

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie

Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität

München

Vorstand: Prof. Dr. Jens Ricke-Laville

**Die Kiwi-Frucht als Prostata-Phantom in der
Magnetresonanztomographie:
Eine experimentelle Studie**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Sophie Murer

aus

Friesach

2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Ullrich G. Müller-Lisse

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Patrick J. Bastian

Prof. Dr. Alexander Roosen

Mitbetreuung durch die

promovierte Mitarbeiterin: Dr. med. Ulrike Müller-Lisse

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

Tag der mündlichen Prüfung: 12.11.2020

Eidesstattliche Versicherung:

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

Die Kiwi-Frucht als Prostata-Phantom in der Magnetresonanztomographie:

Eine experimentelle Studie

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.

Die Dissertation beruht dabei in Teilen auf den Übersetzungen der zu Grunde liegenden wissenschaftlichen Originalarbeiten, welche im Anhang beigefügt sind. Es handelt sich um folgende bereits in wissenschaftlichen Journalen mit verblindetem Begutachtungsverfahren veröffentlichte Beiträge unter meiner Mitwirkung:

Mueller-Lisse UG, **Murer S**, Mueller-Lisse UL, et al (2017) Everyman's prostate phantom: Kiwi-fruit substitute for human prostates at magnetic resonance imaging, diffusion-weighted imaging and magnetic resonance spectroscopy. *Eur Radiol* 27:3362-3371, PMID: 28058480

Murer S, Scheidler J, Mueller-Lisse UL, Helling M, Scherr M, Mueller-Lisse UG (2019) Two-centre comparative experimental study of biparametric MRI at 3.0 T with and without endorectal coil using kiwifruit (*Actinidia deliciosa*) as a phantom for human prostate. *Eur Radiol Exp* 3:30. doi: 10.1186/s41747-019-0111-8, PMID: 31410699

München, 16.11.2020

Sophie Murer

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin

- *Gewidmet meiner Familie* -

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|--------------|---|-----------|
| 1 | ABBILDUNGSVERZEICHNIS | 8 |
| 2 | TABELLENVERZEICHNIS | 9 |
| 3 | ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS | 10 |
| 4 | EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG | 11 |
| 4.1 | Einleitung | 11 |
| 4.2 | Fragestellung | 16 |
| 5 | LITERATURÜBERSICHT | 17 |
| 5.1 | Physikalische und technische Grundlagen und Methoden der Magnetresonanztomographie und Magnetresonanzspektroskopie der Prostata 17 | |
| 5.1.1 | Allgemeine Gesichtspunkte | 17 |
| 5.1.2 | Magnetresonanztomografie der Prostata | 20 |
| 6 | MATERIAL UND METHODE | 21 |
| 6.1 | Erster Teil der Studie | 21 |
| 6.1.1 | Studiendesign, Einrichtung, Teilnehmer, Studiengröße | 21 |
| 6.1.2 | Variablen | 21 |
| 6.1.3 | Datenquellen und Messtechnik | 22 |
| 6.2 | Zweiter Teil der Arbeit | 27 |
| 6.2.1 | Studiendesign, Setting, Teilnehmer | 27 |
| 6.2.2 | Variablen | 28 |
| 6.2.3 | Das Kiwi-Frucht Phantom | 29 |
| 6.2.4 | MRT | 31 |
| 6.2.5 | Messungen | 32 |

| | | |
|-------|--|----|
| 6.2.6 | Bias | 33 |
| 6.2.7 | Studiengröße | 34 |
| 6.2.8 | Quantitative Variablen und statistische Methoden | 34 |
| 7 | Ergebnisse | 41 |
| 7.1 | Ergebnis des 1. Teils der Studie | 41 |
| 7.1.1 | Aufbau des Phantoms | 41 |
| 7.1.2 | Makroskopische Anatomie der Kiwi-Frucht | 41 |
| 7.1.3 | T2-gewichtete Aufnahmen | 42 |
| 7.1.4 | Diffusions-gewichtete Aufnahmen | 45 |
| 7.1.5 | MR-Spektroskopie | 46 |
| 7.2 | Ergebnis des 2. Teils der Studie | 47 |
| 7.2.1 | Hauptergebnis | 47 |
| 7.2.2 | T2-gewichtete Aufnahmen | 49 |
| 7.2.3 | Diffusionsgewichtete Aufnahmen | 49 |
| 7.2.4 | Endorektalspule gefüllt mit Luft versus Perfluorocarbon im Kiwi-Fruchtphantom | 50 |
| 7.2.5 | Potentielle Confounder | 51 |
| 8 | DISKUSSION | 52 |
| 8.1 | Diskussion Teil 1 der Studie | 52 |
| 8.1.1 | Zusammenfassung der Hauptergebnisse | 52 |
| 8.1.2 | Limitationen der Studie | 52 |
| 8.1.3 | Diskussion der Ergebnisse | 53 |
| 8.2 | Zweiter Teil der Studie | 55 |

| | | |
|-------|--------------------------------------|---|
| 8.2.1 | Hauptergebnis..... | 55 |
| 8.2.2 | Limitationen..... | 55 |
| 8.2.3 | Diskussion der Hauptergebnisse | 58 |
| 9 | ZUSAMMENFASSUNG..... | 60 |
| 9.1 | Zielsetzung..... | 60 |
| 9.2 | Methoden..... | 60 |
| 9.3 | Ergebnisse..... | 61 |
| 9.4 | Schlussfolgerung:..... | 61 |
| 10 | LITERATURVERZEICHNIS | 62 |
| 11 | DANKSAGUNG | 68 |
| 12 | LEBENS LAUF | Fehler! Textmarke nicht definiert. |

1 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Aufbau des Kiwi-Frucht-Phantoms..... | 23 |
| Abbildung 2: Axiale Schnittbilder einer grünen Hayward-Kiwi-Frucht und einer menschlichen Prostata | 28 |
| Abbildung 3a-f: Aufbau des Kiwi-Frucht-Phantoms, Vergleich mit dem männlichen menschlichen Becken | 30 |
| Abbildung 4:Zonale Anatomie der Kiwi-Frucht, transversale Schnittbilder | 42 |
| Abbildung 5: Zonale Anatomie der Kiwi-Frucht ähnelt der zonalen Anatomie der menschlichen Prostata | 44 |
| Abbildung 6: MR-Spektroskopie vom outer Pericarp der Kiwi-Frucht (OP) und der gesunden peripheren Zone der menschlichen Prostata..... | 45 |
| Abbildung 7:Bi- parametrische 3,0 T- MRT- Bildgebung der grünen Hayward Kiwi-Frucht an Standort 1 mit und ohne einer ERC | 48 |
| Abbildung 8: Biparametrische 3,0 T- MRT Bildgebung einer grünen Hayward Kiwi-Frucht..... | 48 |
| Abbildung 9: bi-parametrische 3,0- T MRT Bildgebung von Patienten mit benigner Prostatahyperplasie..... | 49 |

2 TABELLENVERZEICHNIS

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: MRT-Sequenzen und Parameter für axiale Bildgebung und Spektroskopie. | 24 |
| Tabelle 2: MRT-Sequenzen und Parameter für axiale Bildgebung der Kiwi-Frucht und menschlichen Prostata an zwei verschiedenen Institutionen..... | 32 |
| Tabelle 3: Signal- zu- Rausch- Verhältnis der Kiwi..... | 35 |
| Tabelle 4: SNR der humanen Prostata mit BPH. | 37 |
| Tabelle 5: Signal- zu- Rausch Verhältnisse (SNR) der Kiwi-Frucht mit ERC mit Luft und mit Perfluorocarbon gefüllt | 38 |
| Tabelle 6: Durchmesser und Volumen der Kiwi-Frucht und menschlichen Prostata | 39 |
| Tabelle 7: Durchmesser des Kiwi Phantom und menschlichen Becken | 39 |
| Tabelle 8: T2- gewichtete Bildgebung in der MRT (T2WI) | 43 |
| Tabelle 9: diffusionsgewichtete MRT Bildgebung (DWI)..... | 46 |
| Tabelle 10:Protonen Magnetresonanzspektroskopie (MRS)..... | 47 |

3 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

| | |
|------------------------|---|
| ADC | apparent diffusion coefficient |
| CP | central placenta der Kiwi-Frucht |
| DWI | diffusion-weighted imaging |
| DWI _{reduced} | DWI with reduced field-of-view |
| ERC | Endorektalspule |
| mpMRT | multi-parametrische MRT der Prostata |
| MRI | magnetic resonance imaging |
| MRS | Magnetresonanzspektroskopie |
| noERC | ohne Endorektalspule |
| OP | outer pericarp der Kiwi-Frucht |
| PCA | Prostatakarzinom |
| PI-RADS-v2 | prostate imaging reporting and data system, version 2 |
| PP | peripheral placenta der Kiwi-Frucht |
| PZ | periphere Zone der menschlichen Prostata |
| ROI | Region of interest |
| SD | Standardabweichung |
| SI | signal intensity, Signalintensität |
| SNR | Signal-zu-Rausch-Verhältnis |
| T2WI | T2-weighted magnetic resonance imaging |
| TZ | transitionale Zone der menschlichen Prostata |

4 EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

4.1 Einleitung

Ziel dieser Studie war, herauszufinden, ob sich die Kiwi-Frucht grundsätzlich als Phantom für die menschliche Prostata in der MRT bei einer Magnetfeldstärke von 3,0-T eignet. Warum die Kiwi-Frucht? Die Ansprüche an unser Prostataphantom waren eine ubiquitäre Verfügbarkeit, eine einfache Handhabung und eine wirtschaftliche Alternative zu teuren Phantomen, welche vereinzelt bereits existierten.

Die Kiwi-Frucht ist zonal aufgebaut und besitzt Gefäße in longitudinaler und transversaler Anordnung, wodurch Diffusionsprozesse in das umgebende Gewebe ermöglicht werden, welche für die diffusionsgewichtete Bildgebung im Rahmen der multiparametrischen MRT der Prostata (mpMRT) erforderlich sind (1).

So wie die menschliche Prostata Zitrat und Cholin (und Kreatin) in jeweils hoher Konzentration beinhaltet, enthält die Kiwi-Frucht in hoher Konzentration Zitrat und Inositol, biochemische Metabolite mit ausgeprägten Kennlinien in der MRS (2-4). In der MRS liegen die Kennlinien von Cholin und (Myo-)Inositol zum Teil sehr nahe beieinander. Tatsächlich lassen sie sich in den eher groben Spektren der klinischen Ganzkörper-MR-Untersuchungsgeräte nicht wirklich voneinander trennen. Mit einem Gewicht von 70-120 g und ihrer ovalen Form ähnelt die Kiwi-Frucht in Größe und Konfiguration einer vergrößerten menschlichen Prostata (5-7).

Im ersten Teil der Studie formulierten wir die Hypothese, dass die Kiwi-Frucht aufgrund ihrer morphologischen Eigenschaften und ihrem Binnenaufbau als Prostataphantom in der T2WI-, DWI- und MRS- Bildgebung geeignet ist. Es wurde untersucht, inwiefern die Kiwi-Frucht einen zonalen Aufbau in der T2WI, spezifische Eigenschaften in der DWI-Bildgebung und Kennlinien von Zitrat und Inositol in der Spektroskopie aufweist. Die Untersuchungsergebnisse wurden an Hand von retrospektiv aufgearbeiteten Untersuchungen von Patienten mit benigner Prostatahyperplasie (BPH) und Prostatakarzinom (PCA) validiert.

Die mpMRT hat in den letzten Jahren sowohl in der Primärdiagnostik als auch in der Active Surveillance des Prostatakarzinoms an Bedeutung gewonnen. Sie wird in vielen Ländern der EU und den USA als Untersuchungsverfahren angeboten und die Indikation hat sich in den aktuellen Leitlinien ausgeweitet. So erlangt die mpMRT auch

laut der aktuellen S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms einen größeren Stellenwert (8). Eine wesentliche Neuerung dieser Leitlinie war, dass in der Primärdiagnostik auch nach negativer systematischer Biopsie eine Bildgebung mittels MRT und ggf. gezielte und systematische Biopsien erfolgen sollten, deren Ergebnis über weitere invasive Interventionen und zusätzliche Bildgebung entscheiden (8).

Das Prostatakarzinom ist mit einem Anteil von 19% das bei Männern am häufigste neu diagnostizierte Karzinom (9). Die Inzidenz in Deutschland lag 2018 bei 60.700 Fällen (10).

Die mpMRT setzt sich aus der T2WI-, der diffusionsgewichteten- und der DCE- (dynamic contrast enhanced imaging) Bildgebung sowie der Spektroskopie (MRS oder CSI) zusammen (11-13). Sie nimmt in der Diagnostik des Prostatakarzinoms einen immer höheren Stellenwert ein, insbesondere bei Patienten mit klinischem Verdacht auf ein Prostatakarzinom, aber mit negativer Biopsie oder niedriggradigem PCA unter Active Surveillance (12, 14-19).

Die Europäische Gesellschaft für Urogenitale Radiologie (ESUR) und das American College of Radiologists (ACR) empfehlen für Durchführung und Beurteilung von MRT-Untersuchungen der Prostata das „PI-RADS“ (Prostate Imaging Reporting and Data System; Version 1 (12, 13, 20).

Da im Umgang mit der mpMRT keine Richtlinien, sondern nur (Leitlinien-) Empfehlungen existieren, können insbesondere technisch uneinheitliche Untersuchungsergebnisse entstehen, z.B. in der diffusionsgewichteten Bildgebung (DWI), welche durch technische Unterschiede sowohl zwischen den einzelnen Geräten als auch den radiologischen Zentren maßgeblich beeinflusst werden (21-23).

Die ESUR-Leitlinie unterscheidet beispielsweise zwischen „Standard“ und „optimierten“ DWI-Sequenzen, hierbei handelt es sich jedoch lediglich um Empfehlungen für deren Einsatz (12).

Aufgrund des Mangels an technischer Einheitlichkeit erscheint es sinnvoll, Prostataphantome zur Prüfung und möglichen Vereinheitlichung der MR-Sequenzen und Untersuchungsprotokolle einzusetzen. Die Phantome, welche bereits existierten, waren jedoch uneinheitlich. Um die einzelnen Sequenzen, Spulensysteme und

Parameter untereinander vergleichen zu können und zudem den Einfluss der biologischen Variationsbreite menschlicher Prostatas als mögliche Störgröße auszuschalten, haben wir in einer experimentellen Studie ein Phantom für die menschliche Prostata entworfen. Phantome in der Vergangenheit waren proprietär, teuer und erwiesen sich in ihrem Aufbau als schwierig und kompliziert. Unsere Anforderungen an das Phantom waren hingegen, dass es für jedermann problemlos nachzubauen, ubiquitär verfügbar und wirtschaftlich günstig sein sollte. Die Kiwi-Frucht ähnelt in ihren morphologischen Eigenschaften und mit einem Gefäßsystem, welches Diffusionsprozesse im Gewebe erfordert, sowie ihren biochemischen Eigenschaften der menschlichen Prostata.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde u. a. die Hypothese aufgestellt, dass das Kiwi-Frucht-Phantom auch an unterschiedlichen Standorten als Ersatz für die menschliche Prostata gleichartige Untersuchungsergebnisse erbringt. Dabei wurde es an identischen 3,0-T MRI Systemen an zwei verschiedenen Standorten (Standort 1 und Standort 2) getestet und anschließend die Bildqualität überprüft, welche mit dem Signal- zu- Rausch-Verhältnis errechnet wurde (24).

Des Weiteren wurde untersucht, ob das Kiwi-Frucht Phantom auch mit einer Endorektalspule (ERC) funktioniert, um Vergleiche mit den Aufnahmen ohne ERC ziehen zu können und infolgedessen die Notwendigkeit der Applikation einer ERC neu zu evaluieren.

Um die Frage zu beantworten, ob die Applikation einer ERC das Signal-zu-Rausch-Verhältnis in der 3,0-T-MRT Bildgebung verbessert, haben wir Kiwi- Früchte unter der Verwendung eines bi-parametrischen MRT Protokolls für die Prostata-Bildgebung getestet. Das Protokoll inkludierte die T2WI und DWI- Wichtungen mit einem reduced-field-of-view (DWI_{reduced}) und ADCmaps.

Die Applikation einer ERC in der 3,0-T mpMRT ist umstritten. So vermag eine ERC zu einer potentiellen Verbesserung der Testgüte-Parameter beizutragen (25-27). Nichtsdestotrotz geht dieser potentielle Vorteil mit einer erheblichen Einbuße im Patienten-Komfort einher (28). In einer aktuellen klinischen Studie wurde die Annahme, dass die Verwendung einer ERC das Signal-zu-Rausch-Verhältnis verbessern würde, hinterfragt (25). Des Weiteren führt eine ERC zu einer signifikanten Inhomogenität der Signalintensität (27, 29). Korrekturalgorithmen, welche in der MRT

angewendet werden, führen potentiell zu einer Verstärkung des Rauschens und zu einer erhöhten Variation der Rauschintensität (29).

Die Frage, ob eine ERC zu einer Verbesserung der technischen Qualität bei der mpMRT führt, kann mit Hilfe einer Phantomstudie getestet werden. Dabei muss das Phantom ähnliche Eigenschaften wie das Prostatagewebe aufweisen, jederzeit verfügbar und einfach in der Handhabung sein. Des Weiteren sollten sich die Tests am Phantom mit Patientendaten validieren lassen können. All diese Anforderungen erfüllt das Kiwi-Frucht Prostata-Phantom für die T2WI- und die DWI- Bildgebung mit ADC Maps sowie die MRS (30).

Im Jahr 2002 wurde auf Grundlage einer Meta-Analyse eine generelle Empfehlung für die Verwendung einer ERC bei 1,5 T ausgesprochen (31). Im Jahre 2018 ist die Technologie jedoch fortgeschritten und man verwendet heutzutage vorwiegend 3,0-T Scanner. Wir haben daher die Fragen aufgeworfen, wie relevant die ERC heutzutage bei 3,0-T Geräten ist und ob die Notwendigkeit für die Applikation einer ERC noch besteht. Die Literatur liefert in punkto der Vorteile einer ERC gegenüber keiner ERC widersprüchliche Empfehlungen. Ob es bei 3,0- T einen Vorteil im Sinne einer verbesserten Bildqualität unter der Verwendung einer ERC gibt, wurde nie getestet, sondern nur in einer Metaanalyse bei 1,5-T erprobt. Es war Teil unsere Studie, die potentiellen Vorteile einer ERC mit Hilfe von Testungen am Kiwi-Frucht-Phantom im 3,0-T MRT zu wider- oder belegen.

Verschiedene externe Kompensationsverfahren wurden entwickelt und mit Hilfe von mathematischen Simulationen, individuell angefertigten Phantomen und klinischen Daten getestet (29, 32).

Obwohl solche Ausgleichsverfahren eingeleitet wurden, so bleibt im klinischen Alltag doch die Frage bestehen, ob die Applikation einer ERC für die 3,0-T MRT Prostata-Bildgebung mit einer signifikanten Steigerung des Signal- zu- Rausch- Verhältnis einhergeht oder nicht.

Ein einfaches, für jedermann aus leicht zugänglichen und preiswerten Materialien nachzubauendes Prostataphantom für MRT-Untersuchungen, welche T2WI, DWI mit ADC-Maps (und die MR-Spektroskopie) beinhalten, wurde im Rahmen unserer Forschungsarbeit unter Verwendung einer kommerziell erwerblichen Kiwi-Frucht (*Actinidia deliciosa*) erprobt (30).

Anders als die menschliche Prostata weisen die Kiwi- Früchte eine geringe biologische Variabilität auf, da deren physische Eigenschaften in der Europäischen Union (EU) genormt sind (11, 30, 33, 34).

Wir stellten die Hypothese auf, dass die MRT-Bilder sowohl mit als auch ohne die Verwendung einer ERC ein äquivalentes Signal-zu Rausch Verhältnis (SNR) und Bildhomogenität aufweisen.

Diese Hypothese wurde in zwei verschiedenen Institutionen (jeweils an Standort 1 und an Standort 2) getestet. Die beiden Standorte betrieben jeweils denselben 3,0-T MRT Scanner, mit jeweils kleinen Unterschieden im Untersuchungsprotokoll in der T2WI- und DWI- Bildgebung.

Am Standort 1 wurden die Patienten jeweils ohne und am Standort 2 mit einer ERC untersucht. Die Untersuchungsergebnisse des Kiwi-Frucht-Phantoms wurden retrospektiv mit Aufnahmen von ausgewählten Patienten mit BPH am jeweiligen Standort validiert.

Eine Kiwi-Frucht wurde an beiden Standorten jeweils mit Luft-gefüllter ERC und zusätzlich an Standort 2 mit einer (Perfluorocarbon-) PFC-gefüllten ERC untersucht, um den Stellenwert der Applikation von PFC im 3,0-T MRT zu evaluieren.

4.2 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Studie ist:

- A. Beurteilung der Eignung der Kiwi-Frucht als Prostataphantom in der MRT bei 3,0-T
- B. Bewertung der Notwendigkeit der Applikation einer ERC in der MRT bei 3,0-T mithilfe des Kiwi-Frucht-Phantoms

Diesbezüglich haben wir folgende spezifische Fragestellungen untersucht:

1. Eignet sich die Kiwi-Frucht grundsätzlich als Phantom für die menschliche Prostata in der 3,0-T MRT?
2. Eignet sich das Kiwi-Frucht-Phantom in seiner Morphologie zum Vergleich der verschiedenen Sequenzen in der 3,0-T mpMRT?
3. Bietet die Verwendung einer ERC einen Vorteil im Sinne einer besseren Bildqualität gegenüber der Untersuchung ohne ERC in der 3,0-T MRT?
4. Lassen sich die Ergebnisse der Messungen mit dem Kiwi-Frucht-Phantom mit Messungen an Patienten vergleichen?
5. Zeigt die Verwendung von Perfluorocarbon als Füllstoff für die ERC Vorteile im Vergleich zu Luft?

5 LITERATURÜBERSICHT

5.1 Physikalische und technische Grundlagen und Methoden der Magnetresonanztomographie und Magnetresonanzspektroskopie der Prostata

5.1.1 Allgemeine Gesichtspunkte

Elementarteilchen mit bewegter Ladung besitzen analog zu einem von elektrischem Strom durchflossenen Leiter magnetische Charakteristika. Diese magnetischen Merkmale wurden erstmals 1944 erläutert (35). Zunächst wurde der Elektronenspin entdeckt und definiert durch den Eigendrehimpuls der Elektronen, welcher sowohl ein kleines Magnetfeld als auch eine elektrische Elementarladung generiert (36). Dieses Magnetfeld umschließt das Elektron. Folgend fand man Magnetfelder auch für Protonen und anschließend für verschiedene Atomkerne (36-38). Ebenso bilden die elektrische Kernladung und der Eigendrehimpuls (*Kernspin*) von Atomkernen, deren Protonen- und Neutronenspins sich nicht gegenseitig ausgleichen, ein kleines Magnetfeld, auch *magnetisches Moment* genannt.

Umso wenig Energie wie möglich für den Erhalt ihrer Ausrichtung zu verlieren, ordnen sich Atomkerne mit einem magnetischen Moment in bestimmter Art und Weise in einem äußeren Magnetfeld (B_0) an. Je simpler der Aufbau des jeweiligen Atomkerns ist, desto begrenzter sind die Möglichkeiten einer energiearmen Ausrichtung. So existieren zum Beispiel bei Wasserstoffkernen mit nur einem Proton nur zwei verschiedene energiearme Ausrichtungen zum äußeren Magnetfeld. Dabei erstreckt sich die eine in Gegenfeldrichtung (antiparallel) und ist energiereicher als die andere, welche in Richtung des Magnetfeldes (parallel) erfolgt. Wenn viele Wasserstoffkerne im äußeren Magnetfeld angeordnet sind, so nimmt die Mehrzahl davon das niedrigere Energieniveau ein. Das absolute Maß ist folglich abhängig von der Temperatur der Messprobe mit den Wasserstoffkernen sowie von der Stärke des äußeren Magnetfeldes. Es handelt sich hier hingegen nur um einen Unterschied in einer Größenordnung von wenigen Millionstel Teilchen. Ein makroskopisch messbares Magnetfeld tritt bei einer bestimmt großen, wasserstoffkernreichen Probe mit einem Besetzungsunterschied der zwei Energieniveaus auf. Diese messbare Magnetisierung ist die Voraussetzung für die *Magnetresonanztomografie* (MRT) und die *Magnetresonanzspektroskopie* (MRS).

Ein Gebilde von Kernspins (die Messprobe) hält sich in einem stationären äußeren Magnetfeld in einem Gleichgewichtszustand auf. Um Signale aus dieser Probe messen zu können, muss durch ein magnetisches Störfeld eine mindestens so viel Energie enthaltene Einstrahlung in die Messprobe erfolgen, dass vom niedrigeren auf die höheren Energieniveaus eine messbare Zahl von Übergängen auftritt. So muss beim Energieniveau bei antiparalleler und paralleler Ausrichtung des magnetischen Moments bei Wasserstoffkernen mindestens die Energiedifferenz ΔE zwischen den jeweiligen Energieniveaus beschaffen werden. Diese Energiedifferenz wird durch eine Formel ausgedrückt und ist proportional zur Stärke des äußeren Magnetfeldes am Kernort (B_{loc}).

$$\Delta E = \gamma \times B_{loc} \times h / 2\pi = h \times \nu$$

γ steht für einen Faktor der spezifischen Proportionalität des jeweiligen Atomkerns; h ist das Planck'sche Wirkungsquantum, eine Naturkonstante. Die mechanische Eigendrehung des Atomkerns wird durch das magnetische Moment des Atomkerns mit der Resonanzfrequenz ν generiert, hierbei handelt es sich um eine Taumelbewegung (Präzessionsbewegung) um die Achse seiner mittleren Ausrichtung im äußeren Magnetfeld am Kernort B_{loc} (Präzessionsachse).

Indem die Präzessionsachse ausgelenkt wird, erfolgt eine Energiezufuhr der Atomkerne der Probe und eine Überwindung von ΔE . Um dies zu ermöglichen, ist zwingend die Anwendung eines gerichteten elektromagnetischen Störfeldes mit Wellen der Frequenz ν notwendig. Die Stärke des äußeren Magnetfeldes am Kernort B_{loc} beeinflusst die Frequenz ν maßgeblich. Die Beeinflussung des jeweiligen Atomkerns durch dessen Elektronenhülle erfolgt bei einem ideal homogenen, ort- und zeitstabilen äußeren Magnetfeld B_0 durch die magnetische Abschirmung. Durch Veränderungen in der Elektronenhülle lösen unterschiedliche Bindungszustände und Bindungsenergien selbst bei gleichen Atomkernen eine unterschiedliche magnetische Abschirmung aus. So weisen Wasserstoffkerne z.B. in Wasser eine wesentlich andere magnetische Abschirmung auf als in Fetten. Somit sind B_{loc} und ν abhängig von der Konstitution der Probe.

Die Energieaufnahme wird mit dem Abschalten des Störfeldes beendet, wenn der Probe durch ein gerichtetes äußeres magnetisches Störfeld mit der Frequenz ν (*Anregungspuls* oder *Exzitationspuls*) mittels geeigneter elektromagnetischer Spulen

(Transmitterspulen) Energie zugeführt wird. Die Umsetzung der aufgenommenen Energie in die Auslenkung der Präzessionsachse aus einer Lage mit niedrigem Energieniveau in eine Lage mit höherem Energieniveau erfolgt durch die Atomkerne der Probe. Nachdem das Störfeld ausgeschaltet wurde, begibt sich die Präzessionsachse unter Energieabgabe wieder in den Ausgangszustand. Dabei erfolgt die Abgabe der Energie im Sinne einer gedämpften (d.h. in ihrer Amplitude exponentiell abnehmenden) Hochfrequenzwelle. Die Umsetzung dieser Hochfrequenzwelle, dem Magnetresonanzsignal der Probe, in ein elektrisches Signal (Signalauslesung) erfolgt durch geeignete elektromagnetische Spulen (Receiver- Spulen).

Verschiedene Charakteristika des Magnetresonanzsignals liefern Informationen über die chemische Umgebung der Atomkerne in der Probe. So beeinflusst die chemische Umgebung der Atomkerne in der Probe maßgeblich die Zeitkonstante T_1 (longitudinale Relaxationszeit oder Spin- Gitter- Relaxation) der exponentiellen Abklingfunktion der Amplitude des Magnetresonanzsignals. Im makroskopischen Bereich wird sie z. B. vom chemischen Aufbau von biologischen Geweben oder Organen beeinflusst. Die Zeitkonstante T_2 (transversale Relaxationszeit oder Spin- Spin- Relaxation) der exponentiellen Abklingfunktion der Amplitude des Magnetresonanzsignals bei einem idealen, zeit- und ortskonstanten äußeren Magnetfeld B_0 hängt ab von der chemischen Inhomogenität der Probe am Kernort B_{loc} . Aufgrund von minimalen Unterschieden in der Frequenz des Magnetresonanzsignals verschiedener chemischer Bindungen des untersuchten Atomkerns in der Probe kommt es zu Phasenverschiebungen. Im Laufe mehrerer Schwingungswellen heben sich die verschiedenen Magnetresonanzsignale dabei teilweise oder gänzlich gegenseitig auf. Der Wert von T_2 erniedrigt sich auf die von Untersuchungsgerät und Untersuchungsmodus abhängige (d. h. technisch bedingte) Zeitkonstante T_2^* , wenn B_0 z. B. durch das An- und Abschalten von elektromagnetischen Störfeldern und die dadurch erzeugten Wirbelströme Inhomogenitäten aufweist.

Verschiedene chemische Umgebungen, in denen sich die untersuchten Atomkerne einer Probe befinden können, führen zu entsprechend verschiedenen Resonanzfrequenzen des Magnetresonanzsignals. Die *chemische Verschiebung* oder *chemical shift* beschreibt die Variation im Magnetresonanzsignal. Die Stärke des äußeren Magnetfeldes B_0 beeinflusst dabei sowohl die absoluten Resonanzfrequenzen verschiedener chemischer Bindungen als auch die absoluten Unterschiede zwischen zwei Resonanzfrequenzen. Die chemische Verschiebung im Vergleich zu einer Referenzsubstanz kann unabhängig

von B_0 in ppm aufgeführt werden (ppm = parts per million, d.h. durch chemische Verschiebung relativ zur Referenz aufgetretene Frequenzverschiebung, angegeben in Millionstel der Referenzfrequenz) (36).

In biologischen Geweben ergibt die Gesamtbreite der chemischen Verschiebungen gegenüber der Referenzfrequenz von Trimethylsilylpropionat ($\nu_{TSP} \equiv 0$ ppm) bei der Untersuchung von Wasserstoffkernen ungefähr 10 ppm.

5.1.2 Magnetresonanztomografie der Prostata

Die Magnetresonanz- (MR-) Tomographie beruht auf Wasserstoffkern-Anregung. Es wird ein gemeinsames MR- Signal generiert, welches durch die Einstrahlung von durch die Transmitter- Spulen erzeugten Hochfrequenzwellen- Pulsen (Radiofrequenz- oder RF- Pulse) mit einer Bandbreite von Frequenzen erfolgt. Dieses MR- Signal wird grundsätzlich nur durch intra- und extrazelluläres Wasser und einige Lipide, welche gehäuft biologisch vorkommen, beeinflusst. Die Zuordnung der Gesamtamplitude des MR- Signals zu einem bestimmten Grauwert aus einer vom Untersucher veränderbaren Grauwertskala erfolgt proportional zur Höhe des MR- Signals. Durch räumliche Veränderungen des äußeren Magnetfeldes werden MR- Bilddaten generiert.

6 MATERIAL UND METHODE

6.1 Erster Teil der Studie

6.1.1 Studiendesign, Einrichtung, Teilnehmer, Studiengröße

In einer prospektiven, mono- institutionellen Querschnittstudie wurden sechs frische, feste Kiwi-Früchte (*Actinidia Lindl. spp.*, drei grüne Kiwi-Früchte der Sorte „Hayward“, *Actinidia deliciosa*, mit einem Volumen von 89- 102 cm³, drei goldene Kiwi- Früchte, *Actinidia chinensis*, Volumen 84- 87 cm³, EU Regulation 543/ 2011 Klasse 1, Zespri, Neuseeland) in der MRT getestet. Die Untersuchungen wurden bei Raum-üblicher Umgebungstemperatur, Luftdruck und Luftfeuchtigkeit durchgeführt und beinhalteten die Sequenz-Typen T2WI, DWI und MRS.

Die MRT Testungen der Kiwi-Frucht wurden im Anschluss mit retrospektiv aufgearbeiteten MRT Untersuchungen von ausgewählten Patienten validiert. Für diesen retrospektiven Vergleich wurde die Zustimmung der institutionellen Ethikkommission eingeholt. Die Patienten hatten eine BPH mit negativer Prostatabiopsie (n=5, Alter 53- 72 Jahre, PSA Spiegel 3,3- 8,8 ng/ml, Prostatavolumen 31- 119 cm³, mpMRI-PI-RADS Version 2, Score 1) und ein Biopsie-positives PCA (n=15, Alter 50- 83 Jahre, PSA 1,9- 40,9 ng/ml, Prostatavolumen 28- 153 cm³, mpMRI-PI-RADS Version 2, Score 4 oder 5). Das Patientenkollektiv wurde an identen MRT- Scanner und Protokoll untersucht.

6.1.2 Variablen

In dem ersten Teil der Studie erfolgte ein Vergleich der MRT- Daten von Patienten mit BPH mit jenen der Kiwi- Früchte. Untersucht wurde die zonale Anatomie in T2WI und DWI und die Abgrenzung von wenigstens zwei quantifizierbaren metabolischen Spitzen in der Spektroskopie. Es wurde die Signalintensität (SI) innerhalb und der Kontrast zwischen den anatomischen Zonen sowohl in T2WI als auch in DWI gemessen und anschließend mit Untersuchungen von Patienten mit BPH und PCA verglichen.

Eine grüne Kiwi-Frucht wurde zusätzlich mit einer ERC getestet.

6.1.3 Datenquellen und Messtechnik

6.1.3.1 Das Kiwi- Frucht Phantom

Neben einer Kiwi-Frucht beinhaltete das Phantom für die MRT Testungen eine 1-Liter Gießkanne aus Plastik mit einem offenen Ausguss (z.B. „Oase“, Elho, Tilburg, Niederlande), zwei runde Pflanzenanzuchttöpfe aus Plastik (Durchmesser 9,0 cm, Höhe 6,8 cm, z.B: „VTG-9“, TEKU Poepelmann, Lohne, Deutschland), ein Plastikteller (Durchmesser 9-10 cm), mehrere 12 x 29 cm Kühlkompressen (z.B. Koolpak, Poole, Dorset, England, UK), einen Weinkorken und ein Gummiband (für MRT Untersuchungen mit einer ERC), eine Einwegunterlage (60 x 90 cm) und eine Einwegnierenschale aus Zellstoff. Zusätzlich wurden vom MRT Hersteller noch zwei MRT Phantom Zylinder mit einem Volumen von wenigstens 1 L und verschiedene kleine Sandsäcke, sowie Schaumgummiunterlagen zur Verfügung gestellt.

Die Einwegunterlage wurde auf den MRT-Untersuchungstisch gelegt. Die Gießkanne wurde so auf der Unterlage platziert, dass ihre Öffnung entweder in Richtung oder weg vom Magneten zeigte. Der erste Plastiktopf wurde in die Gießkanne gestellt und an dessen Spitze entweder das Plastikteller für die mpMRT ohne ERC, oder der mit 60 ml Luft aufgeblasene ERC- Ballon platziert. Der Griff der ERC wurde an der Öffnung der Gießkanne mit dem Weinkorken und dem Gummiband fixiert (Abbildung 1). Der zweite Plastiktopf wurde entweder auf das Plastikteller oder auf den ERC Ballon gestellt. Die Kiwi-Frucht wurde in den zweiten Rundtopf gelegt, sodass entweder ihre obere oder untere Seite in Richtung des Magneten zeigte. Die Gießkanne wurde zur Gänze mit Wasser gefüllt und mit Sandsäcken, Kupfersulfat beinhaltenden Flaschen und Schaumgummiunterlagen fixiert, dabei wurde die Nierenschale unter dem Griff platziert. Die Kiwi-Frucht wurde durch die Kühl- Kompressen, welche auf die Frucht gelegt wurden, in Position gehalten. Die Sende- und Empfängerspule wurde so platziert, dass sie auf die Kühl- Kompressen drückte und anschließend an der MRT herstellergerecht fixiert.

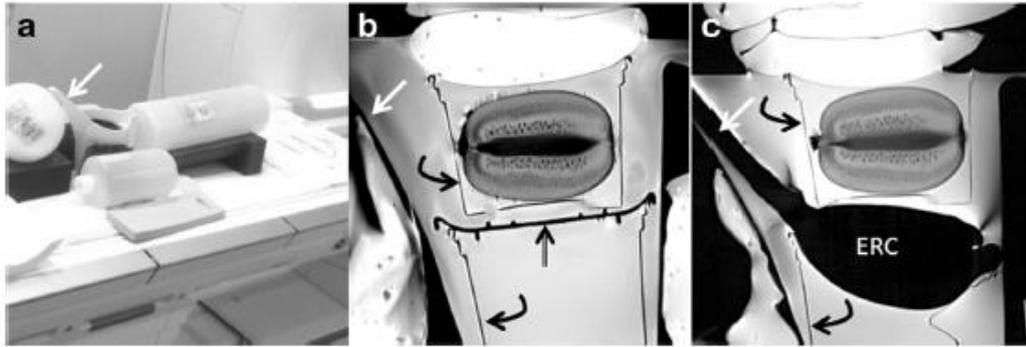


Abbildung 1: Aufbau des Kiwi-Frucht-Phantoms. 1- Liter Wasserkanne mit offenem Ausguss (weiser Pfeil in a-c), welcher entweder zum Magnet hin oder weg von diesem zeigte. Zwei Plastikbecher (geschwungene Pfeile in b und c), welche entweder durch eine Plastikschale (dicker Pfeil in b) oder durch eine ERC (in c) getrennt wurden. Die Kiwi-Frucht wurde durch Kühlkompressen, welche an der Spitze angebracht wurden, fixiert. Modifiziert nach: (30).

6.1.3.2 MR Untersuchungen

Sowohl die Kiwi-Frucht als auch die Patienten wurden an demselben 3,0-T-Ganzkörperscanner („Magnetom Skyra“, Softwareversion „Syngo MR E11“, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) mit einem Signalempfang via Spulenkörper-Übertragung (Body- Coil Transmission) und phasengesteuertem Spulensystem (32-Kanalspule oder 18- Kanal Körper- Oberflächenspule) gefahren.

Zusätzlich wurden an einer Kiwi-Frucht Bilder mit einer konventionellen ERC („3,0- T Prostate eCoil“, Medrad Europe BV, Maastricht, Niederlande) generiert. Die MRT Sequenzen beinhalteten die T2WI axial, DWI mit automatischer Generierung der ADC-Maps (b-Werte, 50 und 800s/mm²) und 3D-Spin-Echo chemical shift imaging MRS (Tabelle 1).

Tabelle 1: MRT-Sequenzen und Parameter für axiale Bildgebung und Spektroskopie

| Parameter | T2WI | DWI | MRS |
|--|--------------------------|-----------------------------|--|
| Messfeldgröße (mm ²) | 180 x 180 | 380 x 297 | 80 x 70 x 60 adapted |
| Bildmatrix | 320 x 320 | 192 x 113 | 8 x 8 x 8 or 12 x 12 x 10 Int 16 x 16 x 16 |
| Schichtdicke (mm) | 3 | 5 | N/A |
| Schichtabstand (mm) | 3 | 5,5 | N/A |
| Voxel Größe (mm ³) | 0,56 x 0,56 x 3,00 | 1,98 x 1,98 x 5,00 | 5,00 x 4,38 x 3,75 |
| Anzahl der Schichten | 26 | 34 | 16 |
| PAT Modus | GRAPPA | GRAPPA | Keine |
| Beschleunigungsfaktor PE | 2 | 2 | N/A |
| Nachhallzeit (ms) | 101 | 61 | 145 |
| Echo train length | 25 | 49 | N/A |
| Time to repeat (ms) | 7500 | 5500 | 940 |
| Bandbreite (Hz/px) | 200 | 1630 | 1300 |
| b-Wert (s/mm ²) | N/A | 50, 400, 800 | N/A |
| Anzahl der Acquisitionen | 3 | 2, 3, 4 (per b- Wert) | 4 (Gewicht PE) |
| Messdauer (min) | 04:22 | 02:45 | 2:47 oder 9:56 |
| Anregungswinkel | 160° | 90° | 90° |
| Prozent Sampling | 100 | 75 | 100 |
| Prozent FoV in Phasenkodierrichtung | 100 | 78,1 | 100 |

MRT Sequenzen und Parameter für axiale Bildgebung und Spektroskopie. T2WI T2-weighted turbo spin-echo imaging, DWI diffusion-weighted echo-planar imaging, MRS 3D-spin-echo chemical shift imaging (CSI) mit point-resolved spectroscopy (PRESS), Int MR spectroscopy matrix interpolation to, GRAPPA generalized auto-calibrating partially parallel acquisition. Modifiziert nach: (30)

Die Akquisition der MRT Bilder (mit „syngo MR E11“, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) umfasste die selektive Wasseraufhebung (Wasserreferenz Verarbeitung, 20 Durchschnitte, Signalsubtraktion, Frequenzshift Korrektur, Phasenkorrektur), Gauß- Frequenzfilter (Mitte 0 ms x 300 ms), Zero- Filling Technik bis 1024 Stichproben, FFT Fourier Transformation für Spektren mit ppm Skalen (Frequenzshift 0,08 ppm, Peak Position für Citrat 2,59 ppm, Such Range 2,50 - 2,75 ppm, Schwelle von 90%), Grundlinienkorrektur (Polynom 6. Grades, Skala 1,00- 4,30 ppm, ausgeschlossene Skalen von 2,40- 2,80 ppm für Zitrat, 2,90- 3,40 ppm für Kreatinin und Cholin), automatisches Zero- order- phasing (ggf. mit manueller Korrektur der konstanten Phase und linear- und frequenz- abhängigen Phase), „automatisches“ curve- fitting zum Gauß- Frequenzfilter (4 Wiederholungen, Deltaposition 0,02 ppm, Deltaamplitude 5 %, Deltabreite 0.1 Hz, Voxel spezifisch), Einstellung für Citrat (2,59 ppm, Suchbereich, 2,50 - 2,75 pp, Schwelle 90%, Amplitude 0,10, Breite 25,00 Hz, Interpolation 0,72, Beschränkung 2,00- 3,00 ppm), Cholin (3,24 ppm, Amplitude 1,00, Breite 4,00 Hz, Interpolation 4,26, Einschränkung 3,14- 3,34 ppm) und Kreatin (3,04 ppm, Amplitude 1,00, Breite 4,00 Hz, Interpolation 4,26, Beschränkung 2,90- 3,10 ppm) Peak und Generierung von sowohl einzelnen als auch axialen Spektren und axialen Spectra maps.

6.1.3.3 Messmethode

Die MRT Messungen wurden im institutionellen Bilder- Kommunikationssystem (PACS, syngo studio VB36C, syngo imaging VB36C, Siemens Healthcare Systems, Erlangen, Germany) gespeichert und abgerufen, sowie an 5K/ 21- inch Monitoren dargestellt. Die Testungen wurden an axialen Bildern der Kiwi-Frucht vorgenommen, am mittleren transversalen Durchmesser der Kiwi-Frucht und der weiteste laterale Durchmesser der Prostata mit BPH (z.B. die kranialste Schicht der Mitte) (39). Die quantitativen Variablen wurden zusätzlich an axialen MR Bildern 2 cm zur Apex und Basis vom mittleren transversalen Durchmesser der Kiwi-Frucht gemessen und an der ersten Schicht der Apex der Prostata, kaudal des Colliculus seminalis, und an der Basis der Prostata jeweils kranial zu deren weitesten lateralen Durchmesser (39).

Die qualitativen Variablen wurden visuell durch zwei Untersucher mit „Ja“ oder „Nein“ evaluiert und inkludierten die Abgrenzung der CP, PP und OP der Kiwi-Frucht

und der Übergangszone (TZ) und peripheren Zone (PZ) der menschlichen Prostata sowohl in T2WI als auch DWI/ ADC. Zusätzlich erfolgte die Unterscheidung von wenigstens 2 metabolischen Peaks in der Spektroskopie. Zum Beispiel wurde der erste Peak als Citrat- Peak sowohl in der Kiwi als auch der menschlichen Prostata mit BPH und der zweite Peak als Myoinositol in der Kiwi oder Cholin und Kreatin in der menschlichen Prostata aufgezeichnet.

Die metabolischen Peaks waren quantifizierbar, wenn der MRS Algorithmus > 0 war. Die transversalen Schnitte durch die Kiwi-Frucht dienten als Referenz zur Abgrenzung der zonalen Anatomie.

Die Variablen wurden mit Hilfe der PACS- Tools in elliptischen Regionen (ROI) gemessen. Die ROIs setzten sich aus mindestens 10 benachbarten Voxel- Daten zusammen. Sie wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung für SI (in willkürlichen Einheiten, AU) erfasst, sowohl für T2, als auch DWI/ADC maps. Der Kontrast wurde in selber Weise zwischen den anatomischen Zonen in T2WI aufgezeichnet. Dabei erfolgte die Berechnung des Kontrasts durch $(SI_a - SI_b) / (SI_a + SI_b)$, wobei „a“ und „b“ die zwei zu unterscheidenden Objekte bezeichneten und als ein positiver Wert ausgedrückt wurden.

In jeder axialen Ebene wurden pro Zone die Messungen an der Kiwi-Frucht in 4 verschiedenen Positionen (anterior, posterior, rechts, links) durchgeführt. Die Messungen in der menschlichen Prostata wurden in jeder anatomischen Zone für TZ und PZ, und in PCA Regionen jeweils im Sinne des PIRADS 39-Regionen Schema gemessen (20). Die Testungen der gesunden menschlichen Prostata wurden auf die BPH beschränkt, sie inkludierten jeweils 80 PZ und 60 TZ Regionen. Die PCAs wurden nach den jeweiligen Gleason- Score aufgeteilt, nämlich 6 (3+3) bis 7a (3+4) (n=8, N= 26 Regionen) und 7b (4+3) bis 9 (4+5) (n=7, N= 31 Regionen), um die unterschiedliche biologische Variabilität zu erfassen.

6.1.3.4 Variable und Statistische Methoden

SI (in arbitrary units, AU, willkürliche Einheit) und ADC Werte (in $\text{mm}^2/\text{s} \times 10^{-6}$) wurden jeweils als Mittelwert \pm Standardabweichung für jede anatomische Zone der Kiwi bzw. der Prostata in Excel 2003 (Microsoft Corporation) tabelliert. Es erfolgte dabei eine Auftrennung nach der jeweiligen Kiwi-Fruchtsorte bzw. BPH und PCAs mit

Gleason Scores von 6-7a und 7b-9. Im Zweistichproben-t-Test waren die Unterschiede zwischen den Gruppen statistisch signifikant, wenn $p < 0,05$ (40). Es wurde angenommen, dass die Proben von unterschiedlicher Varianz waren.

6.2 Zweiter Teil der Arbeit

6.2.1 Studiendesign, Setting, Teilnehmer

In einer bi- institutionellen Studie (Standort 1 und Standort 2), welche von August 2015 bis Februar 2018 stattfand, wurden fünf frische, solide Kiwi- Früchte (Hayward varietal, *Actinidia deliciosa*, European Union regulation 543/2011-class 2, produziert in Italien) bei gleichbleibender Raumtemperatur, Druck und Luftfeuchtigkeit in der 3,0-T MRT getestet. Teil zwei unserer Arbeit war eine Kombination aus einer prospektiv-experimentellen und retrospektiv- klinischen Studie.

Die Untersuchungen beinhalteten die axiale T2WI und DWI_{reduced} Sequenzen und wurden jeweils mit und ohne einer ERC durchgeführt.

An beiden Standorten wurden zusätzlich Testungen des Kiwi-Frucht- Phantoms mit einer ERC, welche mit Luft gefüllt wurde, vorgenommen. Dabei wurden die Wichtungen T2WI und DWI_{reduced} verwendet. An Standort 2 wurde dieselbe Kiwi-Frucht mit der oben genannten ERC, welche diese Mal mit Perfluorocarbon (PFC) gefüllt wurde, getestet.

Für den retrospektiven Vergleich von T2WI und DWI_{reduced} gewichteten Aufnahmen der Kiwi- Früchte mit jenen von ausgewählten Patienten mit BPH wurde die Zustimmung der institutionellen Ethikkommission eingeholt.

Alle Patienten, welche ein durchschnittliches Alter von 62 ± 8 Jahren (Mittelwert \pm Standardabweichung [SD]) aufwiesen, hatten erhöhte Werte des Prostata spezifischen Antigens (PSA) ($6,3 \pm 2,4$ ng/mL, Mittelwert \pm SD) und negative Ergebnisse in der Prostatabiopsie. Sie wurden einer MRT Untersuchung unterzogen, um die negativen Ergebnisse der Prostatabiopsie zu bekräftigen und um potentiell unentdeckte Prostatakrebs- Läsionen auszuschließen.

Alle Patienten hatten in der MRT einen „Prostate Imaging – Reporting and Data System“ Version 2 (PIRADS- V2-) Score von „1“ oder „2“. Zehn Patienten wurden an

Standort 1 ohne eine ERC und 11 Patienten an Standort 2 mit einer ERC untersucht. An beiden Standorten wurde jeweils derselbe MRT Scanner und MRT Protokoll, wie es auch für die Kiwi- Früchte verwendet wurde, angewandt.

6.2.2 Variablen

Das SNR für das jeweilige Gewebe in der Kiwi-Frucht und der Prostata wurde durch die Division der Signalintensität durch die erste Standardabweichung errechnet. Die Messungen wurden mit Hilfe von ROI (Regions of interest) durchgeführt.

Das zu untersuchende Gewebe von Interesse beinhaltete das outer Pericarp (OP) und die peripheral placenta (PP) der Kiwi-Frucht, sowie die periphere (PZ) und die transitionale Zone (TZ) der menschlichen Prostata (Abbildung 2).

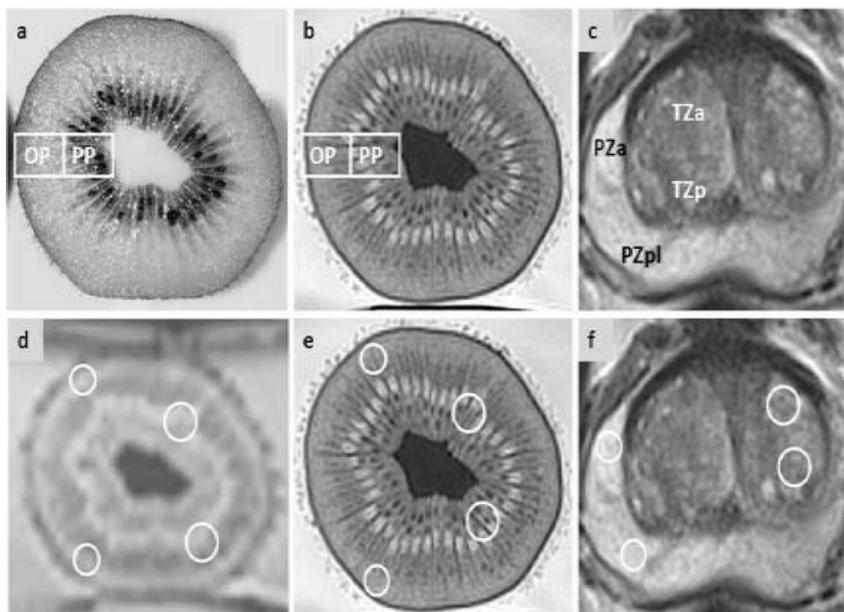


Abbildung 2: Axiale Schnittbilder einer grünen Hayward-Kiwi-Frucht, *Actinidia deliciosa* (a, digitales Bild einer frischen, durchgeschnittenen Kiwi-Frucht; b, einschlägige T2-gewichtete Aufnahme [T2WI]; OP, outer pericarp; PP, peripheral placenta) und einer menschlichen Prostata (c, T2WI: PZa, anteriore Region der peripheren Zone; PZpl, posterior Region der peripheren Zone; TZa, anteriore Region der transitionalen Zone; TZp, posteriore Region der transitionalen Region, Jeweilige Platzierung der elliptischen Regionen von Interesse (ROIs), welche mindestens 10 benachbarte Voxels in den axialen Bildern einer Kiwi-Frucht (d, diffusions- gewichtete Aufnahme, b- Wert 800 s/mm²; d; T2WI) und einer menschlichen Prostata (f, T2WI) enthielt. Modifiziert nach: (41)

Die Applikation der ERC und die Unterschiede zwischen den MRT Protokollen für T2WI und DWI_{reduced} an beiden Standorten wurden als effektmodifizierende Variablen betrachtet.

Die jeweilige Größe der Kiwi-Frucht und der Prostata wurden als potentielle Confounder angesehen, z.B. deren anterior- posteriorer, lateraler und craniokaudaler Durchmesser, welcher in T2WI gemessen wurde. Des Weiteren deren Volumen, welches mit Hilfe der Formel für Ellipsen (Volumen = anterior-posterior Durchmesser x lateraler Durchmesser x craniocaudal Durchmesser x $\pi/6$) berechnet wurde, die jeweiligen anterior- posterior und lateralen Durchmesser der Kiwi-Frucht am Punkt des größten anterior- posterioren und lateralen Durchmesser der Kiwi-Frucht und des menschlichen Beckens an dem Punkt des größten anterior- posterior und lateralen Durchmessers der Prostata, welche in den Lokaliser Bildern gemessen wurden, und die jeweilige Distanz der posterioren Oberfläche der Kiwi-Frucht und der Prostata von der Spitze des Scanners, welche ebenfalls durch die Localizer Bilder erfasst wurden.

6.2.3 Das Kiwi-Frucht Phantom

Der Aufbau des Kiwi-Frucht Phantoms erfolgte exakt nach den vorherigen Beschreibungen (30). Zusammenfassend wurde die Kiwi-Frucht mit mehreren 12- bis - 29 - cm Kühlkompressen (z.B., Koolpak, Poole, Dorset, England, United Kingdom) auf dem oberen Plastiktopf (z.B., VTG 9, TEKU Poeppelmann, Lohne, Germany) fixiert, sodass entweder die Stiel- oder die Blütenseite der jeweiligen Kiwi-Frucht zum Scanner zeigte (Abb. 3 a, c, e) Die Plastiktöpfe wurden auf der Spitze des anderen platziert und entweder durch eine Plastikschaale (Durchmesser circa 10 cm) für die Bildgebung in der MRT ohne ERC (Abbildung 3 a,) oder durch einen ERC- Ballon (aufgefüllt zu 60 ml, Abb. 3 c, e) voneinander getrennt. Sie wurden anschließend in eine mit Wasser gefüllte 1-L Plastikwasserkanne (e.g., "Oase", Elho, Tilburg, The Netherlands) getaucht. Der Griff der ERC wurde dabei in der Ausgussöffnung der Wasserkanne mit Hilfe eines Weinkorkens und einem Gummiband fixiert (Abb.3 e). Die Wasserkanne wurde durch Kühlkompressen, Sandsäcke, Flaschen mit Kontrolllösung aus Kupfersulfat und einer Gummiunterlage stabilisiert, sodass der Aufbau dem menschlichen Becken eines Erwachsenen im anterioren- posterioren und lateralen Durchmesser und der Phasenlast für die Bildgebung des Beckens ähnelte (Abb. 3 a, d). Eine Einmal-

Nierenschale wurde unter die Öffnung der Wasserkanne und ein Einmal- Inkontinenz-Tuch unter dem Phantom platziert. Die Abdominal Phased- Array Oberflächenspule wurde an der Spitze platziert, sodass sie Druck auf die darunterliegenden Kühlkompressen ausübte. Die Spule wurde mit Hilfe der Herstellerempfehlung für Abdomen und Becken MRT am Tisch fixiert (Abb.3 f).

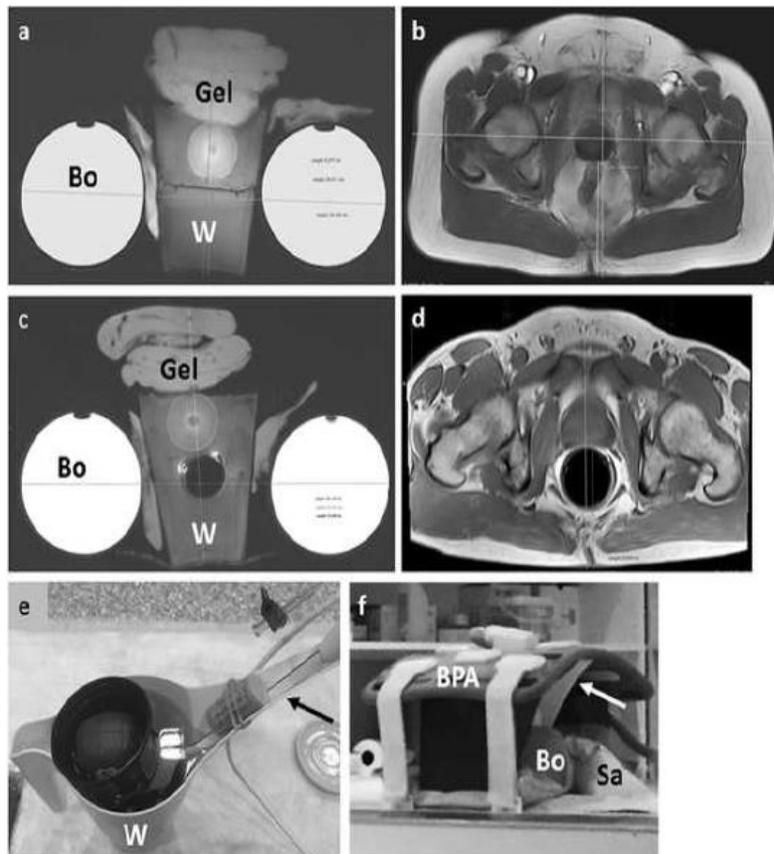


Abbildung 3a-f: Aufbau des Kiwi-Frucht-Phantoms, Vergleich mit dem männlichen menschlichen Becken. Jeweilige axiale MRT- Bilder des Kiwi-Frucht Phantoms (a, c) und des menschlichen Beckens (b, d), welche mit einer bi-parametrischen 3.0-T MRT generiert wurden. Die Aufnahmen erfolgten mit (a, b) und ohne einer ERC (c, d). “Bo” steht für copper-sulphate-solution bottle, “Gel” bedeutet Kühlkompressen, “W” bedeutet Wasserkanne mit einem offenen Ausguss. Die Aufnahmen (e, e) zeigen die Wasserkanne (W). Der Stil der ERC wurde im Ausguss (siehe Pfeil) mit einem Weinkorken und einem Gummiband fixiert. Der Aufbau des Phantoms wurde schließlich durch Sandsäcke (Sa) und einer abdominal phased-array-surface-coil (BPA) fertiggestellt. Modifiziert nach: (41)

6.2.4 MRT

Die Kiwi- Früchte und die BPH- Patienten wurden an beiden Standorten an demselben kommerziell erwerblichen 3,0-T MRT Scanner untersucht (Magnetom Skyra, software version Syngo MR E11, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany). Dabei wurde eine Körperspule für die Signalübertragung und ein phased array coil system für den Signalempfang verwendet, welche Elemente einer 32-Kanal und einer 18-Kanal Oberflächenspule beinhaltete.

Für die Untersuchungen mit einer ERC wurde eine kommerziell erwerbliche ERC (3,0-T Prostate eCoil, Medrad Europe BV, Maastricht, The Netherlands) verwendet. Die Sequenzen und Parameter, welche in dieser Studie Anwendung fanden, sind in der Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: MRT-Sequenzen und Parameter für axiale Bildgebung der Kiwi-Frucht und menschlichen Prostata an zwei verschiedenen Institutionen (Standort 1 und Standort 2)

| Parameter | T2WI Standort 1 | T2WI Standort 2 | DWI reduced Standort 1 | DWI reduced Standort 2 |
|-------------------------------------|--------------------|--------------------|------------------------|------------------------|
| Sichtfeld (mm²) | 180 x 180 | 160 x 160 | 149 x 79 | 179 x 71 |
| Bildmatrix | 320 x 320 | 320 x 320 | 90 x 44 | 140 x 42 |
| Schichtdicke (mm) | 3 | 3 | 3,5 | 3,5 |
| Schichtabstand (mm) | 3 | 3,3 | 3,5 | 3,5 |
| Voxel Größe (mm³) | 0,56 x 0,56 x 3,00 | 0,50 x 0,50 x 3,00 | 1,66 x 1,66 x 3,50 | 1,28 x 1,69 x 3,50 |
| Anzahl der Schichten | 26 | 30 | 20 | 22 |
| PAT Modus | GRAPPA | GRAPPA | n/a | n/a |
| Beschleunigungsfaktor PE | 2 | 2 | n/a | n/a |
| Echo Zeit (ms) | 101 | 98 | 74 | 74 |
| Echo train length | 25 | 17 | 38 | 42 |
| Time to Repeat (ms) | 7500 | 7400 | 4500 | 4500 |
| Bandbreite (Hz/px) | 200 | 180 | 1500 | 1190 |
| b- Wert (s/mm²) | n/a | n/a | 50, 400, 800 | 50, 800 |
| Anregungszeit | 3 | 2 | 2, 5, 12 (per b-value) | 4, 16 (per b-value) |
| Erfassungszeit (min:s) | 04:22 | 04:38 | 04:32 | 04:44 |
| Anregungswinkel | 160° | 120° | 90° | 90° |
| Prozent Sampling | 100 | 100 | 100 | 75 |
| Percent phase field of view | 100 | 100 | 48,9 | 40 |

ADC Apparent diffusion coefficient, DWIreduced Echo-planar diffusion-weighted imaging with reduced field of view and selective excitation, GRAPPA Generalized autocalibrating partially parallel acquisition, n/a Not applicable, PAT parallel acquisition technique, T2WI T2-weighted turbo-spin-echo imaging. ADC Apparent diffusion coefficient, DWIreduced Echo-planar diffusion-weighted imaging with reduced field of view and selective excitation, T2WI T2-weighted turbo-spin-echo imaging. Modifiziert nach: (41)

6.2.5 Messungen

Die Untersuchungen wurden für die spätere Auswertung in der Bildgebungssoftware an Standort 1 (PACS, syngo studio VB36C, syngo imaging VB36C, Siemens Healthcare Systems, Erlangen, Germany) anonymisiert gespeichert. Die Daten wurden an 5K-

Monitoren, welche für die klinische Bildbeurteilung lizenziert waren, aufgerufen und beurteilt.

Die quantitativen Variablen wurden durch zwei Untersucher in Übereinstimmung gemessen. Dabei wurde der größte transversale Durchmesser erfasst und jeweils 2 cm zur Blüte und zum Stiel der Kiwi-Frucht an den axialen Bildern, und zum weitesten lateralen Durchmesser, z.B. die kranialste Ebene der Mitte, die erste Ebene der Apex, z.B. die erste Ebene kaudal (inferior) zum Colliculus seminalis, und an der Basis der Prostata, kranial (superior) zum weitesten lateralen Durchmesser gemessen (39).

Die quantitativen Variablen leiteten sich von elliptischen ROIs ab, welche mindestens 10 benachbarte Voxels beinhalteten (Abbildung 2).

Durch die einschlägigen Tools des PACS- Programms wurde die Signalintensität SI (beliebige Einheit) als Mittelwert \pm SD jeweils in OP, PP, PZ und TZ gemessen, jeweils in T2WI und DWI reduced mit niedrigen ($b=50\text{s/mm}^2$) und hohen ($b=800\text{ s/mm}^2$) b- Werten und monoexponentiellen ADC- Maps.

In jeder axialen Ebene wurden die Testungen der Kiwi-Frucht jeweils in anterior und posterioren Positionen jeweils für OP und PP durchgeführt. Die Messungen der menschlichen Prostata wurden mit Hilfe des PIRADS-v2 Schemas getätigt, wobei jeweils links und rechts anterior und posterior (lateral) in den anatomischen Regionen von TZ und PZ gemessen wurde, wie es das 39- Regionen Schema als Anlehnung an die Messungen vorgab (20).

6.2.6 Bias

Alle Untersuchungen wurden an demselben MRT- Scanner durchgeführt. Es wurde ein und dasselbe Sequenz Protokoll sowohl in den Messungen der Kiwi-Frucht als auch der menschlichen Prostata verwendet, mit einzelnen kleinen Unterschieden zwischen beiden Standorten (Tabelle 2).

Die Kiwi- Früchte wurden an beiden Standorten sowohl mit als auch ohne einer ERC getestet, um so intra- individuelle Vergleiche stellen zu können. Die Messungen an der menschlichen Prostata wurden auf Patienten mit BPH limitiert. Diese Patienten wiesen jeweils einen PI-RADS-v2 Score von 1 oder 2, sowie unauffällige Prostata Biopsie

Ergebnisse und keinen Anhalt für ein Prostatakarzinom oder eine ernsthafte Prostatitis auf.

An Standort 1 wurden die Patienten jeweils ohne und an Standort 2 nur mit ERC untersucht. Um Bias durch Unterschiede in Patienten und technisch verschiedene Parameter durch die Applikation der Spule zu vermeiden, wurde der statistische Vergleich des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses bei Patienten auf den intraindividuellen anterior- posterior Vergleich begrenzt.

6.2.7 Studiengröße

Obwohl die Kiwi-Frucht durch die EU- Regulation genormt ist und aufgrund dessen eine sehr geringe inter- individuelle Variabilität ihrer physischen Gegebenheiten aufweist, so haben wir dennoch mehrere Kiwi- Früchte verwendet, um die verbliebene Variabilität aufzuzeigen (34).

Von den MRT- Datensätzen beide Standorte wählten wir die Untersuchungen von 21 Patienten mit BPH aus, wovon 10 Patienten ohne ERC mit dem Prostataprotokoll an Standort 1, und 11 Patienten mit ERC mit dem Prostataprotokoll an Standort 2 untersucht wurden. Somit wurde die Varianz der Prostatadurchmesser und Volumen reflektiert.

6.2.8 Quantitative Variablen und statistische Methoden

Das Signal- zu- Rausch- Verhältnis (willkürliche Einheit) wurde jeweils mit Mittelwert \pm SD für die jeweilige anteriore und posteriore Region innerhalb OP und PP der Kiwis bzw. PP und TZ der menschlichen Prostata tabelliert.

Ein zweiseitiger Student-t-Test für gepaarte Stichproben (intra- individueller Vergleich des SNR, Abstand/ Durchmesser und Volumen Tabelle 3-6) oder ungepaarte Stichproben (inter-individuelle Vergleiche des Abstand/ Durchmesser und Volumen Table 6) wurde in Microsoft Excel 2003 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) durchgeführt (40). Die Ergebnisse waren mit $p < 0,005$ statistisch signifikant. Dementsprechend waren t-Test Ergebnisse mit einem $0,005 < p < 0,050$ nicht signifikant verschieden.

Tabelle 3: Signal- zu- Rausch- Verhältnis der Kiwi, welche mit und ohne einer ERC an Standort 1 und an Standort 2 getestet wurde.

| Kiwi outer pericarp Standort 1 | ERC, n=1 x 2 ROIs | | | noERC, n=12x 2 ROIs | | | ERC versus noERC | |
|--------------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------|------------------------|-------------------------|--------------|-----------------------|-----------------------|
| | SNR, anterior (MW ± SD) | SNR posterior (MW ± SD) | p- Wert | SNR anterior (MW ± SD) | SNR posterior (MW ± SD) | p- Wert | SNR, anterior p- Wert | SNR posterior p- Wert |
| T2WI | 14,2 ± 2,4 | 13,9 ± 3,7 | 0,742 | 13,3 ± 2,4 | 13,1 ± 2,7 | 0,763 | 0,428 | 0,546 |
| DWI reduced b=50 | 4,8 ± 2,4 | 7,8 ± 2,7 | 0,013 | 7,4 ± 4,0 | 8,2 ± 2,4 | 0,541 | 0,005 | 0,688 |
| DWI reduced b=800 | 7,6 ± 7,1 | 7,3 ± 2,8 | 0,894 | 7,0 ± 3,2 | 10,7 ± 4,7 | 0,044 | 0,736 | 0,047 |
| DWI reduced ADC | 5,3 ± 2,2 | 21,9 ± 12,0 | <0,001 | 10,5 ± 5,5 | 34,1 ± 13,3 | <0,001 | 0,002 | 0,024 |

| Kiwi outer pericarp Standort 2 | ERC, n=3 x 2 ROIs | | | noERC, n=3 x 2 ROIs | | | ERC versus noERC | |
|--------------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------|------------------------|-------------------------|--------------|-----------------------|-----------------------|
| | SNR, anterior (MW ± SD) | SNR posterior (MW ± SD) | p- Wert | SNR anterior (MW ± SD) | SNR posterior (MW ± SD) | p- Wert | SNR, anterior p- Wert | SNR posterior p- Wert |
| T2WI | 19,8 ± 5,1 | 17,4 ± 2,9 | 0,485 | 14,5 ± 6,8 | 18,5 ± 6,7 | 0,255 | 0,481 | 0,691 |
| DWI reduced b=50 | 8,8 ± 1,5 | 7,1 ± 1,4 | 0,421 | 6,6 ± 3,1 | 8,4 ± 1,5 | 0,173 | 0,463 | 0,178 |
| DWI reduced b=800 | 5,3 ± 4,2 | 8,2 ± 1,2 | 0,401 | 9,9 ± 0,5 | 7,8 ± 1,4 | 0,076 | 0,225 | 0,708 |
| DWI reduced ADC | 10,8 ± 3,0 | 41,7 ± 13,1 | 0,06 | 5,2 ± 0,6 | 26,7 ± 9,8 | 0,071 | 0,095 | 0,366 |

| Kiwi outer pericarp Standort 1 | ERC, n=1 x 2 ROIs | | | noERC, n=12x 2 ROIs | | | ERC versus noERC | |
|--------------------------------|-------------------------|-------------------------|---------|------------------------|-------------------------|---------|-----------------------|-----------------------|
| | SNR, anterior (MW ± SD) | SNR posterior (MW ± SD) | p- Wert | SNR anterior (MW ± SD) | SNR posterior (MW ± SD) | p- Wert | SNR, anterior p- Wert | SNR posterior p- Wert |
| T2WI | 9,4 ± 3,9 | 8,6 ± 2,6 | 0,251 | 7,8 ± 2,6 | 8,1 ± 2,9 | 0,715 | 0,285 | 0,496 |
| DWI reduced b=50 | 7,6 ± 4,3 | 6,1 ± 1,9 | 0,332 | 9,1 ± 2,8 | 9,1 ± 4,9 | 0,992 | 0,379 | 0,066 |
| DWI reduced b=800 | 7,8 ± 3,1 | 7,0 ± 3,1 | 0,581 | 10,5 ± 2,9 | 11,5 ± 6,2 | 0,529 | 0,046 | 0,086 |
| DWI reduced ADC | 15,1 ± 8,2 | 15,2 ± 8,6 | 0,941 | 26,7 ± 16,1 | 25,5 ± 9,2 | 0,81 | 0,036 | 0,01 |

| Kiwi outer pericarp Standort 1 | ERC, n=1 x 2 ROIs | | | noERC, n=12x 2 ROIs | | | ERC versus noERC | |
|--------------------------------|-------------------------|-------------------------|---------|------------------------|-------------------------|---------|-----------------------|-----------------------|
| | SNR, anterior (MW ± SD) | SNR posterior (MW ± SD) | p- Wert | SNR anterior (MW ± SD) | SNR posterior (MW ± SD) | p- Wert | SNR, anterior p- Wert | SNR posterior p- Wert |
| T2WI | 9,0±0,7 | 9,8±3,5 | 0,713 | 9,0±0,7 | 10,4±2,9 | 0,391 | 0,972 | 0,225 |
| DWI reduced b=50 | 7,1±2,0 | 6,8±0,2 | 0,825 | 6,5±1,8 | 8,7±2,1 | 0,01 | 0,125 | 0,241 |
| DWI reduced b=800 | 7,2±1,3 | 6,9±2,2 | 0,861 | 8,6±0,4 | 8,4±1,6 | 0,806 | 0,183 | 0,45 |
| DWI reduced ADC | 24,7±2,2 | 35,6±14,0 | 0,277 | 22,5±11,4 | 22,1±4,3 | 0,937 | 0,729 | 0,251 |

Signal- zu- Rausch- Verhältnis der Kiwi, welche mit und ohne einer ERC an Standort 1 (12 dazugehörige Regions- of- interest in anterioren und posterioren Regionen) und an Standort 2 (3 dazugehörige Regions- of- interest in anterioren und posterioren Regionen) getestet wurde ADC Apparent diffusion coefficient, DWIreduced Echo-planar diffusion-weighted Bildgebung mit reduced field of view und selective excitation, ERC mit Endorektalspule, noERC ohne Endorektalspule, ROI Region-of-interest, SD Standardabweichung. SNR Signal- zu- Rausch- Verhältnis, T2WI T2-weighted turbo-spin-echo imaging. Die p- Werte wurden durch den Student t- Test für gepaarte Stichproben errechnet. Modifiziert nach (41).

Tabelle 4: SNR der humanen Prostata mit BPH , welche mit einer ERC + Luft gefüllt an Standort 2 (n= 66 dazugehörige Regions- of- interests, jeweils in anterior und posterioren Lokalisationen) und ohne ERC an Standort 1 (n= 60 corresponding regions of interest, jeweils in anterioren und posterioren Lokalisationen, in anterioren und posterioren Lokalisationen) getestet wurde.

| Prostata, transitionale Zone | ERC, Standort 2, n= 66 x 2 | | | noERC, Standort 1, n= 60 x 2 | | |
|------------------------------------|----------------------------|------------------------|------------------|------------------------------|------------------------|------------------|
| | SNR, Tza (MW ± SD) | SNR, TZp (MW ± SD) | p- Wert | SNR, Tza (MW ± SD) | SNR, TZp (MW ± SD) | p- Wert |
| T2WI | 8,3 ± 3,5 | 7,6 ± 3,2 | 0,155 | 5,1 ± 1,9 | 6,1 ± 6,4 | 0,218 |
| DWI reduced b=50 | 7,5 ± 2,8 | 7,1 ± 2,7 | 0,292 | 8,4 ± 3,7 | 8,6 ± 3,9 | 0,688 |
| DWI redu ced b=800 | 13,5 ± 5,4 | 13,7 ± 5,0 | 0,796 | 16,5 ± 5,8 | 16,5 ± 6,1 | 0,972 |
| DWI reduced ADC | 9,4 ± 3,5 | 8,7 ± 3,6 | 0,271 | 9,2 ± 3,5 | 11,1 ± 9,8 | 0,121 |
| Prostata, periphere Zone | ERC, Standort 2, n= 66 x 2 | | | noERC, Standort 1, n= 60 x 2 | | |
| | SNR, PZa (MW ± SD) | SNR, PZpl (MW ± SD) | p- Wert | SNR, Pza (MW ± SD) | SNR, PZpl (MW ± SD) | p- Wert |
| T2WI | 6,2 ± 2,6 | 7,0 ± 3,0 | 0,105 | 4,4 ± 1,2 | 6,0 ± 2,8 | <0,001 |
| DWI reduced b=50 | 4,9 ± 2,2 | 5,8 ± 3,0 | 0,026 | 5,8 ± 4,2 | 5,4 ± 2,7 | 0,558 |
| DWI redu ced b=800 | 8,0 ± 4,3 | 11,0 ± 6,0 | 0,001 | 12,6 ± 7,1 | 12,6 ± 6,5 | 0,964 |
| DWI reduced ADC | 6,0 ± 2,3 | 8,2 ± 4,1 | <0,001 | 6,4 ± 4,4 | 9,3 ± 12,3 | 0,096 |

Tabelle 4: ADC Apparent diffusion coefficient, DWIreduced Echo-planar diffusion-weighted imaging mit reduced field of view und selektiver Anregung, ERC mit Endorektalspule, noERC ohne Endorektalspule, Pza Anteriore Region der peripheren Zone der menschlichen Prostata, PZpl Posteriore-laterale Region der peripheren Zone der Prostata, SNR Signal- zu- Rausch- Verhältnis, T2WI T2-weighted turbo-spin-echo imaging, Tza Anteriore Region der transitionalen Zone der menschlichen Prostata; TZp Posteriore Region der transitionalen Zone der menschlichen Prostata. Die jeweiligen p-Werte wurden mit dem t- Test für gepaarte Stichproben errechnet. Modifiziert nach: (41).

Tabelle 5: Signal- zu- Rausch Verhältnisse (SNR) der Kiwi-Frucht mit ERC mit Luft gefüllt und SNR der Kiwi-Frucht mit ERC mit Perfluorocarbon gefüllt

| Kiwi outer pericarp (n= 3 x 2 ROIs) | Mit Luft gefüllte ERC, Standort 1 | | | Mit Luft gefüllte ERC Standort 2 | | | Mit PFC gefüllte ERC Standort 2 | | |
|-------------------------------------|-----------------------------------|------------------------|---------|----------------------------------|-----------------------|---------|---------------------------------|----------------------|---------|
| | SNR, anterior (MW±SD) | SNR, posterior (MW±SD) | p- Wert | SNR, anterior (MW ±SD) | SNR posterior (MW±SD) | p- Wert | SNR anterior (MW ±SD) | SNR posterior, MW±SD | p- Wert |
| T2WI | 16±1,3 | 16,7±2,2 | 0,605 | 15,4 ± 2,9 | 9,0 ± 1,3 | 0,047 | 12,2 ± 1,7 | 11,8 ± 0,4 | 0,655 |
| DWI reduced b=50 | 4,0 ± 1,2 | 7,0±2,1 | 0,153 | 6,2 ± 3,3 | 8,3±1,6 | 0,401 | 8,2±1,5 | 9,3±3,0 | 0,339 |
| DWI reduced b=800 | 4,6±3,4 | 6,0±1,0 | 0,625 | 9,9±2,4 | 9,5±2,3 | 0,596 | 9,7±2,4 | 8,0±1,6 | 0,085 |
| DWI reduced ADC | 7,2±1,3 | 29,5±12,9 | 0,113 | 12,9±2,9 | 40,3±22,5 | 0,203 | 13,6±6,2 | 56,8±9,1 | 0,04 |

| Kiwi, outer pericarp | ERC Luft St. 1 vs St. 2 | | ERC Luft versus PFC St. 2 | |
|----------------------|-------------------------|------------------------|---------------------------|------------------------|
| | SNR, anterior p- Wert | SNR, posterior p- Wert | SNR, anterior p-Wert | SNR, posterior p- Wert |
| T2WI | 0,6 | 0,007 | 0,347 | 0,091 |
| DWI reduced b=50 | 0,502 | 0,577 | 0,446 | 0,759 |
| DWI reduced b=800 | 0,011 | 0,214 | 0,841 | 0,077 |
| DWI reduced ADC | 0,109 | 0,563 | 0,849 | 0,26 |

| Kiwi peripheral placenta (n= 3 x 2 ROIs) | Mit Luft gefüllte ERC, Standort 1 | | | Mit Luft gefüllte ERC Standort 2 | | | Mit PFC gefüllte ERC Standort 2 | | |
|--|-----------------------------------|------------------------|---------|----------------------------------|-----------------------|---------|---------------------------------|----------------------|---------|
| | SNR, anterior (MW±SD) | SNR, posterior (MW±SD) | p- Wert | SNR, anterior (MW ±SD) | SNR posterior (MW±SD) | p- Wert | SNR anterior (MW ±SD) | SNR posterior, MW±SD | p- Wert |
| T2WI | 9,8±2,8 | 9,7±3,3 | 0,831 | 7,5±0,7 | 8,7±0,7 | 0,115 | 6,0±0,6 | 7,0±2,0 | 0,37 |
| DWI reduced b=50 | 5,9±2,0 | 6,0±0,6 | 0,97 | 9,2±1,1 | 7,4±1,4 | 0,163 | 8,9±1,3 | 5,9±0,8 | 0,069 |
| DWI reduced b=800 | 7,0±0,9 | 5,3±1,4 | 0,247 | 9,9±0,3 | 8,0±2,8 | 0,238 | 11,8±2,2 | 6,8±1,2 | 0,07 |
| DWI reduced ADC | 22,5±8,4 | 21,8±7,5 | 0,853 | 28,5±12,3 | 23,2±9,7 | 0,718 | 25,0±13,0 | 25,9±3,9 | 0,882 |

| Kiwi peripheral placenta | ERC Luft St. 1 vs St. 2 | | ERC Luft versus PFC St. 2 | |
|--------------------------|-------------------------|------------------------|---------------------------|------------------------|
| | SNR, anterior p- Wert | SNR, posterior p- Wert | SNR, anterior p-Wert | SNR, posterior p- Wert |
| T2WI | 0,324 | 0,565 | 0,148 | 0,378 |
| DWI reduced b=50 | 0,211 | 0,297 | 0,825 | 0,336 |
| DWI reduced b=800 | 0,108 | 0,23 | 0,257 | 0,406 |
| DWI reduced ADC | 0,377 | 0,851 | 0,155 | 0,763 |

ADC Apparent diffusion coefficient, DWI reduced Echo-planar diffusion-weighted imaging mit reduced field of view und selektiver Anregung, ERC Endorektalspule, PFC Perfluorocarbon, ROI Region-of-interest, SD Standardabweichung, SNR Signal- zu- Rausch Verhältnis, T2WI T2-weighted turbo-spin-echo imaging. Die jeweiligen p- Werte wurden mit dem Student t-Test für gepaarte Stichproben

berechnet. Modifiziert nach: (41). **Tabelle 6: Durchmesser und Volumen der Kiwi-Frucht (n=5) und menschlichen Prostata (ohne ERC, n=10; mit ERC n=11);**

| | Durchmesser (MW±SD) | | | Volumen (MW±SD) |
|-----------------------------|---------------------|--------------|---------|-----------------|
| | AP (cm) | LR (cm) | CC (cm) | (cm³) |
| Kiwi, noERC | 4,9±0,1 | 5,3±0,2 | 6,5±0,5 | 89,2±11,2 |
| Kiwi, ERC | 4,8±0,1 | 5,4±0,2 | 6,5±0,4 | 89,7±9,5 |
| Prostata, ERC | 4,6±1,0 | 6,0±1,1 | 5,7±1,3 | 90,8±48,5 |
| Prostata, ERC | 4,2±0,9 | 6,0±0,5 | 6,5±1,0 | 87,5±35,7 |
| | p- Werte | | | |
| Kiwi noERC/ERC | 0,178 | 0,142 | 0,621 | 0,638 |
| Prostata noERC/ERC | 0,27 | 0,902 | 0,146 | 0,863 |
| noERC, Kiwi versus Prostata | 0,43 | 0,08 | 0,086 | 0,92 |
| ERC, Kiwi versus Prostata | 0,028 | 0,005 | 0,86 | 0,853 |

AP Anterior-posterior, CC Cranio-caudal, ERC mit Endorektalspule, LR links nach rechts, noERC ohne Endorektalspule, SD Standardabweichung. Die jeweiligen p- Werte wurden mit Hilfe des Student t- Tests berechnet. Modifiziert nach: (41).

Tabelle 7: Durchmesser des Kiwi Phantom und menschlichen Becken, und die jeweilige Distanz von der posterioren Oberfläche der Kiwi und der menschlichen Prostata zum Scanner-Tisch

| | Durchmesser (MW±SD) | | Entfernung von der Kiwi oder Prostata vom Scanner Tisch (MW ± SD) |
|-----------------------------|---------------------|------------|---|
| | AP (cm) | LR (cm) | (cm) |
| Kiwi, noERC | 21,6 ± 2,3 | 37,5 ± 2,3 | 8,0±0,3 |
| Kiwi, ERC | 23,1±2,4 | 36,9±1,9 | 9,1±0,2 |
| Prostata, ERC | 23,0±2,4 | 39,4±2,8 | 9,9±0,9 |
| Prostata, ERC | 20,8±1,4 | >36,0 | 10,0±0,8 |
| | p- Werte | | |
| Kiwi noERC/ERC | 0,184 | 0,43 | 0,002 |
| Prostata noERC/ERC | 0,021 | n/a | 0,792 |
| noERC, Kiwi versus Prostata | 0,102 | 0,417 | 0,006 |
| ERC, Kiwi versus Prostata | 0,288 | n/a | <0,001 |

AP Anterior-posterior, CC Cranio-caudal, ERC mit Endorektalspule, LR links nach rechts, noERC ohne Endorektalspule, SD Standardabweichung. Die jeweiligen p- Werte wurden mit Hilfe des Student t- Tests berechnet. Modifiziert nach: (41).

7 ERGEBNISSE

7.1 Ergebnis des 1. Teils der Studie

7.1.1 Aufbau des Phantoms

Der Aufbau des Kiwi-Frucht-Phantoms in der mpMRI dauerte weniger als 10 Minuten, auch unter Verwendung einer Spule. Der sagittale Mittellinien Durchmesser am Localizer war $20,3 \pm 0,3$ cm beim Kiwi-Frucht-Phantom und $22,4 \pm 2,2$ cm bei den Patienten mit BPH ($p = 0,1021$, nicht signifikant).

Die Mittellinien Distanz von der posterioren Seite der Kiwi-Frucht und Prostata von deren größten axialen Durchmesser zur Spitze des MRT-Scanner Tisches war jeweils $7,6 \pm 0,1$ cm für die Kiwi-Frucht und $9,9 \pm 0,9$ cm für die Prostata ($p = 0,0058$).

7.1.2 Makroskopische Anatomie der Kiwi-Frucht

Mittlere transversale Schnitte durch die Kiwi-Frucht zeigten drei verschiedene anatomische Zonen. In der grünen Kiwi-Frucht war die CP homogen weiß und größer als in der goldenen Kiwi-Frucht. Die PP hatte komplexe, radiale anatomische Eigenschaften. Die weißlich- grünen Septen mit spitz zulaufendem Ende erstreckten sich vom Rand von der CP durch die gesamte Breite der PP.

Die grünen oder gelben Kammern waren länglich aufgebaut und zwischen den Septen lokalisiert. Sie hatten spitz zulaufende Enden zu CP und OP mit einem im Querschnitt messenden Durchmesser von maximal 1,5 mm und maximal zwei Samen mit einem Durchmesser von circa 1 mm. Die Kammern erstreckten sich durch die gesamte Breite von PP und waren in OP heller und in CP dunkler. Von jeder dieser Kammer aus ragte eine Septum ähnliche Vorwölbung mit einem Durchmesser im Sub-Millimeter Bereich in das OP. Das OP wies in beiden Kiwi-Frucht Sorten eine homogene Farbe auf und unterschied sich deutlich von der weich konturierten grün bis braunen Schale, deren Breite weniger als 1mm betrug.

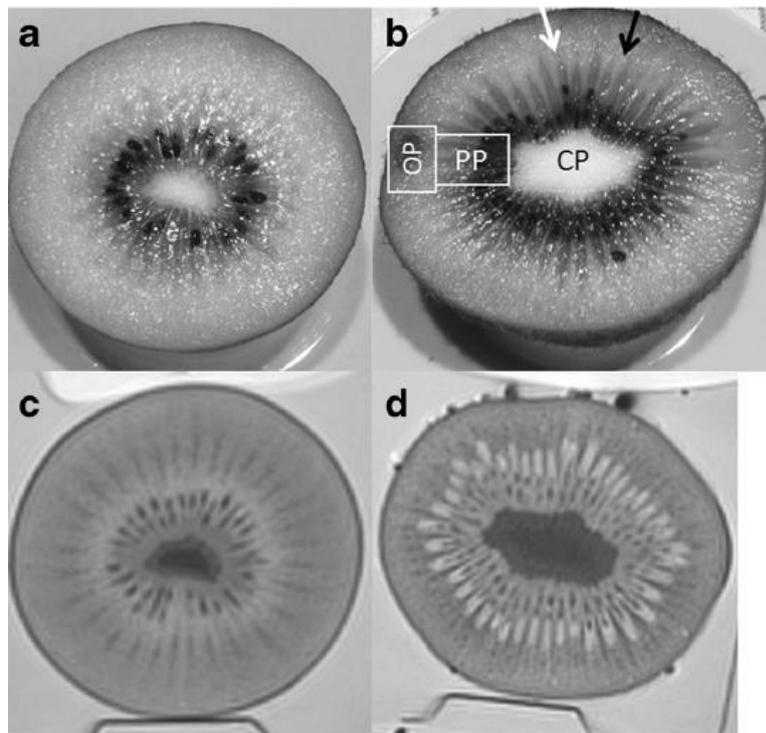


Abbildung 4: Zonale Anatomie der Kiwi-Frucht, transversale Schnittbilder (a goldene Kiwi-Frucht, b Grüne Kiwi-Frucht) und dazugehörige axiale T2- gewichtete MRT- Bilder (c goldene Kiwi-Frucht, d grüne Kiwi-Frucht) und deren jeweilige weiteste Durchmesser zeigen das outer Pericarp (OP), die peripheral Placenta (PP), die central Placenta (CP), Samennetze (weißer Pfeil in b) und Septen zwischen den Netzen (schwarzer Pfeil in b). Modifiziert nach: (30)

7.1.3 T2-gewichtete Aufnahmen

Die CP wies bei beiden Kiwi-Fruchtsorten ein niedriges SI in T2WI auf. Es ähnelte den SI der Patienten mit PCA, speziell denen mit einem Gleason Score von 7b–9 (Tabelle 8, Abb. 4 und 5), und unterschied sich signifikant von OP und PP (Tabelle 8). Der Kontrast zwischen CP und PP, sowie zwischen CP und OP ähnelte den Kontrast zwischen Patienten mit PCA mit einem Gleason Score von 7b- 9 und PZ (Tabelle 8).

Die SI von PP und OP unterschieden sich signifikant in der grünen Kiwi-Frucht, ähnlich der SI von TZ und PZ der Patienten mit BPH. Dieser Unterschied wurde bei der goldenen Kiwi-Frucht nicht beobachtet (Tabelle 8). In T2WI wurden die Samen, die Septen zwischen den Kammern und die Vorwölbungen der Kammern in beiden Kiwi-Fruchtsorten klar dargestellt, aber die einzelnen Kammern waren in der grünen Kiwi-Frucht deutlicher erkennbar. (Abb. 6) Die Darstellung der einzelnen Strukturen war mit und ohne ERC ähnlich. (Abb. 1)

Tabelle 8: T2- gewichtete Bildgebung in der MRT (T2WI)

| Subjekt | N | SI± SD (AU) | Vergleich | Kontrast | T-Test |
|-------------------------|----|-------------|----------------------|----------|----------|
| Kiwi gold OP | 36 | 524±79 | OP versus PP | 0,018 | p=0,2137 |
| Kiwi gold PP | 36 | 543±41 | PP versus CP | 0,364 | p<0,0001 |
| Kiwi gold CP | 9 | 253±51 | CP versus OP | 0,349 | p<0,0001 |
| Kiwi grün OP | 36 | 506±43 | OP versus PP | 0,054 | p<0,0001 |
| Kiwi grün PP | 36 | 564±48 | PP versus CP | 0,393 | p<0,0001 |
| Kiwi grün CP | 9 | 246±50 | CP versus OP | 0,346 | p<0,0001 |
| Prostata BPH PZ | 80 | 244±72 | PZ versus TZ | 0,206 | p<0,0001 |
| Prostata BPH TZ | 60 | 160±49 | | | |
| Prostata PCA GL 6-7a | 26 | 209±62 | GL6-7a versus PZ | 0,077 | p=0,0211 |
| | | | GL6-7a versus TZ | 0,133 | p=0,0011 |
| Prostata PCA GL7b-9 | 31 | 129±58 | GL 7b-9 versus PZ | 0,308 | p<0,0001 |
| | | | GL7b-9 versus TZ | 0,107 | p=0,0125 |

Durchschnittliche Signalintensität ± Standardabweichung (SI ± SD, in arbitrary units, AU, in willkürlichen Einheiten) innerhalb und der durchschnittliche Kontrast jeweils zwischen den verschiedenen anatomischen Zonen der goldenen (n=3) und grünen (n=3) Kiwi-Frucht (outer pericarp, OP, peripheral placenta, PP, central placenta, CP) und der menschlichen Prostata mit benigner Prostatahyperplasie (BPH, n = 5, periphere Zone, PZ, transitionale Zone, TZ) und Prostatakarzinom (PCA, n = 15). Ein zweiseitiger t-Test für unterschiedliche Stichproben mit verschiedener Varianz vergleicht die SI in T2WI zwischen den jeweiligen anatomischen Zonen der Kiwi-Frucht und den jeweiligen anatomischen Zonen der menschlichen Prostata mit PCA). Modifiziert nach: (30).

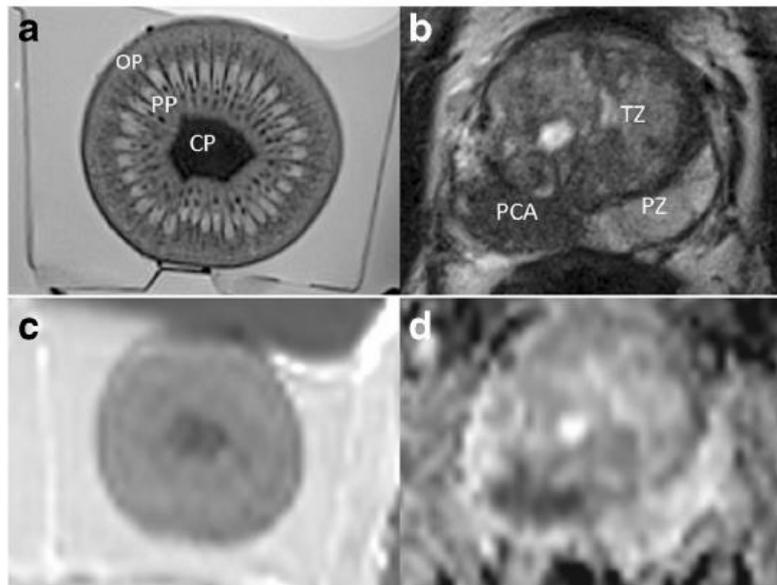


Abbildung 5: Zonale Anatomie der Kiwi-Frucht (a outer pericarp, OP, peripheral placenta, PP, central placenta, CP) ähnelt der zonalen Anatomie der menschlichen Prostata (b peripheral zone, PZ, transitional zone, TZ, prostate cancer, PCA) in axialen T2- gewichteten MRT Bildern. Die dazugehörigen mono-exponentiellen ADC maps (c kiwi fruit, d human prostate with PCA) von diffusions- gewichteten Bildern mit B- Werten von jeweils 50 s/mm² and 800 s/mm² zeigen ähnliche Werte wie für OP, PP, PZ und TZ, welche sich jeweils deutlich von CP und PCA (hier Gleason 7b, 4 + 3) unterscheiden. Modifiziert nach: (30).

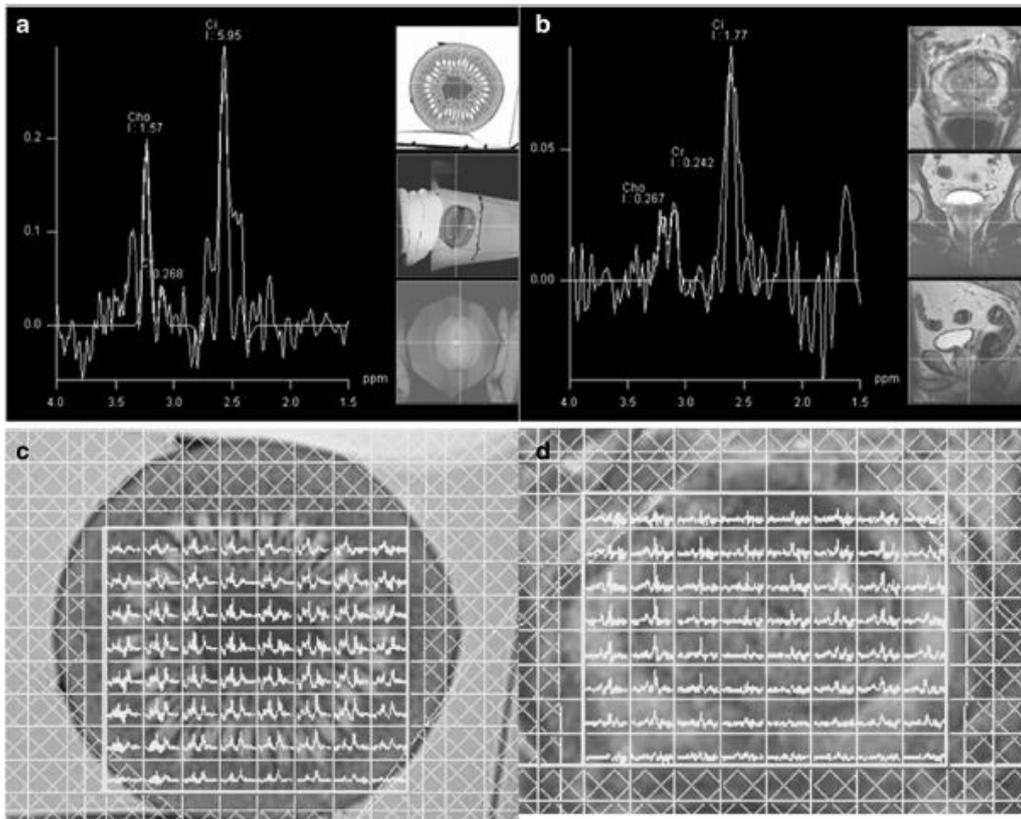


Abbildung 6: MR-Spektroskopie vom outer Pericarp der Kiwi-Frucht (a) und der gesunden peripheren Zone der menschlichen Prostata (b). Beide zeigen drei Peaks, welche jeweils Cholin (Cho), Kreatin (Cr) und Ziträt (Ci) zugeordnet werden können. Durch den MRT- Spektroskopie post- processing Algorithmus der menschlichen Prostata werden die Peaks von Myoinositol der Kiwi-Frucht fälschlicherweise Cho und Cr zugeordnet. Die zugehörigen Spectral Maps der Kiwi-Frucht (c) und der menschlichen Prostata (d) zeigen Anordnungen von individuellen MR Spektren, überlagert dargestellt an den jeweiligen T2- gewichteten MRT- Aufnahmen Modifiziert nach: (30)

7.1.4 Diffusions-gewichtete Aufnahmen

Mit steigenden b- Werten nahm die SI in der DWI Aufnahme jeweils bei der grünen und goldenen Kiwi-Frucht, sowie bei den Patienten mit BPH und PCA mit den verschiedenen Gleason Scores in allen anatomischen Zonen ab (Tabelle 9).

Bei allen Kiwi- Früchten waren die ADC Werte in OP höher als in der PP und bei den Patienten mit BPH in PZ höher als in TZ. Die ADC Werte waren jedoch signifikant niedriger in CP als in OP oder in PP bei der Kiwi-Frucht und ähnlich in CP und Patienten mit PCA mit einem Gleason Score von 7b-9 (Tabelle 9, Abbildung 5). Aufnahmen in DWI waren sowohl mit als auch ohne ERC möglich.

Tabelle 9: diffusionsgewichtete MRT Bildgebung (DWI)

| Subjekt | SIb50 | SIb400 | SIb800 | ADC | T Test |
|-------------------------|--------|--------|--------|----------|------------------------------|
| Kiwi gold OP | 259±71 | 154±40 | 91±22 | 1372±77 | p<0,0001 |
| Kiwi gold PP | 266±71 | 173±44 | 102±24 | 1273±73 | p<0,0001 |
| Kiwi gold CP | 168±65 | 119±41 | 75±21 | 994±98 | |
| Kiwi grün OP | 362±67 | 191±38 | 109±21 | 1360±119 | p<0,0001 |
| Kiwi grün PP | 350±43 | 225±26 | 132±15 | 1320±82 | p<0,0001 |
| Kiwi grün CP | 166±74 | 132±40 | 64±17 | 910±139 | |
| Prostata BPH PZ | 54±17 | 28±6 | 14±3 | 1599±235 | |
| Prostata BPH TZ | 45±12 | 26±5 | 15±3 | 1391±166 | |
| Prostata PCA GL6-7a | 77±24 | 47±15 | 31±9 | 1322±244 | PZ p <0,0001 TZ p= 0,1955 |
| Prostata PCA GL 7b-9 | 55±29 | 37±16 | 24±11 | 1000±249 | PZ und TZ p<0,0001 |

Durchschnittliche Signalintensität ± Standardabweichung (SI ± SD, in arbitrary units, AU, in willkürlichen Einheiten) jeweils für b- Werte von 50 s/mm² (SIb50), 400 s/mm² (SIb400) und 800 s/mm² (SIb800), und mono-exponential apparent diffusion coefficients (ADC) für b50–800 (in mm² /s × 10⁻⁶), innerhalb der verschiedenen anatoinischen Zonen der goldenen (n=3) und grünen (n=3) Kiwi - Frucht (outer pericarp, OP, N = 36 Messproben pro Kiwi-Fruchtsorte; peripheral placenta, PP, n = 36, central placenta, CP, n = 9) und menschlichen Prostata mit benigner Prostatahyperplasie (BPH, n = 5, periphere Zone, PZ, n = 80; transitionale Zone, TZ, N = 60 Messproben) und Prostatakarzinom (PCA, n = 15, mit n = 26 Messproben für Gleason- Scores 6–7a und N = 31 für Gleason- Scores 7b–9). Ein zweiseitiger t-Test für unterschiedliche Stichproben mit verschiedener Varianz vergleicht die ADC in den jeweiligen anatomischen Zonen versus CP in der Kiwi-Frucht und versus PCA in der menschlichen Prostata. Modifiziert nach: (30).

7.1.5 MR-Spektroskopie

In allen Kiwi- Früchten und in BPH zeigte die MR Spektroskopie mindestens zwei quantifizierbare metabolische Peaks, nämlich einen Citratpeak in 2,6 ppm und einen oder zwei metabolische Peaks in der Reichweite von Cholin und Kreatin, zwischen 2,9 und 3,4 ppm (Tabelle 10, Abb 6). In der grünen Kiwi-Frucht, welche mit einer ERC untersucht wurde, wurden drei quantifizierbare metabolische Peaks bestätigt, nämlich jeweils in 3/5 MR Spectra von OP, 8/8 von PP und 3/3 von CP.

Tabelle 10: Protonen Magnetresonanztomographie (MRS)

| Subjekt | Cholin (A) | Kreatin (A) | Zitrat | Nr. der MR Spektren pro Zone |
|-----------------|------------|-------------|--------|------------------------------|
| Kiwi gold OP | 43 | 35 | 43 | 43 |
| Kiwi gold PP | 35 | 27 | 35 | 35 |
| Kiwi gold CP | 5 | 4 | 5 | 5 |
| Kiwi grün OP | 34 | 25 | 34 | 34 |
| Kiwi grün PP | 71 | 63 | 71 | 71 |
| Kiwi grün CP | 16 | 16 | 16 | 16 |
| Prostata BPH TZ | 53 | 55 | 56 | 56 |
| Prostata BPH PZ | 51 | 49 | 51 | 51 |

Jeweilige Anzahl der Spektren mit metabolischen Peaks, welche zu Cholin, Kreatin und Zitrat zugeordnet wurden. Dabei wurde jeweils in verschiedenen anatomischen Zonen der goldenen (n=3) und grünen (n=3) Kiwi-Frucht (outer pericarp, OP, peripheral placenta, PP, central placenta, CP) und der menschlichen Prostata mit benigner Prostatahyperplasie (BPH, n = 5, transitional zone, TZ, peripheral zone, PZ). Der MRS-Nachverarbeitungs-Algorithmus, welcher für die menschliche Prostata entwickelt wurde, hat dabei metabolische Peaks für Myoinositol der Kiwifrucht dem Cholin und Kreatin zugeordnet. Modifiziert nach: (30).

7.2 Ergebnis des 2. Teils der Studie

7.2.1 Hauptergebnis

Die Ergebnisse, welche jeweils in der Kiwi-Frucht und Prostata errechnet wurden, sind in den Tabellen 3 und 4 und in den Abbildungen 7, 8 und 9 dargestellt. Die Signal-zu-Rausch-Verhältnis- Werte der Kiwi- Früchte und Prostata waren sich in den T2WI und DWIreduced, inklusive niedrigen und hohen B-Werten und ADC Maps, jeweils annähernd ähnlich.

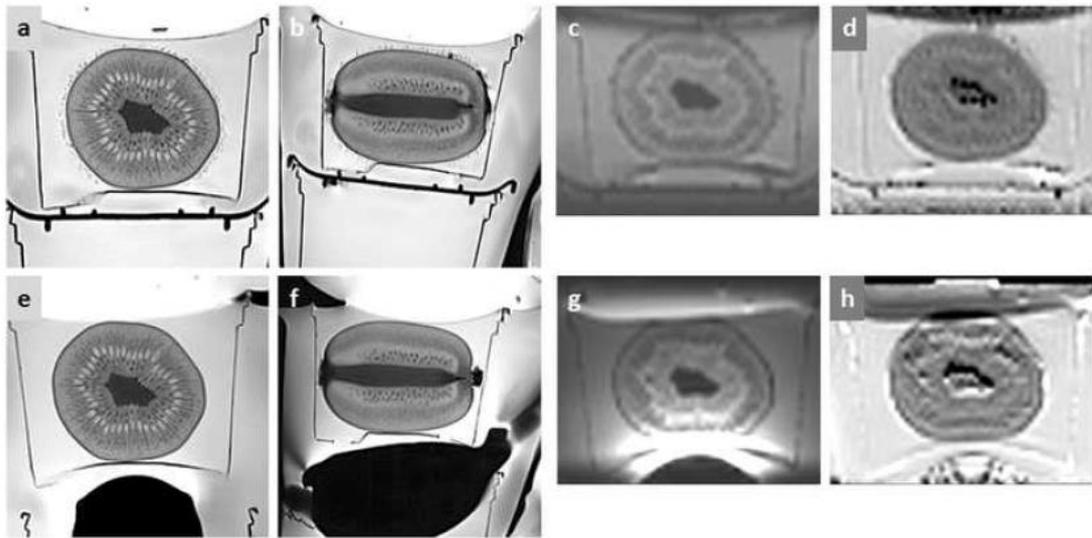


Abbildung 7: Bi- parametrische 3,0- MRT- Bildgebung der grünen Hayward Kiwi-Frucht (*Actinidia deliciosa*) wurden an Standort 1 sowohl ohne (a-d) als auch mit ERC (e-h) generiert. Es wurde ein multichannel phasedarray coil system verwendet: axial (a, e) und sagittal (b, f) T2- gewichtete Bildgebung (T2WI), axiale diffusions- gewichtete Bildgebung mit B- Werten von 800 s/mm² (c,g) und dazugehörigen apparent diffusion coefficient map (d,h), gewonnen mit einem reduced field of view. Modifiziert nach: (41)

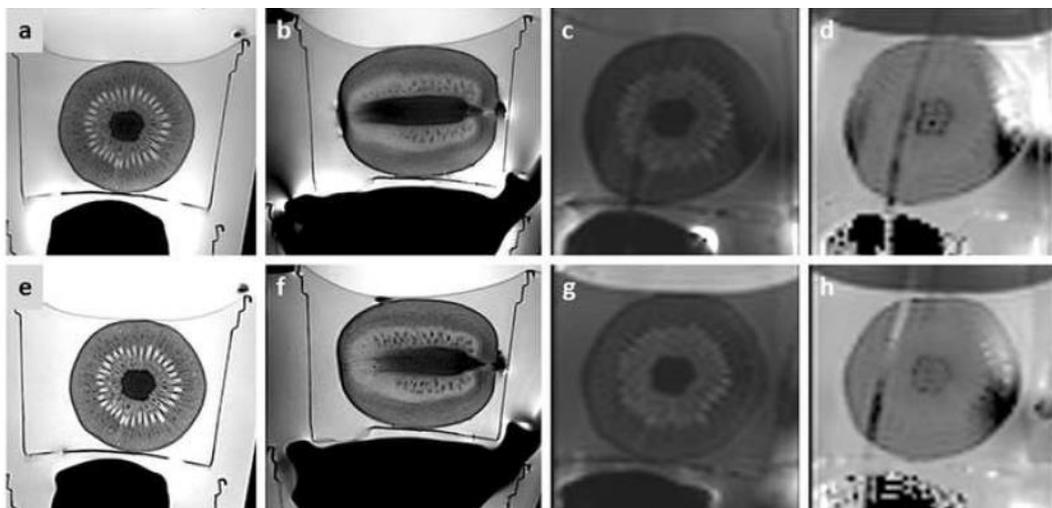


Abbildung 8: Biparametrische 3,0 T- MRT Bildgebung einer grünen Hayward Kiwi-Frucht (*Actinidia deliciosa*) wurde an Standort 2 mit einer ERC Spule durchgeführt, mit einem multichannel phased-array coil system. Die Bilder in der oberen Spalte (a-d) wurden mit einer mit Luft gefüllten ERC- Balloon aufgenommen. Die Bilder in der unteren Spalte (e-h) hingegen, wurden mit einem mit Perfluorocarbon- gefülltem ERC Balloon generiert: Axial (a, e) und sagittal (b, f) T2- gewichtete Bildgebung, axiale Diffusions- gewichtete Bildgebung mit einem b- Wert von 800 s/mm² (c, g) und einschlägige apparent diffusion coefficient map (d, h), welche mit einem reduced field of view gewonnen wurde. Modifiziert nach: (41)

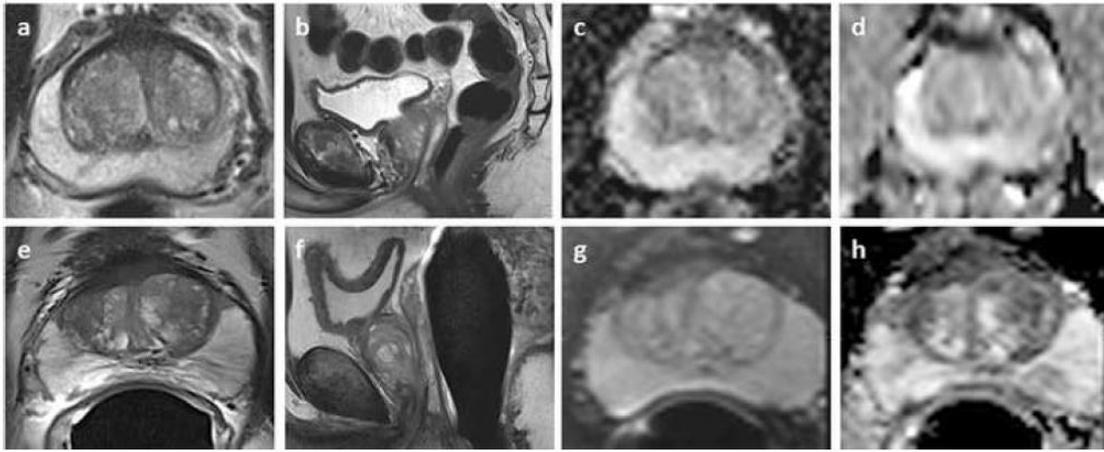


Abbildung 9: bi-parametrische 3,0-T MRT Bildgebung von Patienten mit benigner Prostatahyperplasie wurde an Standort 1 ohne einer ERC (a- d) und an Standort 2 mit einer ERC (e- h) durchgeführt. Es wurde ein multichannel phased- array coil system verwendet: Axial (a, e) und sagittal (b, f) T2-gewichtete Aufnahmen, axiale Diffusions- gewichtete Aufnahmen mit a b-Wert von 800 s/mm² (c, g) und dazugehöriger apparent diffusion coefficient map (d,h), welche mit einem reduced field of view aufgenommen wurde. Modifiziert nach: (41)

7.2.2 T2-gewichtete Aufnahmen

An beiden Standorten zeigte sich ein gleichartiges Signal- zu- Rausch- Verhältnis in der T2WI Wichtung der Kiwi-Frucht sowohl mit als auch ohne der Applikation einer ERC (siehe Tabelle 3).

Die Ergebnisse von T2WI in TZ der Prostata korrelierten mit den Ergebnissen der Kiwi-Frucht in PP an beiden Standorten. Im Unterschied zum OP der Kiwi-Frucht war das SNR der Prostata, welche ohne ERC untersucht wurden, in PZ posterior höher als anterior (Tabelle 4).

7.2.3 Diffusionsgewichtete Aufnahmen

Das SNR der Kiwi-Frucht wurde unter der Applikation einer ERC in der DWI_{reduced} mit niedrigem B- Wert nicht signifikante gesteigert.

An Standort 1 zeigten die Kiwi-Frucht ohne die Verwendung einer ERC ein signifikant höheres SNR in der anterioren OP. An Standort 2 war dies jedoch nicht zu verzeichnen.

Das SNR mit Spule war im posterioren versus anterioren OP an Standort 1 nicht signifikant höher, und in der posterior versus anterior PP ohne Spule an Standort 2. Es fanden sich keine weiteren Unterschiede (Tabelle 3).

Ähnlich der Kiwi-Frucht zeigte die Prostata unter der Applikation einer ERC kein signifikant höheres SNR in der posterioren als in der anterioren PZ Zone.

Dies trat jedoch nicht ohne die Anwendung einer ERC auf. Die Prostata zeigten keine signifikanten Unterschiede in der TZ (Tabelle 4). Es ergab sich keine signifikante Zunahme des SNR bei den Kiwi-Frucht in der DWI reduced Wichtung mit hohen B-Werten unter der Verwendung einer ERC.

Die Kiwi- Früchte zeigten kein signifikant höheres SNR in der posterioren als in der anterioren OP ohne ERC, in der posterioren OP ohne versus mit ERC und in der anterioren PP ohne versus mit ERC an Standort 1 (Tabelle 3).

Es ergaben sich keine weiteren Unterschiede.

In der Prostata jedoch war das SNR in der posterior versus anterior PZ mit ERC signifikant höher, während sich keine Unterschiede ohne ERC ergaben (Tabelle 4). Die ADC Maps der Kiwi-Frucht zeigten ein höheres SNR in der posterioren als in der anterioren OP, sowohl mit als auch ohne der Applikation einer ERC. Dabei waren die Unterschiede an Standort 1 statistisch signifikant. Das SNR der ADC Maps war an Standort 1 höher mit als ohne ERC. Es ergaben sich keine weiteren Unterschiede (Tabelle 3).

Die ADC Maps der Prostata zeigten in der posterioren versus der anterioren PZ unter der Applikation einer ERC ein höheres SNR, dies trat aber nicht ohne der Verwendung einer ERC auf. Es ergaben sich keine weiteren Unterschiede in der PZ und TZ (Tabelle 4).

7.2.4 Endorektalspule gefüllt mit Luft versus Perfluorocarbon im Kiwi-Fruchtphantom

Eine der Kiwi- Früchte wurde sowohl an Standort 1 und 2 mit einer mit Luft gefüllten ERC untersucht und zusätzlich erfolgte eine Messung an Standort 2, mit derselben Kiwi-Frucht mit einer mit Perfluorocarbon gefüllten ERC. Außer einem nicht

signifikant höheren SNR im anterioren OP mit einer Luft- gefüllten ERC an Standort 2, verglichen mit Standort 1, wurden keine Unterschiede im SNR festgestellt (Tabelle 5, Abb.7).

7.2.5 Potentielle Confounder

Die kraniokaudalen Durchmesser und Volumen der Kiwi- Früchte und menschlichen Prostata unterschieden sich mit und ohne Applikation einer ERC nicht signifikant.

Bei den Kiwi- Früchten und Prostata, welche mit einer ERC getestet wurden, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der anterior- posterior und lateralen Durchmesser.

Bei den Untersuchungen unter der Applikation einer ERC waren die lateralen Durchmesser jedoch signifikant höher in den Prostata, und die anterior- posterior Durchmesser waren nicht signifikant größer in der Kiwi (Tabelle 6).

An Standort 2 überschritten die lateralen Durchmesser der Becken der Patienten in mehreren Messungen mit einer ERC die Maße des Lokalizers, sodass es nicht möglich war, hier den Mittelwert \pm SD zu berechnen. Bei den Patienten, welche ohne einer ERC untersucht wurden, waren die anterior- posterior Durchmesser des Beckens deutlich, aber nicht signifikant größer. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Durchmessern des Kiwi-Frucht Phantoms, welche mit und ohne ERC untersucht wurden, sowie keine Unterschiede zwischen den Beckendurchmessern der Patienten und der Phantom Durchmesser der Kiwi ohne der Verwendung einer ERC.

Die Distanz von der jeweiligen posterioren Oberfläche der Kiwi-Frucht und der Prostata zur Spitze des Tisches war jedoch signifikant länger bei den Kiwi- Früchten unter der Verwendung einer ERC als ohne ERC und bei den Patienten versus Kiwi-Frucht Phantom mit der Applikation einer ERC. Es war des Weiteren deutlich, aber nicht signifikant länger bei Patienten versus Kiwi-Frucht Phantom welche ohne eine ERC untersucht wurden (Tabelle 7, Abbildung 3).

8 DISKUSSION

8.1 Diskussion Teil 1 der Studie

8.1.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Das wichtigste Ergebnis dieser Studie war, dass sich die Kiwi-Frucht als einfaches und kostengünstiges Phantom der menschlichen Prostata in der MRT eignet. Die Kiwi-Frucht weist eine zonale Anatomie auf, welche in T2WI-MRT-Aufnahmen dargestellt werden kann und der zonalen Anatomie einer menschlichen Prostata ähnelt.

Aufgrund der im Fruchtfleisch angeordneten longitudinalen und transversalen Gefäße, zeigte sich die Kiwi-Frucht als geeignet für DWI und wies Unterschiede zwischen CP, PP und OP auf. Sie generierte ähnliche ADC Werte wie eine gesunde Prostata (PP, OP) und PCA (CP). Die Kiwi-Frucht generierte Protonen MRS Spektren mit zumindest zwei Peaks von Inositol und Citrat, welche einen Verhältniswert ähnlich wie $(\text{Cholin} + \text{Creatin}) / \text{Citrat}$ in der menschlichen Prostata ermöglichen würden. Außerdem funktionierte das Kiwi-Frucht Phantom auch mit einer ERC.

8.1.2 Limitationen der Studie

Unsere Studie weist mehrere Limitationen auf.

Erstens wurden die Messungen ausschließlich an einem 3,0-T MRT System in einer Institution durchgeführt. Demnach muss zukünftig gezeigt werden, ob das Phantom auch an anderen MRT Systemen mit unterschiedlichen Feldstärken einsetzbar ist.

Zweitens, wies das Kiwi-Frucht Phantom Ähnlichkeiten mit der menschlichen Prostata in vivo in den Sequenzen T2WI, DWI und MRS auf. Das Phantom wurde nicht an DCE Sequenzen getestet. Sofern das Kiwi-Frucht Phantom nicht dementsprechend modifiziert werden kann, dass es eine künstliche Kontrastmittelaufnahme und Auswaschung von Kontrastmittel zeigt, wird es sich nicht für DCE Sequenzen eignen.

Drittens, erfüllte die hier in der Studie verwendete DWI Sequenz zwar die Standard-Voraussetzungen, aber nicht die optimierten Kriterien der ESUR, so wie sie kürzlich vorgeschlagen wurden (12).

Viertens, im Unterschied zur menschlichen Prostata enthält die Kiwi-Frucht hohe Konzentrationen von Myoinositol, jedoch zehnmal niedrigere Konzentrationen an freiem Cholin. Die Kennlinien von Myoinositol liegen im Frequenzspektrum der MRS jedoch so nahe an den Kennlinien von Cholin, dass eine Unterscheidung mit den verfügbaren MRS-Algorithmen für klinische MR-Untersuchungsgeräte nicht möglich ist. Obwohl die Kiwi-Frucht damit ein biochemisch nur zum Teil (Citrat) korrektes Phantom der menschlichen Prostata darstellt, scheint es dennoch, dass dieselben MRS Algorithmen, welche für die menschliche Prostata gelten, auch für die MRS der Kiwi-Frucht unverändert anwendbar sind.

8.1.3 Diskussion der Ergebnisse

Innerhalb dieser Limitationen zeigten sowohl die grüne als auch die gelbe Kiwi-Frucht eine zonale Anatomie in T2WI, welche der zonalen Anatomie der gesunden menschlichen Prostata in den verschiedenen morphologischen MRT Eigenschaften ähnelte. Die Schale der Kiwi-Frucht wies, ähnlich der Kapsel der menschlichen Prostata, niedrige SI Werte auf. Die Kiwi-Frucht hatte einen hohen Kontrast in der Schale, OP der Kiwi-Frucht war homogen hell in T2WI, so wie die PZ in der gesunden menschlichen Prostata.

Ähnlich der TZ der menschlichen Prostata, demonstrierte die PP der Kiwi-Frucht gemischt hohe, mittlere und niedrige SI in T2WI. Das CP der Kiwi-Frucht wies eine homogen niedrige SI auf, welcher in unserer Studie dem SI von PCA ähnelte.

Schale, Septum und Samen der Kiwi-Frucht maßen in größter Breite circa 1 mm oder weniger, ähnlich der Kapsel und den feinen Septen der menschlichen Prostata, und würden sich daher für die Qualitätstestung der räumlichen Auflösung und des Kontrastes in MRT Sequenzen zur morphologischen Darstellung der Prostata eignen.

Die jeweiligen ADC Werte von TZ ($1,39 \pm 0,17 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) und PZ ($1,60 \pm 0,24 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) in unserer Studie waren den mittleren ADC Werten für die menschliche Prostata in einer Übersichtsarbeit von 13 Studien (43) sehr ähnlich ($1,31 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ für TZ und $1,64 \times 10^{-3}$ für PZ), was dafür sprach, dass die ADC Werte für TZ und PZ in unseren ausgewählten Patienten mit BPH repräsentativ für die menschliche Prostata waren.

Die ADC-Werte für CP in den Kiwi-Früchten waren in unserer Studie ähnlich denen in für aggressivere PCA bei unseren retrospektiv ausgewerteten Patienten-Untersuchungen. Wir unterschieden zwischen weniger aggressiven PCA mit einem Gleason Score von 6-7a und ADC-Werten von $1,32 \pm 0,24 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ und aggressiveren PCA mit Gleason Score von 7b-9 und ADC-Werten von $1,00 \pm 0,25 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, weil vorherige Studien gezeigt haben, dass der Gleason Score ein Confounder für ADC ist, mit ADC Werten von $1,18 \pm 0,44 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ für Gleason 6, $1,05 \pm 0,15 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ für Gleason 7 und $0,84 \pm 0,16 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ für Gleason 8, und dass eine Aufteilung der Gleason Scores in zwei Gruppen von 7a oder weniger und 7b oder mehr klinisch sinnvoll erscheint (43, 44).

Die Untersuchungen ließen darauf schließen, dass sowohl die grünen als auch die goldenen Kiwi-Frucht, welche jeweils der EU Norm entsprach, geeignete Phantome für die menschliche Prostata und aggressive PCA im DWI sind.

Die MRS der Kiwi-Frucht zeigte Kennlinien von zwei Metaboliten, welche Myoinositol und Citrat zuzuordnen waren. Der für die menschliche Prostata entwickelte Nachverarbeitungsalgorithmus wies dabei die Kennlinien von Myoinositol in den Kiwi-Früchten ohne Modifikation den Prostata-Metaboliten Cholin und Kreatinin zu.

Obwohl die künstlichen „Cholin und Kreatinin“ Peaks der Kiwi-Frucht daher tatsächlich biochemisch fehlerhaft waren, könnte dieses Phänomen hilfreich in der Testung und Verbesserung von MRS Sequenzen und Nachverarbeitungsalgorithmen für die Prostata sein. Die Citrat-Konzentrationen von Kiwi-Frucht (Grün 4,9– 12,9 g/kg, Gold 4,6 – 5,2 g/kg Nassgewicht) sind nach Lage der Fachliteratur ähnlich zu jenen in der normalen menschlichen Prostata, mit circa 13 mmol/ kg (circa 2,5 g/kg) in gesunden PZ und 50 mmol/kg (circa 9,6 g/kg) Nassgewicht in TZ mit glandulärem BPH. Die Kiwi-Frucht zeigte aber keine ersichtlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Zonen in der MRS. Es waren keine eindeutigen metabolischen Muster in der Kiwi-Frucht auffindbar, wie sie in der gesunden menschlichen Prostata und in PCA vorkommen.

Zusammenfassend bestand das von uns entwickelte Kiwi-Frucht Phantom für die menschliche Prostata, welches wir an 3,0-T Gerät testeten, aus kostengünstigen und ubiquitär verfügbaren Materialien. Es war leicht nachzustellen, und funktionierte mit und ohne ERC. Es generierte jeweils T2WI, DWI Bilder und ADC Maps, welche die

zonale Anatomie und andere Eigenschaften der menschlichen Prostata und des PCA aufzeigten.

Mit zwei Peaks für Citrat und Myoinositol ähnelten sie jenen für Citrat sowie Cholin und Kreatinin der menschlichen Prostata. Das Kiwi-Frucht Phantom könnte also hilfreich für den Vergleich, die Verbesserung und die Entwicklung von MR Sequenzen sein. Zukünftige Studien müssten aufzeigen, ob das Kiwi-Frucht Phantom an den verschiedenen MR Systemen und verschiedenen Feldstärken anwendbar ist.

8.2 Zweiter Teil der Studie

8.2.1 Hauptergebnis

Die wichtigste Erkenntnis dieser bi-institutionellen Studie war, dass mit wenigen Ausnahmen mit dem Kiwi-Frucht- Phantom ein annähernd gleiches SNR mit und ohne Verwendung einer ERC im 3,0-T MRT generiert wurde.

Dabei wurde ein biparametrisches Protokoll für die Bildgebung im 3,0-T MRT verwendet, welches T2WI und DWI_{reduced} mit niedrigen (50 s/mm²) und hohen (800 s/mm²) b-Werten und monoexponentiellen ADC maps beinhaltete.

Die SNR-Werte der Kiwi-Frucht und der Prostata waren sich an beiden Standorten und in allen Sequenzen sehr ähnlich. Die Messungen in den Kiwi- Früchten wurden mit dem SNR von retrospektiv aufgearbeiteten Patientendaten mit BPH validiert, diese wurden an beiden Standorten mit identischen Protokollen untersucht.

8.2.2 Limitationen

Diese Studie hat einige Limitationen.

Erstens, diese Studie zeigt zwar, dass die Messungen am Kiwi-Frucht Phantom und an der menschlichen Prostata, welche an demselben 3,0-T MRT Scanner mit identischen Spulensystem durchgeführt wurden, mit geringer Variation in den Sequenzparametern, an den beiden Standorten zu ähnlichen Ergebnissen führten. Es bleibt aber zukünftig aufzuzeigen, dass das Kiwi- Frucht- Phantom auch an anderen MRT Scannern zu

ähnlichen Resultaten führt, sowie z.B. mit anderen Feldstärken wie z.B. 1,5-T funktioniert.

Zweitens, diese Studie war auf T2WI und DWI der Prostata beschränkt, die dynamische kontrastverstärkte Bildgebung und die Spektroskopie wurden hier nicht getestet. Es zeigen aber sowohl die aktuellen Leitlinien, sowie aktuelle Literatur die überragende Rolle von T2WI und DWI in der Bildgebung der Prostata auf (20, 28, 45, 46).

Drittens, diese Studie inkludierte nur echoplanare DWI Sequenzen mit selektiver Anregung und reduziertem Messfeld (reduced field of view). In diesem Sinne wurden zwar optimierte DWI Sequenzen angewendet, aber es wurden weder die Standard DWI mit ganzem Messfeld (full field of view), noch das diffusion tensor imaging oder die non-echoplanare DWI erprobt (12, 20, 47- 49).

Viertens, es wurde gezeigt, dass es bei der Bildgebung der menschlichen Prostata in vivo zu einer signifikanten Kompression der Prostata in anterior-posteriorer Richtung zwischen der ERC und der Symphysis pubis kommt und dies zu einer Abnahme des Volumens führt (50).

Dieser Effekt, welcher mit einer Veränderung des Durchmessers oder Volumens einhergeht, trat jedoch nicht in der Kiwi-Frucht auf. Obwohl also die anterior-posterioren Durchmesser der Prostata deutlich kleiner, und die lateralen Durchmesser signifikant länger waren als in der Kiwi-Frucht, welche mit einer ERC untersucht wurden, so wies deren cranio- kaudaler Durchmesser und Volumen von jenen der Kiwi-Frucht kaum Unterschiede auf.

Der posterior- anteriore Anstieg des SNR trat sowohl in einigen Sequenzen der Kiwi-Frucht, als auch der Prostata auf, und das bei Untersuchungen mit und ohne ERC, sodass wir darauf schließen, dass die Kompression der menschlichen Prostata durch die ERC ein unwahrscheinlicher Grund für dieses Phänomen darstellt. Um diese These zu stützen, wurde in früheren Studien aufgezeigt, dass die Kompression der gesunden peripheren Zone der Prostata durch eine vergrößerte transitionale Zone nicht die T2 oder ADC- Relaxationszeit verändert, und aus diesem Grunde nicht den Tumor-zu-PZ-Kontrast beeinflusst (51).

Fünftens, die Anatomie der Kiwi-Frucht ist konzentrisch, der menschlichen Prostata jedoch exzentrisch. Es zeigen jedoch sowohl die Kiwi-Frucht, als auch die Prostata eine

zonale Anatomie, wobei das OP und PP der Kiwi-Frucht jeweils dem PZ und TZ der menschlichen Prostata ähneln (1, 3, 30). Des Weiteren waren die SNR Werte der Kiwi-Frucht und Prostata an beiden Standorten in allen Sequenzen annähernd ähnlich.

Sechstens, das Umfeld des Kiwi-Frucht Phantoms unterschied sich von jenem der Prostata im menschlichen Becken. Dementsprechend vermag das Kiwi-Frucht Phantom nicht geeignet für die Nachahmung des Gewebes sein, welches die menschliche Prostata umgibt. Nichtsdestotrotz, entsprachen die anterior- posterioren und lateralen Maße des Kiwi-Frucht Phantoms jeweils jenen der menschlichen Prostata, sodass die Bepulung in dieser Studie als gleich anzusehen ist.

Siebtens, die längere Distanz vom Scannertisch zu der posterioren Oberfläche der Prostata, verglichen mit jener der Kiwi-Frucht, beeinträchtigte die Untersuchungen sowohl mit als auch ohne ERC. Es waren jedoch an beiden Standorten in allen Sequenzen die SNR Werte annähernd gleich in der Kiwi-Frucht und der Prostata, mit und ohne ERC, sodass wir daraus keinen spezifischen Confounding-Effekt ableiten.

Achtens, das SNR im Gewebe, wobei das Rauschen definiert ist als die erste SD von SI, ist sowohl durch das Zufallsrauschen, welches ein allgemeines Maß für die technische Bildqualität darstellt, als auch durch die biologische Gewebekomogenität beeinträchtigt. Wie auch immer, diese mangelnde Trennung der oben genannten Verhältnisse betrifft in unserer Studie sowohl die Kiwi-Frucht als auch die menschliche Prostata gleichwertig. Die Kiwi-Frucht wurden sowohl mit als auch ohne eine ERC innerhalb desselben Phantoms getestet. Dabei wurden die jeweiligen SNR Werte intra- individuell mithilfe von ROIs innerhalb derselben Lokalisation verglichen und die einschlägigen Messwerte in einem statistischen Test für gepaarte Stichproben ausgewertet. So sollte der Einfluss der biologischen Gewebekomogenität auf das intra- individuelle SNR sinnvoll reduziert werden und somit der Einfluss auf die Veränderung in der technischen Bildqualität hervorgehoben werden. Die SNR Werte waren in der Kiwi-Frucht und der menschlichen Prostata annähernd ident, und zwar in allen Sequenzen und an beiden Standorten, mit und ohne der Applikation einer ERC, sodass hier kein spezifischer Confounding Effekt relevant ist.

Neuntens, die Studie inkludierte eine höhere Anzahl an menschlicher Prostata als an Kiwi-Frucht. Dabei wurden die Prostata nach Größe und Pathologie selektiert, um die Chance auf eine größere Homogenität der Stichprobe zu erhöhen. Diese Maßnahmen

wurden getroffen, um die höhere biologische Variabilität der menschlichen Prostata (21, 11, 33) zu minimieren.

Zehntens, die Untersuchungen dieser Studie waren konsequent auf vergrößerte Prostata mit BPH und Kiwi-Frucht eines ähnlichen Volumens begrenzt. Daher kann es nicht ausgeschlossen werden, dass sich die Ergebnisse von jenen von viel kleineren oder viel größeren Kiwi-Frucht und Prostata unterscheiden würden. Innerhalb dieser Limitationen zeigt diese Studie die Tendenz auf, dass MRT Untersuchungen an einem 3,0-T Scanner mit einem bi-parametrischen Bildgebungsprotokoll, welches T2WI und DWI_{reduced} beinhaltet, sowohl mit als auch ohne der Applikation einer ERC ähnliche technische Ergebnisse liefert.

8.2.3 Diskussion der Hauptergebnisse

Aufgrund der eingeschränkten biologischen Variabilität der EU-genormten, kommerziell erwerblichen Kiwi-Frucht und der Option für einen standardisierten Aufbau des Kiwi-Frucht Phantom Set-ups, sollten vergleichende Tests von MRT Technologien eher die technischen als die biologischen Unterschiede bekräftigen, wenn die Kiwi-Frucht anstatt der menschlichen Prostata untersucht werden (30, 34). Die Ergebnisse des Kiwi-Frucht- Phantoms wurden mit retrospektiv aufgearbeiteten Daten von Patienten mit BPH validiert.

Die Applikation einer ERC im 3,0-T MRT ist ein umstrittenes Thema (52, 53). Eine kürzlich durchgeführte Umfrage, welche 128 Institutionen inkludierte, zeigte, dass 36 (28%) die Prostata im 3,0-T untersuchten, aber nur zwei (1,5% von allen) eine ERC im 3,0-T MRT verwendeten (54). Eine andere Umfrage von 107 Institutionen fand heraus, dass 5,8% die Prostatauntersuchungen mit ERC im 3,0-T MRT und 63,5% ohne ERC im 3,0-T MRT durchführen (24).

Während manche Autoren die Spule aufgrund potentiell bessere Testqualität- Parameter befürworten so fanden andere durch die Applikation einer ERC keine Verbesserung der Qualität im MRT (25- 27,45). Einige Autoren berichten von einer subjektiv besseren Bildqualität mit ERC, andere konnten jedoch keinen objektiven Vorteil für das SNR durch die Spule finden (45, 55).

Unser Studiendesign kann keine Testqualität- Parameter für die Bildgebung im MRT der Prostata generieren. Nichtsdestotrotz, bekräftigen unsere limitierten Daten sowohl der Kiwi-Frucht, als auch der menschlichen Prostata die Ansicht, dass die Applikation einer ERC im 3,0- T MRT, unter der Testung von zwei Scannern in zwei unterschiedlichen Standorten, keinen wesentlichen Vorteil im SNR birgt, unter der Verwendung von T2WI und DWI Sequenzen.

Es könnten andere technische Gründe dafür sprechen, die erklären würden, warum die Applikation einer ERC zu einer Verbesserung der Testqualität Parameter im 3,0-T MRT führen würde. Jedoch muss angenommen werden, dass die Unterschiede im Prostata MRT mit und ohne ERC, welche von einigen Autoren festgestellt wurden, aber nicht mit Daten von anderen Autoren korrelierten von subjektiver Natur sind, oder von Training und Gewohnheit rühren (25- 27, 45).

Die Messungen in jener Kiwi-Frucht, welche mit einer ERC mit PFC und Luft untersucht wurde, zeigen ein ähnliches SNR in T2WI, DWI reduced und ADC maps im Vergleich PFC und Luft des ERC Ballons auf. Diese Ergebnisse unterscheiden sich von vorherigen Messungen einer Abnahme vom posterioren- anterioren Feldgradienten und einer signifikanten Verbesserung in der Feldhomogenität mit einer Bariumsuspension oder PFC relativ zu einem Luft gefüllte ERC Ballon obwohl zum aktuellen Zeitpunkt keine solide Erklärung zu diesem Phänomen angeboten werden kann (56).

Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse sowohl der Kiwi-Frucht als auch der menschlichen Prostata mit BPH, dass MRT Untersuchungen im 3,0-T Scanner unter der Verwendung eines bi- parametrischen Protokoll, welches T2WI und DWI reduced inkludierte, technisch äquivalente Resultate sowohl mit ERC als auch ohne ERC liefern.

Die Kiwi-Frucht weist aufgrund der EU-Normung eine sehr geringe biologische Variabilität auf, und ist deswegen ein ideales Prostataphantom für experimentelle Studien. Es könnte in Zukunft die technischen Aspekte in der Prostata MRT Bildgebung verbessern, da es potentielle Confounder, welche in der biologischen Variabilität der menschlichen Prostata vorliegen, nicht aufweist.

Die Ergebnisse deuten an, dass die DWI reduced Wichtung im 3,0- T MRT der Prostata ohne Spule von Vorteil sein könnte. Diese Annahme könnte sogar auf den klinischen Alltag bezogen werden, da es zu einer Erhöhung des SNR in den ADC führen könnte

und somit ähnliche posteriore und bessere anteriore SNR liefern könnte, verglichen mit MRT Aufnahmen mit Spule.

In Zukunft sollten die Testungen am Kiwi-Frucht Phantom auf andere MRT Systeme und zusätzliche MRT Wichtungen ausgeweitet werden, um das Phantom weiter zu validieren.

9 ZUSAMMENFASSUNG

9.1 Zielsetzung

In einem ersten Teil der Studie wurde ein für jedermann problemlos nachzubauendes, ubiquitär verfügbares und wirtschaftlich günstiges Prostata-Phantom mit Hilfe der Kiwi-Frucht entwickelt, welches für die T2WI-, DWI- und MRS- Bildgebung geeignet ist. In einem zweiten Teil wurde getestet, ob die Applikation einer Endorektalspule (ERC) das Signalrauschverhältnis (SNR) in der 3,0-T-MRT-Bildgebung verbessert. Dazu wurden das Kiwi-Frucht Phantom unter der Verwendung eines bi- parametrischen MRT-Protokolls für die Prostata-Bildgebung erprobt.

9.2 Methoden

Neben einer Kiwi-Frucht beinhaltete das Prostata-Phantom für die MRT-Testungen einschließlich der T2WI-, DWI- und MRS-Bildgebung u.a. eine handelsübliche Plastikgießkanne mit offenem Schnabel, Plastikrundtöpfe für die Pflanzenanzucht, mehrere Kühlkompressen, sowie zwei MRT-Phantom-Zylinder. Eine Kiwi-Frucht wurde im ersten Teil der Studie zusätzlich mit einer ERC untersucht. Das Phantom wurde im Anschluss mit retrospektiv aufgearbeiteten MRT-Untersuchungen von ausgewählten Patienten mit entweder einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) mit negativer Prostatabiopsie (n=5) oder einem Biopsie-positiven Prostatakarzinom (PCA, n=15) validiert. Im zweiten Teil der Studie wurden axiale T2WI (repetition time [TR] 7500 ms, Echozeit [TE] 98–101 ms) und DWI_{reduced} (field-of-view $149\text{--}179 \times 71\text{--}73\text{mm}^2$, TR/TE 4500–5500/61–74 ms, b-Werte, 50 und 800 s/mm²) Aufnahmen jeweils ohne und mit ERC an identischen 3.0-T Scannern an bi-zentrisch an zwei verschiedenen Standorten generiert. Anschließend wurde das SNR des anterioren und posterioren „outer pericarp“ (OP) und der „peripheral placenta“ (PP) von fünf grünen „Hayward“-Kiwi-Früchten (*Actinidia deliciosa*, EU- Regulation 543/2011 Klasse 2) verglichen. Die

Messungen wurden mit 21 Patienten mit BPH (negative Prostata-Biopsie, prostate imaging reporting and data system, „PI-RADS“ Version-2-Score ≤ 2) validiert, welche mit identischen MRT-Protokollen untersucht wurden: 10 Patienten an Standort 1 ohne ERC und 11 Patienten an Standort 2 mit ERC. Es wurde ein zweiseitiger T-Test für verbundene Stichproben verwendet.

9.3 Ergebnisse

Der mittlere Kontrast zwischen CP und OP (0,346-0,349) bzw. CP und PP (0,364-0,393) der Kiwi-Frucht war in der T2WI ähnlich einem gering differenzierten PCA (Gleason 7b-9) und der peripheren Zone der Prostata (PZ, 0,308). Die ADC-Werte von OP und PP der Kiwi-Frucht ($1,27 \pm 0,07 - 1,37 \pm 0,08 \text{ mm}^2/\text{s} \times 10^{-3}$) ähnelten den ADC-Werten von PZ und TZ der Prostata ($1,39 \pm 0,17 - 1,60 \pm 0,24 \text{ mm}^2/\text{s} \times 10^{-3}$), während die CP ($0,91 \pm 0,14 - 0,99 \pm 0,10 \text{ mm}^2/\text{s} \times 10^{-3}$) einem Gleason-7b-9-PCA ($1,00 \pm 0,25 \text{ mm}^2/\text{s} \times 10^{-3}$) ähnelte. Die MR-Spectra zeigten Kennlinien von Ziträt und Myo-Inositol in der Kiwi-Frucht, sowie Ziträt und „Cholin-plus-Kreatin“ in der Prostata. Das Kiwi-Frucht Phantom funktionierte auch mit einer ERC.

Im zweiten Teil der Studie war - mit wenigen Ausnahmen - das SNR der verschiedenen MR-Sequenzen in Kiwi-Früchten und Prostata mit und ohne ERC jeweils ähnlich. In T2WI war das SNR der posterioren PZ ohne ERC höher ($p < 0,001$). In der $\text{DWI}_{\text{reduced}}$ war das SNR jeweils höher im posterioren OP mit ERC ($p = 0,013$) und in der PZ mit ERC ($p = 0,026$) für $b = 50 \text{ s}/\text{mm}^2$; in der OP ohne ERC ($p = 0,001$), und in der PZ mit ERC ($p = 0,001$) für ADC. Die Volumina der Kiwi-Früchte und der Prostatas ähnelten sich ($89,2 \pm 11,2$ versus $90,8 \pm 48,5 \text{ cm}^3$, $p = 0,638 - 0,920$).

9.4 Schlussfolgerung

Die Kiwi-Frucht ist aufgrund ihrer morphologischen und biochemischen Eigenschaften und ihrem Binnenaufbau als Prostataphantom für die T2WI-, DWI- und MRS-Bildgebung geeignet und folglich nützlich für den Vergleich von verschiedenen MRT-Protokollen, Spulensystemen und Scannern. Die Ergebnisse des zweiten Teils der Studie lassen darauf schließen, dass ein bi-parametrisches MRT-Protokoll für die 3,0-T MRT-Bildgebung, welches T2WI, $\text{DWI}_{\text{reduced}}$ und ADC-Maps beinhaltet, ähnliche Ergebnisse mit und ohne die Applikation einer ERC erbringt.

10 LITERATURVERZEICHNIS

1. Guo XM, Xiao X, Wang GX, Gao RF (2013) Vascular anatomy of Kiwi-Fruit and its implications for the origin of carpels. *Front Plant Sci* 4:391
2. Kurhanewicz J, Vigneron DB, Hricak H et al (1996) Threedimensional H-1 MR spectroscopic imaging of the in situ human prostate with high (0.24–0.7cm³) spatial resolution. *Radiology* 198:795–805
3. Nishiyama I (2007) Fruits of the Actinidia genus. *Adv Food Nutr Res* 52:293–324
4. Pfeuffer J, Tkac I, Provencher SW, Gruetter R (1999) Toward an in vivo neurochemical profile: quantification of 18 metabolites in short-echo-time 1H NMR spectra of the rat brain. *J Magn Reson* 141:104–120
5. Debersaques F, Mekers O. Growth and production of Kiwi-Fruitfruit and Kiwi-Fruitberry. *Soils, plant growth and crop production, Vol. II.*
6. Latocha P, Olszewska-Kaczynska I (2003) Preliminary, morphological, chemical and sensory analysis of fruit of different Actinidia genotypes (Actinidia Lindl.). *Ann Warsaw Agric Univ – SGGW Horticulture and Landscape Architecture* 24:51-56
7. Nardozza S (2007) Genotypic variation in Actinidia deliciosa fruit size and carbohydrate content. *Alma Mater Studiorum Università Degli Studi Di Bologna, Facoltà Di Agraria, Dipartimento di Colture Arboree, Dottorato di Ricerca in Colture Arboree ed Agrosistemi Forestali Ornamentali e Paesaggistici – AGR/03, Anno Accademico 2006/2007*
8. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, 2019, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 27.10.2019)
9. Cancer Facts & Figures (2018) <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2018.html>

10. Krebs in Deutschland für 2013/2014(https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/kid_2017_c61_prostata.pdf?__blob=publicationFile).
11. De Visschere PJ, Vral A, Perletti G et al (2016) Multiparametric magnetic resonance imaging characteristics of normal, benign and malignant conditions in the prostate. *Eur Radiol*. doi:10.1007/s00330-016-4479-z
12. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R et al (2012) ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 22:746–757
13. Roethke M, Blondin D, Schlemmer HP, Franiel T (2013) PI-RADS classification: structured reporting for MRI of the prostate. *Fortschr Röntgenstr* 185:253–261
14. Abd-Alazeez M, Ahmed HU, Arya M et al (2014) The accuracy of multiparametric MRI in men with negative biopsy and elevated PSA level—can it rule out clinically significant prostate cancer?
15. Wefer AE, Hricak H, Vigneron DB et al (2000) Sextant localization of prostate cancer: comparison of sextant biopsy, magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopic imaging with step section histology. *J Urol* 164:400–404
16. Labanaris AP, Engelhard K, Zugor V, Nützel R, Kühn R (2010) Prostate cancer detection using an extended prostate biopsy schema in combination with additional targeted cores from suspicious images in conventional and functional endorectal magnetic resonance imaging of the prostate. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 13:65–70
17. Sciarra A, Panebianco V, Ciccariello M et al (2010) Value of magnetic resonance spectroscopy imaging and dynamic contrast-enhanced imaging for detecting prostate cancer foci in men with prior negative biopsy. *Clin Cancer Res* 16:1875–1883
18. Umbehr M, Bachmann LM, Held U et al (2009) Combined magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy imaging in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 55:575–590

19. Schoots IG, Petrides N, Giganti F et al (2015) Magnetic resonance imaging in active surveillance of prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol* 67:627–636
20. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL et al (2016) PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol* 69:16–40
21. Mueller-Lisse UG, Mueller-Lisse UL, Zamecnik P, Schlemmer HP, Scherr MK (2011) Diffusion-weighted MRI of the prostate. *Radiologe* 51:205–214
22. Tan CH, Wei W, Johnson V, Kundra V (2012) Diffusion-weighted MRI in the detection of prostate cancer: meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 199:822–829
23. de Rooij M, Hamoen EH, Fütterer JJ, Barentsz JO, Rovers MM (2014) Accuracy of multiparametric MRI for prostate cancer detection: a meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 202:343–351
24. Esses SJ, Taneja SS, Rosenkrantz AB (2018) Imaging facilities' adherence to PI-RADS v2 minimum technical standards for the performance of prostate MRI. *Acad Radiol* 25:188-195.
25. Turkbey B, Merino MJ, Gallardo EC et al (2014) Comparison of endorectal coil and non endorectal coil T2W and diffusion-weighted MRI at 3 Tesla for localizing prostate cancer: correlation with wholemount histopathology. *J Magn Reson Imaging* 39:1443–1448.
26. Costa DN, Yuan Q, Xi Y et al (2016) Comparison of prostate cancer detection at 3-T MRI with and without an endorectal coil: A prospective, paired-patient study. *Urol Oncol* 34:255.e7–255.e13.
27. Heijmink SW, Fütterer JJ, Hambrock T et al (2007) Prostate cancer: body-array versus endorectal coil MR imaging at 3 T—comparison of image quality, localization, and staging performance. *Radiology* 244:184-195.
28. Scialpi M, Prosperi E, D'Andrea A, et al (2017) Biparametric versus multiparametric MRI with nonendorectal coil at 3T in the detection and localization of prostate cancer. *Anticancer Res* 37:1263- 1271.

29. Lui D, Modhafar A, Haider MA, Wong A (2015) Monte Carlo-based noise compensation in coil intensity corrected endorectal MRI. *BMC Med Imaging* 12;15:43.17
30. Mueller-Lisse UG, Murer S, Mueller-Lisse UL, et al (2017) Everyman's prostate phantom: Kiwi-Fruchtfruit substitute for human prostates at magnetic resonance imaging, diffusion-weighted imaging and magnetic resonance spectroscopy. *Eur Radiol* 27:3362-3371.
31. Engelbrecht MR, Jager GJ, Laheij RJ, Verbeek AL, van Lier HJ, Barentsz JO (2002) Local staging of prostate cancer using magnetic resonance imaging: a meta-analysis. *Eur Radiol* 12:2294-2302, PMID: 12195484) .
32. Boroomand A, Shafiee MJ, Khalvati F, Haider MA, Wong A (2016) Noise-Compensated, Bias- Corrected Diffusion Weighted Endorectal Magnetic Resonance Imaging via a Stochastically Fully- Connected Joint Conditional Random Field Model. *IEEE Trans Med Imaging* 35:2587-2597.
33. Topazio L, Perugia C, De Nunzio C, et al (2018) Intravesical prostatic protrusion is a predictor of alpha blockers response: results from an observational study. *BMC Urol* 18:6. doi:10.1186/s12894- 018-0320-0.
34. European Commission (2011) Commission Implementing Regulation (EU) No 543/2011 of 7 June 2011, laying down detailed rules for the application of council regulation (EC) No 1234/2007 in respect of the fruit and vegetables and processed fruit and vegetables sectors. *Off J Eur Union* 15.06.2011, L157/1-163.
35. Gerlach W, Stern O. Über die Richtungsquantelung im Magnetfeld. *Ann Physik* 74 (1924) 673–699
36. Gueckel F, Bachert-Baumann P, Semmler W. Grundlagen und technische Aspekte der Magnetresonanztomographie am Patienten. *Radiologe* 29 (1989) 322–329
37. Bloch F, Hansen WW, Packard M. The nuclear induction experiment. *Phys Rev* 70 (1946) 474–485
38. Purcell EM, Torrey HC, Pound RV. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Phys Rev* 69 (1946) 37–38

39. Mueller-Lisse U, Mueller-Lisse U, Scheidler J, Klein G, Reiser M (2005) Reproducibility of image interpretation in MRI of the prostate: application of the sextant framework by two different radiologists. *Eur Radiol* 15:1826–1833
40. Glantz SA (2012) The special case of two groups: the t test. In: Glantz SA (ed) *Primer of biostatistics*, 7th edn, Chap 4. McGraw- Hill Medical, New York, pp 49–72
41. Murer S, Scheidler J, Mueller-Lisse UL, Helling M, Scherr M, Mueller-Lisse UG (2019) Two-centre comparative experimental study of biparametric MRI at 3.0 T with and without endorectal coil using kiwifruit (*Actinidia deliciosa*) as a phantom for human prostate. *Eur Radiol Exp* 3:30. doi: 10.1186/s41747-019-0111-8, PMID: 31410699
42. Jafar MM, Parsai A, Miquel ME (2016) Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in cancer: Reported apparent diffusion coefficients, in-vitro and in-vivo reproducibility. *World J Radiol* 8:21–49
43. Yağcı AB, Özarı N, Aybek Z, Düzcan E (2011) The value of diffusion-weighted MRI for prostate cancer detection and localization. *Diagn Interv Radiol* 17:130–134
44. Boesen L, Chabanova E, Løgager V, Balslev I, Thomsen HS (2015) Apparent diffusion coefficient ratio correlates significantly with prostate cancer Gleason score at final pathology. *J Magn Reson Imaging* 42:446–453.
45. Baur AD, Daqqaq T, Wagner M, et al (2016) T2- and diffusion-weighted magnetic resonance imaging at 3T for the detection of prostate cancer with and without endorectal coil: An intraindividual comparison of image quality and diagnostic performance. *Eur J Radiol* 85:1075-1084.
46. Ullrich T, Quentin M, Oelers C, et al (2017) Magnetic resonance imaging of the prostate at 1.5 versus 3.0T: A prospective comparison study of image quality. *Eur J Radiol* 90:192-197.
47. Thierfelder KM, Scherr MK, Notohamiprodjo M, et al (2014) Diffusion-weighted MRI of the prostate: advantages of Zoomed EPI with parallel-transmit-accelerated 2D-selective excitation imaging. *Eur Radiol* 24:3233-3241.

48. Stocker D, Manoliu A, Becker AS, et al (2018) Image quality and geometric distortion of modern diffusion-weighted imaging sequences in magnetic resonance imaging of the prostate. *Invest Radiol* 53:200-206.
49. Korn N, Kurhanewicz J, Banerjee S, et al (2015) Reduced-FOV excitation decreases susceptibility artifact in diffusion-weighted MRI with endorectal coil for prostate cancer detection. *Magn Reson Imaging* 33:56-62.
50. Heijmink SW, Scheenen TW, van Lin EN, et al (2009) Changes in prostate shape and volume and their implications for radiotherapy after introduction of endorectal balloon as determined by MRI at 3T. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 73:1446-1453.
51. Simpkin CJ, Morgan VA, Giles SL et al. (2013) Relationship between T2 relaxation and apparent diffusion coefficient in malignant and non-malignant prostate regions and the effect of peripheral zone fractional volume. *Br J Radiol* 86:20120469. doi: 10.1259/bjr.20120469
52. Franiel T, Quentin M, Mueller-Lisse UG et al (2017) MRI of the prostate: recommendations on patient preparation and scanning protocol. *Fortschr Röntgenstr* 189:21–28.
53. Muller BG, Fütterer JJ, Gupta RT, et al (2014) The role of magnetic resonance imaging (MRI) in focal therapy for prostate cancer: recommendations from a consensus panel. *BJU Int* 113:218-227.
54. Mueller-Lisse UG, Lewerich B, Mueller-Lisse UL et al (2015) MRI of the prostate in Germany: online survey among radiologists. *Fortschr Röntgenstr* 187: 703–711.
55. Kim BS, Kim TH, Kwon TG et al (2011) Comparison of pelvic phased-array versus endorectal coil magnetic resonance imaging at 3 Tesla for local staging of prostate cancer. *Yonsei Med J* 53:550-556.
56. Rosen Y, Bloch BN, Lenkinski RE et al. (2007) 3T MR of the prostate: reducing susceptibility gradients by inflating the endorectal coil with a barium sulfate suspension. *Magn Reson Med* 57:898-904.

11 DANKSAGUNG

Mein ganz besonderer und herzlicher Dank gilt meinem Betreuer und Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Ullrich Müller-Lisse, für die Überlassung und Betreuung der vorliegenden Arbeit, seine originelle Idee und vor allem die Motivierung zu Durchführung. Trotz umfangreicher Verpflichtungen war seine Tür stets offen für mich.

Seine zahlreichen Anregungen, seine konstruktive Kritik und vor allem sein fundiertes fachliches Wissen waren wegweisend für den Erfolg des Projekts und haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Er ist nicht zuletzt durch den stetigen konstruktiven Austausch für mich auch zum Mentor geworden und hat mein Interesse an der klinischen Forschung nachhaltig geprägt.

Ich möchte mich auch bei Frau Dr. med. Ulrike Müller-Lisse für die hervorragende Mitbetreuung der Arbeit bedanken.

Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser, in dessen Amtszeit als Direktor des Instituts für Klinische Radiologie die wissenschaftliche Arbeit durchgeführt wurde, sowie bei Herrn Prof. Dr. med. Jens Ricke, der ab Juli 2017 das Amt als Direktor der Klinik und Poliklinik für Radiologie übernahm, für die Möglichkeit, an seiner Klinik zu promovieren.

Ich danke sehr herzlich Herrn Prof. Dr. med. Jürgen Scheidler für die großartige Unterstützung, sowie der Möglichkeit der Zusammenarbeit mit seiner Praxis.

Ich danke Herrn Dr. med. Michael Scherr und Frau Marissa Helling für die Unterstützung, sowie die konstruktive Mitarbeit.

Ich möchte Herrn Dr. rer. nat. Gregor Thoermer, Herrn Dr. rer. nat. Heinrich von Busch und Herrn Dr. rer. nat. Peter Kreissler von Siemens Healthineers, Deutschland, für die hervorragende technische Beratung und Unterstützung danken.

Ohne die Unterstützung meiner großartigen Familie und meiner lieben Freunde wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen, wofür ich ihnen von ganzem Herzen dankbar bin.