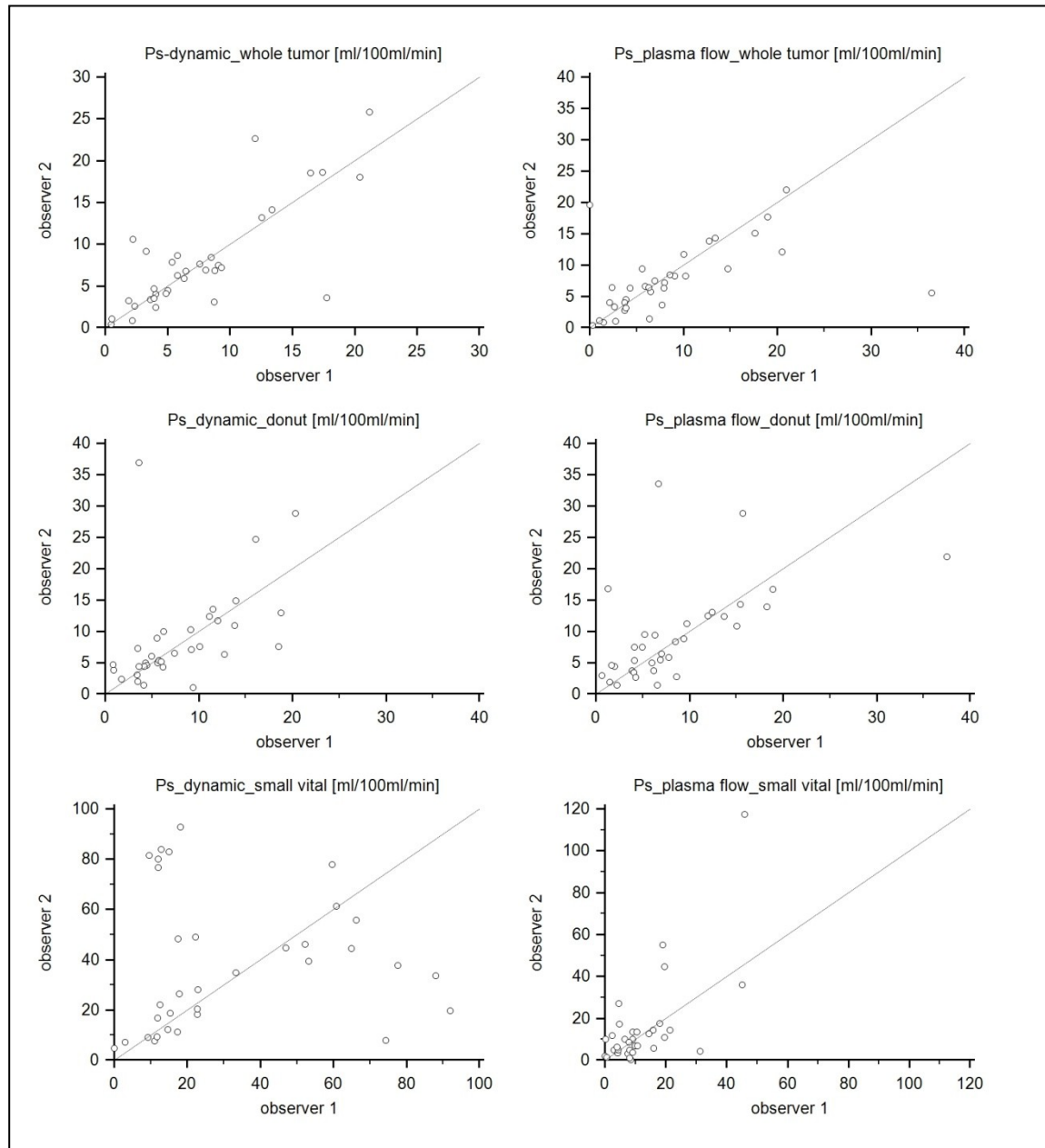


Abbildung 14: Interobserver-Korrelation des Permeabilitäts-Oberflächenprodukts PS für die Gesamtheit aller Tumoren und Metastasen. Jeweils links dargestellt: die Auswertung auf Basis der morphologischen Bilddaten, jeweils rechts dargestellt: Auswertung der Plasmafluss-basierten Bilddaten. Oben: ganzer Tumor, Mitte: Randbereich („Donut“) des Tumors, Unten: vitaler Tumorbereich ohne Nekrosen. Aus Braunagel, Radler et al. (2015).

6.1.2. Interreader-Korrelation der Metastasen

Analog zu den Ergebnissen der Primärtumore in Kapitel 6.1.1. wurden hier die Standardabweichungen, Mittelwerte und Intraclass-Korrelationskoeffizienten für die Metastasen von Nierenzellkarzinomen aufgeführt.

Tabelle 7 zeigt eine Übersicht über die oben genannten Werte, wobei wieder zwischen der Auswertung auf Basis der morphologischen vs. Parametrischen Bilddaten unterschieden wurde, und außerdem eine Unterteilung entsprechend der gewählten Regions-of-Interest (ROI) erfolgte.

METASTASEN		FP(ml/100ml/min)	PS(ml/100ml/min)
<u>Morphologische Bilddaten</u>		MW ± STD	MW ± STD
• Kompletter Tumor	Untersucher 1	120,41 ± 135,53	7,0 ± 8,22
	Untersucher 2	108,58 ± 113,07	5,53 ± 4,24
	ICC	0,99	0,75
• Randbereich des Tumors	Untersucher 1	111,04 ± 121,27	7,64 ± 10,58
	Untersucher 2	106,88 ± 94,38	6,6 ± 0,9
	ICC	0,96	0,30
• Kleiner vitaler Tumoranteil	Untersucher 1	214,84 ± 218,00	11,48 ± 8,56
	Untersucher 2	230,00 ± 273,89	8,6 ± 7,69
	ICC	0,87	0,10
<u>Parametrische Bilddaten</u>		MW ± STD	MW ± STD
• Kompletter Tumor	Untersucher 1	130,42 ± 141,56	8,31 ± 8,21
	Untersucher 2	119,03 ± 121,16	8,00 ± 7,63
	ICC	0,94	0,50
• Randbereich des Tumors	Untersucher 1	134,76 ± 132,16	9,87 ± 15,33
	Untersucher 2	105,49 ± 73,22	7,04 ± 8,35
	ICC	0,91	0,96
• Kleiner vitaler Tumoranteil	Untersucher 1	214,84 ± 233,37	12,62 ± 8,77
	Untersucher 2	215,58 ± 183,88	13,57 ± 19,29
	ICC	0,69	0,31

Tabelle 7: Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (STD) der Parameter FP und PS der Metastasen sowie Interreader-Vergleich mit Korrelation (ICC). Ein ICC >0.81 steht für hervorragende, 0.61-0.80 für gute, 0.21-0.60 für mittlere und <0.2 für schlechte Übereinstimmung.

Für die Interreader-Korrelation des Plasmaflusses FP der Metastasen zeigten sich hervorragende ICC-Werte von 0,91 bis 0,99 bei der Auswahl der ROI „ganzer Tumor“ und „Randbereich des Tumors“ sowohl bei den morphologischen als auch den parametrischen Bilddaten.

6.1.3. Zusammenfassung Interreader-Korrelation

Sowohl für die morphologischen als auch die parametrischen Bilddaten und sowohl für Primärtumoren als auch Metastasen zeigte sich die beste Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,94 bis 0,99 jeweils, wenn als ROI der komplette Tumor definiert wurde. Auffallend war, dass in sämtlichen Fällen die Interreader-Korrelation für den Plasmafluss FP deutlich besser war als für das Permeabilitäts-Oberflächenprodukt PS.

Entsprechend der in Kapitel 6.1. beschriebenen Bewertung des ICC erhielten wir für den Plasmafluss FP bei sämtlichen morphologischen Bilddaten eine hervorragende Korrelation, ebenso für die Tumorbereiche „kompletter Tumor“ und „Randbereich des Tumors“ die auf Basis der parametrischen Bilddaten ausgewertet wurden. Für die ROI „kleiner vitaler Tumoranteil“ der parametrischen Bilddaten ergab sich eine gute Korrelation.

Die Korrelation für den Permeabilitäts-Parameter PS war bei sämtlichen Auswertungsmethoden geringer und korrelierte vor allem bei den ROIs „Randbereich des Tumors“ und „kleiner vitaler Tumoranteil“ nur mittelmäßig bis schlecht.

Zur visuellen Verdeutlichung dieser gesamten Ergebnisse wurden Boxplots angefertigt, siehe Abbildung 15. Es war ersichtlich, dass bei sämtlichen Auswertungsmodalitäten der Interquartilsabstand für die ROIs „kompletter Tumor“ und „Randbereich des Tumors“ deutlich geringer war als für die Region „vitaler Tumoranteil“, bei der die Spannweite der Datenpunkte und die Anzahl extremer Ausreißer signifikant höher war, als bei den erstgenannten Regions-of-Interest.

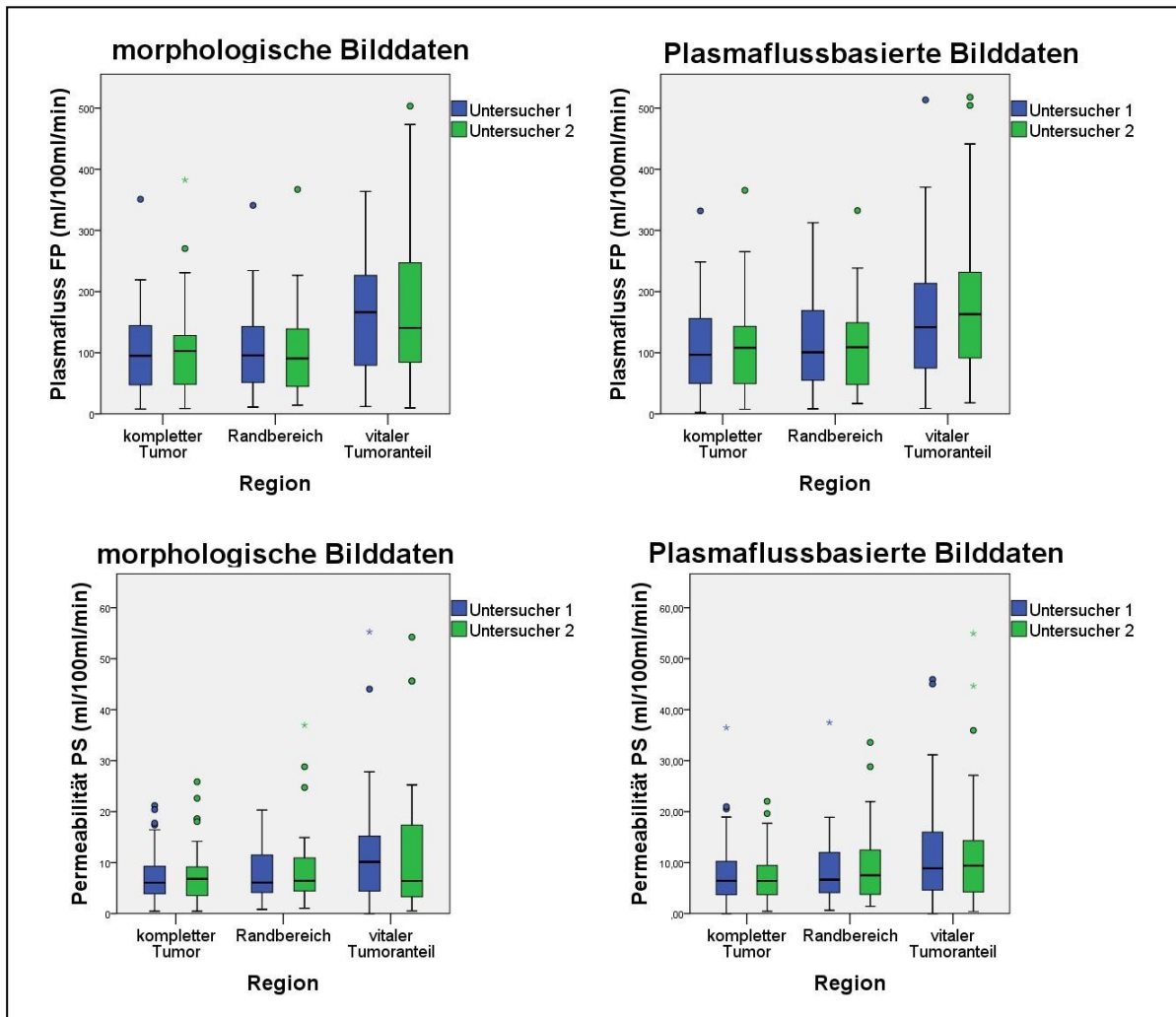


Abbildung 15: Interreader-Vergleich. Boxplots zur Veranschaulichung der Daten aus den Tabellen 6 und 7. Links: Morphologische Bilddaten, Rechts: Plasmaflussbasierte Bilddaten. Oben: Plasmafluss FP, Unten: Permeabilitäts-Oberflächen-Produkt PS. Die Spannweite der Daten war bei der Definition des kleinen, vitalen Tumoranteils am größten, ebenso die Anzahl der (extremen) Ausreißer. Es zeigte sich deutlich, dass der Interquartilsabstand für die Regionen „kompletter Tumorbereich“ und „Randbereich“ in sämtlichen Auswertungsmodi geringer war als für den „vitalen Tumoranteil“, was insgesamt für eine bessere Korrelation der Daten bei Anwendung der erstgenannten Auswertungsmethoden spricht.

6.2. Korrelation von K^{trans} mit FP und PS

Um herauszufinden, ob die Volumen-Transferkonstante K^{trans} des Tofts-Modells besser mit dem Plasmafluss FP oder dem Permeabilitäts-Oberflächenprodukt PS des 2-Kompartiment-Exchange-Modells korreliert, wurde zunächst eine pharmakokinetische Auswertung mit dem Extended Tofts (Tofts 1997; Parker and Buckley 2005; Sourbron and Buckley 2011) und dem 2-Kompartiment-Exchange-Modell (Donaldson, West et al. 2010; Notohamiprodjo, Sourbron et al. 2010) durchgeführt und für die erhaltenen Parameter der Korrelations-Koeffizient nach Spearman berechnet.

Die gesamten Ergebnisse dieser Korrelation für alle Auswertungsmethoden und Tumorregionen wurden aus Übersichtsgründen im Anhang aufgeführt.

Aufgrund der in Kapitel 6.1. erhaltenen Erkenntnis, dass die Auswertung des kompletten Tumors auf Basis der morphologischen Bilddaten im Interreader-Vergleich am besten abschneidet, wurden hier im Folgenden nur die mit dieser Methode erhobenen Ergebnisse näher erläutert und bildlich dargestellt. Alle weiteren Methoden, welche die Plasmafluss-basierten Bilddaten oder die Randbereiche des Tumors erfassen, lieferten schlechtere Ergebnisse bezüglich der Korrelation. Sie wurden hier aus Platz- und Übersichtsgründen nicht weiter erläutert, da sie für die Interpretation der Ergebnisse bezüglich der Fragestellung, ob der Parameter K^{trans} eher der Plasmafluss oder der Permeabilität entspricht, nicht weiter relevant erschienen.

Tabelle 8 zeigt die Korrelationskoeffizienten zwischen K^{trans} des Tofts-Modells mit dem Plasmafluss FP bzw. dem Permeabilitäts-Oberflächenprodukts PS des 2-Kompartiment-Exchange-Modells.

	N	rFP	rPS
Alle Tumoren und Metastasen	38	0,66**	0,08
Alle Tumoren	29	0,65**	0,34
Alle Metastasen	9	0,58	-0,10

Tabelle 8: Korrelation nach Spearman, Auswertung der kompletten Tumoren und Metastasen mithilfe der konventionellen morphologischen Bilddaten.

Legende:

** die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

N= Anzahl

rFP= Korrelationskoeffizient nach Spearman für die Korrelation von K^{trans} mit FP

rPS= Korrelationskoeffizient nach Spearman für die Korrelation von K^{trans} mit PS

Es zeigte sich eine auf dem Niveau von 0,01 2-seitig signifikante Korrelation zwischen dem Plasmafluss FP des 2-Kompartiment-Exchange-Modells und K^{trans} des Tofts-Modells sowohl für die Gesamtheit der Daten, als auch für die Untergruppe der Primärtumoren mit einem Spearman-Korrelationskoeffizienten von 0,66 bzw. 0,65. Für die Untergruppe der Metastasen konnte keine signifikante Korrelation zwischen FP und K^{trans} nachgewiesen werden.

Zwischen dem Permeabilitäts-Oberflächenprodukt PS und K^{trans} konnte in keiner der Untergruppen eine signifikante positive Korrelation gezeigt werden.

Zur Veranschaulichung dieser Ergebnisse wurden die Scatterplots in Abbildung 16 erstellt. Es zeigte sich deutlich die oben beschriebene signifikante Korrelation für den Plasmafluss mit K^{trans} für die Auswertung der Primärtumoren und der gesamten Datensätze mit einer positiven Steigung der Trendlinie, während für das Permeabilitäts-Oberflächenprodukt ein fehlender Zusammenhang vorlag.

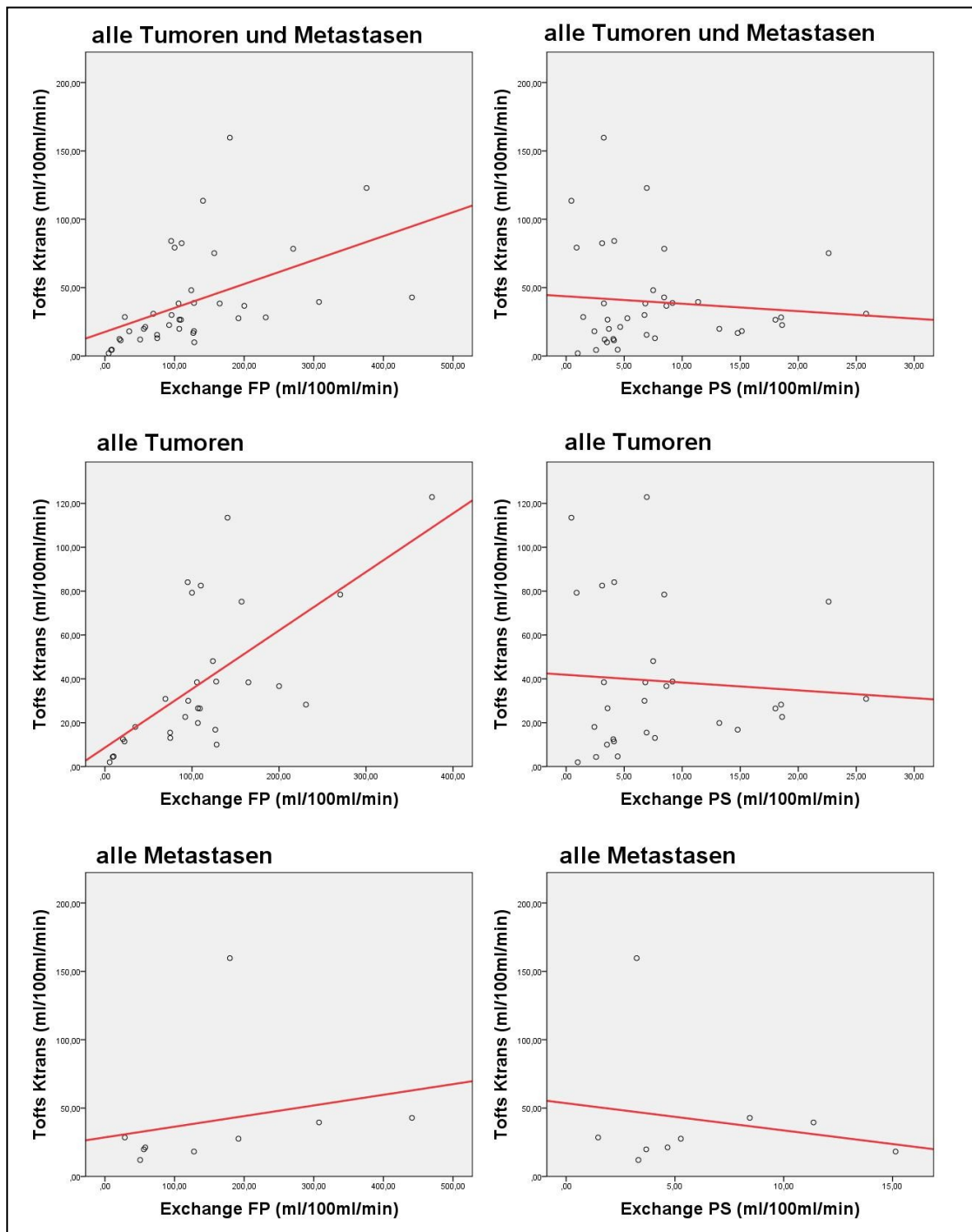


Abbildung 16: Scatterplots zur Veranschaulichung der Korrelation nach Spearman zwischen Tofts K^{trans} und Exchange FP bzw. PS, entsprechend den Daten aus Tabelle 8, basierend auf der Auswertung der kompletten Tumoren und Metastasen mithilfe der konventionellen morphologischen Bilddaten. Man erkennt an den Trendlinien, dass sowohl für die Gesamtheit der Tumoren und Metastasen als auch für die Untergruppe primäre Nierenzellkarzinome und Metastasen eines Nierenzellkarzinoms eine positive Korrelation zwischen K^{trans} und FP besteht, nicht jedoch zwischen K^{trans} und PS.

6.2.1. Unterteilung entsprechend der Entität des Tumors

Entsprechend der im Patientengut am häufigsten vorkommenden Tumorentitäten erfolgte eine weitere Unterteilung und Auswertung der Korrelationen zwischen K^{trans} und FP bzw. PS in den entstehenden Subgruppen.

Da in der histologischen Auswertung der Tumoren nicht nur papilläre und klarzellige Karzinome vorlagen, war die Anzahl der betrachteten Datensätze in der Subgruppe „Unterteilung nach Entität“ entsprechend geringer als die Gesamtzahl.

ENTITÄT	N	rFP	rPS
Klarzellige Tumoren	10	0,88**	0,48
Klarzellige Metastasen	7	0,54	0,18
Papilläre Tumoren	7	0,61	0,07

Tabelle 9: Korrelation nach Spearman, Auswertung der kompletten Tumoren und Metastasen mithilfe der konventionellen morphologischen Bilddaten.

Legende:

** die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

N= Anzahl

rFP= Korrelationskoeffizient nach Spearman für die Korrelation von K^{trans} mit FP

rPS= Korrelationskoeffizient nach Spearman für die Korrelation von K^{trans} mit PS

Es zeigte sich eine hervorragende Korrelation auf 2-seitigem Signifikanzniveau von 0,01 für die Übereinstimmung von K^{trans} mit dem Plasmafluss FP mit einem Korrelationskoeffizienten nach Spearman von 0,88. Für die Untergruppe der klarzelligen Metastasen sowie der papillären Tumoren konnte kein signifikanter Zusammenhang gezeigt werden. Für sämtliche Untergruppen lag keine Korrelation zwischen K^{trans} und PS vor, vergleiche Tabelle 9.

Diese Ergebnisse wurden in Abbildung 17 mittels Scatterplots dargestellt. Man erkennt deutlich anhand der Trendlinien, dass nur für die Untergruppe der klarzelligen Primärtumoren ein signifikanter Zusammenhang zwischen K^{trans} und FP besteht.

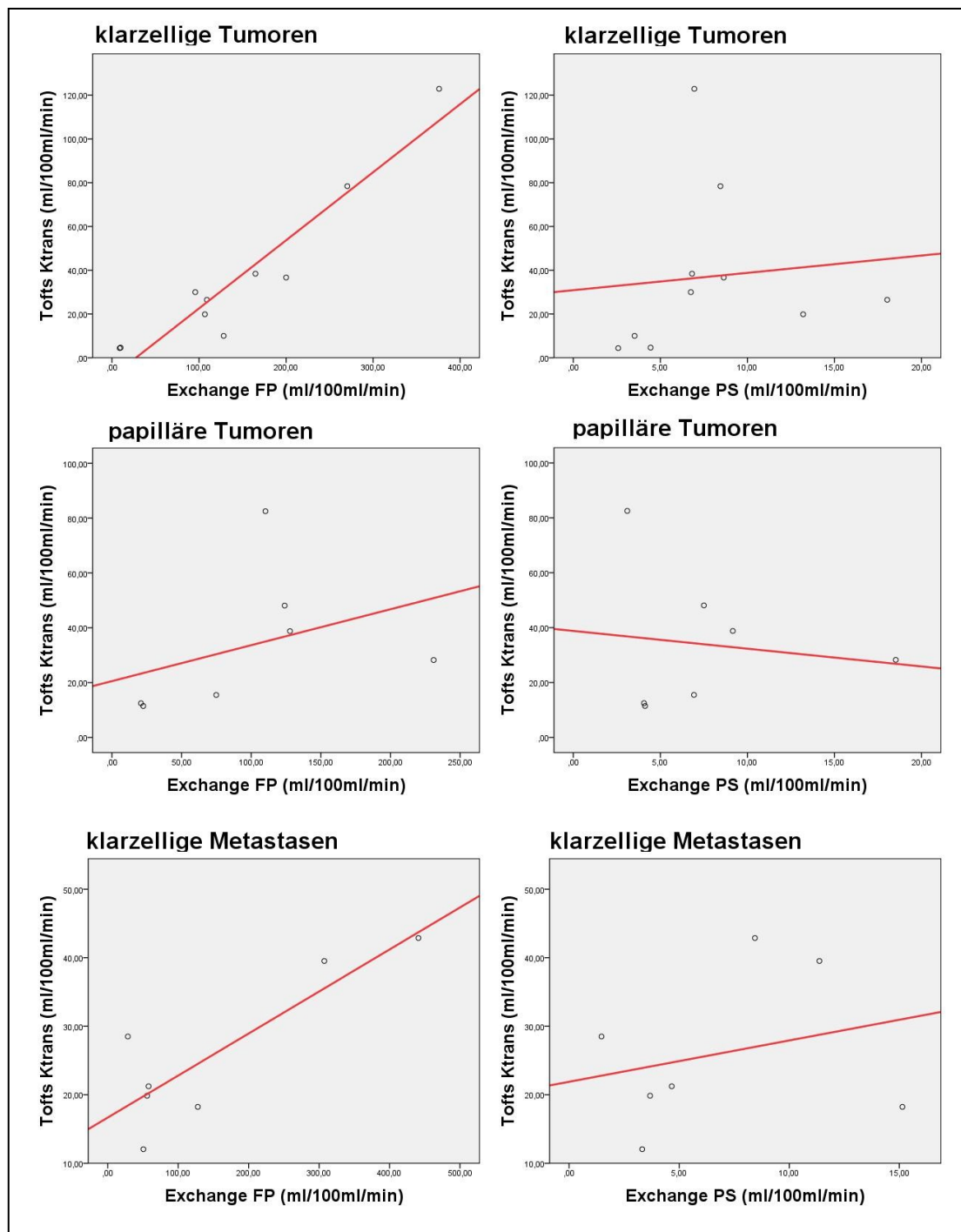


Abbildung 17: Scatterplots zur Veranschaulichung der Korrelation nach Spearman zwischen Tofts K^{trans} und Exchange FP bzw. PS, entsprechend den Daten aus Tabelle 8, basierend auf der Auswertung der kompletten Tumoren und Metastasen mithilfe der konventionellen morphologischen Bilddaten. Man erkennt an den Trendlinien, dass die Korrelation zum Parameter K^{trans} für den Plasmafluss FP in allen Fällen besser ist als für das Permeabilitäts-Oberflächen-Produkt PS, wobei dieser Zusammenhang besonders für klarzellige Primärtumoren und Metastasen deutlich ist.

6.2.2. Einteilung entsprechend des am besten passenden Modells

Eine weitere Auswertung der Korrelationen erfolgte nach Zuordnung der Datensätze zu dem laut Akaike Information Criterion (AIC) am besten passenden Modell. Die beiden Modelle, die die Daten am besten beschrieben, waren das 2-Kompartiment-Exchange-Modell und das Uptake-Modell. Da nicht alle Tumoren diesen Auswertungs-Modellen zugeordnet wurden, war die betrachtete Anzahl von Datensätzen entsprechend geringer als bei der Auswertung aller Tumoren und Metastasen, vergleiche Tabelle 10.

BESTES MODELL	N	rFP	rPS
Exchange	16	0,64**	0,27
Uptake	12	0,62*	-0,33

Tabelle 10: Korrelation nach Spearman, Auswertung der kompletten Tumoren und Metastasen mithilfe der konventionellen morphologischen Bilddaten.

Legende:

* die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

** die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

N= Anzahl

rFP= Korrelationskoeffizient nach Spearman für die Korrelation von K^{trans} mit FP

rPS= Korrelationskoeffizient nach Spearman für die Korrelation von K^{trans} mit PS

Für beide Modelle bestand eine signifikante Korrelation zwischen K^{trans} und Plasmafluss FP, wobei sie für die Exchange-Tumoren mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,64 auf dem Niveau von 0,01 2-seitig signifikant war, für die Uptake-Tumoren mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,62 bei einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 0,05, vergleiche Tabelle 10.

Zur Veranschaulichung der Ergebnisse wurden die Scatterplots in Abbildung 18 angefertigt. Es zeigte sich eine deutlich positive Steigung der Trendlinie für die links dargestellte Korrelation des Plasmaflusses FP mit K^{trans} , wohingegen - wie in den rechten Grafiken dargestellt - keine Übereinstimmung mit dem Permeabilitäts-Oberflächenprodukt PS gezeigt werden konnte.

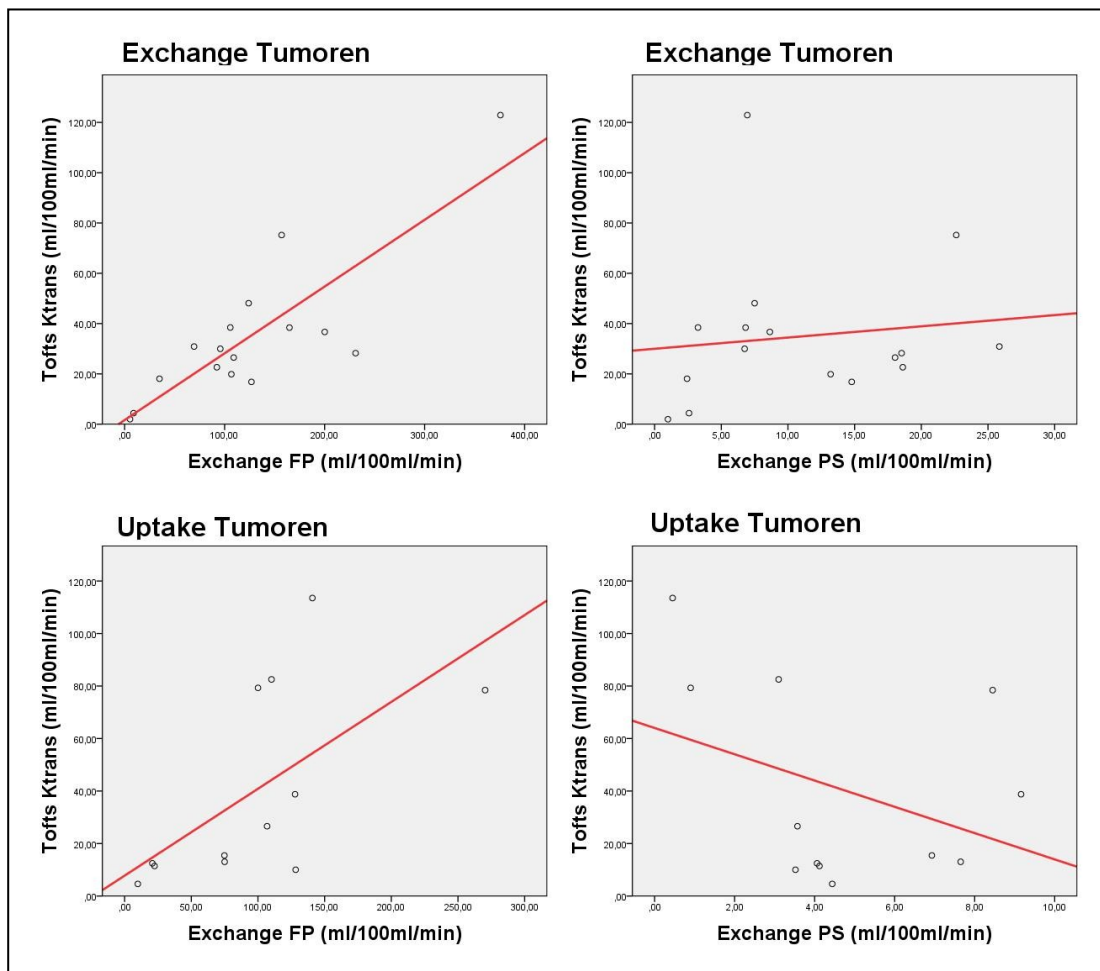


Abbildung 18: Scatterplots zur Veranschaulichung der Korrelation nach Spearman zwischen Tofts K^{trans} und Exchange FP bzw. PS, entsprechend den Daten aus Tabelle 8, basierend auf der Auswertung der kompletten Tumoren und Metastasen mithilfe der konventionellen morphologischen Bilddaten. Man erkennt anhand der Trendlinien sowohl im Falle der Exchange- als auch der Uptake-Tumoren, dass eine positive Korrelation zwischen K^{trans} und FP besteht, nicht jedoch zwischen K^{trans} und PS.

6.3. Auswahl der pharmakokinetischen Modelle

Abbildung 19 und 20 zeigen typische Beispiele für die Zeit-Signalintensitäts-Kurven eines klarzelligen bzw. papillären Nierenzellkarzinoms, welche den Verlauf der Kontrastmittelkonzentration im definierten Gewebe bzw. Tumor über die Zeit der Untersuchung darstellen.

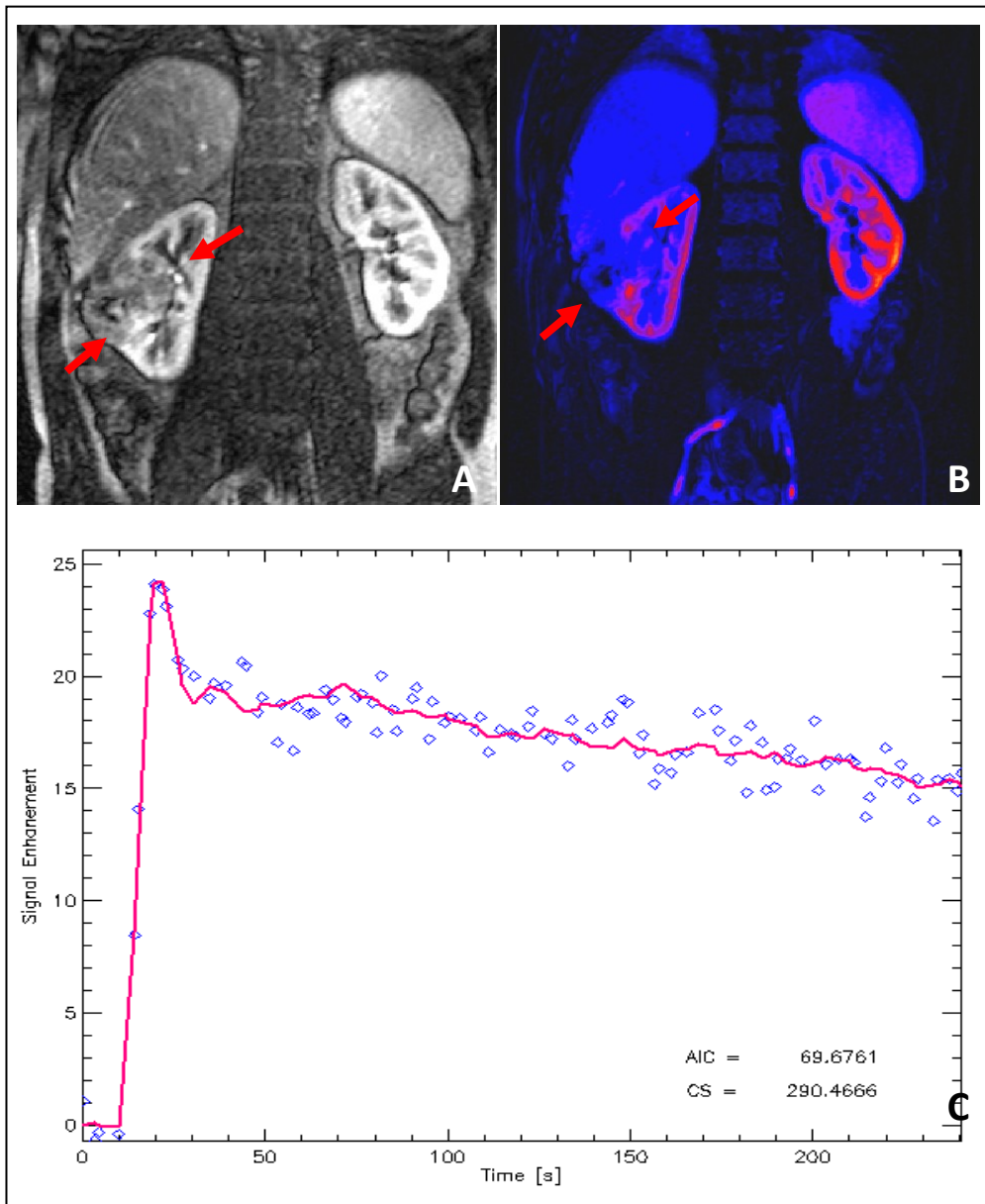


Abbildung 19: Klarzelliges Nierenzellkarzinom der rechten Niere (Pfeile). Konventionelle MRT- Bildgebung (A). MRT-Bildgebung mit Darstellung des Plasmaflusses (B). Signalintensitäts-Zeit-Kurve für den Bereich des kompletten Tumors, berechnet mit PMI 0.4 (C).

Bei der Anfertigung der Signal-Intensitäts-Kurven war auf den ersten Blick zu sehen, dass sich die Kurven der verschiedenen Tumorentitäten morphologisch voneinander unterscheiden: Im Falle des klarzelligen Nierenzellkarzinoms kam es zu einem raschen Signalanstieg mit anschließend langsamem Abfall, während beim papillären Nierenzellkarzinom der initiale Anstieg weniger stark war, die Signalintensität jedoch im Zeitverlauf nicht absank, sondern weiter zunahm. Desweiteren zeigte sich, dass das hier verwendete 2-Kompartiment-Exchange-Modell die Datenpunkte des klarzelligen Karzinoms besser beschrieb als jene des papillären Nierenzellkarzinoms.

Diese Beobachtung konnte im Wesentlichen bei allen untersuchten klarzelligen und papillären Tumoren gemacht werden. Aufgrund dieser Erkenntnis wurden die Primärtumoren und Metastasen einerseits entsprechend ihrer Histologie und andererseits entsprechend des laut Akaike Information Criterion (AIC) am besten passenden Modells jeweils in Subgruppen unterteilt, um die Ergebnisse besser beurteilen zu können.

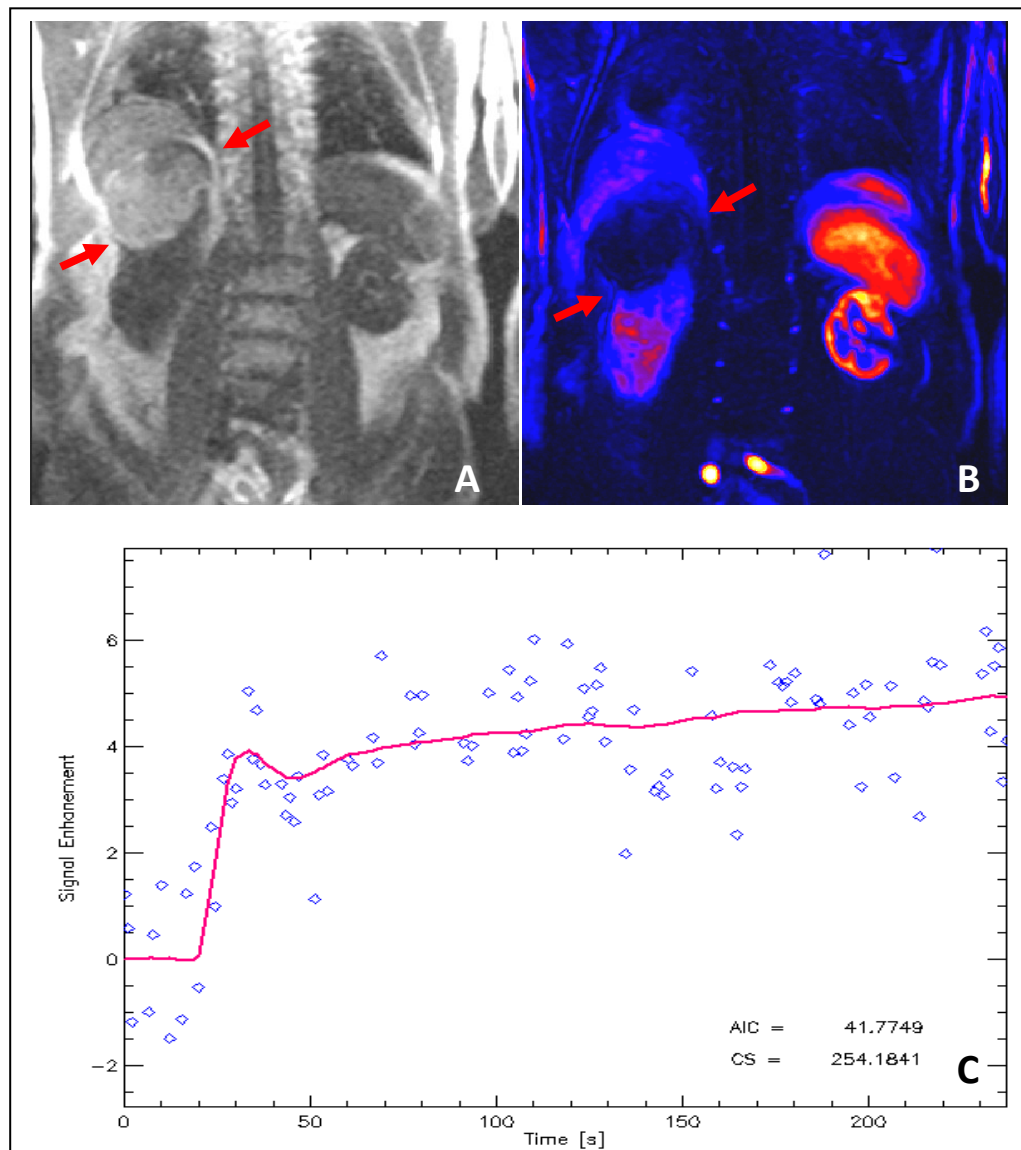


Abbildung 20: Papilläres Nierenzellkarzinom der rechten Niere (Pfeile). Konventionelle MRT-Bildgebung (A). MRT-Bildgebung mit Darstellung des Plasmaflusses (B). Signalintensitäts-Zeit-Kurve für den Bereich des kompletten Tumors, berechnet mit PMI 0.4 (C).

Abbildung 21 zeigt die prozentuale Verteilung der Neoplasien entsprechend des laut AIC besten Modells. Es zeigte sich, dass für die meisten Karzinome entweder das 2-Kompartiment-Exchange-Modell oder das 2-Kompartiment-Uptake-Modell für am besten passend bewertet wurde, wohingegen das Extended Tofts-Modell und das 1-Kompartiment-Modell nur in wenigen Ausnahmen die Daten besser beschreiben.

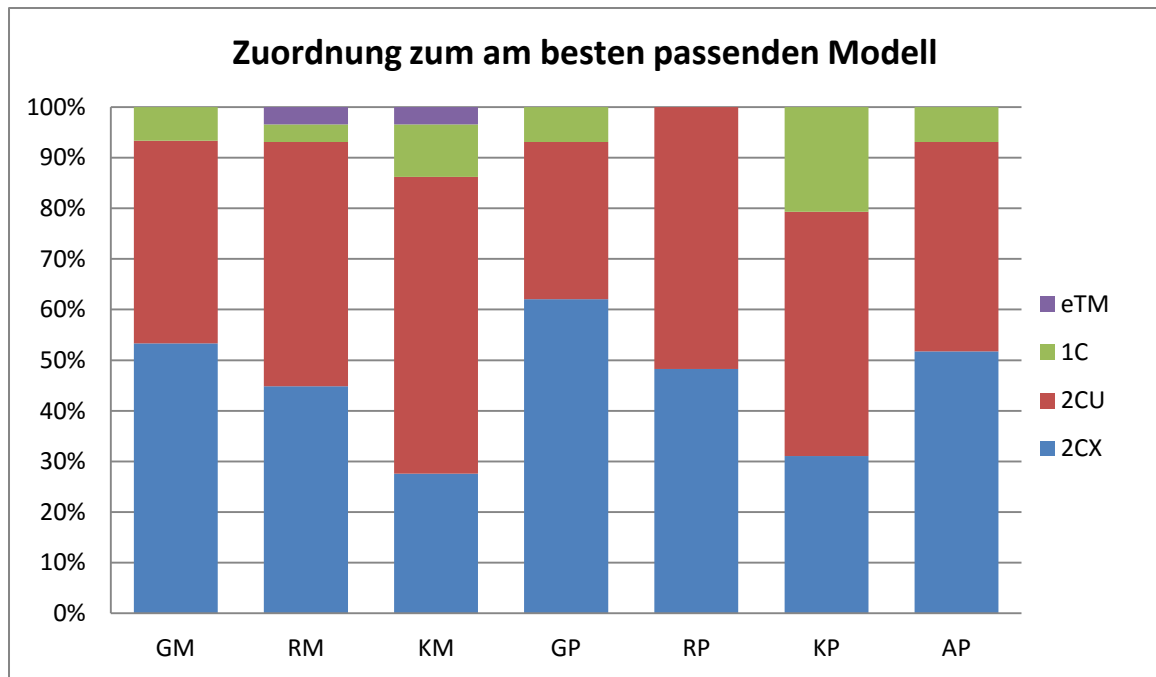


Abbildung 21: Entsprechend der errechneten Parameter und des zugehörigen AIC-Wertes werden die einzelnen definierten ROIs dem am besten passenden Modell zugeordnet.

Legende:

GM= ganzer Tumor, morphologische Bilddaten

RM= kleiner Bereich des Tumors, morphologische Bilddaten

KM= kleiner Bereich des Tumors ohne nekrotische Anteile, morphologische Bilddaten

GP= ganzer Tumor, parametrische Bilddaten

RP= Randbereich des Tumors, parametrische Bilddaten

KP= kleiner Bereich des Tumors ohne nekrotische Anteile, parametrische Bilddaten

AP= semiautomatisch generierte Region des Tumors, parametrische Bilddaten

eTM= Extended Tofts Modell

1C= 1-Kompartiment-Modell

2CU= 2-Kompartiment- Uptake-Modell

2CX= 2-Kompartiment Exchange Modell

7. DISKUSSION

Besonders im Bereich der neuen Methoden der Tumorthherapie auf Basis von Angiogenesehemmern und anderen „Targeted Therapies“ sind Informationen über die Gewebephysiologie und deren Veränderung im Verlauf der Therapie enorm hilfreich. Verschiedene Tumorentitäten können mittels DCE-MRI rein auf Basis von bildgebenden Verfahren unterschieden und die Prognose bzw. das Ansprechen der jeweiligen Neoplasie auf mögliche Therapien vorhergesagt werden (Notohamiprodjo, Staehler et al. 2013; Bex, Fournier et al. 2014), weil bestimmte Perfusionsparameter mit der Aggressivität und somit der Prognose des jeweiligen Tumors korrelieren (Flaherty, Rosen et al. 2008; Hahn, Yang et al. 2008). Die entscheidenden Informationen über den vorhandenen oder ausbleibenden Therapieerfolg können schnell und wenig invasiv gewonnen werden, was den ohnehin schon beeinträchtigten Patienten zugutekommt. Vor allem bei älteren Patienten ist die Frage, ob ein primär operatives Vorgehen oder ein abwartendes Beobachten im Sinne einer „Active Surveillance“ die Überlebenszeit positiv beeinflusst nicht immer einfach zu beantworten (Borghesi, Brunocilla et al. 2015), weshalb die DCE-MRI besonders in solchen Fällen in Zukunft eine wichtige Rolle spielen könnte.

Ein Problem im klinischen Einsatz der DCE-MRI-Bildgebung bzw. der Perfusionsparameter ist aktuell noch die teils schlechte Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen verschiedenen Zentren bzw. Untersuchern. Aufgrund der oben beschriebenen vielversprechenden Einsatzmöglichkeiten der Perfusionsbildgebung sollte der Verbesserung der klinischen Nutzbarkeit dieses Verfahrens besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden.

7.1. Interreader-Korrelation

Untersuchungsmethoden sind nur dann sinnvoll klinisch einsetzbar, wenn die quantitativen Ergebnisse unabhängig von der auswertenden Person sind. Speziell wenn eine Veränderung oder gar das Absetzen einer Therapie resultiert, darf das

Untersuchungsergebnis möglichst wenig vom Untersucher beeinflusst werden. Ein Maß für diese Störanfälligkeit bzw. -unabhängigkeit ist die Interreader-Korrelation.

In dieser Studie untersuchten wir, auf Basis welcher Region-of-Interest (ROI) die Variabilität zwischen zwei Untersuchern am geringsten ausgeprägt ist, d.h. welche Voraussetzungen am besten geeignet sind, um ein verlässliches und reproduzierbares Ergebnis zu erhalten.

In der vorgelegten Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Interreader-Korrelation für die Berechnung der Perfusionsparameter auf Basis der manuell definierten Region für die kompletten Tumoren am besten war. Dies galt sowohl für parametrische als auch morphologische Bilddaten und für die primären Nierenzellkarzinome genauso wie für Nierenzellkarzinommetastasen.

Die verbesserte Korrelation kam einerseits durch die große Anzahl von betrachteten Pixeln zustande, andererseits war die simple Definition der ROI als Außenrand des sichtbaren Tumors besser reproduzierbar, als die eines ringförmigen Bereichs mit individueller Dicke („Donut“) oder eines vermeintlich nicht-nekrotischen Bereichs des Tumors. Diese Erfahrung deckt sich mit den Erkenntnissen anderer Studien zum Thema ROI-Definition sowohl in der Anwendung von DW-MRI (Lambregts, Beets et al. 2011) und DCE-CT (Goh, Halligan et al. 2007), welche ebenfalls zeigten, dass die Interreader-Korrelation stark von der Auswahl der ROIs abhängt. Auch in den oben genannten Studien kam man zu dem Ergebnis, dass die Interreader-Korrelation für komplette Tumoren besser war im Vergleich zu Donuts oder kleinen vitalen Tumorbereichen.

Obwohl sich zeigte, dass die Auswahl einer ROI über den kompletten Tumor die beste Reproduzierbarkeit im Interreader-Vergleich aufwies, sollte in Betracht gezogen werden, dass sich durch die große ausgewertete Pixelanzahl kleine Veränderungen der Perfusionseigenschaften des Tumors nicht signifikant abgehoben haben könnten. Veränderungen im Sinne einer erhöhten Perfusion in einem Bereich der ROI und einer gleichzeitigen Nekrose in einem anderen Bereich könnten dazu geführt haben, dass die signifikante Änderung des Gesamtzustands nicht erkannt wurde. In diesem Sinne scheint zum möglichst sensitiven Therapiemonitoring von antiangiogenetischen Therapien die

Selektion von möglichst gut perfundierten, vitalen Tumorbereichen sinnvoll (Tunariu, Kaye et al. 2012). In der vorliegenden Studie zeigte sich jedoch eindeutig, dass die Reproduzierbarkeit und Interobserver-Korrelation für kleine vitale Tumoranteile deutlich schlechter ausfiel, als für größere Anteile des Tumors. Für die klinische Anwendung sollte also ein Kompromiss gefunden werden, um mögliche Störfaktoren zu verhindern.

Eine andere Option könnte eine histogrammbasierte Auswertung des Tumors darstellen, das heißt mittels eines Schwellenwertverfahrens würde der Tumor entsprechend seiner Heterogenität in verschiedene Bereiche unterschiedlicher Größe unterteilt werden, die in weiterer Folge separat betrachtet werden könnten (Taha, Amir et al. 2015). Auf diese Weise könnten Veränderungen in einzelnen Tumorabschnitten und in weiterer Folge auch die Veränderung des Histogramms selbst während der Therapie beurteilt werden (Goh, Halligan et al. 2007; Rasmussen 2013).

Zusammengefasst wurde die beste Interreader-Korrelation auf Basis einer ROI erreicht, welche den kompletten Tumor umfasst, daher sollte vorrangig diese Methode angewandt werden. Die Weiterentwicklung einer histogrammbasierten Auswertung, die reproduzierbar und vom Untersucher unabhängig ist und die physiologischen Eigenschaften des untersuchten Gewebes auf Voxelbasis widerspiegelt, wäre wünschenswert.

7.2. K^{trans} : Perfusion oder Permeabilität?

Die beiden derzeit am häufigsten verwendeten pharmakokinetischen Modelle zur Auswertung von DCE-MRI-Datensätzen sind das Tofts-Modell und das 2-Kompartiment-Exchange-Modell (Tofts, Brix et al. 1999; Tofts, Cutajar et al. 2012; Ingrisich and Sourbron 2013). Ersteres liefert einen Parameter, die Volumen-Transferkonstante K^{trans} , welche eine Kombination aus Permeabilität und Perfusion darstellt. Diese beiden Gewebeeigenschaften werden im Falle des 2-Kompartiment-Exchange-Modells als zwei einzelne Parameter, Plasmafluss FP und Permeabilitäts-Oberflächenprodukt PS , dargestellt.

Um die Vergleichbarkeit der Modelle zu verbessern, sollte in dieser Arbeit untersucht werden, ob der Parameter K^{trans} des Tofts-Modells eher der Permeabilität oder der Perfusion des Gewebes entspricht. Dieser Zusammenhang muss nicht notwendigerweise für alle Gewebetypen der gleiche sein, da die Werte der berechneten Parameter von den physiologischen Eigenschaften des jeweiligen Gewebes abhängig sind und sich auch durch äußere Einflüsse, wie etwa eine antiangiogenetische Therapie, verändern können. Die Sensibilität der Perfusionsparameter auf neuartige Tumorthapien ist auch der Grund für das Interesse an ihrer korrekten Interpretation, da sie als Imaging-Biomarker zum Monitoring von „Targeted Therapies“ eingesetzt werden können.

Die Volumen-Transferkonstante K^{trans} wies in dieser Arbeit zu primären Nierenzellkarzinomen unterschiedlicher Entitäten und deren Metastasen eine signifikante Korrelation mit dem Plasmafluss FP, nicht jedoch mit dem Permeabilitäts-Oberflächenprodukt PS auf.

Besonders deutlich war dieser Zusammenhang im Falle von klarzelligen Nierenzellkarzinomen, wohingegen für papilläre Tumoren keine signifikante Korrelation festgestellt werden konnte. Jedoch wurde nur eine geringere Anzahl an Tumoren dieser Entität untersucht.

Der Parameter PS des 2-Kompartiment-Exchange-Modells, welcher der Gefäßpermeabilität entspricht, zeigte in sämtlichen Untersuchungen keinerlei Korrelation zur Volumen-Transfer-Konstante K^{trans} des Tofts-Modells. Dies bedeutet, dass die bisher häufig getroffene Annahme, K^{trans} würde der Permeabilität entsprechen, speziell im Falle des klarzelligen Nierenzellkarzinoms zu hinterfragen ist.

Die Volumen-Transferkonstante K^{trans} des Tofts-Modells entsprach also eher der Perfusion als der Permeabilität von Nierenzellkarzinomen, was für die Interpretation von DCE-MRI-Studien, die mit diesem Modell ausgewertet werden, von Bedeutung ist.

Diese Ergebnisse stimmen überein mit jenen zum Zervixkarzinom von Donaldson et al., welche ebenfalls zeigten, dass K^{trans} mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,94 vs. 0,31 deutlich besser mit FP als mit PS übereinstimmt (Donaldson, West et al. 2010).

Die Perfusion eines Tumors hat großen Einfluss auf dessen Gewebeoxygenierung, pH-Wert und Nährstoffversorgung und ist somit entscheidend für Vorgänge wie Wachstum und Metastasierung, aber auch für die Sensitivität auf diverse Therapien (Pahernik, Griebel et al. 2001). Für den Erfolg einer Radiotherapie etwa ist eine ausreichende Sauerstoffversorgung essentiell, im Falle von zytotoxischen oder immunmodulatorischen Therapieansätzen muss eine ausreichende Menge des jeweiligen Agens im Zielbereich ankommen, um eine entsprechende Wirkung erzielen zu können – die Durchblutung des Tumors ist also entscheidend für dessen Prognose. Viele Tumoren sind heterogene Gewebe, die in manchen Arealen stärker, in anderen jedoch schwächer vaskularisiert sind, wobei sich dieses Verhältnis z.B. im Falle des Zervixkarzinoms als prognostischer Faktor herausgestellt hat (Mayr, Yuh et al. 2000; Donaldson, West et al. 2010). Die Heterogenität eines Tumors kann zusätzlich durch die Entstehung von Nekrosen verstärkt werden, die z.B. durch mangelhafte Sauerstoff- oder Nährstoffversorgung entstehen können, oder aber durch entsprechende Therapien absichtlich hervorgerufen werden (Pahernik, Griebel et al. 2001).

Neben der Perfusion, die sozusagen für die Anlieferung der therapeutischen Substanz verantwortlich ist, hat auch die Permeabilität des Kapillarbettes einen wichtigen Einfluss auf die Wirkung des entsprechenden Medikamentes, da dieses erst aus dem Intravaskularraum ins Interstitium gelangen muss, um angreifen zu können.

Bei chronischen entzündlichen Prozessen, zu denen im weitesten Sinne auch bösartige Neubildungen gehören, ist die übermäßige Permeabilität der Blutgefäße ein Hauptfaktor für die verstärkte interstitielle Flüssigkeitsansammlung. Ein wichtiger Mediator für diese „vessel leakiness“ ist VEGF-A (vascular endothelial growth factor – A), dessen Wirkung einerseits in einer akuten Vasodilatation, andererseits in der Erweiterung der Lücken („gaps“) zwischen den Endothelzellen liegt (Nagy, Dvorak et al. 2007; Dejana, Tournier-Lasserre et al. 2009). Chronischer Einfluss von VEGF-A führt zu einer Vergrößerung und Umstrukturierung des bestehenden Gefäßnetzwerks, indem sich einerseits der Kaliber bereits vorhandener Blutgefäße vergrößert, und andererseits neue Gefäße gebildet werden. Diese unreifen, neu gebildeten Gefäße führen ihrerseits wieder zu einer erhöhten Permeabilität, weil ihre Basalmembran und Perizyten typischerweise nicht vollständig ausgebildet sind (Proulx, Luciani et al. 2013).

Permeabilität stellt also durchaus einen wichtigen Faktor bei der Entstehung von Neoplasien dar. In diesem Sinne scheint es wichtig, sich beim Monitoring nicht nur auf die Überwachung eines einzigen Parameters zu beschränken, sondern die Gesamtheit der Faktoren als Einheit, aber auch getrennt voneinander zu betrachten, um durch die Therapie entstandene Veränderungen möglichst früh zu detektieren.

7.3. Auswahl der Modelle

Jedes der in dieser Arbeit beschriebenen Modelle bedient sich bestimmter vereinfachter Annahmen bezüglich der Gewebephysiologie (Donaldson, West et al. 2010), weshalb es besonders wichtig ist, diese zu verstehen und dementsprechend jenes Modell auszuwählen, welches für die zu untersuchenden Daten am geeignetsten ist. Dies beeinflusst nicht nur, welche Parameter abgeleitet werden können, sondern auch deren Qualität. Donaldson et al. haben am Beispiel des Zervixkarzinoms gezeigt, dass sich die berechneten Werte der einzelnen Modelle teils signifikant voneinander unterscheiden (Donaldson, West et al. 2010). Ist das verwendete Modell für die vorliegenden Daten „zu einfach“, zum Beispiel weil es sehr wenige Parameter beinhaltet, entsteht eine relativ geringe Varianz auf Kosten eines hohen Bias der angepassten Parameter. Bei einem Modell, welches zu komplex ist, weil es zu viele Parameter beschreibt, besteht die Gefahr der Überadaptation der Daten, was zu einer niedrigen Bias auf Kosten einer hohen Varianz der abgeleiteten Parameter führt (Geurts 2005).

Bei den hier beschriebenen Kompartiment-Modellen geht man von der Annahme aus, dass die einzelnen Kompartimente gut durchmischt sind, sodass eindringendes Kontrastmittel sich sofort im gesamten zur Verfügung stehenden Raum verteilt. Diese Annahme ist jedoch schwierig im Falle von durchbluteten und permeablen Gefäßen. Konzentrationsunterschiede zwischen zu- und abführenden Kapillaren aufgrund eines transkapillären Transports des Kontrastmittels führen ohne Korrektur so zu einer systematischen Überschätzung des Plasmaflusses, während andere Parameter davon nicht betroffen sind (Brix, Griebel et al. 2010).

Der Vorteil des Exchange-Modells gegenüber dem Tofts-Modell ist, dass es nicht nur einen Parameter K^{trans} beschreibt, sondern dessen einzelne Komponenten Plasmafluss und Permeabilität.

Verwendet man die Parameter etwa zur Überwachung einer antiangiogenetischen Therapie, so ist eine Veränderung von K^{trans} sehr unspezifisch, wohingegen Veränderungen von FP oder PS genauere Rückschlüsse darauf zulassen, welcher Teil der Gefäße durch die Behandlung beeinflusst wurde (Donaldson, West et al. 2010). Ein konstanter oder kaum veränderter Wert von K^{trans} könnte außerdem durch eine gegensätzliche Entwicklung der Werte von FP und PS zustande kommen und somit fälschlicherweise ein Nichtansprechen der Therapie vortäuschen (Donaldson, West et al. 2010).

Das Tofts-Modell wurde ursprünglich aus bereits bestehenden Modellen entwickelt, unter der Annahme, dass sich im Intravaskularraum nur eine vernachlässigbar kleine Menge Kontrastmittel befindet (Tofts, Brix et al. 1999). Diese Annahme ist insbesondere bei Verwendung eines extravaskulären Kontrastmittels ungenau, da das gesamte Verteilungsvolumen im Vergleich zum Intravaskularraum nicht groß genug ist. Der intravaskuläre Anteil des Kontrastmittels ist für einen großen Teil des beobachteten Gewebesignals zuständig, und verfälscht so die Berechnungen von K^{trans} (Tofts, Brix et al. 1999).

Die Tofts-Modelle wurden außerdem für mit geringer zeitlicher Auflösung akquirierte Daten entwickelt und scheinen daher nur für solche Tumoren adäquat zu sein, bei denen die Untersuchungszeit im Vergleich zur MTT relevant größer ist (Donaldson, West et al. 2010), etwa ZNS-Tumoren der weißen oder grauen Substanz (Sourbron, Ingrid et al. 2009). Das Tofts-Modell wurde bereits erfolgreich in diversen Studien zur Untersuchung von Tumoren des HNO-Bereichs (Chikui, Kitamoto et al. 2012; Lee, King et al. 2012), und des Kolons (Ceelen, Smeets et al. 2006) sowie für allgemeine Untersuchungen auf dem Gebiet der Perfusionstechnik angewandt (Sourbron and Buckley 2011).

Laut Tofts et al. sind die berechneten Parameter für K^{trans} , k_{ep} und EES prinzipiell unabhängig vom Untersucher und der verwendeten Sequenz, wobei in der Praxis je nach Qualität der Methodik Variationen auftreten können. Aus diesem Grund sollte eine

Standard-Methodik entwickelt werden, um die Ergebnisse verschiedener Forschungszentren besser miteinander vergleichbar zu machen. (Tofts, Brix et al. 1999).

Es wurde außerdem ersichtlich, dass für den Großteil der untersuchten Karzinome das 2C-Exchange-Modell bzw. das Uptake-Modell besser zur Evaluierung der Perfusionseigenschaften geeignet ist, als das so häufig verwendete Tofts-Modell. Lediglich für eine einzige Neoplasie, und auch nur bei der Wahl der ROI als Donut bzw. vitaler Tumoranteil, war das Tofts-Modell besser geeignet als die übrigen Modelle. Dies deckt sich auch mit den Ergebnissen einer Studie zum Zervixkarzinom von Donaldson et al. (Donaldson, West et al. 2010).

Für unsere akquirierten Daten bedeutet dies, dass das Tofts-Modell nicht adäquat erscheint. Daher sollte man in Zukunft, wenn es die übrigen Rahmenbedingungen wie zeitliche Auflösung etc. ermöglichen, eher das 2-Kompartiment-Exchange-Modell für die Analyse von DCE-MRI Daten des Nierenzellkarzinoms in Betracht ziehen, oder aber zuerst mittels AIC ermitteln, welches das geeignetste Modell für die jeweilige Datenreihe ist.

7.4. Anforderungen an das 2-Kompartiment-Modell

Die für diese Studie akquirierten Daten waren mit einem 2-Kompartiment-Modell besser als mit einem Tofts-Modell auszuwerten. Das 2C-Exchange-Modell stellt allerdings höhere Anforderungen an die Datenakquisition. Um die akquirierten Daten mit einem 2-Kompartiment-Modell zu untersuchen, muss ein adäquater Mittelweg zwischen den konkurrierenden Anforderungen der zeitlichen Auflösung und der Akquisitionszeit gefunden werden:

Die zeitliche Auflösung sollte höher sein als der zeitliche Rahmen der zu beobachtenden Prozesse (Ingrisch and Sourbron 2013). Für die Betrachtung des Plasmaflusses bedeutet dies, dass eine zeitliche Auflösung von 2 Sekunden oder weniger zu empfehlen ist, da der limitierende Faktor die Passagezeit des Kontrastmittels durch die Gefäße darstellt, welcher im Bereich von einigen Sekunden liegt (Ingrisch, Dietrich et al. 2010; Sourbron

2010). Michaely et al haben gezeigt, dass es bei einer zeitlichen Auflösung von mehr als 5 Sekunden zu Verfälschungen der Werte von FP kommt (Michaely, Sourbron et al. 2008).

Bezüglich der Akquisitionszeit lässt sich feststellen, dass diese bei der Bestimmung des Plasmaflusses auf bis zu 30 Sekunden reduziert werden kann, ohne relevante Unterschiede zu den Referenzwerten zu erhalten (Michaely, Sourbron et al. 2008). Für die tubulären Parameter Fluss (TF) und Volumen (TV) hingegen ist eine Akquisitionszeit von etwa 250 Sekunden nötig, um stabile Resultate zu erhalten (Michaely, Sourbron et al. 2008). Übertragen auf diese Arbeit gilt: der tubuläre Fluss TF entspricht weitestgehend der Permeabilität, womit auch für diese dieselben Anforderungen hinsichtlich der Akquisitionszeit gelten.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass mit dem 2-Kompartiment-Modell Perfusion am besten bei hoher zeitlicher Auflösung und kurzer Akquisitionszeit gemessen wird, während Untersuchungen zur Filtration eher bei niedrigerer zeitlicher Auflösung, dafür aber längeren Akquisitionszeiten durchgeführt werden sollten (Buckley, Shurrah et al. 2006; Michaely, Sourbron et al. 2008). Ideal wäre es, die DCE-MRI-Daten mit hoher zeitlicher und räumlicher Auflösung zu akquirieren und dadurch sowohl die morphologische als auch die kinetische Information optimal wiederzugeben (Heisen, Fan et al. 2010). Mit den aktuell vorhandenen Methoden muss jedoch immer ein Kompromiss zwischen räumlicher und zeitlicher Auflösung getroffen werden (Kuhl, Schild et al. 2005).

In dieser Arbeit wurden die Messungen mit einer zeitlichen Auflösung von 1 Sekunde/Bild durchgeführt, so dass eine suffiziente Beurteilung mit dem 2CX-Modell möglich ist. Studien mit schlechterer zeitlicher Auflösung, aber z.B. höherer räumlicher Auflösung oder größerer Abdeckung können mit dem Tofts-Modell beurteilt werden. Allerdings betrug die Akquisitionszeit bei dieser Studie 240 Sekunden, was speziell für die Messung der Permeabilität grenzwertig ist, wenn man sich an den von Michaely et al. vorgeschlagenen 250 Sekunden als Minimum für Permeabilitätsmessungen orientiert (Michaely, Sourbron et al. 2008).

7.5. Potenzielle Störfaktoren bei der DCE-MRI-Analyse

Folgende Punkte können die absoluten Werte einer DCE-MRI-Analyse beeinflussen. Für die Vergleichbarkeit mit anderen Studien ist es daher sinnvoll, die nachfolgend aufgeführten Punkte zu beachten.

7.5.1. Arterielle Input Funktion

Die Generierung einer individuellen Arteriellen Input Funktion optimiert die kinetische Analyse und adjustiert die Parameter entsprechend der Qualität der AIF. Wird ein 2-Kompartiment-Modell mit individueller AIF verwendet, so ist gesichert, dass die Parameter weder von den Injektionsraten des Kontrastmittels noch vom kardiovaskulären Zustand des Patienten beeinflusst werden (Padhani and Leach 2005; Turkbey, Thomasson et al. 2010).

Ein grundlegendes Problem im Zusammenhang mit der Messung der AIF stellt die Bolus-Dispersion dar (Calamante, Gadian et al. 2000). Um valide Ergebnisse zu erhalten, müsste die AIF direkt am Übergang zum untersuchten Gewebe gemessen werden, was natürlich nicht für jedes einzelne Pixel der Bilddaten möglich ist (Ingrisch and Sourbron 2013). Üblicherweise wird jedoch eine einzige AIF in einer großen zuführenden Arterie bestimmt, aufgrund derer die Berechnungen für alle Bilddatenpunkte durchgeführt werden. Jede Vermischung und Verdünnung des Kontrastmittels zwischen diesen beiden Punkten führt somit zu einer Verfälschung der tatsächlichen Konzentration und zu entsprechenden Fehlern bei der Berechnung der Parameter. Diese Problematik wurde bereits intensiv diskutiert und untersucht, es gibt jedoch bis dato keinen Konsens, wie damit umzugehen ist (Ingrisch and Sourbron 2013).

Ein weiteres Problem können Partialvolumeneffekte darstellen. Wenn nur kleine Gefäße für die Definition der AIF zur Verfügung stehen, wird die Kontrastmittelkonzentration im arteriellen Blut unter- und der Plasmafluss entsprechend überschätzt, weil Gefäßwände und umliegendes Gewebe zur Signalkurve beitragen (Ingrisch and Sourbron 2013). Es ist daher wichtig, die Region auf Basis derer die AIF berechnet wird möglichst zentral zu wählen (Attenberger, Sourbron et al. 2008).

Kann keine individuelle AIF definiert werden, so besteht die Möglichkeit, populationsbasierte, gemittelte Funktionen für bestimmte Parameter zu verwenden (Parker, Roberts et al. 2006). Dies führt jedoch mitunter zu enormen systematischen Fehlern in der Berechnung von Parametern, vor allem der Volumen-Transferkonstante K^{trans} und des Blutvolumens (Parker 1997).

In der vorgelegten Studie wurde für jeden Patienten eine individuelle, standardisierte AIF verwendet. Die definierte Region war jeweils 4 Pixel groß und lag zentral innerhalb des Gefäßlumens, um Partialvolumeneffekte zu vermeiden. Mendichovszky et al. haben festgestellt, dass es bei im Vorhinein festgelegte Bedingungen für die Definition der AIF keinen relevanten Interreader-Unterschied gibt, wesentlich ist nur, dass eine konstanten Größe verwendet wird (Mendichovszky, Cutajar et al. 2009).

7.5.2. Wahl des Kontrastmittels

Soll tumorassoziierte Angiogenese untersucht werden, so wäre es prinzipiell sinnvoll, makromolekulare Kontrastmittel zu verwenden, da diese physiologischerweise nicht durch die Gefäßwände gelangen und somit eine größere Spezifität für anormale Gefäße besitzen (Turkbey, Thomasson et al. 2010) und infolgedessen besser zur Überwachung von Tumorthérapien geeignet sind.

Ein Nachteil bei der Verwendung von makromolekularen Kontrastmitteln ist, dass es aufgrund der oben beschriebenen Eigenschaften insgesamt zu einer geringeren Anreicherung im Gewebe kommt, was zu einer Verminderung der Signal-to-Noise-Ratio führt (Turkbey, Thomasson et al. 2010).

Aktuell sind keine derartigen Kontrastmittel für Untersuchungen an Menschen zugelassen, weil sie nur sehr langsam ausgeschieden werden und die Gefahr der Akkumulation von toxischen Gd³⁺-Ionen im Gewebe besteht (Feng, Jeong et al. 2008).

In den USA ist das Kontrastmittel Vasovist® (Wirkstoff: Gadofosveset Trinatriumsalz) erhältlich, dieses könnte theoretisch als Alternative verwendet werden. Es zeichnet sich durch seine mit 97% starke Bindung an Albumin aus, und verhält sich daher ähnlich wie ein makromolekulares Kontrastmittel.

Aktuell werden in Deutschland aufgrund der noch nicht gelösten pharmakokinetischen Problematik der makromolekularen Kontrastmittel für sämtliche Untersuchungen am Menschen extrazelluläre Kontrastmittel auf Basis von Gadolinium-Chelaten verwendet, so auch in unserer Studie. Aufgrund der spezifischen Pharmakokinetik kommt es zu einer raschen Anreicherung des Tracers im Gewebe, welche vor allem von der Perfusion abhängig ist (Moestue, Huuse et al. 2013).

Bei unserer Studie wurde für alle Patienten das gleiche Kontrastmittel und außerdem eine halbierte gewichtsadaptierte Dosis verwendet, um T2*-Effekte und nicht-lineare Effekte zu eliminieren.

7.6. Alternativen zur DCE-MRI

Wie bei jedem Verfahren ist auch bei der DCE-MRI der klinische Einsatz durch verschiedene Faktoren begrenzt. DCE-MRI ist bei manchen Patientengruppen nicht durchführbar, etwa bei Niereninsuffizienz wegen der Gefahr der Systemischen Nephrogenen Fibrose, implantierten Metallteilen wie Herzschrittmachern, Klappenprothesen und intrakraniellen Aneurysmaclips, sowie bei starker Klaustrophobie (Turkbey, Thomasson et al. 2010).

Eine alternative Technik zur Darstellung der Nierenperfusion mittels MRT ist das Arterial Spin Labelling (ASL) (Zimmer, Zollner et al. 2013). Der Vorteil liegt darin, dass kein Kontrastmittel verwendet werden muss, was speziell bei Patienten mit vorgeschädigten Nieren bzw. bei Kontraindikationen für eine Gadolinium-Gabe von Vorteil ist, um die Gefahr der Nephrogenen Systemischen Fibrose (NSF) zu minimieren. Bei der ASL wirken magnetisch markierte Protonen in arteriellem Blut als endogener Tracer (Detre, Leigh et al. 1992; Kwong, Belliveau et al. 1992). ASL gehört streng genommen nicht zu den DCE-Techniken und wird daher hier nicht weiter ausgeführt.

Auch mittels dynamischer kontrastverstärkter Computertomographie (DCE-CT) können Perfusionsparameter eines Gewebes dargestellt werden. Die zeitlichen Veränderungen der Kontrastmittelaufnahme im Gewebe werden nach Gabe von Iod-haltigem Kontrastmittel ermittelt, wobei die Stärke des Gewebesignals in direktem linearen

Zusammenhang mit der Iodidkonzentration steht (Rasmussen 2013). Desweiteren wurde eine positive Korrelation zwischen Kapillardichte und den durch DCE-CT errechneten Parametern für Plasmafluss und Plasmavolumen nachgewiesen (Chen, Zhang et al. 2010; Reiner, Roessle et al. 2013). Ein Vorteil der DCE-CT ist, dass sie einfach im Rahmen einer klassischen kontrastverstärkten Computertomographie des Thorax, Abdomens oder Beckens durchgeführt werden kann. Mögliche Probleme stellen, ähnlich wie bei der DCE-MRI, Inter- und Intraobserver-Variabilität durch manuelle Definition der ROIs sowie die diversen verschiedenen Modelle zur Berechnung der Parameter dar (Coolens, Driscoll et al. 2014).

7.7. Limitationen der Arbeit

Da diese Arbeit retrospektiv, basierend auf bereits vorliegenden Bilddaten und klinischen Informationen, durchgeführt wurde, lagen nicht zu allen Tumoren die kompletten histologischen und klinischen Daten vor, welche für eine genauere Interpretation der Ergebnisse wünschenswert gewesen wären. Allerdings war die Anzahl der bekannten Histologien ausreichend, um eine Aussage treffen zu können.

Desweiteren wurde nur eine relativ geringe Anzahl von Patienten untersucht, was die globale Aussagekraft der erhaltenen Ergebnisse mindert, wobei sie mit dieser Fallzahl zumindest für die Primärtumoren ausreichte. Für eine verlässliche Aussage bezüglich der Metastasen von Nierenzellkarzinomen wäre eine größere Anzahl von zu untersuchenden Neoplasien nötig gewesen.

Weiters wäre es für eine Folgestudie sinnvoll, nicht nur eine Momentaufnahme der Gewebephysiologie zu machen- wie es in der vorliegenden Arbeit der Fall war- sondern vielmehr den kompletten Therapieverlauf zu verfolgen und somit die Veränderungen der Gewebeparameter im Laufe einer Behandlung mit Targeted Therapies untersuchen zu können, da auch eine Änderung des Perfusionsverhaltens während der Therapie durchaus vorstellbar ist. In dieser Studie wurden nur Patienten vor Beginn der jeweiligen Therapie eingeschlossen und untersucht.

Es sollten weitere Untersuchungen mit einer größeren Anzahl von Patienten und einer im Vorhinein geplanten Studiendesign mit vollständiger Erhebung aller relevanten klinischen Parameter durchgeführt werden, um die hier erhaltenen Ergebnisse präzisieren zu können.

7.8. Schlussfolgerung und Ausblick

Zusammenfassend zeigte die Interreader-Korrelation eine hervorragende Reproduzierbarkeit der Ergebnisse der DCE-MRI beim Nierenzellkarzinom, vor allem bei Regionen, die den kompletten Tumor oder den Randbereich des Tumors umfassen. Es konnte zudem eine eindeutige Aussage bezüglich der Korrelation von K^{trans} mit Parametern unterschiedlicher Modelle getroffen werden. Die Nullhypothese, welche besagt, dass K^{trans} keine Korrelation zu Perfusion oder Permeabilität aufweist, konnte für das Beispiel des klarzelligen Nierenzellkarzinoms eindeutig widerlegt werden. Eine signifikante Korrelation mit der Perfusion FP wurde gezeigt, womit die Alternativhypothese bestätigt wurde.

Die Erkenntnis dieser Studie bezieht sich nur auf die Gewebeeigenschaften von Nierenzellkarzinomen. „Targeted Therapies“ werden jedoch auch in der Therapie anderer Tumorerkrankungen wie etwa des kolorektalen Karzinoms, des Bronchialkarzinoms, des Mammakarzinoms und verschiedener leukämischer Erkrankungen zunehmend eingesetzt. Es sollten daher weitere Studien zur Untersuchung der Anwendbarkeit, der Mikroperfusionseigenschaften und der Reproduzierbarkeit der DCE-MRI-Parameter für die entsprechenden Gewebe durchgeführt werden. Dann ist aufgrund des immer häufiger werdenden Einsatzes von antiangiogenetischen Therapien und der daraus entstehenden Notwendigkeit eines entsprechenden Biomarkers davon auszugehen, dass DCE-MRI in Zukunft einen entscheidenden Stellenwert einerseits in der primären Unterscheidung von verschiedenen Tumorentitäten, andererseits auch in der Therapie und im Monitoring diverser neoplastischer Erkrankungen einnehmen wird, und dass die betroffenen Patienten von dieser neuen radiologischen Technik profitieren können.

8. ZUSAMMENFASSUNG

Die dynamische kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie (DCE-MRI) liefert, anders als andere bildgebende Verfahren, nicht nur eine Momentaufnahme des untersuchten Gewebes. Es wird eine Betrachtung der Kontrastmitteldynamik und somit im Falle von Neoplasien eine Untersuchung der Tumormikrozirkulation, d.h. Perfusion, Permeabilität und Verteilungsvolumina, ermöglicht.

Anwendung findet diese Technik neben der primären Unterscheidung von verschiedenen Entitäten von Nierenzellkarzinomen auch in der Überwachung der antiangiogenetischen Tumorthapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms, weil durch wiederholte Messungen während der Behandlung schon früh festgestellt werden kann, ob die Therapie weitergeführt werden soll, oder ob eine Umstellung sinnvoll ist.

Das für die Technik der DCE-MRI häufig verwendete Tofts-Modell berechnet die Volumen-Transferkonstante K^{trans} – eine Kombination aus Fluss, Permeabilität und Oberfläche, wobei letztlich nicht geklärt ist, welcher Parameter im individuellen Fall dominiert. Andere Modelle, wie etwa das 2-Kompartiment-Exchange-Modell, erlauben eine separate Analyse des Plasmaflusses und der Permeabilität. Der Zusammenhang bzw. die Vergleichbarkeit zwischen diesen Parametern und K^{trans} des Tofts-Modells ist noch nicht zur Gänze geklärt.

Das Ziel dieser Arbeit war einerseits die Überprüfung der Robustheit der Methodik im Sinne einer Interreader-Korrelation und andererseits die Untersuchung des Zusammenhanges zwischen den Perfusionsparametern Plasmafluss FP und Permeabilitäts-Oberflächen-Produkt PS des 2-Kompartiment-Exchange-Modells mit der Volumen-Transfer-Konstante K^{trans} des Tofts-Modells. Desweiteren wurde untersucht, welches der oben genannten Perfusionsmodelle am besten geeignet erscheint, um die vorliegenden Bilddaten von Nierenzellkarzinomen zu beschreiben.

Für die vorgelegte retrospektive Studie wurden DCE-MRI-Bilddaten von insgesamt 38 Patienten mit primärem Nierenzellkarzinom oder Metastasen eines Nierenzellkarzinoms verwendet.

Es wurde zunächst der Einfluss von unterschiedlich definierten Regionen auf die Interreader-Korrelation untersucht: Die Definition der Regions of Interest (ROI) und darauffolgende Berechnung der Parameter erfolgte durch zwei Auswerter, wodurch ein Interreader-Vergleich der Ergebnisse ermöglicht wurde. Es wurden verschiedene Regionen auf den morphologischen und parametrischen Sequenzen eingezeichnet.

Im nächsten Schritt wurden die Perfusionsparameter der Tofts- und 2-Kompartiment-Exchange-Modelle berechnet, und deren Zusammenhang mittels Spearman-Korrelationskoeffizienten bestimmt.

Mittels Akaike Information Criterion (AIC) wurde für jeden Datensatz das am besten passende pharmakokinetische Modell ausgewählt und mit der Histologie des Tumors in Kontext gesetzt.

Die beste Interreader-Korrelation zeigte sich bei Definition einer ROI, die den kompletten Tumor umfasst und in einem Datensatz von morphologischen Bilddaten definiert wird. Der Interreader-Korrelationskoeffizient wurde für die Primärtumoren mit 0,97 und für die Metastasen mit 0,99 berechnet, jeweils 2-seitig signifikant auf einem Niveau von 0,01.

Für die Gesamtheit der untersuchten Primärtumoren und Metastasen korrelierte die Volumen-Transferkonstante K^{trans} des Tofts-Modells gut mit dem Plasmafluss FP des 2-Kompartiment-Exchange-Modells. Der Korrelationskoeffizient nach Spearman wurde mit $r = 0,66$ ($p = 0,01$) als signifikant berechnet.

Wir konnten keine Korrelation zwischen K^{trans} und PS nachweisen.

Es zeigte sich außerdem, dass die Korrelation von K^{trans} und FP speziell für klarzellige Nierenzellkarzinome mit $r = 0,88$ hochsignifikant war. Für papilläre Nierenzellkarzinome konnte keine signifikante Korrelation zwischen K^{trans} und FP bzw. PS gefunden werden.

2-Kompartiment-Modelle wie das Exchange-Modell und das Uptake-Modell waren für die vorliegenden Daten besser geeignet als Modelle, die nur von einem Kompartiment ausgehen, wie etwa das häufig verwendete Tofts-Modell.

Zusammengefasst war die DCE-MRI besonders bei der Definition einer ROI, welche den kompletten Tumor umschließt, untersucherunabhängig auszuwerten. Für klarzellige Nierenzellkarzinome konnte abgeleitet werden, dass K^{trans} der Tumorperfusion entsprach.

Die Ergebnisse dieser Arbeit erlauben einen wichtigen Einblick in die Pathophysiologie des Nierenzellkarzinoms und helfen bei der Interpretation von DCE-MRI-Ergebnissen als potentieller Biomarker bei einer antiangiogenetischen Therapie und zur Unterscheidung der verschiedenen Entitäten von primären Nierenzellkarzinomen.

9. LITERATURVERZEICHNIS

- Albiges, L., V. Molinie, et al. (2012). "Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma: Does the Mammalian Target of Rapamycin Represent a Rational Therapeutic Target?" Oncologist 17(8): 1051-1062.
- Allmendinger, A. M., E. R. Tang, et al. (2012). "Imaging of stroke: Part 1, Perfusion CT--overview of imaging technique, interpretation pearls, and common pitfalls." AJR Am J Roentgenol 198(1): 52-62.
- Attenberger, U. I., S. P. Sourbron, et al. (2010). "Retrospective respiratory triggering renal perfusion MRI." Acta Radiologica 51(10): 1163-1171.
- Attenberger, U. I., S. P. Sourbron, et al. (2008). "MR-based semi-automated quantification of renal functional parameters with a two-compartment model—An interobserver analysis." Eur J Radiol 65(1): 59-65.
- Axelsen, M., B. Ejbjerg, et al. (2013). "Differentiation between early rheumatoid arthritis patients and healthy persons by conventional and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging." Scand J Rheumatol.
- Bamberg, F., A. Becker, et al. (2011). "Detection of hemodynamically significant coronary artery stenosis: incremental diagnostic value of dynamic CT-based myocardial perfusion imaging." Radiology 260(3): 689-698.
- Barrett, T., M. Brechbiel, et al. (2007). "MRI of tumor angiogenesis." Journal of Magnetic Resonance Imaging 26(2): 235-249.
- Barsoum, R. S. (2006). "Chronic kidney disease in the developing world." N Engl J Med 354(10): 997-999.
- Bex, A., L. Fournier, et al. (2014). "Assessing the response to targeted therapies in renal cell carcinoma: technical insights and practical considerations." Eur Urol 65(4): 766-777.
- Borghesi, M., E. Brunocilla, et al. (2015). "Active surveillance for clinically localized renal tumors: An updated review of current indications and clinical outcomes." Int J Urol 22(5): 432-438.
- Braunagel, M., E. Radler, et al. (2015). "Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging measurements in renal cell carcinoma: effect of region of interest size and positioning on interobserver and intraobserver variability." Invest Radiol 50(1): 57-66.
- Brix, G., J. Griebel, et al. (2010). "Tracer kinetic modelling of tumour angiogenesis based on dynamic contrast-enhanced CT and MRI measurements." Eur J Nucl Med Mol Imaging 37 Suppl 1: S30-51.

- Brix, G., S. Zwick, et al. (2009). "Pharmacokinetic analysis of tissue microcirculation using nested models: multimodel inference and parameter identifiability." Med Phys 36(7): 2923-2933.
- Buckley, D. L., A. a. E. Shurrah, et al. (2006). "Measurement of single kidney function using dynamic contrast-enhanced MRI: Comparison of two models in human subjects." Journal of Magnetic Resonance Imaging 24(5): 1117-1123.
- Bussolino, F., A. Mantovani, et al. (1997). "Molecular mechanisms of blood vessel formation." Trends in Biochemical Sciences 22(7): 251-256.
- Calamante, F., D. G. Gadian, et al. (2000). "Delay and dispersion effects in dynamic susceptibility contrast MRI: simulations using singular value decomposition." Magn Reson Med 44(3): 466-473.
- Ceelen, W., P. Smeets, et al. (2006). "Noninvasive monitoring of radiotherapy-induced microvascular changes using dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) in a colorectal tumor model." Int J Radiat Oncol Biol Phys 64(4): 1188-1196.
- Chang, E. Y., X. Li, et al. (2008). "The evaluation of esophageal adenocarcinoma using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging." J Gastrointest Surg 12(1): 166-175.
- Chen, Y., J. Zhang, et al. (2010). "Angiogenesis of renal cell carcinoma: perfusion CT findings." Abdom Imaging 35(5): 622-628.
- Chikui, T., E. Kitamoto, et al. (2012). "Pharmacokinetic analysis based on dynamic contrast-enhanced MRI for evaluating tumor response to preoperative therapy for oral cancer." J Magn Reson Imaging 36(3): 589-597.
- Choyke, P. L., A. J. Dwyer, et al. (2003). "Functional tumor imaging with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging." Journal of Magnetic Resonance Imaging 17(5): 509-520.
- Christian, T. F., A. H. Aletras, et al. (2008). "Estimation of absolute myocardial blood flow during first-pass MR perfusion imaging using a dual-bolus injection technique: comparison to single-bolus injection method." J Magn Reson Imaging 27(6): 1271-1277.
- Coolens, C., B. Driscoll, et al. (2014). "Automated Voxel-Based Analysis of Volumetric Dynamic Contrast-Enhanced CT Data Improves Measurement of Serial Changes in Tumor Vascular Biomarkers." Int J Radiat Oncol Biol Phys.
- Cox, P. F. and L. O. Morgan (1959). "Proton Spin Relaxation in Aqueous Solutions of Paramagnetic Ions. IV. Temperature Dependence in Solutions of Copper(II)-Ethylenediamine Complexes^{1,2}." Journal of the American Chemical Society 81(24): 6409-6412.

- Degani, H., M. Chetrit-Dadiani, et al. (2003). "Magnetic resonance imaging of tumor vasculature." Thromb Haemost 89(1): 25-33.
- Dejana, E., E. Tournier-Lasserre, et al. (2009). "The control of vascular integrity by endothelial cell junctions: molecular basis and pathological implications." Dev Cell 16(2): 209-221.
- Detre, J. A., J. S. Leigh, et al. (1992). "Perfusion imaging." Magn Reson Med 23(1): 37-45.
- Donaldson, S. B., C. M. West, et al. (2010). "A comparison of tracer kinetic models for T1-weighted dynamic contrast-enhanced MRI: application in carcinoma of the cervix." Magn Reson Med 63(3): 691-700.
- Dosquet, C., M. C. Coudert, et al. (1997). "Are angiogenic factors, cytokines, and soluble adhesion molecules prognostic factors in patients with renal cell carcinoma?" Clin Cancer Res 3(12 Pt 1): 2451-2458.
- Eble, J. N., G. Sauter, et al., Eds. (2004). Pathology and Genetics of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs. Word Health Organisation Classification of Tumors. Lyon, IARCPress.
- Egeland, T. A. M., T. G. Simonsen, et al. (2009). "Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging of Tumors: Preclinical Validation of Parametric Images." Radiation Research 172(3): 339-347.
- Escudier, B., T. Eisen, et al. (2007). "Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma." New England Journal of Medicine 356(2): 125-134.
- Feng, Y., E. K. Jeong, et al. (2008). "Characterization of tumor angiogenesis with dynamic contrast-enhanced MRI and biodegradable macromolecular contrast agents in mice." Magn Reson Med 60(6): 1347-1352.
- Fischer, C. and R. Oberneder (2008). Nierenzellkarzinom. Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien. D. Krebsgesellschaft, W. Zuckerschwerdt Verlag: 103-112.
- Flaherty, K. T., M. A. Rosen, et al. (2008). "Pilot study of DCE-MRI to predict progression-free survival with sorafenib therapy in renal cell carcinoma." Cancer Biol Ther 7(4): 496-501.
- Franiel, T., B. Hamm, et al. (2011). "Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging and pharmacokinetic models in prostate cancer." Eur Radiol 21(3): 616-626.
- Gadian, D. G., J. A. Payne, et al. (1985). "Gadolinium-DTPA as a Contrast Agent in MR Imaging-Theoretical Projections and Practical Observations." Journal of Computer Assisted Tomography 9(2): 242-251.
- George, M. L., A. S. Dzik-Jurasz, et al. (2001). "Non-invasive methods of assessing angiogenesis and their value in predicting response to treatment in colorectal cancer." Br J Surg 88(12): 1628-1636.

- Geurts, P. (2005). Bias vs Variance Decomposition for Regression and Classification. Data Mining and Knowledge Discovery Handbook. O. Maimon and L. Rokach, Springer US: 749-763.
- Goh, V., S. Halligan, et al. (2007). "Differentiation between diverticulitis and colorectal cancer: quantitative CT perfusion measurements versus morphologic criteria--initial experience." Radiology 242(2): 456-462.
- Grünwald, V., H. Heinzer, et al. (2007). "Managing Side Effects of Angiogenesis Inhibitors in Renal Cell Carcinoma." Onkologie 30(10): 519-524.
- Gupta, M. K. and R. Y. Qin (2003). "Mechanism and its regulation of tumor-induced angiogenesis." World J Gastroenterol 9(6): 1144-1155.
- Haferkamp, A., D. Rohde, et al. (2006). "Das Nierenzellkarzinom." Der Urologe 45(0): 74-84.
- Hahn, O. M., C. Yang, et al. (2008). "Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging pharmacodynamic biomarker study of sorafenib in metastatic renal carcinoma." J Clin Oncol 26(28): 4572-4578.
- Harrer, J. U., G. J. Parker, et al. (2004). "Comparative study of methods for determining vascular permeability and blood volume in human gliomas." J Magn Reson Imaging 20(5): 748-757.
- Hawighorst, H., P. G. Knapstein, et al. (1998). "Uterine Cervical Carcinoma: Comparison of Standard and Pharmacokinetic Analysis of Time-Intensity Curves for Assessment of Tumor Angiogenesis and Patient Survival." Cancer Research 58(16): 3598-3602.
- Heisen, M., X. Fan, et al. (2010). "The influence of temporal resolution in determining pharmacokinetic parameters from DCE-MRI data." Magn Reson Med 63(3): 811-816.
- Heldahl, M. G., T. F. Bathen, et al. (2010). "Prognostic value of pretreatment dynamic contrast-enhanced MR imaging in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: overall survival predicted from combined time course and volume analysis." Acta Radiol 51(6): 604-612.
- Heye, T., E. M. Merkle, et al. (2013). "Reproducibility of dynamic contrast-enhanced MR imaging. Part II. Comparison of intra- and interobserver variability with manual region of interest placement versus semiautomatic lesion segmentation and histogram analysis." Radiology 266(3): 812-821.
- Hotker, A. M., I. Schmidtman, et al. (2013). "Dynamic contrast enhanced-MRI in rectal cancer: Inter- and intraobserver reproducibility and the effect of slice selection on pharmacokinetic analysis." J Magn Reson Imaging.
- Huber, A., S. Sourbron, et al. (2012). "Magnetic resonance perfusion of the myocardium: semiquantitative and quantitative evaluation in comparison with coronary angiography and fractional flow reserve." Invest Radiol 47(6): 332-338.

- Ingrisch, M., O. Dietrich, et al. (2010). "Quantitative pulmonary perfusion magnetic resonance imaging: influence of temporal resolution and signal-to-noise ratio." Invest Radiol 45(1): 7-14.
- Ingrisch, M. and S. Sourbron (2013). "Tracer-kinetic modeling of dynamic contrast-enhanced MRI and CT: a primer." J Pharmacokinet Pharmacodyn 40(3): 281-300.
- Ingrisch, M., S. Sourbron, et al. (2012). "Quantification of perfusion and permeability in multiple sclerosis: dynamic contrast-enhanced MRI in 3D at 3T." Invest Radiol 47(4): 252-258.
- Ingrisch, M., S. Sourbron, et al. (2010). Model Selection in Dynamic Contrast Enhanced MRI: The Akaike Information Criterion. World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, September 7 - 12, 2009, Munich, Germany. O. Dössel and W. Schlegel, Springer Berlin Heidelberg. 25/4: 356-358.
- Israel, G. M. and M. A. Bosniak (2005). "An update of the Bosniak renal cyst classification system." Urology 66(3): 484-488.
- Jin, X., Y. Z. Jiang, et al. (2015). "Prognostic value of receptor conversion after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: a prospective observational study." Oncotarget.
- Kath, R. (2005). "Nierenzellkarzinom." Der Onkologe 11(5): 593-606.
- Koh, T. S., S. Bisdas, et al. (2011). "Fundamentals of tracer kinetics for dynamic contrast-enhanced MRI." Journal of Magnetic Resonance Imaging 34(6): 1262-1276.
- Krabbe, L. M., A. Bagrodia, et al. (2014). "Surgical Management of Renal Cell Carcinoma." Semin Intervent Radiol 31(1): 27-32.
- Krombach, G. A., C. B. Higgins, et al. (2002). "Anwendung von Kontrastmitteln für die kardiale Magnetresonanztomographie." Fortschr Röntgenstr 174(07): 819,829.
- Kuhl, C. K., H. H. Schild, et al. (2005). "Dynamic bilateral contrast-enhanced MR imaging of the breast: trade-off between spatial and temporal resolution." Radiology 236(3): 789-800.
- Kwong, K. K., J. W. Belliveau, et al. (1992). "Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation." Proc Natl Acad Sci U S A 89(12): 5675-5679.
- Lackner, K.-J., Prof. Dr. med. (2005). Nieren und Urogenitalsystem. Einführung in die Radiologie. E. Bücheler, Prof.Dr.med., K.-J. Lackner, Prof. Dr. med. and M. Thelen, Prof. Dr. med. Stuttgart, Thieme: 568-599.
- Lambregts, D. M., G. L. Beets, et al. (2011). "Tumour ADC measurements in rectal cancer: effect of ROI methods on ADC values and interobserver variability." Eur Radiol 21(12): 2567-2574.

- Lebel, R. M., J. Jones, et al. (2013). "Highly accelerated dynamic contrast enhanced imaging." Magn Reson Med.
- Lee, F. K., A. D. King, et al. (2012). "Dynamic contrast enhancement magnetic resonance imaging (DCE-MRI) for differential diagnosis in head and neck cancers." Eur J Radiol 81(4): 784-788.
- Lollert, A., T. Junginger, et al. (2013). "Rectal cancer: Dynamic contrast-enhanced MRI correlates with lymph node status and epidermal growth factor receptor expression." J Magn Reson Imaging.
- Lopez-Beltran, A., M. Scarpelli, et al. (2006). "2004 WHO classification of the renal tumors of the adults." Eur Urol 49(5): 798-805.
- Luyt, R., M. Ingrid, et al. (2012). "The Akaike information criterion in DCE-MRI: Does it improve the haemodynamic parameter estimates?" Phys Med Biol 57(11): 3609-3628.
- Luyt, R., S. Sourbron, et al. (2011). "Validity of perfusion parameters obtained using the modified Tofts model: a simulation study." Magn Reson Med 65(5): 1491-1497.
- Mak, S., R. Luyt, et al. (2008). "Deconvolution-based Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging of Breast Tumors: Correlation of Tumor Blood Flow with Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Status and Clinicopathologic Findings—Preliminary Results1." Radiology 249(2): 471-482.
- Marinovich, M. L., F. Sardanelli, et al. (2012). "Early prediction of pathologic response to neoadjuvant therapy in breast cancer: systematic review of the accuracy of MRI." Breast 21(5): 669-677.
- Mayr, N. A., W. T. Yuh, et al. (2000). "Pixel analysis of MR perfusion imaging in predicting radiation therapy outcome in cervical cancer." J Magn Reson Imaging 12(6): 1027-1033.
- Mendichovszky, I. A., M. Cutajar, et al. (2009). "Reproducibility of the aortic input function (AIF) derived from dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) of the kidneys in a volunteer study." Eur J Radiol 71(3): 576-581.
- Michael, H. J. (2012). Niere und obere ableitende Harnwege. Praxisbuch MRT Abdomen und Becken. H. Scheffel, H. Alkadhi, A. Boss and E. M. Merkle, Springer Berlin Heidelberg: 137-148.
- Michael, H. J., S. P. Sourbron, et al. (2008). "Temporal constraints in renal perfusion imaging with a 2-compartment model." Invest Radiol 43(2): 120-128.
- Moch, H. (2012). "An overview of renal cell cancer: Pathology and genetics." Semin Cancer Biol.
- Moestue, S. A., E. M. Huuse, et al. (2013). "Low-molecular contrast agent dynamic contrast-enhanced (DCE)-MRI and diffusion-weighted (DW)-MRI in early assessment of

- bevacizumab treatment in breast cancer xenografts." J Magn Reson Imaging 38(5): 1043-1053.
- Nagaraja, V. and G. D. Eslick (2015). "HER2 expression in gastric and oesophageal cancer: a meta-analytic review." J Gastrointest Oncol 6(2): 143-154.
- Nagy, J. A., A. M. Dvorak, et al. (2007). "VEGF-A and the induction of pathological angiogenesis." Annu Rev Pathol 2: 251-275.
- Notohamiprodjo, M., S. Sourbron, et al. (2010). "Measuring perfusion and permeability in renal cell carcinoma with dynamic contrast-enhanced MRI: a pilot study." J Magn Reson Imaging 31(2): 490-501.
- Notohamiprodjo, M., M. Staehler, et al. (2013). "Combined Diffusion-Weighted, Blood Oxygen Level-Dependent, and Dynamic Contrast-Enhanced MRI for Characterization and Differentiation of Renal Cell Carcinoma." Academic Radiology 20(6): 685-693.
- Padhani, A. R. (2002). "Dynamic contrast-enhanced MRI in clinical oncology: Current status and future directions." Journal of Magnetic Resonance Imaging 16(4): 407-422.
- Padhani, A. R. and M. O. Leach (2005). "Antivascular cancer treatments: functional assessments by dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging." Abdom Imaging 30(3): 324-341.
- Padhani, A. R. and K. A. Miles (2010). "Multiparametric Imaging of Tumor Response to Therapy1." Radiology 256(2): 348-364.
- Pahernik, S., J. Griebel, et al. (2001). "Quantitative imaging of tumour blood flow by contrast-enhanced magnetic resonance imaging." Br J Cancer 85(11): 1655-1663.
- Panebianco, V., R. Iacovelli, et al. (2013). "Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in the early evaluation of anti-angiogenic therapy in metastatic renal cell carcinoma." Anticancer Res 33(12): 5663-5666.
- Parker, G. J., C. Roberts, et al. (2006). "Experimentally-derived functional form for a population-averaged high-temporal-resolution arterial input function for dynamic contrast-enhanced MRI." Magn Reson Med 56(5): 993-1000.
- Parker, G. J. M. (1997). Monitoring Contrast Agent Kinetics Using Dynamic MRI: Quantitative and Qualitative Analysis, University of London.
- Parker, G. M. and D. Buckley (2005). Tracer Kinetic Modelling for T1-Weighted DCE-MRI. Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Oncology. A. Jackson, D. Buckley and G. M. Parker, Springer Berlin Heidelberg: 81-92.
- Prasad, P. V. (2006). "Functional MRI of the kidney: tools for translational studies of pathophysiology of renal disease." Am J Physiol Renal Physiol 290(5): F958-974.
- Proulx, S. T., P. Luciani, et al. (2013). "Non-invasive dynamic near-infrared imaging and quantification of vascular leakage in vivo." Angiogenesis 16(3): 525-540.

- Rasmussen, F. (2013). "Metastatic renal cell cancer." Cancer Imaging 13(3): 374-380.
- Reiner, C. S., M. Roessle, et al. (2013). "Computed tomography perfusion imaging of renal cell carcinoma: systematic comparison with histopathological angiogenic and prognostic markers." Invest Radiol 48(4): 183-191.
- Rosen, B. R., J. W. Belliveau, et al. (1989). "Perfusion imaging by nuclear magnetic resonance." Magn Reson Q 5(4): 263-281.
- Saeed, M., M. F. Wendland, et al. (2000). "Blood pool MR contrast agents for cardiovascular imaging." J Magn Reson Imaging 12(6): 890-898.
- Sourbron, S. (2010). "Technical aspects of MR perfusion." Eur J Radiol 76(3): 304-313.
- Sourbron, S., M. Ingrisch, et al. (2009). "Quantification of cerebral blood flow, cerebral blood volume, and blood-brain-barrier leakage with DCE-MRI." Magnetic Resonance in Medicine 62(1): 205-217.
- Sourbron, S. P. and D. L. Buckley (2011). "On the scope and interpretation of the Tofts models for DCE-MRI." Magnetic Resonance in Medicine 66(3): 735-745.
- Sourbron, S. P. and D. L. Buckley (2012). "Tracer kinetic modelling in MRI: estimating perfusion and capillary permeability." Phys Med Biol 57(2): R1-33.
- Sourbron, S. P. and D. L. Buckley (2013). "Classic models for dynamic contrast-enhanced MRI." NMR Biomed 26(8): 1004-1027.
- Taha, M. S., M. Amir, et al. (2015). "Pre-treatment apparent diffusion coefficient mapping: differentiation of benign from malignant laryngeal lesions." J Laryngol Otol: 1-6.
- Tofts, P. S. (1997). "Modeling tracer kinetics in dynamic Gd-DTPA MR imaging." Journal of Magnetic Resonance Imaging 7(1): 91-101.
- Tofts, P. S., G. Brix, et al. (1999). "Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced t1-weighted MRI of a diffusable tracer: Standardized quantities and symbols." Journal of Magnetic Resonance Imaging 10(3): 223-232.
- Tofts, P. S., M. Cutajar, et al. (2012). "Precise measurement of renal filtration and vascular parameters using a two-compartment model for dynamic contrast-enhanced MRI of the kidney gives realistic normal values." Eur Radiol 22(6): 1320-1330.
- Tunari, N., S. B. Kaye, et al. (2012). "Functional imaging: what evidence is there for its utility in clinical trials of targeted therapies?" Br J Cancer 106(4): 619-628.
- Turkbey, B., D. Thomasson, et al. (2010). "The role of dynamic contrast-enhanced MRI in cancer diagnosis and treatment." Diagn Interv Radiol 16(3): 186-192.
- Turnbull, L. W. (2009). "Dynamic contrast-enhanced MRI in the diagnosis and management of breast cancer." NMR Biomed 22(1): 28-39.

- Uzzo, R. G. and A. C. Novick (2001). "Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes." J Urol 166(1): 6-18.
- Villringer, A., B. R. Rosen, et al. (1988). "Dynamic imaging with lanthanide chelates in normal brain: contrast due to magnetic susceptibility effects." Magn Reson Med 6(2): 164-174.
- Warner, E., H. Messersmith, et al. (2008). "Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer." Ann Intern Med 148(9): 671-679.
- Weidner, N., J. P. Semple, et al. (1991). "Tumor Angiogenesis and Metastasis — Correlation in Invasive Breast Carcinoma." New England Journal of Medicine 324(1): 1-8.
- Yamaoka, K., T. Nakagawa, et al. (1978). "Application of Akaike's information criterion (AIC) in the evaluation of linear pharmacokinetic equations." Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics 6(2): 165-175.
- Yancopoulos, G. D., S. Davis, et al. (2000). "Vascular-specific growth factors and blood vessel formation." Nature 407(6801): 242-248.
- Yoshino, S., M. Kato, et al. (2000). "Clinical significance of angiogenesis, proliferation and apoptosis in renal cell carcinoma." Anticancer Res 20(1C): 591-594.
- Zahra, M. A., L. T. Tan, et al. (2009). "Semiquantitative and Quantitative Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging Measurements Predict Radiation Response in Cervix Cancer." International Journal of Radiation Oncology*Biophysics 74(3): 766-773.
- Zimmer, F., F. G. Zollner, et al. (2013). "Quantitative renal perfusion measurements in a rat model of acute kidney injury at 3T: testing inter- and intramethodical significance of ASL and DCE-MRI." PLoS One 8(1): e53849.
- Zollner, F. G., R. Sance, et al. (2009). "Assessment of 3D DCE-MRI of the kidneys using non-rigid image registration and segmentation of voxel time courses." Comput Med Imaging Graph 33(3): 171-181.
- Zollner, F. G., G. Weisser, et al. (2013). "UMMPerfusion: an open source software tool towards quantitative MRI perfusion analysis in clinical routine." J Digit Imaging 26(2): 344-352.

10. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Komplexe Nierenzyste, Bosniak III.	10
Abbildung 2: Zystisches Nierenzellkarzinom, Bosniak IV.....	10
Abbildung 3: Makroskopische und mikroskopische Unterschiede der verschiedenen Entitäten von Nierenzellkarzinomen.....	12
Abbildung 4: Modell der Tumor-induzierten Angiogenese.	16
Abbildung 5: Desorganisierte angiogenetische Gefäße eines Tumors. Aus Turkbey, Thomasson et al. (2010).	17
Abbildung 6: Schematische Darstellung der Mikrozirkulation eines Kapillarbettes.	29
Abbildung 7: Progressionsfreies Überleben von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom unter Therapie mit Sorafenib.....	32
Abbildung 8: im Transversalschnitt eingezeichnete Trigger-Region und AIF-Region	38
Abbildung 9: Funktionsgraphen im Plot Editor..	39
Abbildung 10: Benutzeroberfläche des Programms PMI 0.4 im „2D+1D“ Modus.....	40
Abbildung 11: Am kranialen Pol der rechten Niere ist eine große, im Vergleich zum vitalen Nierengewebe minderdurchblutete Neoplasie mit großflächiger zentraler Nekrose zu erkennen.	41
Abbildung 12: DCE-MRI eines Tumor am kranialen Pol der linken Niere.	42
Abbildung 13: Interobserver-Korrelation des Plasmaflusses FP für die Gesamtheit aller Tumoren und Metastasen.....	49
Abbildung 14: Interobserver-Korrelation des Permeabilitäts-Oberflächenprodukts PS für die Gesamtheit aller Tumoren und Metastasen.	50
Abbildung 15: Interreader-Vergleich.....	54
Abbildung 16: Scatterplots zur Veranschaulichung der Korrelation nach Spearman zwischen Tofts K^{trans} und Exchange FP bzw. PS.....	57
Abbildung 17: Scatterplots zur Veranschaulichung der Korrelation nach Spearman zwischen Tofts K^{trans} und Exchange FP bzw. PS.....	59
Abbildung 18: Scatterplots zur Veranschaulichung der Korrelation nach Spearman zwischen Tofts K^{trans} und Exchange FP bzw. PS.....	61
Abbildung 19: Klarzelliges Nierenzellkarzinom der rechten Niere.....	62
Abbildung 20: Papilläres Nierenzellkarzinom der rechten Niere.	64
Abbildung 21: Entsprechend der errechneten Parameter und des zugehörigen AIC-Wertes werden die einzelnen definierten ROIs dem am besten passenden Modell zugeordnet.	65

11. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Bosniak-Klassifikation zur Beurteilung der Malignität von Nierenzysten.....	9
Tabelle 2: Verfahren der funktionellen Bildgebung..	20
Tabelle 3: wichtige Modelle für die Berechnung von Gewebeparametern in der DCE-MRI..	29
Tabelle 4: wichtige Parameter der DCE-MRI.	30
Tabelle 5: Patientengut.....	36
Tabelle 6: Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (STD) der Parameter FP und PS der primären Nierenzellkarzinome sowie Interreader-Vergleich mit Korrelation (ICC)	48
Tabelle 7: Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (STD) der Parameter FP und PS der Metastasen sowie Interreader-Vergleich mit Korrelation (ICC)	52
Tabelle 8: Korrelation nach Spearman, Auswertung der kompletten Tumoren und Metastasen mithilfe der konventionellen morphologischen Bilddaten.	56
Tabelle 9: Korrelation nach Spearman, Auswertung der kompletten Tumoren und Metastasen mithilfe der konventionellen morphologischen Bilddaten.	58
Tabelle 10: Ergebnisse: kompletter Tumor, morphologische Bilddaten.	98
Tabelle 11: Ergebnisse: kompletter Tumor, parametrische Bilddaten.....	99
Tabelle 12: Ergebnisse: Randbereich des Tumors, morphologische Bilddaten.....	100
Tabelle 13: Ergebnisse: Randbereich des Tumors, parametrische Bilddaten.	101
Tabelle 14: Ergebnisse: Kleiner Bereich des Tumors ohne nekrotische Anteile, morphologische Bilddaten.	102
Tabelle 15: Ergebnisse: Kleiner Bereich des Tumors ohne nekrotische Anteile, parametrische Bilddaten	103
Tabelle 16: Ergebnisse: Semiautomatisch definierte Tumorregion, morphologische Bilddaten.	104
Tabelle 17: Korrelation nach Spearman, alle untersuchten Tumoren und Metastasen.	105
Tabelle 18: Korrelation nach Spearman, Unterteilung der Tumoren und Metastasen entsprechend der Entität.	106
Tabelle 19: Korrelation nach Spearman, Einteilung der Tumoren und Metastasen entsprechend des am besten passenden Modells.....	107

12. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

1C	1-Kompartiment-Modell
1comp	1-Kompartiment-Modell
2CU	2-Kompartiment-Uptake-Modell
2XC	2-Kompartiment-Exchange-Modell
Abb.	Abbildung
ADC	Diffusionskoeffizient
AIC	Akaike Information Criterion
AIF	Arterielle Input Funktion
ASL	Arterial Spin Labelling
BMI	Body Mass Index
BOLD-MRI	Blood Oxygen Level Dependant Magnetic Resonance Imaging
ccRCC	clear cell renal cell carcinoma, klarzelliges Nierenzellkarzinom
cm	Zentimeter
CNR	Contrast to Noise Ratio
Cr³⁺	Chrom
CT	Computertomographie
Cu²⁺	Kupfer
DCE-CT	Dynamic Contrast Enhanced Computed Tomography
DCE-MRI	Dynamic Contrast Enhanced Magnetic Resonance Imaging
DCE-US	Dynamic Contrast Enhanced Ultrasonography
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DSC-MRI	Dynamic Susceptibility Contrast Magnetic Resonance Imaging
DW-MRI	Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging
Dy³⁺	Dysprosium
EES	extrazellulärer, extravaskulärer Raum = Interstitium
eTM	Extended-Tofts-Modell
F	Fluss
FP	Flow of Plasma, Plasmafluss
Gd³⁺	Gadolinium

Gd-BOPTA	Gadobenatsäure, MR-Kontrastmittel
Gd-DOTA	Gadotersäure, MR-Kontrastmittel
Gd-DTPA	Gadopentetatsäure, MR-Kontrastmittel
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
IAUGC	Initial Area Under the Gadolinium Curve
ICC	Intrareader Correlation Coefficient
IDL	Interactive Data Language
k.A.	keine Angabe
k_{ep} (min⁻¹)	Flussratenkonstante zwischen Interstitium und Blutplasma
kg	Kilogramm
KM	Kontrastmittel
K^{trans} (min⁻¹)	Volumen- Transferkonstante zwischen Interstitium und Blutplasma
LMCM	Low-Molecular-Weight Contrast Media
m²	Quadratmeter
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MMCM	Macromolecular Contrast Media
mMol	Millimol
Mn²⁺	Mangan
MRI	Magnetic Resonance Imaging, Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
mSv	Millisievert
MTT	Mean Transit Time
MW	Mittelwert
N	Anzahl
NCC	Nierenzellkarzinom
Ni²⁺	Nickel
NSF	Nephrogene Systemische Fibrose
pRCC	papillary renal cell carcinoma, papilläres Nierenzellkarzinom
PS	Permeability Surface Product

RCC	Renal Cell Carcinoma, Nierenzellkarzinom
ROI	Region of Interest
s.	siehe
SNR	Signal-to-Noise-Ratio
STD	Standard Deviation, Standardabweichung
T*2	effektive Relaxationszeit
T1	longitudinale Relaxationszeit
T2	transversale Relaxationszeit
TF	Tubulärer Fluss
TV	Tubuläres Volumen
u.a.	unter anderem
V	Volumen
v_E	extrazellulärer, extravaskulärer Raum = Interstitium
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
v_P	Plasmavolumen
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel

13. ANHANG

13.1. Berechnete Parameter

Im Folgenden finden sich sämtliche Ergebnisse der Parameter K^{trans} , FP und PS sowie die zugehörigen AIC-Werte und das am besten passende Modell.

Entsprechend der Aufteilung nach den zugrundeliegenden morphologischen bzw. parametrischen Bilddaten sowie der unterschiedlichen ROI-Definition gibt es jeweils eine eigene Tabelle.

Pat. Nr.	2-Kompartiment-Exchange-Modell			Tofts-Modell		Bestes Modell
	FP (ml/100ml/min)	PS (ml/100ml/min)	AIC	K^{trans} (ml/100ml/min)	AIC	
1	5,41	1,00	-590,69	1,98	-585,09	2CX
2	92,20	18,61	-196,86	22,64	-160,07	2CX
3	109,03	18,03	6,36	26,49	136,12	2CX
4	9,90	4,44	490,71	4,62	495,22	2CU
5	22,47	4,12	41,77	11,45	63,84	2CU
6	100,02	0,90	-284,99	79,29	-208,19	2CU
7	106,84	3,57	282,34	26,59	296,87	2CU
8	34,86	2,43	-478,32	18,08	-425,07	2CX
9	105,70	3,25	40,08	38,45	448,88	2CX
10	110,24	10,57	-83,35	89,71	-54,21	1C
11	95,07	4,14	-227,58	84,09	-204,10	1C
12	123,97	7,50	80,92	48,11	230,31	2CX
13	69,45	25,85	643,09	30,89	654,95	2CX
14	20,81	4,06	-440,78	12,47	-334,60	2CU
15	75,00	7,65	152,84	13,05	158,55	2CU
16	74,85	6,93	485,46	15,48	608,58	2CU
17	140,80	0,45	118,87	113,51	131,84	2CU
18	128,28	3,52	156,29	10,02	254,26	2CU
19	270,34	8,45	210,00	78,43	433,82	2CU
20	164,81	6,82	69,68	38,41	286,09	2CX
21	8,92	2,58	-565,33	4,38	-509,55	2CX
22	95,67	6,75	-66,59	29,98	42,93	2CX
23	375,75	6,95	182,44	122,88	406,88	2CX
24	156,99	22,62	241,98	75,21	388,18	2CX
25	126,80	14,78	-12,24	16,82	20,84	2CX
26	106,72	13,2	-138,93	19,87	-89,55	2CX
27	127,82	9,16	-117,97	38,77	246,14	2CU
28	110,17	3,10	-308,53	82,52	-30,50	2CU
29	230,95	18,52	-58,62	28,24	308,87	2CX
30	307,42	11,37	647,57	39,53	830,66	2CX
31	440,95	8,44	-288,36	42,88	501,78	2CX
32	55,85	3,68	-687,30	19,86	-470,52	2CX
33	127,83	15,14	211,99	18,23	291,64	2CX
34	191,76	5,27	-1024,78	27,61	55,04	2CX
35	179,44	3,24	50,53	159,64	136,93	2CU
36	57,93	4,66	149,09	21,24	227,14	2CX
37	50,58	3,32	-754,56	12,06	-386,11	2CX
38	28,51	1,47	-88,68	28,51	-90,68	2CU

Tabelle 11: Ergebnisse: kompletter Tumor, morphologische Bilddaten.

Pat. Nr.	2-Kompartiment-Exchange-Modell			Tofts-Modell		Bestes Modell
	FP (ml/100ml/min)	PS (ml/100ml/min)	AIC	K^{trans} (ml/100ml/min)	AIC	
1	88,53	11,69	150,90	16,93	155,12	2CU
2	121,27	14,02	-13,77	16,18	22,04	2CX
3	20,36	1,05	-462,25	11,70	-409,76	2CX
4	15,48	5,58	92,44	5,58	97,63	2CX
5	102,39	3,21	-61,79	91,55	-34,23	1C
6	88,19	15,07	-237,35	22,93	-182,53	2CX
7	130,37	9,38	383,22	36,28	400,65	2CX
8	146,07	0,42	82,77	113,52	100,02	2CU
9	125,30	4,05	-32,24	36,47	576,41	2CX
10	95,72	7,53	-43,40	37,21	59,81	2CX
11	365,61	8,26	143,56	83,14	434,56	2CX
12	113,28	19,63	366,49	27,85	548,99	2CX
13	141,98	8,26	85,08	25,42	252,51	2CX
14	163,32	12,11	-88,62	26,69	-44,03	2CX
15	172,83	2,76	280,74	6,49	376,70	1C
16	208,51	6,40	528,19	133,92	617,74	2CX
17	10,91	3,39	-532,76	5,07	-471,55	2CX
18	265,30	8,50	243,63	70,62	452,64	2CU
19	143,16	22,03	-86,85	27,39	93,96	2CX
20	152,29	13,88	399,48	90,66	500,89	2CU
21	101,41	0,88	-376,82	81,66	-280,55	2CU
22	21,81	4,49	-457,46	12,79	-359,06	2CX
23	239,68	17,70	60,42	26,77	386,54	2CX
24	21,42	2,71	269,48	15,19	272,42	2CU
25	126,59	5,80	356,11	52,58	413,52	2CU
26	77,31	7,24	493,80	16,03	617,98	2CU
27	139,84	9,44	-105,78	49,40	244,14	2CX
28	122,84	3,69	-277,02	88,95	13,55	2CU
29	6,40	0,73	-585,74	2,68	-576,36	2CX
30	189,42	5,84	-1178,79	26,16	80,68	2CX
31	202,46	3,60	134,30	179,57	220,30	2CU
32	240,79	7,86	500,46	48,44	775,03	2CX
33	440,39	8,96	-598,36	32,53	326,50	2CX
34	61,70	4,08	-423,35	13,36	-152,39	2CU
35	57,36	4,75	155,05	20,54	231,91	2CX
36	39,28	20,26	6,18	39,28	4,18	2CU
37	163,74	7,33	155,93	14,19	322,19	2CX
38	53,34	4,92	-1219,18	13,42	-770,05	2CX

Tabelle 12: Ergebnisse: kompletter Tumor, parametrische Bilddaten

Pat. Nr.	2-Kompartiment-Exchange-Modell			Tofts-Modell		Bestes Modell
	FP (ml/100ml/min)	PS (ml/100ml/min)	AIC	k^{trans} (ml/100ml/min)	AIC	
1	75,97	7,16	-94,43	8,46	-45,60	2CU
2	85,21	7,89	178,72	10,55	191,39	2CU
3	41,18	1,43	-445,04	32,19	-370,36	2CU
4	71,79	28,81	569,17	31,88	584,84	2CX
5	83,73	5,42	-83,54	70,69	-53,94	1C
6	96,48	13,02	-202,22	15,29	-170,52	2CX
7	168,28	7,56	406,55	36,52	416,62	2CX
8	108,96	3,87	272,52	16,67	353,22	2CU
9	61,13	2,37	412,77	20,54	489,72	2CX
10	88,36	4,96	-54,47	27,88	39,70	2CX
11	367,10	8,94	197,36	72,39	461,13	2CX
12	142,32	4,28	696,75	4,26	694,42	eTM
13	129,64	7,62	201,94	38,48	349,71	2CX
14	76,75	11,72	-161,04	18,56	-115,59	2CX
15	179,53	4,45	313,50	5,24	387,61	2CU
16	183,86	12,43	578,71	49,38	655,99	2CX
17	18,88	4,44	-0,98	11,45	39,95	2CX
18	226,67	10,32	164,49	43,41	367,57	2CU
19	137,48	14,90	240,09	26,88	255,05	2CU
20	155,37	13,54	278,90	73,95	414,19	2CX
21	84,04	2,01	151,88	43,58	205,75	2CU
22	30,06	4,63	-219,99	17,17	-134,16	2CU
23	221,71	10,92	79,42	19,71	418,22	2CX
24	34,94	5,08	15,21	16,95	83,60	2CU
25	103,92	6,34	171,22	42,98	269,02	2CU
26	93,37	6,50	441,10	19,14	576,04	2CU
27	139,01	7,31	-119,74	87,60	238,48	2CU
28	36,49	1,05	-354,50	16,70	-303,09	2CU
29	18,37	2,91	-439,02	7,77	-392,45	2CX
30	219,53	7,95	-731,13	37,77	317,16	2CX
31	141,23	1,71	124,58	130,82	173,95	2CU
32	186,12	13,88	888,52	36,90	971,68	2CX
33	377,21	5,36	-712,87	20,15	282,71	2CX
34	57,22	5,52	-946,37	9,86	-527,08	2CX
35	92,34	6,07	186,04	29,39	314,81	2CX
36	30,45	1,59	-74,68	31,28	-57,79	2CU
37	120,84	28,85	410,54	25,98	438,78	2CU
38	67,84	2,21	-219,27	39,96	-89,37	2CX

Tabelle 13: Ergebnisse. Randbereich des Tumors, morphologische Bilddaten.

Pat. Nr.	2-Kompartiment-Exchange-Modell			Tofts-Modell		Bestes Modell
	FP (ml/100ml/min)	PS (ml/100ml/min)	AIC	k^{trans} (ml/100ml/min)	AIC	
1	79,89	8,32	96,98	15,59	73,27	2CU
2	66,94	6,98	168,50	10,36	172,75	2CU
3	32,57	1,40	-342,31	26,74	-300,38	2CU
4	48,12	21,96	405,50	21,62	422,07	2CX
5	114,36	2,71	253,98	103,49	275,22	2CU
6	103,43	16,75	-184,02	26,86	-131,58	2CX
7	127,69	10,90	429,34	27,03	434,18	2CX
8	118,92	2,96	244,02	10,63	385,79	2CU
9	97,17	4,44	605,43	22,72	758,04	2CX
10	98,24	5,47	-97,57	48,51	-0,14	2CX
11	332,57	12,47	116,01	55,39	403,35	2CX
12	116,99	16,87	390,28	30,61	577,84	2CX
13	160,09	8,84	244,46	29,36	374,77	2CX
14	149,11	12,36	-80,01	29,50	-25,12	2CX
15	187,92	3,42	182,96	4,45	351,59	2CU
16	166,62	9,39	401,49	45,15	502,69	2CX
17	24,10	7,48	22,22	13,29	67,61	2CX
18	238,52	11,28	152,41	39,75	359,20	2CU
19	200,95	13,90	157,08	29,31	237,11	2CX
20	114,31	13,07	588,28	69,42	621,23	2CU
21	100,64	1,89	114,88	62,75	177,93	2CU
22	43,05	5,37	-287,56	20,51	-150,58	2CX
23	231,64	14,33	252,10	18,18	483,42	2CU
24	49,05	2,32	239,30	37,29	255,82	2CU
25	117,61	5,04	532,69	72,73	578,97	2CU
26	94,48	6,47	401,88	18,32	556,12	2CU
27	163,09	3,71	-23,03	135,61	166,42	2CU
28	124,97	2,77	-232,58	101,79	-17,78	2CU
29	26,66	2,97	-372,15	9,82	-300,25	2CX
30	171,07	7,04	-996,09	26,14	103,36	2CX
31	152,28	2,09	108,03	138,13	162,48	2CU
32	201,84	8,85	654,31	44,22	837,27	2CX
33	230,59	4,26	-914,00	10,39	-82,34	2CX
34	68,78	5,89	-797,47	16,60	-322,37	2CX
35	88,27	5,82	167,00	27,70	296,86	2CX
36	39,27	11,18	-113,56	39,27	-115,56	2CX
37	164,92	2,94	42,95	10,35	252,30	2CU
38	57,61	4,13	-874,15	13,86	-525,95	2CX

Tabelle 14: Ergebnisse. Randbereich des Tumors, parametrische Bilddaten.

Pat. Nr.	2-Kompartiment-Exchange-Modell			Tofts-Modell		Bestes Modell
	FP (ml/100ml/min)	PS (ml/100ml/min)	AIC	K ^{trans} (ml/100ml/min)	AIC	
1	60,43	5,90	335,07	5,49	370,74	2CU
2	6112,32	27,48	635,03	27,41	633,52	2CX
3	56,32	2,21	-233,98	34,22	-183,50	2CU
4	195,72	24,75	389,37	38,09	441,72	2CX
5	155,36	2,34	263,61	140,35	262,24	1C
6	105,90	22,11	-61,47	27,40	-56,80	2CX
7	404,51	45,63	721,86	47,07	715,19	eTM
8	93,02	1,32	624,83	67,27	629,78	2CU
9	148,07	4,92	538,93	48,40	650,89	2CX
10	118,26	3,39	317,96	88,08	307,56	1C
11	440,89	5,28	380,77	140,84	502,78	2CU
12	21,04	3,29	966,76	6,19	968,32	2CU
13	84,34	18,56	552,20	39,20	570,36	2CX
14	205,01	0,51	242,68	67,62	252,07	2CU
15	503,44	45,60	342,94	87,43	353,01	1C
16	408,92	11,95	855,72	17,42	891,17	2CX
17	31,92	3,06	188,35	20,59	214,55	2CU
18	473,17	13,61	585,01	43,23	665,67	2CU
19	263,32	54,24	827,22	61,28	830,23	2CX
20	121	25,24	559,24	84	597,57	2CU
21	147,86	3,34	462,55	63,11	482,99	2CU
22	53,46	6,13	452,67	9,35	436,82	2CU
23	321,34	8,77	589,82	14,37	708,89	2CU
24	393,99	23,3	398,21	22,22	396,89	2CU
25	149,27	6,66	565,45	80,79	601,25	2CU
26	133,14	10,88	591,97	30,42	757,13	2CX
27	209,5	6,06	168,39	168,83	357,02	2CU
28	111	3,05	-22,30	83,74	102,86	2CU
29	16,21	1,57	-436,92	8,43	-379,90	2CU
30	349,23	11,75	649,18	76,93	975,60	2CX
31	253,44	2,51	790,42	239,09	799,14	2CU
32	426,82	3,63	627,61	180,57	755,15	2CX
33	1075,79	25,58	138,56	280,46	355,45	2CX
34	162,49	8,58	263,98	27,86	320,77	2CX
35	114,95	11,09	350,68	42,23	479,00	2CX
36	29,82	1,74	548,87	31,10	554,38	1C
37	483,44	2,03	507,58	2,91	556,05	2CU
38	76,19	6,83	-117,95	34,07	92,38	2CX

Tabelle 15: Ergebnisse. Kleiner Bereich des Tumors ohne nekrotische Anteile, morphologische Bilddaten.

Pat. Nr.	2-Kompartiment-Exchange-Modell			Tofts-Modell		Bestes Modell
	FP (ml/100ml/min)	PS (ml/100ml/min)	AIC	K^{trans} (ml/100ml/min)	AIC	
1	148,36	14,40	454,81	27,92	469,11	1C
2	1747,16	18,83	623,92	18,92	627,16	2CX
3	65,77	1,47	-213,24	47,61	-166,97	2CU
4	89,19	117,26	1214,96	63,28	1216,31	1C
5	164,14	10,22	233,18	165,13	233,31	1C
6	83,31	17,55	27,58	56,97	26,35	2CX
7	120,24	8,70	531,19	36,78	645,76	2CX
8	180,05	2,11	957,45	136,43	970,06	2CU
9	517,96	17,38	610,44	23,79	680,37	2CX
10	207,43	3,83	233,64	171,72	238,87	1C
11	441,44	4,96	494,90	98,09	546,26	2CU
12	148,31	27,12	702,80	42,40	815,25	2CX
13	211,91	11,82	480,50	23,12	571,81	2CU
14	171,37	1,18	293,49	153,72	314,83	2CU
15	1422,56	4,24	717,34	4,14	733,24	1C
16	504,44	6,33	756,73	269,38	845,93	2CU
17	52,99	13,43	333,11	20,65	303,85	2CX
18	596,98	13,48	596,42	36,18	672,29	2CU
19	326,08	35,94	725,97	40,86	746,66	2CX
20	204,40	44,66	416,45	98,09	506,24	2CX
21	157,31	0,39	33,62	139,74	46,11	2CU
22	18,19	3,26	351,69	11,31	342,70	1C
23	399,92	14,29	1041,53	16,3	1096,00	2CU
24	77,89	4,54	675,92	22,32	677,15	2CU
25	187,38	5,78	593,71	48,52	631,38	2CU
26	103,37	5,00	592,16	21,09	696,40	2CU
27	231,56	6,92	258,98	122,81	424,96	2CU
28	161,60	3,73	85,12	98,81	164,11	2CU
29	65,18	4,73	-65,29	11,15	-14,69	2CX
30	376,89	4,91	570,51	138,55	718,23	2CU
31	228,15	2,41	449,38	170,64	489,48	2CU
32	351,40	4,03	558,52	135,83	763,96	2CX
33	493,84	6,92	28,39	301,01	207,18	2CX
34	123,78	8,11	428,86	55,29	463,16	2CU
35	169,63	6,72	248,93	70,15	408,24	2CU
36	31,19	6,68	626,60	31,19	624,60	2CU
37	681,98	14,16	945,53	17,31	984,01	2CX
38	86,43	9,88	470,69	16,83	519,73	2CU

Tabelle 16: Ergebnisse. Kleiner Bereich des Tumors ohne nekrotische Anteile, parametrische Bilddaten

Pat. Nr.	2-Kompartiment-Exchange-Modell			Tofts-Modell		Bestes Modell
	FP (ml/100ml/min)	PS (ml/100ml/min)	AIC	K^{trans} (ml/100ml/min)	AIC	
1	77,29	7,01	39,51	11,00	51,63	2CX
2	181,01	19,90	-2,62	21,81	63,25	2CX
3	23,02	0,96	-173,49	16,35	-154,20	2CX
4	18,09	1,33	-122,02	1,35	-103,68	2CU
5	98,64	3,50	-107,13	87,71	-77,28	1C
6	103,45	18,18	-189,63	31,77	-124,34	2CX
7	91,05	2,24	555,67	57,84	585,39	2CU
8	155,55	0,04	369,38	131,01	366,74	1C
9	80,20	2,24	48,35	51,04	361,42	2CX
10	95,94	8,98	-5,95	39,07	77,14	2CX
11	359,15	7,11	172,12	117,67	399,92	2CX
12	6,79	2,98	382,88	5,61	383,34	2CU
13	176,41	9,89	99,98	38,29	320,68	2CX
14	111,47	18,79	-235,07	34,79	-163,60	2CX
15	145,11	3,96	325,79	9,53	383,10	2CU
16	151,30	12,52	584,99	39,91	644,85	2CX
17	23,12	4,99	-54,88	13,66	5,49	2CX
18	252,91	20,80	201,46	54,90	395,85	2CX
19	122,47	16,53	119,36	33,29	270,90	2CX
20	180,92	16,18	400,65	107,97	521,64	2CU
21	99,09	4,61	-113,79	56,86	-13,71	2CU
22	40,44	5,23	-434,06	17,46	-249,22	2CX
23	249,03	27,51	151,82	33,78	370,87	2CX
24	28,87	3,84	327,43	16,63	330,64	2CU
25	127,70	5,76	338,13	55,73	400,74	2CU
26	90,94	9,38	571,43	19,89	701,51	2CU
27	250,06	2,58	210,98	220,18	269,75	2CU
28	110,90	4,12	-211,38	72,58	25,75	2CU
29	2,66	0,39	-610,71	0,97	-610,04	2CU
30	159,31	5,04	-1290,4	19,51	-46,07	2CX
31	114,24	1,35	-269,52	105,79	-180,76	2CU
32	328,70	18,79	881,49	30,80	968,53	2CX
33	228,66	4,31	-992,89	14,11	-29,75	2CX
34	60,71	6,55	-172,77	12,12	41,42	2CU
35	68,13	5,65	160,37	24,26	260,44	2CX
36	32,06	7,89	84,08	32,06	82,08	2CX
37	216,73	16,54	571,49	19,41	623,55	2CX
38	67,10	6,21	-860,83	18,87	-489,73	2CX

Tabelle 17: Ergebnisse. Semiautomatisch definierte Tumorregion, morphologische Bilddaten.

13.2. Korrelation zwischen K^{trans} und FP bzw. PS

In den folgenden Tabellen werden die nach Spearman errechneten Korrelationskoeffizienten für K^{trans} mit FP bzw. PS aufgeführt.

ALLE TUMOREN UND METASTASEN	rFP	rPS
Ganzer Tumor, morphologische Bilddaten	0,66**	0,08
Ganzer Tumor, parametrische Bilddaten	0,59**	0,15
Randbereich des Tumors, morphologische Bilddaten	0,39*	0,18
Randbereich des Tumors, parametrische Bilddaten	0,25	0,01
Vitaler Tumoranteil, morphologische Bilddaten	0,36*	0,03
Vitaler Tumoranteil, parametrische Bilddaten	0,20	-0,30
Semiautomatisch definierte Region	0,55**	0,08

ALLE TUMOREN	rFP	rPS
Ganzer Tumor, morphologische Bilddaten	0,65**	0,08
Ganzer Tumor, parametrische Bilddaten	0,61**	0,09
Randbereich des Tumors, morphologische Bilddaten	0,40*	0,34
Randbereich des Tumors, parametrische Bilddaten	0,37*	0,07
Vitaler Tumoranteil, morphologische Bilddaten	0,37	-0,05
Vitaler Tumoranteil, parametrische Bilddaten	0,12	-0,10
Semiautomatisch definierte Region	0,66**	0,08

ALLE METASTASEN	rFP	rPS
Ganzer Tumor, morphologische Bilddaten	0,58	-0,10
Ganzer Tumor, parametrische Bilddaten	0,47	0,27
Randbereich des Tumors, morphologische Bilddaten	0,33	-0,22
Randbereich des Tumors, parametrische Bilddaten	-0,13	0,32
Vitaler Tumoranteil, morphologische Bilddaten	0,38	0,47
Vitaler Tumoranteil, parametrische Bilddaten	0,45	-0,65
Semiautomatisch definierte Region	0,26	0,16

Tabelle 18: Korrelation nach Spearman, alle untersuchten Tumoren und Metastasen.

Legende:

* die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

** die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

N= Anzahl

rFP= Korrelationskoeffizient nach Spearman für die Korrelation von K^{trans} mit FP

rPS= Korrelationskoeffizient nach Spearman für die Korrelation von K^{trans} mit PS

KLARZELLIGE TUMOREN	rFP	rPS
Ganzer Tumor, morphologische Bilddaten	0,88**	0,48
Ganzer Tumor, parametrische Bilddaten	0,58	0,21
Randbereich des Tumors, morphologische Bilddaten	0,53	0,59
Randbereich des Tumors, parametrische Bilddaten	0,21	0,27
Vitaler Tumoranteil, morphologische Bilddaten	0,52	0,13
Vitaler Tumoranteil, parametrische Bilddaten	-0,10	-0,33
Semiautomatisch definierte Region	0,77**	0,50

KLARZELLIGE METASTASEN	rFP	rPS
Ganzer Tumor, morphologische Bilddaten	0,54	0,18
Ganzer Tumor, parametrische Bilddaten	0,21	0,79*
Randbereich des Tumors, morphologische Bilddaten	-1,07	-0,21
Randbereich des Tumors, parametrische Bilddaten	-0,25	0,89*
Vitaler Tumoranteil, morphologische Bilddaten	0,25	0,57
Vitaler Tumoranteil, parametrische Bilddaten	0,39	-0,61
Semiautomatisch definierte Region	0,00	0,50

PAPILLÄRE TUMOREN	rFP	rPS
Ganzer Tumor, morphologische Bilddaten	0,61	0,07
Ganzer Tumor, parametrische Bilddaten	0,80	0,20
Randbereich des Tumors, morphologische Bilddaten	0,60	0,90*
Randbereich des Tumors, parametrische Bilddaten	-0,03	-0,90*
Vitaler Tumoranteil, morphologische Bilddaten	0,10	-0,37
Vitaler Tumoranteil, parametrische Bilddaten	0,30	0,00
Semiautomatisch definierte Region	0,89**	0,21

Tabelle 19: Korrelation nach Spearman, Unterteilung der Tumoren und Metastasen entsprechend der Entität.

Legende:

* die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

** die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

N= Anzahl

rFP= Korrelationskoeffizient nach Spearman für die Korrelation von K^{trans} mit FP

rPS= Korrelationskoeffizient nach Spearman für die Korrelation von K^{trans} mit PS

EXCHANGE-TUMOREN	rFP	rPS
Ganzer Tumor, morphologische Bilddaten	0,64**	0,27
Ganzer Tumor, parametrische Bilddaten	0,74**	0,36
Randbereich des Tumors, morphologische Bilddaten	0,69**	0,40
Randbereich des Tumors, parametrische Bilddaten	0,79*	0,34
Vitaler Tumoranteil, morphologische Bilddaten	-0,19	0,12
Vitaler Tumoranteil, parametrische Bilddaten	0,08	0,68*
Semiautomatisch definierte Region	0,67**	0,18

UPTAKE-TUMOREN	rFP	rPS
Ganzer Tumor, morphologische Bilddaten	0,62**	-0,33
Ganzer Tumor, parametrische Bilddaten	0,73*	-0,17
Randbereich des Tumors, morphologische Bilddaten	0,20	0,15
Randbereich des Tumors, parametrische Bilddaten	0,15	-0,21
Vitaler Tumoranteil, morphologische Bilddaten	0,55*	0,07
Vitaler Tumoranteil, parametrische Bilddaten	0,13	-0,50
Semiautomatisch definierte Region	0,82**	0,43

Tabelle 20: Korrelation nach Spearman, Einteilung der Tumoren und Metastasen entsprechend des am besten passenden Modells.

Legende:

* die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

** die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

N= Anzahl

rFP= Korrelationskoeffizient nach Spearman für die Korrelation von K^{trans} mit FP

rPS= Korrelationskoeffizient nach Spearman für die Korrelation von K^{trans} mit PS

14. CURRICULUM VITAE

Persönliche Daten

Name: Elisabeth RADLER
Geburtstag, -ort: 28.02.1989, Linz
Staatsbürgerschaft: Österreich
Familienstand: ledig
Adresse: Wüstenrotstraße 15, 4020 Linz, Österreich

Ausbildung

1995-1999 Volksschule Zwettl an der Rodl
1999-2007 Europagymnasium Linz - Auhof, naturwissenschaftlicher Keplerzweig
06/2007 Erwerb der allgemeinen Hochschulreife: Matura mit ausgezeichnetem Erfolg am Europagymnasium Auhof
2007-2009 Vorklinisches Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU)
09/2009 1.Staatsexamen (Physikum) an der LMU München
2009-2012 Klinisches Studium der Humanmedizin an der LMU München
2012-2013 Praktisches Jahr

- 1. Tertial am Klinikum München-Pasing, Abteilung Gynäkologie unter CA Dr. R. Wolf
- 2. Tertial am Klinikum München-Harlaching, Abteilung Nephrologie unter CA PD Dr. C.D. Cohen
- 3. Tertial am Klinikum München-Harlaching, Abteilung Chirurgie unter CA Prof. Dr. H. Hertlein (Schwerpunkt Unfallchirurgie) und CÄ Prof. Dr. N. Nüssler (Schwerpunkt Visceralchirurgie)

11/2013 2. Staatsexamen an der LMU München
12/2013 Approbation als Ärztin
Seit 03/2014 Assistenzärztin in Ausbildung zur Fachärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe, Landes Frauen- und Kinderklinik Linz, unter Primar Prof. Dr. P. Oppelt

15. DANKSAGUNG

Ich danke Herrn PD Dr. med. Mike Notohamiprodjo für die Bereitstellung des Themas und die hervorragende fachliche und organisatorische Betreuung während der gesamten Zeit.

Frau Dr. med. Margarita Braunagel danke ich für die sehr gute Zusammenarbeit bei der Datengewinnung und –verarbeitung sowie der schriftlichen Umsetzung der Arbeit.

Marco danke ich für die kontinuierliche Motivation zur Fertigstellung der Arbeit.

16. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Radler, Elisabeth

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Pharmakokinetische Modellierung der dynamischen
kontrastverstärkten Magnetresonanztomographie des
Nierenzellkarzinoms**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Linz, 15.12.2015

Ort, Datum

Unterschrift Doktorand(in)