

AUS DER KLINIK UND POLIKLINIK FÜR RADIOLOGIE
DER LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. med. Jens Ricke

**Stellenwert der abdominalen Schnittbildgebung für die Diagnostik
maligner und entzündlicher Darmerkrankungen**

kumulative Habilitationsleistung
zur Erlangung der Venia Legendi
für das Fach Radiologie
der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Dr. med. Martina Ursula Brandlhuber, geb. Karpitschka

2022

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 1. | VORWORT | 5 |
| 2. | EINLEITENDE ZUSAMMENFASSUNG | 6 |
| 2.1 | DIE MRT IM RAHMEN DER DIAGNOSTIK DES REKTUMKARZINOMS..... | 6 |
| 2.2 | DIE CT IM RAHMEN DER DIAGNOSTIK DER AKUTEN SIGMADIVERTIKULITIS | 13 |
| 3. | TECHNISCHER HINTERGRUND DER BEIDEN TEILPROJEKTE DES HABILITATIONSPROJEKTS | 17 |
| 3.1 | TEILPROJEKT I – TECHNISCHER HINTERGRUND DER DYNAMISCHEN KONTRASTVERSTÄRKTEN MRT (DCE-MRT) | 17 |
| 3.1.1 | <i>Grundlagen der DCE-MRT</i> | 18 |
| 3.1.2 | <i>Bild- / Datenakquisition der DCE-MRT</i> | 22 |
| 3.1.3 | <i>Datenanalyse der DCE-MRT</i> | 24 |
| 3.2 | TEILPROJEKT II – TECHNISCHER HINTERGRUND DER KONTRASTVERSTÄRKTEN MULTIDETEKTOR-CT (MDCT) | 34 |
| 4. | ZIELE UND FRAGESTELLUNGEN DES FORSCHUNGSPROJEKTS | 36 |
| 4.1 | TEILPROJEKT I..... | 36 |
| 4.2 | TEILPROJEKT II..... | 37 |
| 5 | THEMENRELEVANTE WISSENSCHAFTLICHE ARBEITEN | 38 |
| 5.1 | TEILPROJEKT I..... | 38 |
| 5.2 | TEILPROJEKT II..... | 48 |
| 6 | FAZIT UND AUSBLICK | 57 |
| 7 | ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS | 60 |
| 8 | ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS | 62 |
| 9 | LITERATURVERZEICHNIS | 63 |
| 10 | PUBLIKATIONSVERZEICHNIS DES KUMULATIVEN HABILITATIONSPROJEKTS | 68 |
| 10.1 | ORIGINALARBEITEN ALS ERST- ODER LETZTAUTOR..... | 68 |
| 11.2 | ORIGINALARBEITEN ALS COAUTOR | 69 |
| 11.3 | ÜBERSICHTSARBEITEN / REVIEWS | 71 |
| 11.4 | BUCHKAPITEL | 72 |
| 11 | DANKSAGUNG | 73 |

1. Vorwort

In der vorliegenden kumulativen Habilitationsschrift wird der Stellenwert der abdominalen Schnittbildgebung für die Diagnostik maligner und entzündlicher Darmerkrankungen erörtert. Die Arbeit besteht aus zwei Teilprojekten, wobei das erste Teilprojekt die bildgebende Diagnostik maligner Darmerkrankungen am Beispiel des Rektumkarzinoms umfasst und das zweite Teilprojekt die radiologische Diagnostik entzündlicher Darmerkrankungen am Beispiel der Sigmadivertikulitis behandelt.

In einer einleitenden Zusammenfassung wird die klinische Bedeutung der Bildgebung für die Diagnostik sowohl des Rektumkarzinoms als auch der akuten Sigmadivertikulitis erläutert, gefolgt von einer Darstellung der technischen Grundlagen der bildgebenden Modalitäten beider Teilprojekte – der dynamischen kontrastverstärkten Magnetresonanztomographie (dynamic contrast enhanced MRI, DCE-MRT) im ersten Teilprojekt, und der kontrastverstärkten Multidetektor-Computertomographie (MDCT) im zweiten Teilprojekt. Anschließend werden die Ziele des Forschungsvorhabens im Rahmen dieses Habilitationsprojekts vorgestellt, gefolgt von der Darstellung der klinischen Anwendbarkeit der DCE-MRT bzw. der MDCT anhand der publizierten Daten. Abschließend erfolgen Fazit und Ausblick hinsichtlich zukünftiger Anwendungsgebiete und Forschungsprojekte.

Die Publikationsleistung dieses Habilitationsprojekts umfasst insgesamt 18 Originalarbeiten, davon 8 als Erst- / Letztautorin und 10 als Co-Autorin. Ergänzt wird dies um vier Übersichtsarbeiten sowie drei Buchkapitel, ebenfalls jeweils mit Erst- / Letztautorenschaft.

Abbildungen und Tabellen im Text illustrieren wichtige Aussagen der Originalarbeiten und dienen der Verdeutlichung zentraler Diskussionspunkte.

2. Einleitende Zusammenfassung

Der Gegenstand des kumulativen Habilitationsvorhabens ist die Evaluation der abdominellen Schnittbildgebung hinsichtlich deren Stellenwert für die klinische Diagnostik und das Treffen von Therapieentscheidungen im Rahmen maligner und entzündlicher Darmerkrankungen. Die abdominelle Schnittbildgebung ist von zentraler Bedeutung für die Diagnostik maligner und entzündlicher Darmerkrankungen und stützt sich in der klinischen Routine hauptsächlich auf die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Computertomographie (CT).

2.1 Die MRT im Rahmen der Diagnostik des Rektumkarzinoms

Die MRT nimmt unter anderem im onkologischen Kontext eine zentrale Stellung ein, insbesondere wenn es um Tumore im Bereich anatomisch komplexer Körperregionen geht, wie es beim Rektumkarzinom (mit unmittelbarem Lagebezug des Rektums zum komplex aufgebauten Beckenboden) der Fall ist.

Beim Rektumkarzinom stellt die dünnsschichtige hochauflösende MRT heute den Goldstandard für das lokale Tumorstaging dar und ermöglicht die korrekte Beurteilung von Tumorgöße und -lokalisierung [1]. Dem initialen MR-tomographischen Staging kommt eine zentrale Bedeutung zu, da hierauf basierend weitreichende Therapieentscheidungen getroffen werden müssen, die unmittelbaren Einfluss auf die Prognose der betroffenen Patienten haben.

Für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom (UICC-Stadium II, i.e. T3/4 ohne Lymphknotenbefall und UICC-Stadium III, i.e. jegliches T-Stadium mit Lymphknotenbefall) wird leitliniengemäß ein multimodales Therapiekonzept empfohlen, welches durch eine neoadjuvante Radio- / Chemotherapie gefolgt von der totalen mesorektalen Exzision (TME; also die Entfernung des Rektums

gemeinsam mit dem umgebenden Fettgewebe inklusive der enthaltenen Lymphknoten / Lymphbahnen) gekennzeichnet ist.

Trotz ihres klinischen Nutzens wird die neoadjuvante Bestrahlung aufgrund möglicher Nebenwirkungen (wie beispielsweise einer sexuellen Dysfunktion oder Inkontinenz) zunehmend in Frage gestellt. In diesem Zusammenhang hat die sogenannte MERCURY-Studie Kriterien entwickelt, um Patienten mit einem geringen Lokalrezidivrisiko zu identifizieren und bei diesen Patienten auf eine neoadjuvante Radiochemotherapie zu verzichten [2]. Eines der hierzu entwickelten Kriterien definiert eine maximale Entfernung des Tumors von der mesorektalen Faszie (MRF) von 1 cm. Sobald der Tumor oder auch extramural gelegene Tumoranteile (so genannte „tumor deposits“) näher als 1 cm an die MRF heranreichen, gilt die mesorektale Faszie als unsicher und es wird ein neoadjuvantes Therapieregime angestrebt. Eine hohe Diagnosegenauigkeit der prätherapeutischen MRT hinsichtlich einer Tumordinfiltration der mesorektalen Faszie (MRF) ist in diesem Setting unabdingbar. Jedoch auch in der post-neoadjuvanten Situation ist eine definitive Aussage zur Tumorfreiheit der MRF von hoher Relevanz, insbesondere im Hinblick auf neue Therapiekonzepte mit lediglich lokaler Tumorexzision anstelle der TME.

Die hochauflösende dünn-schichtige MRT des Rektums sieht für das primäre Staging beim Rektumkarzinom ein Standard-Protokoll vor, bestehend aus T2-gewichteten Sequenzen in allen drei Ebenen des Raumes (axial, koronar und sagittal), einer T1-gewichteten sowie einer diffusionsgewichteten (diffusion weighted imaging; DWI) Sequenz. Im Re-Staging nach neoadjuvanter Therapie wird dieses Standard-Protokoll um eine kontrastmittelgestützte T1-gewichtete Sequenz ergänzt. Diese Standard-MRT des Rektums liefert hinsichtlich der generellen rektalen Tumordetektion eine hohe diagnostische Sicherheit, und zwar sowohl prätherapeutisch (Sensitivität 86% bis 100% und Spezifität 84% bis 100% [3-5]) als

auch post-neoadjuvant (Sensitivität 94% und Spezifität 77% [6]). Dies gilt jedoch nicht für die Beurteilung der mesorektalen Faszie hinsichtlich einer Tumordinfiltration. Im prätherapeutischen Setting wird die Diagnosestellung in der Standard-MRT durch mangelnde Differenzierbarkeit zwischen Tumor und desmoplastischer Reaktion (i.e. durch den Tumor induzierte Bildung von kollagenreichem Bindegewebe) deutlich erschwert (*siehe **Abbildung 1***).

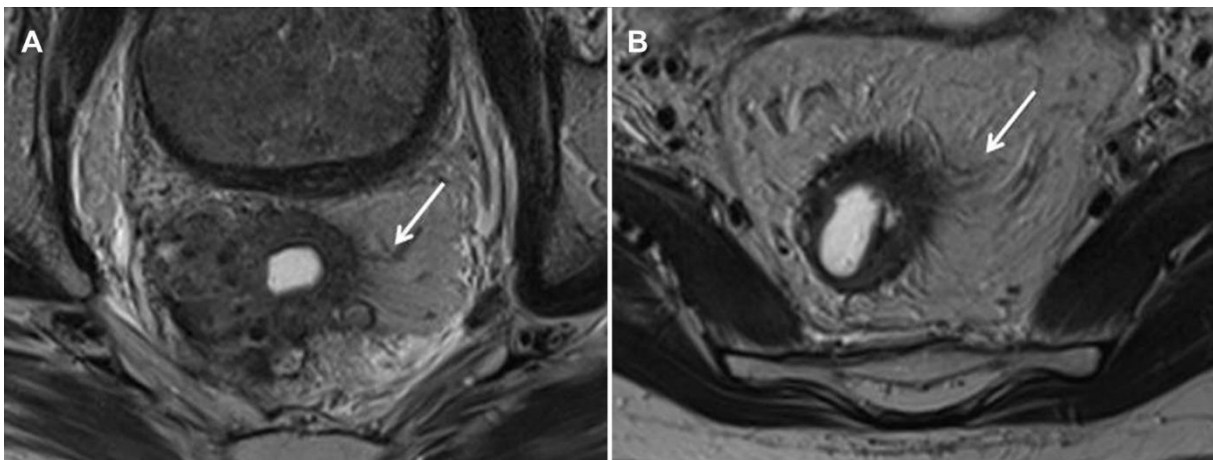


Abbildung 1. Desmoplastische Reaktion vs. Tumor

- (A) Axiale T2-gewichtete Sequenz mit rektalem Tumor, der Pfeil markiert fingerförmige hypointense Ausläufer ins mesorektale Fettgewebe; im histopathologischen Befund zeigte sich kollagenreiches Bindegewebe im Sinne einer desmoplastischen Reaktion
- (B) Axiale T2-gewichtete Sequenz mit rektalem Tumor, der Pfeil markiert linienförmige Ausziehungen im mesorektalen Fettgewebe, die sich visuell kaum vom Befund im Bild links unterscheiden; im histopathologischen Befund zeigte sich eine Tumordinfiltration des Fettgewebes (Tumorstadium T3d)

Ganz ähnlich gestaltet sich die Situation im post-neoadjuvanten Setting – auch hier gelingt in der Standard-MRT die Differenzierung zwischen Resttumor und post-therapeutischer Fibrose nur unzureichend. Insgesamt ergibt sich für die Standard-MRT (T2- und T1-gewichtete Sequenzen inklusive DWI und Kontrastmittelgabe) bei der Evaluation der MRF eine diagnostische Genauigkeit von lediglich 60% [7].

Eine weitere Herausforderung ergibt sich, wenn Lymphknoten hinsichtlich eines malignen Befalls in der MRT evaluiert werden sollen. Nachdem histopathologische Studien einen metastatischen Befall auch in sehr kleinen Lymphknoten (< 5 mm) nachweisen konnten [8], kann die Lymphknotengröße allein nicht als Malignitätskriterium herangezogen werden, insbesondere da sich für die prä- und post-neoadjuvante Situation jeweils unterschiedliche Cut-off-Werte in der MRT ergeben [9, 10]. Jedoch auch wenn andere Kriterien wie beispielsweise irreguläre Randbegrenzung oder gemischte Signalintensität der Lymphknoten in der MRT zur Evaluation herangezogen werden, ergibt sich in der Standard-MRT lediglich eine Sensitivität von 55 – 73% bzw. eine Spezifität von 74 – 78% [11]. In diesem Zusammenhang erscheint die Vorhersagegenauigkeit eines Tumorbefalls lokaler Lymphknoten (wie auch einer Tumorinfiltration der MRF) durch die Standard-MRT ungenügend, so dass die Entwicklung neuer Methoden der bildgebenden Diagnostik und insbesondere der MRT beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom erforderlich wird.

Eine nicht-invasive Messung der Gewebepfusion und -permeabilität wird durch die dynamische kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie (dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging; DCE-MRT) möglich [12]. Nach Injektion eines Bolus paramagnetischen Kontrastmittels erfolgt (basierend auf dem Verhältnis Signalvariation zu Zeit) die Analyse hämodynamischer Parameter. Die Datenakquisition der DCE-MRT gestaltet sich äußerst komplex und soll im Rahmen dieser Einleitung nur kurz zusammengefasst werden (genauer *siehe Abschnitt 3.1*). Zu verschiedenen Zeitpunkten (in Bezug auf die Kontrastmittelgabe) werden stark T1-gewichtete MRT-Bilder akquiriert. Das anflutende paramagnetische Kontrastmittel verkürzt konzentrationsabhängig die T1-Relaxation im Gewebe und führt zu einem (ebenfalls konzentrationsabhängigen) Anstieg der Signalintensität, der über die Zeit

hinweg erfasst wird. Für die bei der DCE-MRT verwendeten Kontrastmittelkonzentrationen nimmt man eine Linearität zwischen Kontrastmittelkonzentration und Signalintensität an [13]. Auf dieser Grundlage können aus den gemessenen zeitaufgelösten Signalintensitäten zeitaufgelöste Kontrastmittelkonzentrationen abgeleitet werden [13]. Aus den gemessenen Signalintensitäts-Zeit-Kurven (engl. time intensity curve; TIC) werden durch mathematische Dekonvolution Zeit-Konzentrations-Kurven (engl. time concentration curve; TCC) erstellt. Um alle hämodynamischen Eigenschaften des Gewebes berechnen zu können, wird (neben der TCC im untersuchten Gewebe) auch die TCC in einem zuführenden arteriellen Gefäß benötigt – die sog. arterielle Inputfunktion (engl. arterial input function; AIF) [13, 14].

Die Beziehung zwischen der AIF und der Gewebekonzentration kann mittels folgender mathematischer Gleichung beschrieben werden [13]:

$$C_t(t) = F_p R(t) * C_a(t)$$

$C_t(t)$ – Konzentration des Kontrastmittels im Gewebe als Funktion der Zeit

$C_a(t)$ – Konzentration des Kontrastmittels im zuführenden arteriellen Gefäß als Funktion der Zeit

F_p – Plasmafluss

$R(t)$ - Residuenfunktion

In dieser Gleichung ist die sog. Residuenfunktion, $R(t)$, von Bedeutung. Sie beschreibt den Anteil des Kontrastmittels, der zu jeder beliebigen Zeit $t > 0$ nach Injektion eines ultrakurzen Bolus im Gewebe verbleibt (*siehe Abschnitt 3.1*) [15]. Das Produkt von Plasmafluss und Residuenfunktion wird als Impulsantwortfunktion bezeichnet. Durch sie können alle relevanten hämodynamischen Eigenschaften des Gewebes beschrieben [16] bzw. hämodynamische Parameter berechnet werden [13,

14], wie beispielsweise dem bekannten Parameter K_{trans} , einer Volumentransferkonstanten. K_{trans} entspricht der Rate, mit der Kontrastmittel aus dem Blut in den Extrazellulärraum übertritt – es erfasst somit Informationen sowohl über den Blutfluss als auch zur Gefäßpermeabilität. Man nimmt an, dass sich dieser (und andere Parameter der DCE-MRT; *siehe Abschnitt 3.1*) zwischen gesundem Gewebe und Tumorgewebe unterscheiden, so dass zumindest in Ansätzen eine Differenzierung zwischen malignem und tumorfreiem Gewebe möglich wird bzw. Tumore hinsichtlich ihrer Aggressivität oder angiogenetischen Aktivität charakterisiert werden können [17]. Mehrere Studien konnten zeigen, dass K_{trans} mit dem TNM-Stadium assoziiert ist [18-20]. Die angiogenetische Aktivität von Tumoren scheint ebenfalls durch K_{trans} charakterisierbar; so war bei Patienten mit einem höheren Plasmalevel angiogenetischer Marker (wie VEGF oder EGFR) auch K_{trans} signifikant erhöht [19, 21, 22], wobei die Studienergebnisse hierzu uneinheitlich sind [20, 23]. Weitere Studien waren in der Lage, mittels der DCE-MRT das Tumorausprechen vorherzusagen. So war einerseits K_{trans} im primären Staging von Patienten mit gutem Therapieansprechen signifikant höher [24, 25], andererseits konnte durch die prätherapeutische Analyse der Kurvenmorphologie nach Kontrastmittelapplikation (als semi-quantitative DCE-MRT-Methode neben der quantitativen Messung von K_{trans} ; *siehe Abschnitt 3.1.3*) das Therapieansprechen (gut vs. schlecht) vorhergesagt werden [26]. Neben der Vorhersage des Therapieansprechens ist die DCE-MRT in der Lage, das Therapieansprechen nach neoadjuvanter Therapie zu evaluieren. So zeigen diverse Studien, dass K_{trans} nach erfolgter Radiochemotherapie (gemessen im Resttumor bzw. in der posttherapeutischen Fibrose) im Falle eines guten Therapieansprechens signifikant erniedrigt ist [21, 24, 25]; ähnliche Ergebnisse zeigen sich auch bei der Auswertung semi-quantitativer DCE-MRT-Parameter (wie beispielsweise der area under the curve; AUC) [26].

Der prädiktive Wert der DCE-MRT für einen Tumorbefall der mesorektalen Faszie wurde bislang nicht untersucht. Dies mag unter anderem an der technischen Herausforderungen liegen, welche die Untersuchung dieser Struktur mit sich bringt. Bei der mesorektalen Faszie handelt es sich um eine verhältnismäßig feine Struktur (siehe **Abbildung 2**).

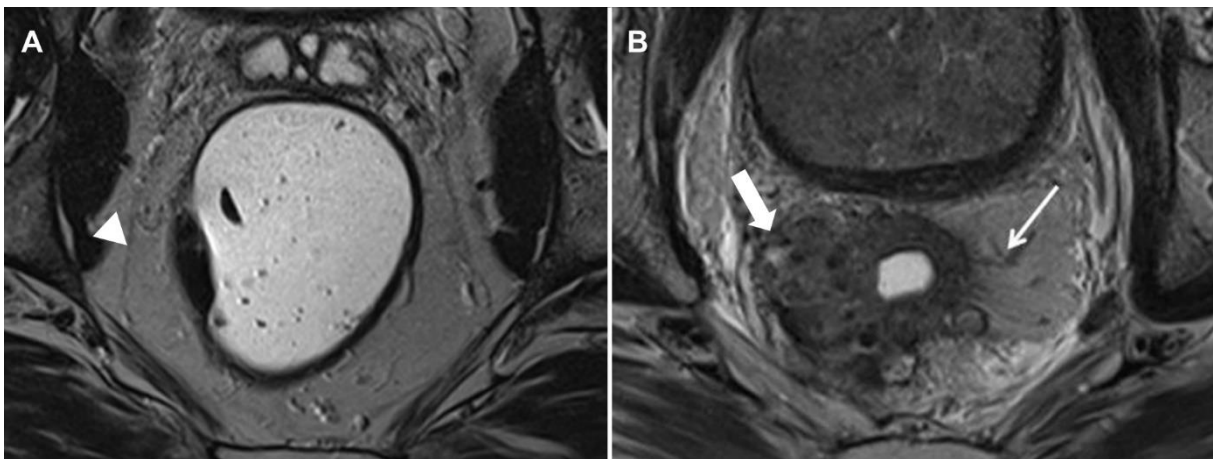


Abbildung 2. Mesorektale Faszie (MRF)

- (A) Axiale T2-gewichtete Sequenz bei einem gesunden Patienten, die Pfeilspitze markiert die feine linienförmige Struktur der MRF
- (B) Axiale T2-gewichtete Sequenz bei einem Patienten mit rektalem Tumor, der dünne Pfeil markiert linienförmige Ausziehungen im mesorektalen Fettgewebe, der dicke Pfeil markiert Tumoranteile, die sich in der unmittelbaren Nähe der MRF befinden

Die MRF erkennt man in der MRT in T2-gewichteten Sequenzen als lineare Struktur hypointenser Signalintensität. Im Falle eines Tumors gestaltet es sich technisch anspruchsvoll, hier eine sogenannte ROI (region of interest) zu platzieren, um Perfusionsparameter zu erheben. Eine ganz ähnliche Situation ergibt sich für kleine (< 5 mm) Lymphknoten im mesorektalen Fettgewebe, in denen Parameter der DCE-MRT gemessen werden sollen. Ein zentrales Ziel der vorliegenden

Habilitationsleistung war es, diese Herausforderungen zu lösen und mittels DCE-MRT den tumorösen Befall der MRF sowie mesorektaler Lymphknoten zu evaluieren. Auf der Grundlage von zwei ausgewählten Publikationen mit Erstautorschaft (eine Übersichtsarbeit und ein Buchkapitel) sowie einer Veröffentlichung mit Letztautorenschaft (Originalarbeit) werden sowohl die technisch-methodische Implementierung der dynamischen kontrastverstärkten Magnetresonanztomographie (DCE-MRT) als auch deren Potential in der klinischen Anwendung am Beispiel des Rektumkarzinoms aufgezeigt. Im Zentrum der Originalarbeit steht hierbei die Charakterisierung von Lymphknoten und MRF hinsichtlich Tumorbefall. Zwei weitere Arbeiten mit Erstautorschaft (eine Übersichtsarbeit und ein Buchkapitel) vertiefen einzelne Teilaspekte dieses Themenkomplexes.

2.2 Die CT im Rahmen der Diagnostik der akuten Sigmadivertikulitis

Während für das lokale Staging beim Rektumkarzinom die MRT im Zentrum der bildgebenden Diagnostik steht, ist die CT die Methode der Wahl für die Diagnose akut entzündlicher Darmerkrankungen wie beispielsweise der Sigmadivertikulitis und deren Komplikationen. Die Erscheinungsformen der akuten Divertikulitis (AD) reichen von einer diskreten unkomplizierten Entzündung bis hin zur freien Perforation mit den Folgen einer eitrigen Peritonitis. Dieses breite Spektrum an Manifestationsformen erfordert eine Anpassung des therapeutischen Procederes an den Schweregrad der Erkrankung. Im Falle einer freien Perforation besteht die klare Indikation zur Operation, wohingegen bei milden Entzündungsformen ohne Perforation die konservative Therapie ausreichend erscheint. In diesem Zusammenhang kommt der Feindiagnostik des Schweregrades der akuten Divertikulitis eine besondere Bedeutung zu.

Die kontrastverstärkte Multidetektor-Computertomographie (MDCT) ermöglicht einerseits die Beurteilung des Darms hinsichtlich entzündlicher Veränderungen (wie Kontrastmittelaufnahme und Wandverdickung), andererseits können angrenzende Strukturen (wie das periviszerales Fettgewebe) hinsichtlich einer entzündlichen Beteiligung evaluiert werden. Hierbei zeigt die CT eine hohe Reliabilität (96 – 98%) [27], insbesondere auch was die Detektion möglicher Komplikationen angeht (i.e. gedeckte und freie Perforationen sowie Abszessbildungen). Insgesamt ist die CT demnach hervorragend geeignet, den Schweregrad der akuten Divertikulitis zu erfassen und Therapieentscheidungen zu ermöglichen.

Es existieren verschiedene Klassifikationssysteme, die basierend auf dem CT-Befund den Schweregrad der Erkrankung erfassen. In Deutschland findet die Klassifikation nach Hansen & Stock (*siehe Tabelle 1*) breite Anwendung, in der sowohl die phlegmonöse Divertikulitis als auch die gedeckte Perforation (unabhängig von der Abszessgröße) zu den komplizierten Formen der AD gezählt werden [28]. Neben dieser findet die Klassifikation nach Hinchey (hauptsächlich in ihrer modifizierten Form; *siehe Tabelle 1*) internationale Verwendung, die insbesondere für fortgeschrittene Formen der AD (mit entfernt liegenden Abszessen und eitriger bzw. fäkaler Peritonitis) eine detaillierte Einteilung ermöglicht [29].

Die Abszessgröße im Fall einer gedeckten Perforation spielt in beiden Klassifikationssystemen keine Rolle, könnte jedoch durchaus von therapeutischer Relevanz sein [30]. Dieser Aspekt wurde in der kürzlich von DGVS, DGAV und DRG gemeinsam entwickelten neuen Classification of Diverticular Disease (CDD) berücksichtigt (*siehe Tabelle 2*). Dieses neue Klassifikationssystem differenziert nun zwischen Makro- und Mikroabszess (≤ 1 cm versus > 1 cm).

Tabelle 1. Bekannte Klassifikationen der Divertikulitis

| Klassifikation nach Hansen & Stock | | Modifizierte Hinchey Klassifikation | |
|------------------------------------|---|-------------------------------------|--|
| 0 | Divertikulose | 0 | Milde klinische Divertikulitis |
| I | Akute unkomplizierte Divertikulitis | Ia | Umschriebene perikolische Entzündung oder Phlegmone |
| II | Akute komplizierte Divertikulitis | Ib | Umschriebener perikolischer Abszess |
| IIa | Phlegmone, Peridivertikulitis | II | Pelviner, intra-abdomineller, oder retroperitonealer Abszess |
| IIb | Abszess, gedeckte Perforation | III | Generalisierte eitrige Peritonitis |
| IIc | Freie Perforation | IV | Generalisierte kotige Peritonitis |
| III | Chronisch wiederkehrende Divertikulitis | | |

Eine weitere Neuerung der CDD betrifft die Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung – die phlegmonöse akute Divertikulitis wird nun zu den unkomplizierten Formen der Divertikulitis gerechnet [31]. Bislang existieren jedoch keine validen Daten zur klinischen Bedeutung dieses neuen Klassifikationssystems.

Grundsätzlich sollen Klassifikationssysteme die ärztlichen Therapieentscheidungen derart leiten, dass ein optimales Patienten-Outcome erreicht wird. Zur Beurteilung des Outcome nach akuter Sigmadivertikulitis eignet sich (neben Kriterien wie Rezidivrate oder persistierende Symptomen) insbesondere die langfristige Lebensqualität der Patienten. Die Therapieentscheidungen je nach Schweregrad der Erkrankung sind für die AD unterschiedlich klar definiert. Wie oben bereits erwähnt besteht für den Fall einer freien Perforation die Indikation zur Operation, wohingegen für milde Entzündungsformen ohne Perforation die konservative Therapie als ausreichend erachtet wird. Weniger klar gestaltet sich die therapeutische Strategie

für gedeckt perforierte akute Divertikulitiden – unter anderem auch aufgrund von Unterschieden hinsichtlich der Abszessgröße.

Tabelle 2. Neue Klassifikation der Divertikulitis

| Classification of Diverticular Disease (CDD) | |
|--|---|
| Typ 0 | asymptomatische Divertikulose |
| Typ 1 | unkomplizierte Divertikulitis |
| Typ 1a | Divertikulitis ohne Phlegmone |
| Typ 1b | Divertikulitis mit Phlegmone |
| Typ 2 | CD |
| Typ 2a | CD mit Mikroabszess (< 1 cm) |
| Typ 2b | CD mit Makroabszess |
| Typ 2c | CD mit freier Perforation |
| Typ 3 | chronische DD |
| Typ 3a | symptomatische DD |
| Typ 3b | wiederkehrende Divertikulitis ohne Komplikationen |
| Typ 3c | wiederkehrende Divertikulitis mit Komplikationen |
| Typ 4 | DD mit Divertikelblutung |

CD = komplizierte Divertikulitis; DD = Divertikelkrankheit

Derzeit ist nicht bekannt, ob Patienten nach einer gedeckt perforierten AD mit Mikro- oder Makroabszess eher von einem konservativen oder chirurgischen Vorgehen (elektive Sigmaresektion) profitieren, wenn man als Beurteilungskriterium die Persistenz von Symptomen und die langfristige Lebensqualität heranzieht. Dieser Frage wurde im Rahmen der vorliegenden Habilitationsleistung nachgegangen.

Auf der Grundlage von zwei Originalarbeiten (eine Erst- und eine Mitautorenschaft) sowie einer Übersichtsarbeit mit Erstautorenschaft werden die radiologische

Diagnostik der Sigmadivertikulitis inklusive deren Stadieneinteilung aufgearbeitet. Im Zentrum steht die klinische Fragestellung des Langzeitverlaufs nach Sigmadivertikulitis, und zwar in Abhängigkeit von der mittels CT festgestellten Schwere der Erkrankung. Durch das Habilitationsprojekt werden Daten erhoben, welche die ärztlichen Therapieentscheidungen im klinischen Alltag (insbesondere Operation versus konservative Behandlung) vor dem Hintergrund der Langzeitprognose der Patienten erleichtern bzw. leiten. Zudem sollen die bestehenden Klassifikationssysteme Hansen & Stock bzw. Hinchey überprüft sowie erstmals das neue System der CDD evaluiert werden.

3. Technischer Hintergrund der beiden Teilprojekte des Habilitationsprojekts

3.1 Teilprojekt I – Technischer Hintergrund der dynamischen kontrastverstärkten MRT (DCE-MRT)

Die dynamische kontrastverstärkte MRT (dynamic contrast enhanced MRI; DCE-MRT) ist in der Lage, anhand von spezifischen Parametern sowohl die Durchblutung (Perfusion) eines Gewebes zu erfassen als auch dessen mikrovaskulären Status zu beschreiben [32, 33]. Die DCE-MRT wurde anfänglich vor allem zur Untersuchung der Myokard- [34] und Hirnperfusion [35-38] eingesetzt, zunehmend jedoch auch für onkologische Fragestellungen [39-44]. Da die DCE-MRT für das Verständnis der hier vorgelegten Arbeiten zum Rektumkarzinom von Bedeutung ist, sollen zunächst ihre physikalischen und physiologischen Grundlagen erläutert werden.

Im ersten Teil dieses Abschnitts werden Daten-Akquisition und Daten-Interpretation der DCE-MRT geschildert – zwei Bereiche, die aufgrund ihrer Komplexität sowohl

Klinikern als auch Radiologen häufig Probleme bereiten. Im zweiten Teil werden diejenigen Entwicklungen und Perspektiven der DCE-MRT erläutert, die für diese Habilitationsleistung im Speziellen (insbesondere die semi-quantitative und quantitative Analyse der DCE-MRT-Daten) eine Rolle spielen.

3.1.1 Grundlagen der DCE-MRT

Die für die Interpretation von MR-Bildern relevanten Gewebekontraste können durch die intravenöse Gabe von paramagnetischem Kontrastmittel (meist Gadolinium) verstärkt werden. Durch die Beeinflussung der Relaxationszeiten verändern Kontrastmittel die Signalintensität in den entsprechenden Geweben. Im Detail verkürzen Gadolinium-basierte Kontrastmittel sowohl die T1- als auch die T2-Relaxationszeit der Protonen im Gewebe. Dies führt zu einer Signalzunahme in T1-gewichteten Sequenzen, weshalb aufgrund der besseren Erkennbarkeit Kontrastmittel meist in Kombination mit T1-gewichteten Sequenzen verwendet wird.

Wie der Name bereits vermuten lässt, analysiert die DCE-MRT das Anreicherungsverhalten eines Kontrastmittels in einem bestimmten Gewebe über eine gewisse Zeit („dynamisch“). Praktisch wird dies dadurch erreicht, dass zunächst sogenannte „baseline“ Aufnahmen – also MRT-Aufnahmen ohne bzw. vor Kontrastmittelgabe – akquiriert werden. Anschließend erfolgt die intravenöse Applikation des paramagnetischen Kontrastmittels. Während der Anflutung des Kontrastmittels werden dann über einen gewissen Zeitraum (meist einige Minuten) mehrere MRT-Aufnahmen (Sequenzen) von dem zu untersuchenden Gewebe angefertigt, gefolgt von einer abschließenden Aufnahme nach vollständiger Anreicherung des Kontrastmittels im Gewebe. Das aufgezeichnete Signal wird nun dazu verwendet, eine so genannte „Zeit-Intensitäts-Kurve“ (time intensity curve, TIC)

für das untersuchte Gewebe zu generieren (siehe **Abbildung 3**). Diese repräsentiert die Reaktion des Gewebes auf das Anfluten des Kontrastmittels und kann durch sogenannte „Anreicherungs-werte“ (enhancement values) charakterisiert werden. Aus der genauen Analyse der TIC lassen sich diejenigen physiologischen Eigenschaften des Gewebes ableiten, die auf dem mikrovaskulären Blutfluss beruhen, wie beispielsweise die Gefäßpermeabilität oder der Gewebevolumenanteil.

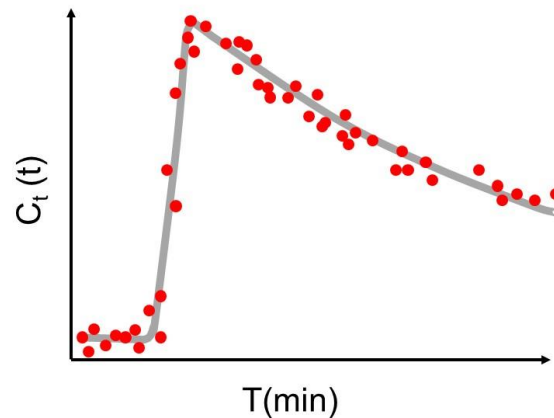


Abbildung 3. Exemplarische Zeit-Intensitätskurve (time intensity curve; TIC)

Auf der x-Achse ist die Zeit in Minuten dargestellt, auf der y-Achse die Konzentration des Kontrastmittels im Gewebe als Funktion der Zeit

Abbildung in Anlehnung an [45]

Das zugrunde liegende Prinzip der DCE-MRT ist demnach verhältnismäßig einfach –

- (1) ein paramagnetisches Partikel gelangt in ein Gewebe und verteilt sich darin;
- (2) es verändert die MR-Signalintensität (signal intensity, SI) des Gewebes, abhängig von der lokal vorherrschenden Kontrastmittelkonzentration;

(3) von einem vorher festgelegten Bereich, der sogenannten „region of interest“ (ROI), werden nun MRT-Aufnahmen angefertigt – und zwar vor, während und nach Kontrastmittelapplikation.

Jede akquirierte MR-Aufnahme (jedes „Bild“) entspricht exakt einem Zeitpunkt, und jedes Pixel in einer Reihe zeitlich aufeinander folgender Bilder generiert seine eigene Signalintensitätskurve.

Die (korrelierend zur Kontrastmittelkonzentration im Gewebe) induzierten Veränderungen der Signalintensität sind jeweils abhängig von spezifischen Gewebeeigenschaften, wie beispielsweise der Gewebevaskularisation, der Gefäßpermeabilität, dem Gefäßoberflächenprodukt, der Sauerstoff-Extraktionsfraktion oder auch dem Blutfluss. Dementsprechend lassen sich aus den Veränderungen der Signalintensität parametrische Karten (sog. „maps“) spezifischer mikrovaskulärer Biomarker ableiten bzw. erstellen. Durch Verwendung entsprechender mathematischer Modelle können im besten Fall sogar absolute Messwerte dieser Parameter extrahiert werden.

Innerhalb der DCE-MRT existieren zwei verschiedene Techniken, die je nach Ursprung des verwendeten Signal bzw. dessen Erfassung definiert werden und dementsprechend auf zwei grundlegenden physikalisch-chemischen Erscheinungen bzw. Effekten beruhen – dem Relaxationseffekt und dem Suszeptibilitätseffekt.

Der Relaxationseffekt

Diffusionsfähiges paramagnetisches Kontrastmittel reduziert die Geweberelaxationszeiten T1 und T2 (*siehe oben*). Dies bewirkt eine Signalzunahme in T1-gewichteten Sequenzen, weshalb aufgrund der besseren Erkennbarkeit meist T1-gewichtete MR-Bilder (positiv, i.e. hell) mit Kontrastmittel verstärkt werden. MR-Studien, die sich diesen Effekt zu nutze machen, werden üblicherweise als

dynamische kontrastverstärkte MRT (dynamic contrast-enhanced MRI, DCE-MRT), T1w DCE oder auch dynamische Relaxivitäts-MRT bezeichnet.

Der Suszeptibilitätseffekt

Aus der konventionellen MRT ist bekannt, dass an den Grenzen zwischen Geweben mit unterschiedlicher Magnetisierbarkeit („Suszeptibilität“) lokale Magnetfeldinhomogenitäten entstehen. Diese Inhomogenitäten führen zu einem schnellen Signalverlust, erkennbar in sogenannten T2w*-Gradientenechosequenzen. Derselbe Effekt ist auch nach intravenöser Kontrastmittelgabe zu beobachten, wenn sich das paramagnetische Kontrastmittel intravaskulär befindet. Ist die magnetische Suszeptibilität des Kontrastmittels deutlich höher als diejenige des umgebenden Gewebes, entstehen lokale Magnetfeldinhomogenitäten zwischen intra- und extravaskulärem Raum. Die Entstehung dieser transienten Magnetfeldinhomogenitäten im Rahmen der Passage eines paramagnetischen Kontrastmittels werden dazu verwendet, negativ (i.e. dunkel) mit Kontrastmittel verstärkte T2w oder T2w* Bilder zu generieren. MR-Studien, die sich diesen Effekt zu Nutze machen, nennt man dynamische suszeptibilitätsgewichtete MRT (dynamic susceptibility contrast MRI, DSC-MRI) oder auch T2w* DCE-MRT [46]. Es erscheint nachvollziehbar, dass diese Methodik lediglich zur Untersuchung von Geweben verwendet werden kann, deren spezifische vaskuläre Barriere einen schnellen Übertritt des Kontrastmittels ins Interstitium verhindert – wie beispielsweise im Gehirn, in der Retina oder auch im Hoden. Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass alternativ die Verwendung von sog. „intravaskulärem“ (engl. blood pool) Kontrastmittel möglich wäre, da dieses den intravaskulären Raum deutlich langsamer verlässt.

Im Anschluss soll lediglich die dynamische kontrastverstärkte MRT (T1w DCE; dynamische Relaxivitäts-MRT) hinsichtlich Bildakquisition, -analyse und Bildinterpretation dargestellt werden, da diese im Rahmen des vorliegenden Habilitationsprojekts zur Anwendung kommt.

3.1.2 Bild- / Datenakquisition der DCE-MRT

Die Anzahl der für die Datenakquisition erforderlichen Messungen hängt von der angestrebten Methode zur Datenanalyse ab (*siehe weiter unten*). Die Messungen beinhalten folgende Schritte:

- (I) Anfertigung einer Karte („map“) nativer T1-Werte (vor Kontrastmittelapplikation; T1₀-Map); diese Map ist für die Berechnung der Kontrastmittel-Konzentrationen erforderlich [47].
- (II) Anfertigung stark T1-gewichteter MRT-Messungen vor und nach Kontrastmittelgabe; diese sollten über eine ausreichend hohe zeitliche Auflösung verfügen, um die Pharmakokinetik des An- und Abflutens des Kontrastmittels im Gewebe charakterisieren zu können [46, 48].
- (II) Anfertigung der sog. „arteriellen Inputfunktion“ (arterial input function; AIF); diese schätzt die Konzentration des Kontrastmittels im Blutplasma eines zuführenden Gefäßes als Funktion der Zeit.

Die arterielle Inputfunktion ist von essentieller Bedeutung für nahezu alle quantitativen Methoden der Datenanalyse und stellt den technisch anspruchsvollsten Teil der Datenakquisition dar. Für rein semi-quantitative Analysen der Signalintensitätskurven ist die Anfertigung der nativen T1-Map (Punkt I) ausreichend. Wenn zusätzlich auch Kontrastmittelkonzentrationen ermittelt werden sollen, ist Punkt II ebenfalls erforderlich. Für aufwändige quantitative pharmakokinetische

Analysen müssen (insbesondere wenn absolute Messwerte erhoben werden sollen) alle drei Punkte (I – III) abgearbeitet werden.

Die arterielle Inputfunktion (AIF)

Für die Berechnung hämodynamischer Parameter nehmen pharmakokinetische Modelle vereinfacht an, dass das Kontrastmittel das Gewebe über einen extrem kurzen Bolus (engl. impuls input oder residual response) erreicht [46]. Lediglich aus einer solch idealen Kurve können quantitative Informationen über intrinsische Gewebeeigenschaften extrahiert werden. Der reale Verlauf der Kontrastmittelkonzentration im Gefäß (i.e. die reale AIF) unterscheidet sich jedoch erheblich von dieser idealen Kurvenform. Die Residuenfunktion (d.h. der Anteil des Kontrastmittels, der zu einer beliebigen Zeit $t > 0$ nach Injektion eines extrem kurzen Bolus im Gewebe verbleibt [15]) kann also nicht direkt gemessen werden (*siehe **Abbildung 4***). Um dieses Problem zu lösen, wird eine Zeit-Konzentrations-Kurve (TCC; time concentration curve) sowohl im zu untersuchenden Gewebe als auch im zuführenden arteriellen Gefäß (AIF) gemessen; die Daten dieser beiden Kurven können nun dazu verwendet werden, die gesuchte Residuenfunktion zu rekonstruieren. Das mathematische Modell zur Rekonstruktion dieser zugrunde liegenden unbekanntes Originalfunktion (i.e. der Residuenfunktion), wird Dekonvolution genannt und entspricht einer Fourier-Transformation. Das hier beschriebene Vorgehen stellt zwar eine starke Vereinfachung dieses verhältnismäßig komplexen mathematischen Prozesses dar [12], ermöglicht jedoch dem in MR-Technik unerfahrenen Leser ein Verständnis der methodischen Grundlagen dieser Habilitationsleistung.

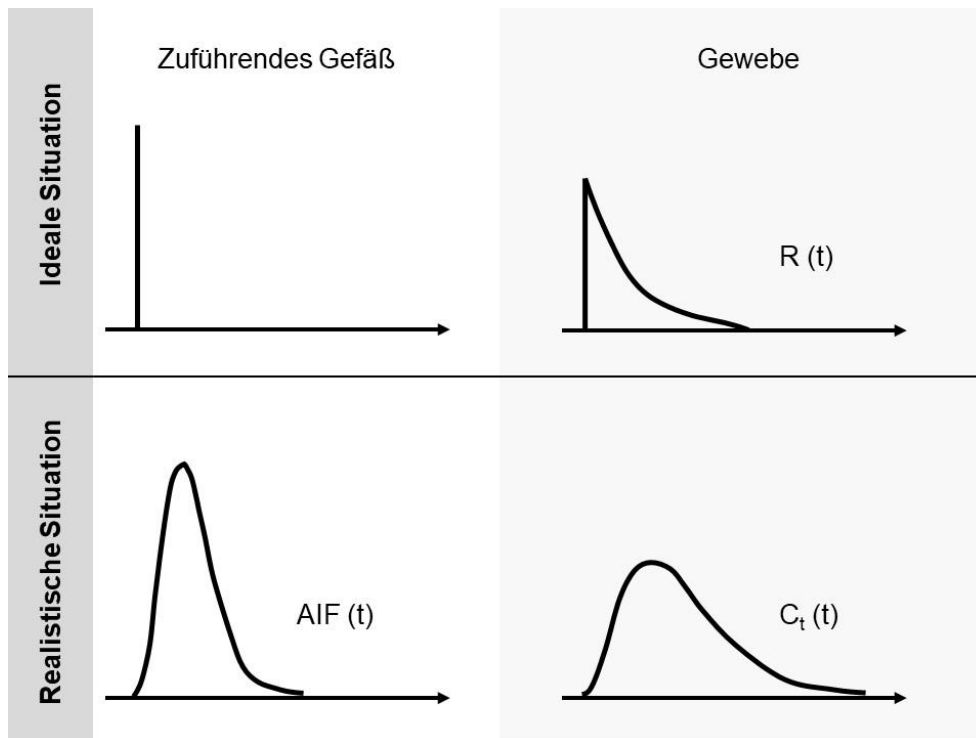


Abbildung 4. Arterielle Inputfunktion (AIF) und Residuenfunktion

Für eine ideale Situation (oben) nimmt man an, dass das Kontrastmittel über das zuführende Gefäß (links) das entsprechende Gewebe (rechts) über einen extrem kurzen Bolus erreicht. In der Realität (unten) gestaltet sich der Bolus im zuführenden Gefäß (AIF; links) und damit auch das Anfluten des Kontrastmittels im Gewebe (rechts) jedoch deutlich anders

Abbildung in Anlehnung an [45]

3.1.3 Datenanalyse der DCE-MRT

Das Anreicherungsverhalten des Kontrastmittels im Gewebe hängt von einer Vielzahl von Faktoren ab, unter anderem von der Gewebevaskularisierung, der kapillaren Permeabilität, von Volumen und Zusammensetzung des Extrazellularraumes, aber auch von der renalen Perfusion und Clearance. Basierend hierauf kann die DCE-MRT wertvolle Informationen hinsichtlich Gefäßstatus und Gewebepfusion im Untersuchungsvolumen liefern.

Wie bereits erwähnt, kann die Datenanalyse der DCE-MRT auf verschiedenem Wege erfolgen. Zum einen können (verhältnismäßig einfache) semi-quantitative Methoden

angewendet werden. Des Weiteren kann eine Analyse der Kurvenmorphologie durchgeführt werden, oder aber es kommen (verhältnismäßig aufwändige) quantitative Methoden zum Einsatz. Alle drei Möglichkeiten werden im Folgenden dargestellt.

3.1.3.1 Semi-quantitative Analyse

Semi-quantitative Kennzahlen können direkt aus den gemessenen Signalintensitätskurven abgeleitet werden und sind leicht zu berechnen [49]. Häufig verwendete Kennzahlen sind in **Abbildung 5** dargestellt.

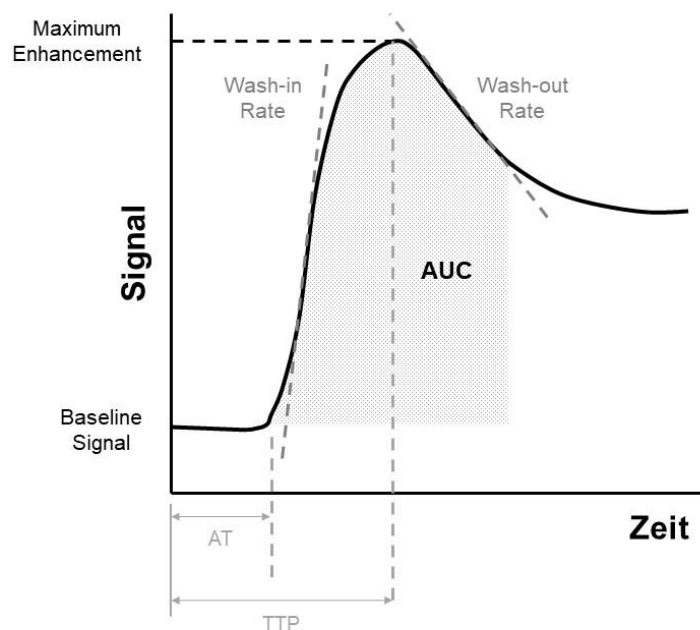


Abbildung 5. Häufige semi-quantitative Kennzahlen einer Zeit-Intensitäts-Kurve (TIC)

Dargestellt ist die Signalintensität nach Applikation vor und während der Kontrastmittelapplikation im Verlauf der Zeit.

AT – arrival time; AUC – area under the curve; TIC – time intensity curve; TTP – time to peak

Abbildung in Anlehnung an <http://www.mriquestions.com>

Der Vorteil einer semi-quantitativen Analyse besteht unter anderem darin, dass sich die Ermittlung der AIF erübrigt. Semi-quantitative Analysemethoden sind zudem wenig fehleranfällig, und die ermittelten Parameter sind meist relativ unabhängig vom verwendeten Kontrastmittel-Injektionsprotokoll [50]. Andererseits entsprechen semi-quantitative Parameter nicht notwendigerweise einem offensichtlichen physiologischen Korrelat, was bei der Dateninterpretation durchaus eine Herausforderung darstellen kann. Da die Daten komplexe Informationen sowohl zu Gefäßversorgung als auch Gewebezusammensetzung umfassen, bleibt offen, zu welchem Anteil die jeweiligen physiologischen Parameter zum MR-Signal beitragen [51]. Ein weiterer Nachteil semi-quantitativer Analysemethoden besteht darin, dass diese empfindlich auf Veränderungen des MR-Protokolls reagieren. Die Messwerte hängen von diversen Faktoren ab, wie beispielsweise von Sequenzparametern, Hardware-Einstellungen, Scandauer, von der Menge des applizierten Kontrastmittels [52] und auch von dessen chemischen Eigenschaften. Daraus ergibt sich eine nicht unerhebliche Varianz der Messwerte, die sogar bei der Verwendung identischer Sequenzen und Gewebe auftritt, sobald ein anderer MR-Tomograph verwendet wird; dies liegt darin begründet, dass das akquirierte „Baseline-Signal“ von MR-Gerät zu MR-Gerät variiert [50]. Dementsprechend gestaltet sich der Vergleich semi-quantitativer Studienergebnisse schwierig und ist nur mit Einschränkungen möglich. Trotz aller Einschränkungen sind semi-quantitative Parameter bzw. qualitative Signal-basierte Analysen von großem Nutzen – insbesondere, wenn Veränderungen innerhalb eines Individuums oder einer definierten Patientengruppe gemessen werden sollen. Zudem sind sie in der klinischen Routine aufgrund ihrer verhältnismäßig kurzen Untersuchungs- bzw. Scanzeit schnell und leicht zu implementieren. Insgesamt ergibt sich für die semi-quantitative Analyse der DCE-

MRT ein hoher diagnostischer Wert für die verschiedensten medizinischen Bereiche einschließlich der Onkologie [39-42, 44].

3.1.3.2 Morphologische Analyse

Für eine morphologische Analyse des DCE-MRT-Datensatzes werden charakteristische Muster der TIC-Kurve definiert. Diese Muster sollen dann möglichst treffend physiologische bzw. patho-(physio-)logische Prozesse oder Befunde widerspiegeln [53]. Etwas reißerisch wird diese Methode deshalb nach Yankeelov et al. [47] auch als „Kurvologie“ (engl. curve-ology) bezeichnet.

Obwohl es sich auch hier nicht um eine quantitative Methode handelt, bietet sie doch einige Vorteile. Die morphologische Kurvenanalyse ist im Vergleich zu semi-quantitativen Methoden weniger empfindlich gegenüber Veränderungen der MR-Sequenzparameter oder auch der Scanner-Kalibrierung. Rechentechnisch stellt sie den Untersucher vor keine besondere Herausforderung, da kein „Fitting“ (Anpassung von MR-Parametern) notwendig ist.

Eine morphologische Analyse wurde im Rahmen dieses Habilitationsprojektes nicht durchgeführt und wird hier nur der Vollständigkeit halber kurz erwähnt.

3.1.3.3 Quantitative Analyse

Der wohl größte Vorteil der DCE-MRT besteht darin, dass absolute Messwerte erhoben werden können – was den entscheidenden Vorteil der Vergleichbarkeit von Studienergebnissen mit sich bringt. Die Erhebung bzw. Messung von Parametern in Absolutwerten (die dann direkt physiologische bzw. pathophysiologische Gewebeeigenschaften repräsentieren), wird durch die quantitative, modellbasierte pharmakokinetische Analyse erreicht.

Im Folgenden sollen die für die quantitative Analyse von DCE-MRT-Daten notwendigen Schritte noch einmal kurz zusammen gefasst werden. In einem ersten Schritt (I) wird das „baseline“ T1-Signal (vor Kontrastmittelapplikation) gemessen; dies ist erforderlich, um später die TIC (Zeit-Intensitäts-Kurve) in eine TCC (Zeit-Konzentrations-Kurve) zu überführen. In einem zweiten Schritt (II) werden die Veränderungen der Signalintensität vor und nach der Kontrastmittelapplikation gemessen (i.e. es wird die TIC bestimmt), desweiteren wird die AIF bestimmt (zwingend erforderlich für die Anwendung komplexer pharmakokinetischer Modelle). In einem dritten Schritt (III) erfolgt die oben erwähnte Konversion der Daten, so dass anstelle von Informationen über die Signalintensität Informationen über die Kontrastmittelkonzentration vorliegen. In einem vierten und letzten Schritt (IV) kommt es zur Analyse der berechneten Zeit-Konzentrations-Kurven (TCCs) anhand von Tracer-Kinetik-Modellen (unter Zuhilfenahme von sog. „curve-fitting techniques“). Im Folgenden werden die für die DCE-MRT relevanten Sachverhalte der Pharmakokinetik bzw. Tracer-Kinetik kurz zusammengefasst.

Kompartimentmodelle der Pharmakokinetik

Die klassische Pharmakokinetik verwendet üblicherweise lineare Kompartimentmodelle, um die zeitliche und räumliche Verteilung eines inerten Tracers zu beschreiben bzw. zu analysieren. Ein Kompartiment (im pharmakokinetischen Sinne) wird als Raum innerhalb eines biologischen Systems (anatomisch, funktional oder auch fiktiv) definiert, in dem sich ein Tracer (in diesem Fall das Kontrastmittel) homogen verteilt und eine einheitliche Kinetik aufweist. In diesem definierten Raum verteilt sich der Tracer innerhalb kürzester Zeit, wohingegen der Transport in angrenzende Kompartiments verhindert wird. Auf diese

Weise ergeben sich individuelle Zeit-Konzentrations-Kurven (TCCs) des entsprechenden Tracers für die verschiedenen Kompartments.

Nachdem Kontrastmittel sich mit jeweils unterschiedlicher Geschwindigkeit im Blut bzw. im Gewebe verteilt, eignet sich für die Datenanalyse der DCE-MRT ein Zwei-Kompartiment-Modell. In diesem Modell definiert man den *intravaskulären* extrazellulären Volumenanteil (i.e. das Blutplasma) als das zentrale Kompartiment (v_p) und den *extravaskulären* extrazellulären Volumenanteil (v_e) als das periphere Kompartiment. Hierbei wird der Kontrastmittelübertritt durch das Gefäßendothel durch mehrere physiologische Variablen beeinflusst. Bei diesen Variablen handelt es sich um die Permeabilität der Gefäßwand, die Gefäßoberfläche, den Blutfluss (d.h. die Perfusion), das Verhältnis der Kontrastmittelkonzentrationen auf beiden Seiten des Endothels sowie die intravaskulären und extrazellulär-extravaskulären Volumenanteile. Zentrales Ziel des Zwei-Kompartiment-Modells ist die mathematische Abbildung eines zugrundeliegenden physiologischen Phänomens, um schließlich charakteristische Gewebeparameter aus dem gemessenen Signal zu extrahieren. Bei allen zur Anwendung kommenden Modellen handelt es sich um vereinfachte Annahmen und Näherungen im Hinblick auf das Verhalten eines biologischen Systems – und dementsprechend auch im Hinblick auf die Kinetik des applizierten Kontrastmittels. Die verfügbaren Analysemodelle unterscheiden sich (je nach Anwendungszweck und -bereich) hinsichtlich ihrer physiologischen Spezifität. Mit Zunahme der im Modell berücksichtigten biologischen Details ist deshalb eine Abnahme der Exaktheit des Modells unvermeidbar. Ein Großteil der verfügbaren quantitativen Analysetechniken beruht auf mathematischen Methoden zur Kurvenanpassung (sog. „curve fitting methods“). Jedes Modell wird durch eine Gleichung beschrieben, die eine bestimmte Anzahl veränderbarer (frei justierbarer) Parameter enthält – je komplexer (und damit „physiologischer“) das Modell, desto

mehr Parameter sind erforderlich. Ein adäquat gewähltes Modell beschreibt gewissermaßen die „Antwort“ des Gewebes auf den Kontrastmittelbolus (i.e. die TCC). Durch die Anwendung mathematischer Algorithmen werden die Werte der frei justierbaren Parameter in der Gleichung verändert, und zwar bis diejenige Parameter-Kombination ermittelt ist, welche die TCC am besten abbildet. Dieser Prozess läuft mit steigender Anzahl frei justierbarer Parameter weniger zuverlässig ab, da die zur Anwendung kommende Gleichung zunehmend komplexer wird. Es gilt im Prinzip, das für die jeweiligen physiologischen oder auch pathophysiologischen Gegebenheiten optimale Modell zu ermitteln.

Im Folgenden werden einige der wichtigsten pharmakokinetischen Modelle dargestellt; im Zentrum steht das für dieses Habilitationsprojekt gewählte Modell von Tofts et al. [54].

Überblick über die häufigsten pharmakokinetischen Modelle

Beginnend in den frühen 1990er Jahren wurde eine Vielzahl pharmakokinetischer Modelle entwickelt, mit entsprechend verschiedensten Modellparametern und damit einhergehend kaum überschaubaren Begrifflichkeiten. Um Abhilfe zu schaffen, definierten Tofts et al. im Jahre 1999 [55] eine standardisierte Nomenklatur zur Beschreibung pharmakokinetischer Modelle (für die wichtigsten Parameter *siehe Tabelle 3*). Erstmals wurde so die Vergleichbarkeit bzw. die sinnvolle Zusammenschau von Ergebnissen verschiedener Modelle und Studien möglich.

Tabelle 3. Wichtige quantitative Parameter der DCE-MRT

| Symbol | Parameter | Einheit |
|-------------|--|-------------------|
| K_{trans} | Volumentransferkonstante zwischen Blutplasma und EES | min^{-1} |
| v_e | Volumen des EES pro Volumen Gewebe | keine (%) |
| k_{ep} | Ratenkonstante zwischen EES und Blutplasma | min^{-1} |

$k_{ep} = K_{trans} / v_e$; EES – extravaskuläres extrazelluläres Kompartiment

Generell können durch die quantitative Analyse der DCE-MRT **drei** relevante, die Mikrozirkulation betreffende Parameter berechnet werden. Dabei handelt es sich zum einen um (I) Kontrastmittel-Austauschraten zwischen Kapillaren und Interstitium, entsprechend der sog. kapillaren Permeabilität. Zum anderen können sowohl (II) regionale Blutvolumina als auch (III) der regionale Blutfluss berechnet werden.

Die Berechnung dieser drei physiologischen Parameter basiert (unabhängig vom verwendeten Modell) auf der Annahme, dass die Kontrastmittelkonzentration sowohl im Gewebe als auch im Plasma (i.e. die arterielle Inputfunktion; AIF) mit ausreichender Genauigkeit geschätzt werden kann. Bei den in klinischen Studien am häufigsten verwendeten Modellen handelt es sich um diejenigen von Brix et al. [32] und Tofts et al. [32, 33, 55]. Diese beiden Modelle gelten als „konventionelle“ Zweikompartiment-Modelle, die jeweils eine verzögerungsfreie Verteilung des Kontrastmittels annehmen [32, 33, 55].

Das Modell von Brix et al. [32] beschreibt insgesamt drei Parameter. Es handelt sich um (I) die Amplitude A , (II) die Kontrastmittel-Austauschrate k_{ep} sowie (III) die Kontrastmittel-Eliminationsrate k_{el} . Hierbei ist die Amplitude A proportional zum Verteilungsvolumen des Kontrastmittels im entsprechenden Gewebe ($A \sim v_{ep}$). Die

Kontrastmittel-Austauschrate k_{ep} (damals von Brix als k_{21} bezeichnet) beschreibt den Übertritt von Kontrastmittel aus dem extravaskulären [e] ins vaskuläre [p] Kompartiment. Die Kontrastmittel-Eliminationsrate k_{el} schließlich stellt ein Maß für die endotheliale Permeabilität dar (wohingegen man k_{el} als systemisches Maß, also den gesamten Organismus betreffend) betrachten kann. Interessanterweise ist keiner dieser Parameter abhängig von C_p , d.h. der Kontrastmittelkonzentration im arteriellen Blutplasma [56, 57].

Das Modell von Tofts et al. ermittelt die Parameter K_{trans} (Volumentransferkonstante, welche den Übertritt des Kontrastmittels vom vaskulären ins extravaskuläre Kompartiment bestimmt) und V_e (entsprechend dem Volumen des extravaskulären extrazellulären Kompartiments) [33].

Die Transferkonstante K_{trans} wird hierbei wie folgt definiert:

$$K_{trans} = E \cdot F \cdot \rho \cdot (1 - Hct)$$

- E – initiales Extraktionsverhältnis
(fraktionierte Reduktion der Kontrastmittelkonzentration im Kapillarblut während der Gewebepassage)
- F – Perfusion (oder Fluss) des Vollblutes pro Masseneinheit Gewebe
- ρ – Gewebedichte
- Hct – Hämatokrit

Aus dieser Definition wird ersichtlich, dass es sich bei K_{trans} um einen zusammengesetzten Parameter handelt, der Informationen sowohl zum mikrozirkulatorischen Blutfluss als auch zu Gefäßpermeabilität und -oberfläche erfasst. Mit anderen Worten – Blutfluss *und* Permeabilität werden durch K_{trans} erfasst. Die Interpretation von K_{trans} hängt folglich davon ab, welchen Beitrag diese einzelnen Faktoren zur Transferkonstanten leisten. Dies wiederum hängt einerseits von den (patho-)physiologischen Rahmenbedingungen ab, andererseits aber auch von der Molekularmasse (bzw. -größe) des verwendeten Kontrastmittels. Abschließend sei erwähnt, dass weder das originale Modell von Brix noch jenes von Tofts den *intravaskulären* Anteil des Kontrastmittels berücksichtigen. Im Gegensatz zu neueren Modellen (mit *Messung* der AIF) *schätzen* sie lediglich die AIF – unter Inkaufnahme einer gewissen Unsicherheit hinsichtlich dieser Funktion [58].

Neben der Definition einer einheitlichen Nomenklatur für die DCE-MRT stellten Tofts et al. im Jahre 1990 ein weiteres quantitatives Modell vor, das sog. „Generalized Kinetic Model“ (GKM). Mit Hilfe dieses Modells werden Gewebeparameter unter drei spezifischen Bedingungen geschätzt. Bei diesen Bedingungen handelt es sich (1) um einen eingeschränkten Blutflusses, (2) eine eingeschränkte Permeabilität und (3) um eine Kombination dieser beiden pathophysiologischen Gegebenheiten [55]. Der große Vorteil dieses Modells ist seine Einfachheit – in der Folge hat es sich zum aktuell wahrscheinlich am häufigsten verwendeten Modell innerhalb der DCE-MRT-Datenanalyse entwickelt [50, 59]. Das GKM berücksichtigt jedoch nicht (wie auch die die weiter oben genannten Modelle) die Kontrastmittelkonzentration im Plasma (v_p). Abhilfe schafft hier ein im Jahre 1997 von Tofts entwickeltes ausführlicheres Modell, welches das Kompartiment v_p miteinbezieht [54] und welches im Rahmen der DCE-MRT dieses Habilitationsprojekts zur Anwendung kommt.

3.2 Teilprojekt II – Technischer Hintergrund der kontrastverstärkten Multidetektor-CT (MDCT)

Im Vergleich zu den komplex anmutenden Grundlagen der DCE-MRT lassen sich die technischen Grundlagen der Multidetektor-Computertomographie verhältnismäßig einfach und kurz darstellen. Generell basiert die Computertomographie auf denselben Prinzipien wie das klassische Röntgen – die Auswertung der Röntgenaufnahmen erfolgt jedoch computergestützt.

Die Röntgenröhre rotiert um den Patienten und durchleuchtet ihn mit einem fächerförmigen Röntgenstrahl, so dass der Körper des Patienten aus verschiedenen Richtungen untersucht wird. Durch ein gegenüber der Strahlenquelle liegendes Detektorsystem wird die geschwächte Röntgenstrahlung registriert, und der Computer errechnet aus den Daten ein Schichtbild (Querschnittsbild). Um den gesamten Patienten zu untersuchen, wird dieser auf dem Untersuchungstisch durch den Computertomographen gefahren, so dass durch das Zusammensetzen aller angefertigten Querschnittsbilder das gesamte Untersuchungsvolumen überlagerungsfrei erfasst werden kann.

Ein wichtiger Meilenstein in der CT-Technologie ist die Multidetektor-CT. Wie der Name schon sagt, werden hier mehrere parallele Detektorzeilen gleichzeitig ausgelesen. Dies führt dazu, dass dünnere Schichten akquiriert werden können, was insbesondere für die Detektion diskreter Befunde (wie beispielsweise die Diagnose kleinster Abszesse oder auch punktueller Darmperforationen) von großem Vorteil ist. Desweiteren reduziert sich die Untersuchungszeit, während gleichzeitig längere Untersuchungsabschnitte gescannt werden können. Der wohl größte Vorteil der MDCT ist die Möglichkeit der dreidimensionalen Datenerfassung mit isotroper Auflösung – hierdurch wird die Darstellung des menschlichen Körper in allen drei Raumachsen möglich.

Die Röntgenstrahlen, welche den Körper durchdringen, werden je nach durchstrahlter Gewebeart unterschiedlich stark geschwächt. Der Grad der Schwächung der Röntgenstrahlen wird im CT-Bild durch entsprechende Graustufen codiert. In diesem Zusammenhang ist die sogenannte Hounsfield-Skala von Bedeutung. Sie beschreibt die Abschwächung von Röntgenstrahlung im Verhältnis zu den beiden spezifischen Referenzgeweben Wasser (0 Hounsfield-Einheiten; HE) und Luft (-1000 HE). Diese beiden Referenzgewebe spielen auch bei der CT-Diagnostik im Rahmen der vorliegenden Habilitationsleistung eine Rolle, bei der es unter anderem um die Detektion und Charakterisierung abdomineller Abszesse geht. Abszesse zeigen sich in der CT als hypodenses Areal mit Dichtewerten um 0 HE und ggf. kleinen Lufteinschlüssen (ca. -1000 HE). Neben abdominellen Abszessen sollten im Rahmen dieser Habilitationsleistung auch entzündliche Veränderungen des Darms selbst charakterisiert werden. Die Detektion von Entzündungen wird in der CT durch die intravenöse Applikation iodhaltigen Kontrastmittels ermöglicht. Die Darmwand nimmt im Fall einer Entzündung deutlich Kontrastmittel auf, gleichfalls zeigen Abszesse ein randständiges Enhancement (der Abszessmembran entsprechend). Häufig wird neben der intravenösen Kontrastmittelapplikation auch eine intraluminale Kontrastierung des Gastrointestinaltraktes angestrebt. Diese erleichtert häufig die Abgrenzbarkeit des Darms gegenüber anderen Weichteilstrukturen, ist jedoch nicht zwingend erforderlich und verzögert in der Akutsituation die Durchführung der CT-Diagnostik. In diesem Habilitationsprojekt wurde deshalb auf orale Applikation von Kontrastmittel verzichtet.

4. Ziele und Fragestellungen des Forschungsprojekts

4.1 Teilprojekt I

Im ersten Teilprojekt dieser Habilitationsleistung wurde die klinische Evaluation der DCE-MRT bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom aufgezeigt. Die dynamische kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie (dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging; DCE-MRT) wurde als zusätzliche Sequenz in die Standard-MRT des Rektums implementiert und in einer prospektiven Studie bei 22 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom hinsichtlich ihres diagnostischen Mehrwerts evaluiert. Dabei wurden folgende Fragestellungen von der Habilitandin untersucht:

- Besitzt die DCE-MRT im Vergleich zur Standard-MRT (T2-gewichtete native Sequenzen in axialer, koronarer und sagittaler Orientierung, T1-gewichtete native und kontrastmittelgestützte Sequenzen sowie eine diffusionsgewichtete Sequenz) einen zusätzlichen diagnostischen Wert hinsichtlich der Vorhersagbarkeit eines malignen Befalls der mesorektalen Faszie und mesorektaler Lymphknoten bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom?
- Unterscheiden sich die Perfusionsparameter K_{trans} und Plasmavolumen (PV) zwischen Tumorgewebe und gesunder Darmwand?
- Ändern sich die Perfusionsparameter K_{trans} und PV von Tumorgewebe und gesunder Darmwand nach neoadjuvanter Radiochemotherapie?
- Korrelieren die Perfusionsparameter K_{trans} und PV mit den Tumormarkern CEA und CA 19-9, und gibt es hier Unterschiede zwischen der prätherapeutischen und post-neoadjuvanen Situation?

4.2 Teilprojekt II

Im zweiten Teilprojekt dieser Habilitationsleistung wurde der Stellenwert der Computertomographie für das Treffen von Therapieentscheidungen im Rahmen der akuten Sigmadivertikulitis untersucht. Des Weiteren wurde die Abhängigkeit der langfristigen Lebensqualität von der gewählten Therapiemethode (elektive Sigmaresektion vs. konservative Behandlung) sowie dem Schweregrad der Erkrankung evaluiert. 138 Patienten mit akuter Sigmadivertikulitis und primär konservativer Therapie bildeten das Patientenkollektiv der retrospektiven Studie und wurden hinsichtlich Lebensqualität im weiteren Verlauf nach der Divertikulitisepisode evaluiert. Dabei wurden folgende Fragestellungen von der Habilitandin untersucht:

- Unterscheidet sich die langfristige Lebensqualität von Patienten nach konservativer Therapie einer akuten Sigmadivertikulitis abhängig vom primären Schweregrad der Erkrankung (insbesondere phlegmonöse Entzündung vs. Mikro- oder Makroperforation)?
- Unterscheidet sich die langfristige Lebensqualität von Patienten nach konservativer Therapie einer akuten Sigmadivertikulitis in Abhängigkeit von der weiteren Therapie im Intervall (konservativ vs. elektive Sigmaresektion)?
- Kann abhängig vom computertomographischen Befund eine klinisch valide Klassifikation der akuten Divertikulitis in komplizierte und unkomplizierte Formen getroffen werden?
- Kann die in der CT festgestellte Abszessgröße nach einer gedeckten Perforation zur Therapieplanung im Intervall (konservativ vs. elektiv operativ) herangezogen werden?

5 Themenrelevante wissenschaftliche Arbeiten

5.1 Teilprojekt I

Brandlhuber M. Moderne Magnetresonanztomographie des Rektumkarzinoms. In: Onkologe, Vol. 26, Nr.12: S.1095-1111. Berlin: Springer 2020.

Brandlhuber M. Normale Anatomie des Rektums in der MRT. Kapitel 2. In: Kreis, ME, Asbach P, eds. MRT-basierte Chirurgie des Rektumkarzinoms. S.11-25. Berlin: Springer 2020.

Armbruster M, D'Anastasi M, Holzner V, Kreis ME, Dietrich O, Brandlhuber B, Graser A, Brandlhuber M. Improved detection of a tumorous involvement of the mesorectal fascia and locoregional lymph nodes in locally advanced rectal cancer using DCE-MRI. Int J Colorectal Dis. 2018 Jul;33(7):901-909.

Karpitschka M, Graser A. Bildgebung und Diagnostik zur Planung des operativen Eingriffs. Kapitel 1. In: Kreis ME, Straßburg J, eds. Moderne Chirurgie des Rektumkarzinoms. S.1-12. Berlin: Springer 2015.

Karpitschka M. Rectal cancer - local staging and imaging under neoadjuvant therapy. Radiologe. 2012 Jun;52(6):519-28.

22 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom wurden von September 2012 bis April 2015 im 1,5 Tesla MR-Tomographen (Avanto / Aera; Siemens Healthcare) am Klinikum Großhadern der LMU München untersucht.

Bei den MRT-Untersuchungen handelte es sich sowohl um primäre Staging-Untersuchungen als auch um Re-Staging-Untersuchungen nach neoadjuvanter

Radiochemotherapie. Das MR-Protokoll bestand zum einen aus den Standard-Sequenzen (*siehe weiter unten*), die in der klinischen Routine bei der Bildgebung des Rektums üblicherweise zur Anwendung kommen, zum anderen wurden zusätzliche DCE-MRT-Sequenzen angefertigt. Von jedem Patienten wurden Alter, Geschlecht und genaue Tumorlokalisation erfasst, des Weiteren wurde in einer Blutabnahme am Tag der MRT-Untersuchung der Hämatokrit bestimmt. Im Laufe der prospektiven Studie erfolgte bei jedem Patienten die chirurgische Tumorentfernung, so dass für jeden Patienten ein ausführlicher histopathologischer Befund vorlag, inklusive Informationen über Tumorgröße, Tumorabstand zur mesorektalen Faszie (MRF) bzw. Infiltration derselben und den tumorösen Befall mesorektaler Lymphknoten.

Das Standard-MRT-Protokoll bestand aus nativen T2- und T1-gewichteten Sequenzen, kontrastmittelgestützten T1-gewichteten Sequenzen sowie einer diffusionsgewichteten Sequenz. Bei den nativen Sequenzen handelte es sich um sagittale, axiale und koronare T2-gewichtete Turbo-Spin-Echo-Sequenzen, eine axiale T1w volumetric interpolated breath-hold examination (VIBE-Sequenz) sowie eine axiale diffusionsgewichtete Sequenz (DWI). Die kontrastmittelgestützten Sequenzen bestanden aus axialen, sagittalen und koronaren T1w VIBE-Sequenzen, die fünf Minuten nach Injektion des Kontrastmittels akquiriert wurden.

Zusätzlich zu den Standard-Sequenzen wurde eine DCE-MRT-Sequenz akquiriert (3D T1w spoiled gradient-echo sequence, i.e. time-resolved angiography with stochastic trajectories, TWIST). Die Parameter dieser Sequenz lassen sich wie folgt zusammenfassen: Repetitionszeit (TR) / Echozeit (TE) – 2.37/0.83 ms; Flipwinkel – 15 Grad; Matrix – 192 × 192; Beschleunigungsfaktor für parallele Bildgebung – 4, unter der Verwendung von GRAPPA (generalized auto-calibrating partially parallel acquisition algorithm) mit 24 Referenzlinien; Anzahl angefertigter Schichten – 48; Schichtdicke – 4 mm; phase/slice oversampling – 17%/25%; field of view – 400 × 400

mm²; phase/slice resolution – 100%/63%; partial Fourier – 7/8; central TWIST region A – 20%; and TWIST sampling density B – 25%. Die Zeitdauer der DCE-MRT-Sequenz betrug 6 Minuten. Die zeitliche Auflösung war mit 2.2 Sekunden pro 3D Volumen bemessen. Für die Parameter der anderen Sequenzen *siehe* **Tabelle 4**.

Tabelle 4. Parameter der Standard-MRT-Sequenzen der Studie

| Parameter | Sagittal T2w TSE | Axial T2w TSE | Coronal T2w TSE | Axial T1w VIBE FS | Axial DWI | Axial T1w VIBE FS+Gd |
|----------------------|------------------|---------------|-----------------|-------------------|-----------|----------------------|
| TE (ms) | 104 | 106 | 106 | 1.35 | 96 | 1.35 |
| TR (ms) | 7750 | 8060 | 7310 | 3.44 | 3200 | 3.44 |
| FOV | 300 | 300 | 360 | 400 | 400 | 400 |
| Matrix | 448 x 448 | 512 x 512 | 512 x 512 | 256 x 256 | 192 x 192 | 256 x 256 |
| Flip angle (degree) | 180 | 180 | 180 | 15 | n.a. | 15 |
| Slice thickness (mm) | 3 | 3 | 3 | 3 | 6 | 3 |
| Scan time (min:sec) | 03:46 | 04:27 | 04:03 | 00:16 | 02:16 | 00:52 |

TE – echo time; TR – repetition time; FOV – Field of View; TSE – Turbo-Spin-Echo; VIBE – Volume Interpolated Breath-hold Examination; DWI – diffusion weighted imaging; FS – fat saturated; Gd – Gadolinium; n.a. – not applicable

Als Kontrastmittel wurde 0,1 ml / kg KG Gadopentetat-Dimeglumin (Gd-DTPA; Magnevist, Bayer Healthcare, Deutschland) verwendet; dieses wurde 10 Sekunden nach Beginn der entsprechenden Sequenz mit einer Geschwindigkeit von 2 ml / Sekunde intravenös injiziert, gefolgt von einem 30 ml Kochsalzbolus (Injektionsgeschwindigkeit ebenfalls 2 ml / Sekunde).

Die Nachbearbeitung der DCE-MRT-Daten erfolgte mittels der Software PMI 0.4 (Platform for Research in Medical Imaging; selbst programmierte Software in IDL6.4 [ITT, Boulder, CO]).

Die Kontrastmittelkonzentrationen wurden anhand der relativen Signalintensitäten nach folgender Formel [60, 61] geschätzt:

$$S(t)/S_0 - 1$$

S(t) - Signalintensität nach Kontrastmittelapplikation

S₀ - Signalintensität vor Kontrastmittelapplikation

Zunächst wurden sogenannte „quantitative Maps“ berechnet, die Informationen zur maximalen Signalintensität (SI), zur time to peak (TTP) sowie zur area under the curve (AUC) enthielten; diese Maps wurden anhand der Informationen sämtlicher erhobener Datensets für jede einzelne Schicht erstellt. Anschließend wurde die arterielle Inputfunktion (AIF) erstellt, wobei als zuführendes (das Rektum bzw. den rektalen Tumor versorgende) Gefäß die rechte bzw. linke A. iliaca communis definiert wurde. Um die AIF zu bestimmen wurde in einem ersten Schritt grob der Umfang des Gefäßes auf einer sogenannten „maximum enhancement map“ bestimmt und eine entsprechende ROI (region of interest) plaziert. In der Praxis ergeben sich häufig Schwierigkeiten, wenn diese ROI gesetzt werden soll. Dies liegt unter anderem daran, dass auch Pixel außerhalb des Gefäßes in die Messung einfließen und die Werte verfälschen. Um dies zu vermeiden, wurde in einem zweiten Schritt ein Verfahren analog zu Sourbron et al. [61] verwendet. Damit lediglich diejenigen Voxel für die Bestimmung der AIF berücksichtigt werden, die tatsächlich intraluminal liegen, wurde computertechnisch eine automatische „Schrumpfung“ durchgeführt – eine Extraktion ausschließlich derjenigen Pixel, die innerhalb der oberen 10% der Intensitätswerte liegen.

In einem zweiten Schritt erfolgte durch Dekonvolution auf der Grundlage der AIF sowie der TCC (siehe **Abschnitt 3.1**) die Erstellung farbkodierter Maps (siehe **Abbildungen 6** und **7**) mit Informationen zu Plasmafluss (PF) und mean transit time (MTT).

Anschließend erfolgte die visuelle Evaluation sowohl der mesorektalen Faszie als auch mesorektaler Lymphknoten hinsichtlich eines Tumorbefalls. Diese Evaluation wurde **zweimal** durchgeführt, und zwar **(I)** lediglich auf der Grundlage der **Standard-MRT** und **(II)** unter Berücksichtigung der Standard-MRT und unter Zuhilfenahme der **DCE-MRT**. Die Evaluation erfolgte jeweils durch zwei in der abdominalen Schnittbildgebung erfahrene Radiologen (in consensus).

Als Malignitätskriterien von Lymphknoten galten eine irreguläre Randbegrenzung sowie eine heterogene Signalintensität. Zudem wurde die Größe der Lymphknoten für deren Dignitätsbeurteilung herangezogen. Der optimale Cut-off-Wert für maligne Lymphknoten wird jedoch nach wie vor kontrovers diskutiert [9, 10, 62, 63]. Um dieser Tatsache Rechnung zu tragen, wurden sämtliche Lymphknoten zweimal evaluiert, wobei jeweils ein unterschiedlicher Cut-off-Wert (NCO; nodal cut-off) festgelegt wurde (NCO \geq 10 mm versus NCO \geq 5 mm).

Als Kriterium für eine Infiltration der mesorektalen Faszie galt ein Abstand von \leq 1mm zwischen Tumor und Faszie [64].

Als Malignitätskriterien in der DCE-MRT wurden ein visuell erhöhter PF bzw. eine visuell erhöhte MTT im Vergleich zum umgebenden mesorektalen Gewebe bzw. zu mesorektalen Referenzlymphknoten angesehen.

Sämtliche Daten wurden mit Hilfe der kommerziell erhältlichen Software Stata IC 13.1 (StataCorp LP, Texas, USA) ausgewertet. Sensitivität und Spezifität sowie positiver (PPV) und negativer prädiktiver Wert (NPV) wurden für die Detektion sowohl

einer tumorösen Infiltration der MRF als auch maligner Lymphknoten (jeweils für $\text{NCO} \geq 10 \text{ mm}$ vs. $\text{NCO} \geq 5 \text{ mm}$) berechnet.

Durch die Berechnung der Perfusionsparameter K_{trans} und des Plasmavolumens (PV) wurde zudem die Gewebepfusion einerseits der normalen Darmwand und andererseits des Tumors quantitativ erfasst. Diese Parameter wurden sowohl für die prä- als auch für die post-neoadjuvante MRT erhoben und jeweils mit den Tumormarkern CEA und CA 19-9 korreliert. Als Referenzstandard für einen malignen Befall der MRF und mesorektaler Lymphknoten diente die histopathologische Untersuchung des Operationspräparates nach totaler mesorektaler Exzision (TME).

Alle Daten werden im Folgenden als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt. Eine statistische Signifikanz wurde für $p < 0,05$ angenommen.

Die Habilitandin konnte zeigen, dass im Vergleich zur Standard-MRT ein maligner Befall der MRF durch die Zuhilfenahme semi-quantitativer DCE-MRT-Maps mit signifikant höherer Spezifität (91% vs. 82%, $p < 0,05$) detektiert werden kann (*siehe **Abbildung 6** und **Tabelle 5***). Dies konnte erstmals für die DCE-MRT derart gezeigt werden. Die Sensitivität für die Detektion eines Befalls der MRF hingegen war für Standard-MRT und zusätzliche DCE-MRT vergleichbar (jeweils 83%; $p > 0,05$).

Für die Detektion eines malignen Befalls mesorektaler Lymphknoten konnte die Habilitandin abhängig vom gewählten Cut-off der Lymphknotengröße (NCO; nodal cut-off) durch Zuhilfenahme der DCE-MRT einen signifikanten Anstieg der Sensitivität (86% vs. 71% [$\text{NCO} \geq 5 \text{ mm}$]; 86% vs. 29% [$\text{NCO} \geq 10 \text{ mm}$]) nachweisen (p jeweils $< 0,05$; *siehe **Abbildung 7** und **Tabelle 5***). Für die Spezifität zeigte sich ebenfalls eine signifikante Verbesserung durch die DCE-MRT, wenn der $\text{NCO} \geq 5 \text{ mm}$ gesetzt wurde (90% vs. 70%; $p < 0,05$), wohingegen sich für einen $\text{NCO} \geq 10$

mm bereits für die Standard-MRT eine Spezifität von 100% zeigte (ohne Zugewinn durch die DCE-MRT; ebenfalls 100%).

Die Ergebnisse zu PPV und NPV sind ebenfalls in **Tabelle 5** zusammengefasst.

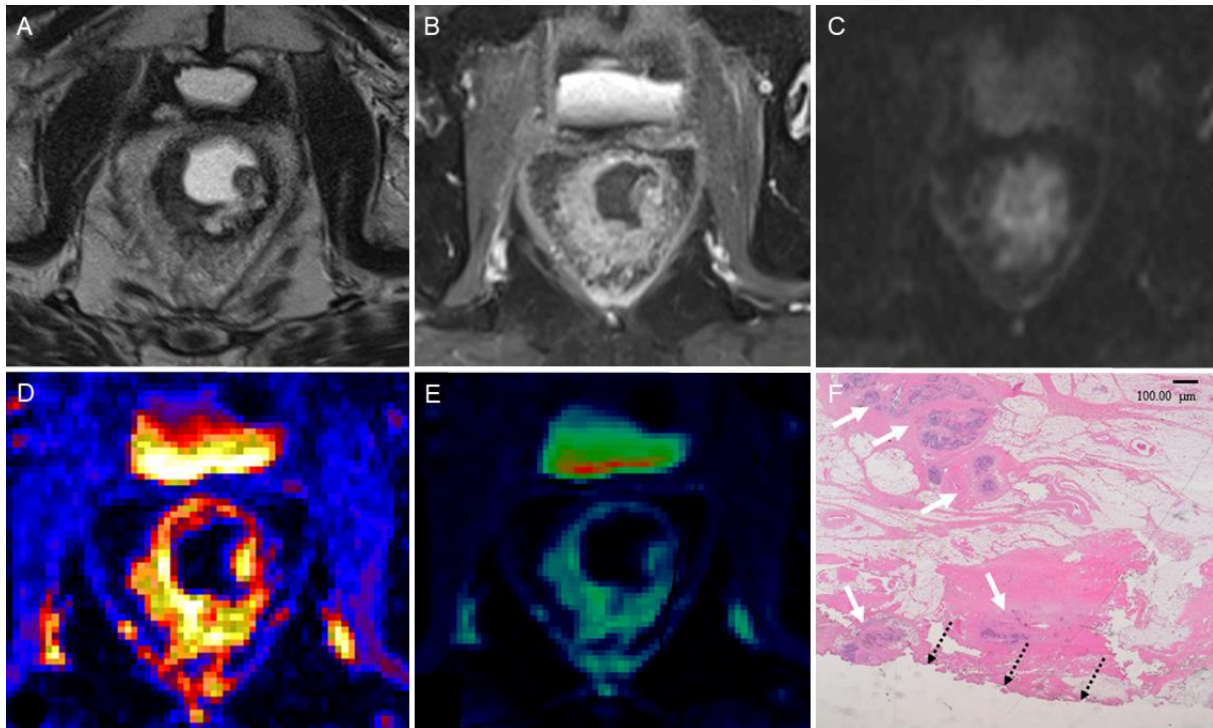


Abbildung 6. Analyse der mesorektalen Faszie in der MRT

(A) axiale T2w (B) axiale T1w KM (C) axiale DWI (b-Wert 800) (D) axiale MTT DCE-MRT-Map und (E) axiale PF DCE-MRT-Map (F) Hämatoxylin-Eosin-Färbung

Die Standard-MRT (A – C) zeigt eine Tumorerfiltration des mesorektalen Fettgewebes von 3 – 11 Uhr Steinschnittlage, es bleibt jedoch fraglich, ob die mesorektale Faszie (MRF) selbst durch den Tumor infiltriert wird. Die DCE-MRT-Maps zeigen Tumorspikuläe, welche die MRF erreichen und sowohl eine Steigerung der MTT (D) als auch einen erhöhten Plasmafluss (PF; E) aufweisen. Die histopathologische Aufarbeitung (F) bestätigte eine tumoröse Infiltration der MRF. Die weißen Pfeile markieren die regressiv veränderten Tumorzellen (Regressionsgrad 1 nach Dvorak), die schwarzen Pfeile kennzeichnen die mesorektale Faszie / den zirkumferentiellen Resektionsrand.

MTT – mean transit time; PF – Plasmafluss

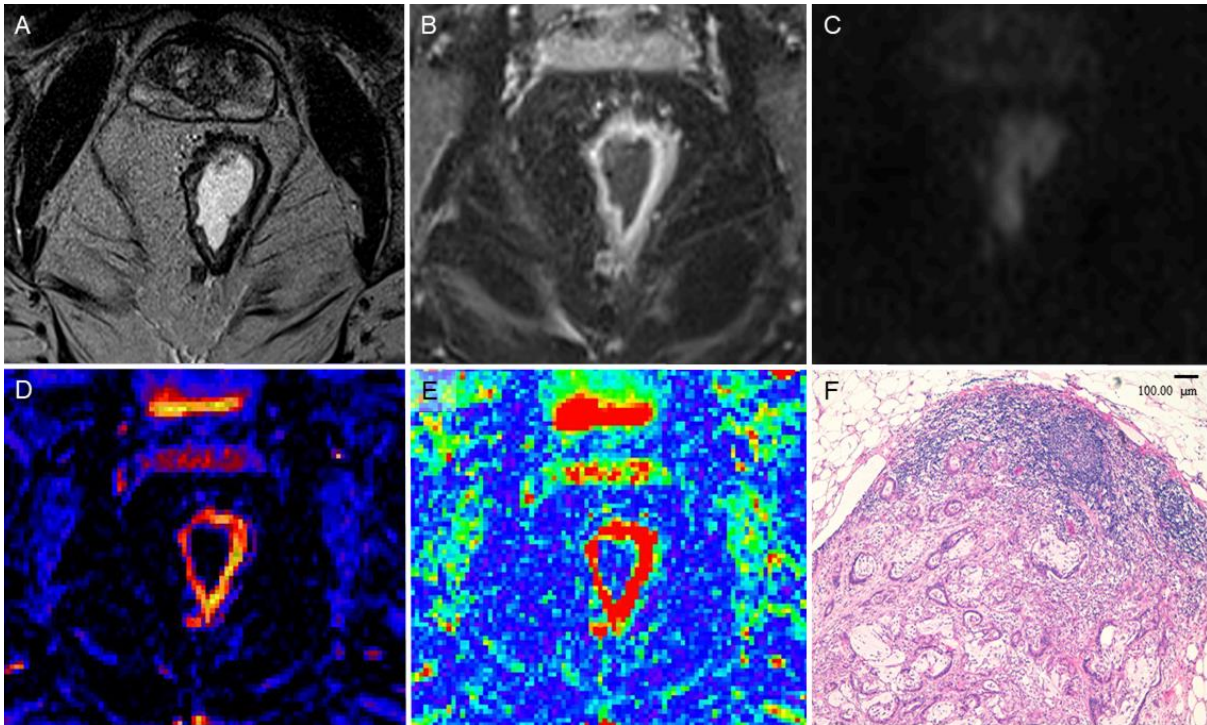


Abbildung 7. Analyse mesorektaler Lymphknoten in der MRT

(A) axiale T2w (B) axiale T1w KM (C) axiale DWI (b-Wert 800) (D) axiale MTT DCE-MRT-Map und (E) axiale PF DCE-MRT-Map (F) Hämatoxylin-Eosin-Färbung

Der mesorektale Lymphknoten (kurze Achse 6 mm) in 7 Uhr Steinschnittlage ist bei glatter Randbegrenzung und ohne Zeichen der Diffusionsrestriktion nicht eindeutig suspekt in der Standard-MRT (A – B). In der DCE-MRT findet sich eine Steigerung der MTT (D) sowie ein erhöhter Plasmafluss (PF; E). Die histopathologische Aufarbeitung (F) bestätigte den Tumorbefall den Lymphknotens.

MTT – mean transit time; PF – Plasmafluss

Zur quantitativen Beurteilung der Gewebepfusion wurden von der Habilitandin das Plasmavolumen sowie die Volumentransferkonstante K_{trans} im Tumorgewebe und in der gesunden Darmwand untersucht, und zwar einerseits in der prä-neoadjuvanten und andererseits in der post-neoadjuvanten Situation.

Tabelle 5. Ergebnisse der visuellen Evaluation von Lymphknoten und MRF

| % | Standard-MRT | | Standard-MRT + DCE-MRT | |
|--------------|--------------|-----|------------------------|-----|
| | Lymphknoten | MRF | Lymphknoten | MRF |
| Sensitivität | 71 | 83 | 86 * | 83 |
| Spezifität | 70 | 82 | 90 * | 91* |
| PPV | 63 | 71 | 86 * | 83 |
| NPV | 78 | 90 | 90 * | 91 |

MRF – mesorektale Faszie; PPV – positiver prädiktiver Wert; NPV – negativer prädiktiver Wert

* $p < 0,05$

Hierbei war sowohl prä- als auch post-neoadjuvant das Plasmavolumen (PV) im Tumorgewebe im Vergleich zur gesunden Darmwand erhöht (prä-neoadjuvant $PV_{\text{Tumor}} 74 \pm 28 \text{ ml} / 100 \text{ ml}$ vs. $PV_{\text{Darmwand}} 26 \pm 14 \text{ ml} / 100 \text{ ml}$; post-neoadjuvant $PV_{\text{Tumor}} 63 \pm 34 \text{ ml} / 100 \text{ ml}$ vs. $PV_{\text{Darmwand}} 10 \pm 6 \text{ ml} / 100 \text{ ml}$). Zudem hatte im Vergleich zur prä-neoadjuvanten Situation das Plasmavolumen nach neoadjuvanter Therapie signifikant abgenommen, und zwar sowohl für den Tumor als auch für die gesunde Darmwand ($p < 0,05$). Die ROC-Analyse zur Differenzierung zwischen Tumor und gesunder Darmwand ergab eine AUC von 0,9125 (prä-neoadjuvant 0,942 und post-neoadjuvant 0,900).

Vergleichbare Ergebnisse konnte die Habilitandin auch für die Volumentransferkonstante K_{trans} nachweisen (prä-neoadjuvant $K_{\text{transTumor}} 33 \pm 33 \text{ ml} / 100 \text{ ml} / \text{min}$ vs. $K_{\text{transDarmwand}} 12 \pm 8 \text{ ml} / 100 \text{ ml} / \text{min}$ und post-neoadjuvant $K_{\text{transTumor}} 14 \pm 13 \text{ ml} / 100 \text{ ml} / \text{min}$ vs. $K_{\text{transDarmwand}} 4 \pm 2 \text{ ml} / 100 \text{ ml} / \text{min}$), mit auch hier signifikant erniedrigtem K_{trans} im post-neoadjuvanten Setting im Vergleich zur prä-neoadjuvanten Situation ($p < 0,05$).

Die ROC-Analyse zur Differenzierung zwischen Tumor und gesunder Darmwand ergab für K_{trans} eine AUC von 0,6838 (prä-neoadjuvant 0,715 und post-neoadjuvant 0,745).

Die Habilitandin konnte überdies eine starke Korrelation der Tumorperfusion (gemessen als Plasmavolumen [PV] im Tumorgewebe) mit dem Tumormarker CEA nachweisen ($r = 0,7744$) allerdings lediglich im post-neoadjuvanten Setting. Im Gegensatz dazu konnte für K_{trans} keine Korrelation zu den Tumormarkern CEA und CA 19-9 nachgewiesen werden.

Durch die DCE-MRT kann sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität der Detektion eines malignen Befalls mesorektaler Lymphknoten signifikant gesteigert werden, insbesondere wenn es sich um kleine (5 – 10 mm) Lymphknoten handelt, die primär in der Standard-MRT aufgrund ihrer geringen Größe nicht suspekt erscheinen.

Die Habilitandin konnte zudem erstmals zeigen, dass durch die Zuhilfenahme von DCE-MRT-Maps eine Tumorinfiltration der mesorektalen Faszie mit signifikant höherer Spezifität detektiert werden kann (im Vergleich zur Standard-MRT allein).

Durch die im Rahmen der DCE-MRT ermittelte Gewebepfusion kann bis zu einem gewissen Grad zwischen Tumorgewebe und gesunder Darmwand differenziert werden (insbesondere durch den Parameter Plasmavolumen).

In diesem Zusammenhang könnte die DCE-MRT Therapieentscheidungen bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom erleichtern und letztendlich sogar leiten.

5.2 Teilprojekt II

Brandlhuber M, Genzinger C, Brandlhuber B, Sommer WH, Müller MH, Kreis ME. Long-term quality of life after conservative treatment versus surgery for different stages of acute sigmoid diverticulitis. Int J Colorectal Dis. 2018 Mar;33(3):317-326. IF: 2.426 (2017)

Brandlhuber M. Radiologische Diagnostik der Sigmadivertikulitis und Stadieneinteilung. In: Coloproctology, Vol. 40, Nr. 5: S. 323-330. Berlin: Springer 2018.

Mueller MH, Karpitschka M, Renz B, Kleespies A, Kasperek MS, Jauch KW, Kreis ME. Co-morbidity and postsurgical outcome in patients with perforated sigmoid diverticulitis. Int J Colorectal Dis. 2011 Feb;26(2):227-34. IF: 2.927

Insgesamt wurden 138 Patienten aufgrund einer akuten Sigmadivertikulitis am Campus Großhadern der LMU München zwischen Januar 2000 und Dezember 2010 konservativ (i.e. Nahrungskarenz und i.v. Antibiose) behandelt und in die von der Habilitandin durchgeführten retrospektiven Studie eingeschlossen (57 ♂ und 81 ♀; mittleres Alter 66 ± 11 Jahre; mittleres Follow-up 5.6 ± 2.7 Jahre). 77 Patienten (56%) erkrankten erstmals an einer akuten Divertikulitis, 61 Patienten (44%) berichteten über eine bereits bekannte Divertikelerkrankung. 54 Patienten der Studienpopulation erhielten im Verlauf eine elektive Sigmaresektion (39%).

Bei allen Patienten wurde prätherapeutisch eine kontrastmittelgestützte Computertomographie (CT) des Abdomens durchgeführt, um das Ausmaß der akuten Divertikulitis festzustellen. Die Auswertung der CTs erfolgte hierbei nach drei verschiedenen Klassifikationssystemen der Divertikulitis: **(1)** nach der Klassifikation nach Hansen & Stock [28], **(2)** nach der modifizierten Hinchey-Klassifikation [29] und **(3)** nach der neu entwickelten AWMF S2k Classification of Diverticular Disease

(CDD) [31]; *siehe Tabellen 1 und 2*. In einem zweiten Schritt wurden alle Patienten der Studie kontaktiert und mittels standardisierter Fragebögen zu ihrem aktuellen Gesundheitsstatus, zu ihrer Lebensqualität (*siehe weiter unten*) sowie zu einer evtl. zwischenzeitlich durchgeführten Darmoperation (elektive Sigmaresektion) im Rahmen ihrer Divertikelerkrankung befragt.

Die CT des Abdomens wurde entweder an einem 16-Zeilen-CT (Sensation 16, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland), einem 64-Zeilen-CT (Sensation 64, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) oder an einem Dual-Source 128-Zeilen CT (SOMATOM Definition Flash, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Das Untersuchungsvolumen beinhaltete das gesamte Abdomen und Becken und erstreckte sich vom Oberrand der Leber bis zur Symphyse, so dass der komplette Dün- und Dickdarm untersucht werden konnte. Die Untersuchung wurde in venöser Kontrastierung, i.e. 70 Sekunden nach i.v. Injektion von 1,9 ml / kg eines nicht-ionischen Kontrastmittels (Iomeron® 400, Bracco Diagnostics, Mailand, Italien) durchgeführt. Auf eine endoluminale Kontrastierung (sowohl oral als auch rektal) wurde verzichtet. Die Kollimation betrug 2,5 mm und die Daten wurden mit einer Schichtdicke von 5 mm rekonstruiert. Für eine bessere Visualisierung des gesamten Dickdarms wurden zusätzlich koronare und sagittale Rekonstruktionen des gesamten Untersuchungsvolumens angefertigt.

Die Auswertung der CT-Bilder hinsichtlich des Schweregrades der Divertikulitis erfolgte durch zwei Radiologen, wobei insgesamt drei Analysen durchgeführt wurden, die (1) auf der Klassifikation nach Hansen & Stock, (2) auf der modifizierten Hinchey-Klassifikation und (3) auf der neuen Classification of Diverticular Disease (CDD) beruhten. Die Kriterien für die Stadieneinteilung der akuten Sigmadivertikulitis wurden vor Studienbeginn festgelegt und basierten auf standardisierten Kriterien, die im Folgenden erläutert werden. Eine Verdickung sowie vermehrte

Kontrastmittelaufnahme der Darmwand wurde als akute Divertikulitis Stadium 1 Hansen & Stock, Typ 0 nach Hinchey bzw. CDD Typ 1a definiert (*siehe **Abbildung 8A***). Im Falle einer zusätzlichen Beteiligung des perikolischen Fettgewebes (engl. fatty tissue stranding) wurde eine phlegmonöse Divertikulitis angenommen und als Stadium 2a nach Hansen & Stock, Typ 1a nach Hinchey bzw. CDD Typ 1b klassifiziert (*siehe **Abbildung 8B/C***). Eine gedeckte Perforation bzw. ein umschriebener perikolischer Abszess wurde unabhängig von der Abszessgröße als Stadium 2b nach Hansen & Stock bzw. Typ 1b nach Hinchey definiert. Im Falle eines Abszesses < 1 cm (in größter Ausdehnung) erfolgte die Klassifikation als CDD Typ 2a (*siehe **Abbildung 8D***), und im Fall einer Abszessgröße > 1 cm als CDD Typ 2b (*siehe **Abbildung 8E/F***). Typ II nach Hinchey wurde berichtet, wenn ein pelviner, entfernter intra-abdomineller oder retroperitonealer Abszess zu erkennen war.

Beide Radiologen führten die Evaluation der Bilder lediglich anhand der vorliegenden morphologischen Kriterien der CT-Bilder durch und waren bzgl. klinischer Informationen der Patienten „verblindet“. Im Falle einer abweichenden Einschätzung des Schweregrades der akuten Sigmadivertikulitis durch die beiden Radiologen wurden die vorliegenden CT-Kriterien gemeinsam diskutiert und übereinstimmend eine abschließende Beurteilung getroffen. Die Interrater-Reliabilität wurde mittels Cohen's Kappa Test erfasst und nach Landis und Koch interpretiert [65]. Eine ungenügende Übereinstimmung wurde für $\kappa < 0$ und eine mangelhafte Übereinstimmung für $\kappa 0,00 - 0,20$ angenommen; eine ausreichende Übereinstimmung entsprach $\kappa 0,21 - 0,40$ und zufriedenstellende Übereinstimmung $\kappa 0,41 - 0,60$; von einer guten Übereinstimmung wurde bei $\kappa 0,61 - 0,80$ ausgegangen, während eine hervorragende Übereinstimmung bei $\kappa 0,81 - 1,00$ berichtet wurde. Für die vorliegende Studie war die Interrater-Reliabilität jeweils hervorragend ($\kappa 0,86$ sowie $0,89$).

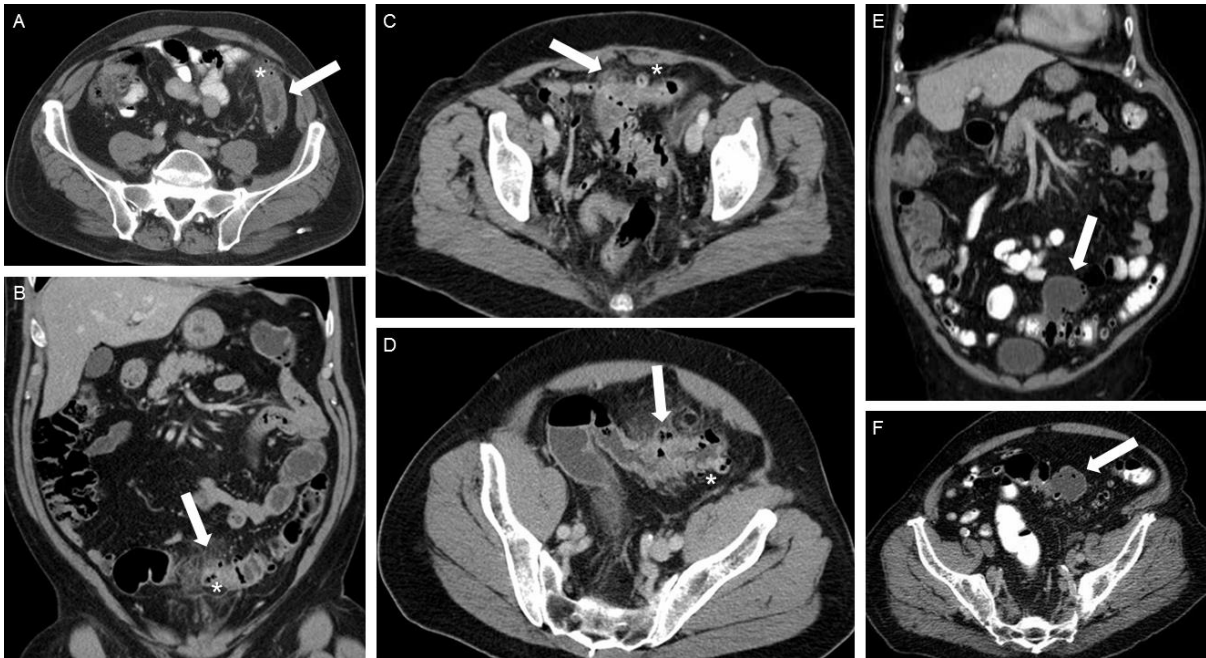


Abbildung 8. CT-Bilder von Patienten mit verschiedenen Stadien einer akuten Sigmadivertikulitis

- (A)** Akute Sigmadivertikulitis Stadium 1 nach Hansen & Stock (i.e. Typ 0 nach Hinchey bzw. CDD Typ 1a) mit Verdickung und vermehrter Kontrastmittelaufnahme der Darmwand (Pfeil); es finden sich weder entzündliche Veränderungen im umgebenden Fettgewebe noch Hinweise auf eine Perforation
- (B/C)** Koronare **(B)** und axiale **(C)** CT-Abdomen mit Zeichen der phlegmonösen Entzündung, also streifigen Veränderungen im perikolischen Fettgewebe (Pfeil); dies entspricht einer akuten Divertikulitis Stadium 2a nach Hansen & Stock bzw. Typ Ia nach Hinchey und CDD Typ 1b
- (D–F)** Nachweis eines perikolischen Abszesses bei gedeckter Perforation; ohne Berücksichtigung der Abszessgröße Stadium 2b nach Hansen & Stock bzw. Typ Ib nach Hinchey; **(D)** Abszess < 1 cm, i.e. CDD Typ 2a; der Pfeil markiert den Abszess (mit wandständiger Kontrastmittelaufnahme und einzelnen Luftansammlungen in der Abszesshöhle); **(E)** Abszess > 1 cm, i.e. CDD Typ 2b; der Pfeil markiert den Abszess

* entzündetes Divertikel

Die Lebensqualität der Patienten wurde durch insgesamt vier Fragebögen erhoben.

(1) Ein selbst erstellter Fragebogen zur Erhebung speziell Divertikulitis-assoziiertes Beschwerden, inklusive der Frage zu einer evtl. inzwischen durchgeführten elektiven Sigmaresektion.

(2) Der „Cleveland Global Quality of Life“ (CGQL) Fragebogen, einer numerischen Analogskala zur Untersuchung der momentanen Einschätzung von Lebensqualität, Gesundheitsqualität und Energielevel auf einer Skala von 0 bis 10 [66].

(3) Der „Short Form 36“ (SF-36) Fragebogen in seiner Version aus dem Jahre 1998 mit insgesamt acht Subskalen (körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion, psychisches Wohlbefinden und Veränderung der Gesundheit). Mit diesem ordinalskalierten Fragebogen wird die subjektiv empfundene und auf die Gesundheit bezogene Lebensqualität (engl. health related quality of life; HRQL) generell sowie innerhalb der letzten vier Wochen erfasst [67]. Die ordinalskalierten Daten werden bei diesem Fragebogen in ein intervallskaliertes Punktesystem (mit einer Skala von 0 bis 100) transferiert.

(4) Der „Gastrointestinal Quality of Life Index“ (GIQLI) zur spezifischen Untersuchung gastrointestinaler Beschwerden. Dieser ordinal skalierte Fragebogen erfasst die HRQL sowohl generell als auch innerhalb der letzten zwei Wochen [68]. Auch bei diesem Fragebogen erfolgt eine Transformation der ordinalskalierten Daten in ein intervallskaliertes Punktesystem (mit einer Skala von 0 bis 144).

Generell entsprach ein niedriger Zahlenwert auf den Punkteskalen der drei standardisierten Fragebögen CGQL, SF-36 und GIQLI einer geringen Lebensqualität.

Es ist davon auszugehen, dass die Fragebögen von den Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten in Bezug auf den Abstand zur letzten Divertikulitisepisode beantwortet wurden. Dies könnte zu nicht unerheblichen Verfälschungen der Ergebnisse führen (abhängig von der Erinnerungsfähigkeit der Patienten). Um dem entgegenzuwirken wurde eine Heterogenitätsanalyse für jeden Fragebogen durchgeführt, und zwar als Subgruppenanalyse für die einzelnen Schweregrade der Erkrankung. Zu diesem Zweck wurde die Zeit zwischen der letzten Divertikulitisepisode und der Beantwortung der Fragebögen im Rahmen der Studie erfasst und wie folgt klassifiziert: als „kurzer“ Zeitabstand galt ≤ 1 Jahr und als „moderater“ Zeitabstand > 1 Jahr bis ≤ 3 Jahre; ein „langer“ Zeitabstand wurde für > 3 bis ≤ 7 Jahre angenommen, und ein „sehr langer“ Zeitabstand wurde bei > 7 Jahren bis ≤ 10 Jahren berichtet. Das Ergebnis der Heterogenitätsanalyse zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den definierten Zeitabständen (die p-Werte lagen zwischen 0,10 bis 1,00) unabhängig vom Schweregrad der Divertikulitis; in der vorliegenden Studie konnte somit eine relevante Beeinflussung des Ergebnisses durch den Zeitabstand zwischen Divertikulitisepisode und Beantwortung der Fragebögen ausgeschlossen werden.

Die erhobenen Daten wurden mittels Excel® Tabelle (Microsoft Corporation, Washington, USA) dokumentiert und archiviert. Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software SigmaStat (SigmaStat, v. 3.5, Systat Software GmbH, Erkrath, Deutschland). Hierbei wurden nominal- und ordinalskalierte Daten (des selbst erstellten Fragebogens) mit Hilfe des χ^2 -Tests analysiert. Je nach Datenmaterial erfolgte die Analyse der drei HRQL-Fragebögen mittels two-way ANOVA oder ANOVA on ranks. Eine statistische Signifikanz wurde für $p < 0,05$ angenommen.

Im Patientenkollektiv waren sämtliche Schweregrade der akuten Sigmadivertikulitis vertreten. Vier Patienten zeigten keine Divertikulitis im eigentlichen Sinne (mit Entzündung des Darmes und seiner Umgebung), sondern lediglich Veränderungen im Sinne einer Divertikulose (Nachweis von Divertikeln ohne entzündliche Veränderungen; in den Klassifikationen nach Hansen & Stock bzw. Hinchey nicht abzubilden; CDD Typ 0). Bei 22 Patienten war eine blande Divertikulitis ohne Beteiligung des umgebenden Fettgewebes zu erkennen (Hansen & Stock Stadium 1, Hinchey Typ 0, CDD Typ 1a). 69 Patienten zeigten zusätzlich phlegmonöse Veränderungen im perikolischen Fettgewebe (Hansen & Stock Stadium 2a, Hinchey Typ Ia, CDD Typ 1b). Bei 43 Patienten bestand eine gedeckte Perforation des Darms mit Nachweis eines Abszesses. Diese Patienten wurden unabhängig von Abszessgröße und -lokalisierung als Stadium 2b nach Hansen & Stock klassifiziert. Die Klassifikation nach Hinchey berücksichtigt zwar nicht die Abszessgröße, jedoch dessen Lokalisation. Von den 43 Patienten mit Abszess wiesen 38 Patienten einen perikolischen Abszess auf (Hinchey Typ Ib), lediglich 5 Patienten wurden als Hinchey Typ II klassifiziert (drei Fälle wiesen einen Abszess im Becken auf und in je einem Fall war ein Abszess intraabdominal bzw. retroperitoneal nachweisbar). Unter Berücksichtigung der Abszessgröße der neuen CDD-Klassifikation zeigten 20 Patienten einen Mikroabszess (< 1 cm; CDD Typ 2a) und 23 Patienten einen Makroabszess (> 1 cm; CDD Typ 2b). Aufgrund der geringen Patientenzahl (n = 5) der Subgruppe Hinchey Typ II wurde diese bei der Auswertung der Daten nicht weiter berücksichtigt.

Die Habilitandin konnte zeigen, dass sich die langfristige Lebensqualität von Patienten mit Zustand nach akuter Sigmadivertikulitis deutlich unterscheidet, je nachdem ob im Intervall eine elektive Sigmaresektion durchgeführt wurde oder nicht.

Diese Unterschiede waren je nach Schweregrad der initialen Divertikulitisepisode unterschiedlich stark ausgeprägt.

Patienten mit einer blanden akuten Divertikulitis ohne jegliche Entzündungsreaktion im umgebenden Fettgewebe (Stadium 1 nach Hansen & Stock, Typ Ia nach Hinchey, CDD Typ 1a) profitierten hinsichtlich Lebensqualität von einer konservativen Therapie im Intervall, d.h. wenn keine elektive Sigmaresektion im Intervall durchgeführt wurde (CGQL: $76,2 \pm 6,6$ vs. $53,8 \pm 10,0$; $p < 0,05$).

Ebenso berichteten Patienten mit einer akuten phlegmonösen Sigmadivertikulitis (Stadium 2a nach Hansen & Stock, Typ Ia nach Hinchey, CDD Typ 1b) über eine signifikant bessere Lebensqualität, wenn sie nicht elektiv operiert wurden (GIQLI: $78,5 \pm 2,5$ vs. $70,7 \pm 2,1$; $p < 0,05$).

Im Falle eines Mikroabszesses (maximaler Abszessdurchmesser < 1 cm; CDD Typ 2a) ging es den Patienten ebenfalls langfristig besser, wenn sie keine elektive Sigmaresektion erhielten (GIQLI: $86,9 \pm 2,1$ vs. $76,8 \pm 1,0$; $p < 0,05$; CGQL: $82,8 \pm 5,1$ vs. $65,3 \pm 11,0$; $p < 0,05$; SF-36 / Subskala „körperliche Rollenfunktion“: $100,0 \pm 0,0$ vs. $41,7 \pm 13,9$; $p < 0,001$). Im Gegensatz dazu profitierten Patienten von einer elektiven Operation, wenn in der CT ein Makroabszess (maximaler Abszessdurchmesser > 1 cm; CDD Typ 2b) nachweisbar war (GIQLI: $89,3 \pm 1,4$ vs. $69,5 \pm 4,5$; $p < 0,01$; CGQL: $80,3 \pm 7,6$ vs. $60,5 \pm 5,8$; $p < 0,05$; SF-36 / Subskala „körperliche Rollenfunktion“: $95,8 \pm 4,2$ vs. $47,9 \pm 13,6$; $p < 0,001$).

Die Habilitandin konnte durch ihre Studie die Zugehörigkeit der akuten blanden Divertikulitis, d.h. ohne entzündliche Reaktion des umgebenden Fettgewebes (Stadium 1 nach Hansen & Stock, Typ Ia nach Hinchey, Typ 1a CDD) zur unkomplizierten Divertikulitis bestätigen, mit konsequenterweise fehlender Indikation für eine elektive Sigmaresektion im entzündungsfreien Intervall.

Im Falle einer phlegmonösen Divertikulitis mit entzündlicher Beteiligung des angrenzenden Fettgewebes (Stadium 1a nach Hansen & Stock, Typ Ib nach Hinchey, CDD Typ 1b) sollte den Ergebnissen der vorliegenden Studie zufolge ebenfalls auf eine elektive Operation verzichtet werden. Vielmehr scheint es sich bei der phlegmonösen Divertikulitis um eine unkompliziert verlaufende Form der Erkrankung zu handeln. Dies steht im Gegensatz zu der bisher in Deutschland gebräuchlichen Klassifikation nach Hansen & Stock, in welcher die phlegmonöse Divertikulitis zu den komplizierten Formen der Erkrankung gerechnet wird. Durch die Studie der Habilitandin wurde die neue Classification of Diverticular Disease (CDD) der AWMF S2k Leitlinie erstmals klinisch geprüft und die Zuordnung der phlegmonösen Divertikulitis zu den unkomplizierten Erkrankungsstadien bestätigt.

Die Daten der vorliegenden Studie legen nahe, im Falle einer gedeckten Perforation der akuten Sigmadivertikulitis die maximale Abszessgröße zur weiteren Therapieplanung (d.h. hinsichtlich der Entscheidung für bzw. gegen eine elektive Sigmaresektion) zu berücksichtigen. Bei Patienten mit kleinen Abszessen (< 1 cm, CDD Typ 2a) sollte die Indikation zur elektiven Sigmaresektion sehr zurückhaltend gestellt werden, da diese Patienten hinsichtlich ihrer langfristigen Lebensqualität von einer konservativen Therapie profitieren. Im Gegensatz dazu sollte denjenigen Patienten mit einer initialen Abszessgröße > 1 cm (CDD Typ 2b) die elektive Operation im entzündungsfreien Intervall angeboten werden, da diese Patienten langfristig in Bezug auf ihre Lebensqualität von einer Operation profitieren. Nichtsdestotrotz muss die Indikation zur Operation auch bei diesen Patienten jeweils unter Berücksichtigung weiterer Faktoren wie beispielsweise der Patientenpräferenz oder entsprechender Komorbiditäten gestellt werden.

6 Fazit und Ausblick

Die dem Habilitationsprojekt zugrunde liegenden Studien belegen den Stellenwert der abdominalen Schnittbildgebung für die Diagnostik und Therapie entzündlicher und maligner Darmerkrankungen am Beispiel der Sigmadivertikulitis sowie des Rektumkarzinoms.

Durch die Ergebnisse der vorliegenden Habilitationsleistung zur akuten Sigmadivertikulitis wurde insbesondere die Einschätzung der phlegmonösen Divertikulitis als komplizierte Form der Erkrankung in Frage gestellt und widerlegt. Die Untersuchungen zur Lebensqualität der betroffenen Patienten zeigen, dass diese von einer konservativen Therapie profitieren und im Intervall nach der Divertikulitisepisode keiner elektiven Sigmaresektion zugeführt werden sollten. In diesem Zusammenhang wurde gezeigt, dass die Klassifikation nach Hansen & Stock (welche die phlegmonöse Divertikulitis als komplizierte Form der Erkrankung betrachtet) überholt erscheint und durch die neue Classification of Diverticular Disease (CDD) der AWMF S2k Leitlinie ersetzt werden sollte. Die CDD wurde in dieser Habilitationsleistung erstmals klinisch geprüft. Ein zentrales Ergebnis der Studie bezieht sich auf die Lebensqualität von Patienten nach gedeckter Perforation der Divertikulitis. Die Studiendaten legen nahe, dass im Falle einer gedeckten Perforation die in der CT messbare maximale Abszessgröße zur Therapieplanung im Intervall (elektive Operation versus konservative Therapie) heranzuziehen ist. Die elektive Sigmaresektion sollte insbesondere Patienten mit Zustand nach Makroabszess (> 1 cm) angeboten werden, da diese hinsichtlich ihrer Lebensqualität langfristig von der Operation profitieren. Im Gegensatz dazu profitieren Patienten mit Zustand nach Mikroabszess (< 1 cm) eher von einer konservativen Therapie, so dass

die Indikation zur Operation hier sehr kritisch zu stellen ist – natürlich jeweils unter Berücksichtigung der Patientenpräferenz und evtl. vorhandener Komorbiditäten.

Während die CT für die Diagnostik akut entzündlicher Darmprozess als Goldstandard gilt, ist die MRT die Methode der Wahl für die Beurteilung tumoröser Prozesse des Rektums mit seiner anatomisch komplexen Umgebung. Durch die dynamische kontrastverstärkte MRT (dynamic contrast-enhanced MRI; DCE-MRT) kann die diagnostische Sicherheit eines malignen Befalls der mesorektalen Faszie sowie mesorektaler Lymphknoten beim fortgeschrittenen Rektumkarzinom signifikant verbessert werden. Die Detektion maligner Lymphknoten gelingt durch die Zuhilfenahme der DCE-MRT sowohl mit einer signifikant gesteigerten Sensitivität als auch Spezifität. Dies ist insbesondere im primären Staging für die Beurteilung kleiner Lymphknoten (5 – 10 mm) von hoher Relevanz, da diese in der Standard-MRT aufgrund ihrer geringen Größe nicht als suspekt erscheinen. Die Beurteilung der mesorektalen Faszie stellt in der täglichen klinischen Routine häufig eine Herausforderung dar, da ein maligner Befall in der Standard-MRT zwar mit hoher Sensitivität vorhergesagt werden kann, die Spezifität jedoch nach wie vor gering erscheint – insbesondere im Hinblick auf weitere Therapieentscheidungen. Im Falle eines falsch negativen Befundes (mit fälschlicherweise angenommener Tumorfreiheit der Faszie) verschlechtert sich die Prognose des Patienten erheblich, da der primäre Resektionsrand nach TME vermutlich nicht tumorfrei sein wird. Erstmals konnte nun gezeigt werden, dass durch die Zuhilfenahme der DCE-MRT die Beurteilung der mesorektalen Faszie mit signifikant gesteigerter Spezifität im Vergleich zur Standard-MRT gelingt (bis zu 100%). Die Arbeiten des Habilitationsprojekts zeigen, dass durch eine zusätzliche DCE-MRT-Sequenz (Zeitdauer ca. sechs Minuten) in verhältnismäßig kurzer Zeit äußerst relevante Informationen zum lokalen Tumorstatus erhoben werden können. In diesem Zusammenhang ist die DCE-MRT

in die Lage, Therapieentscheidungen bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom zu erleichtern und letztendlich sogar zu leiten.

In den letzten Jahren sind neben der DCE-MRT auch neue Methoden der diffusionsgewichteten Bildgebung (diffusion-weighted imaging; DWI) für die Schnittbildgebung des Rektumkarzinoms relevant geworden. Neben der bereits im Standard-MRT-Protokoll etablierten DWI (mit b-Werten von ca. 50 – 1000) rücken zunehmend neue Unterarten der DWI in den Fokus der Forschung, wie die sog. „intravoxel incoherent motion“ (IVIM; bei sehr niedrigen b-Werten) und die sog. „Diffusion Kurtosis Bildgebung“ (diffusion kurtosis imaging; DKI; bei sehr hohen b-Werten). Es existieren bereits einige erste Studien, die den Wert dieser neuen Methoden für die Diagnostik des Rektumkarzinoms aufzeigen [57, 69, 70]. Durch eine Kombination dieser beiden neuen DWI-Methoden und der DCE-MRT war es bereits möglich, ansatzweise zwischen Tumor und gesundem Gewebe bei Patienten mit Pankreaskarzinom zu unterscheiden [71]. Ein großes Forschungsziel für die Zukunft wird sein, die DCE-MRT in Kombination mit der IVIM und DKI in der Diagnostik des Rektumkarzinoms zu etablieren, um auch hier zwischen Tumor und gesundem Gewebe bzw. Fibrose nach Radiochemotherapie unterscheiden zu können.

7 Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------|--|
| AATH | adiabatic approximation to the tissue homogeneity |
| AD | akute Divertikulitis |
| AIF | arterielle Inputfunktion |
| AT | arrival time |
| AUC | area under the curve |
| AWMF | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften |
| BV | Blutvolumen |
| CA19-9 | Carbohydrate-Antigen 19-9 |
| CDD | Classification of Diverticular Disease |
| CEA | Carcinoembryonales Antigen |
| CGQL | Cleveland Global Quality of Life |
| DSC-MRI | dynamic susceptibility contrast MRI |
| CT | Computertomographie |
| DCE-MRT | dynamic contrast-enhanced MRT |
| DGAV | Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie |
| DGVS | Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten |
| DKI | Diffusion Kurtosis Imaging |
| DRG | Deutsche Röntgengesellschaft |
| DWI | diffusion weighted imaging |
| EGFR | Epidermal Growth Factor Receptor |
| F | Blutfluss |
| Gd-DTPA | Gadopentetat-Dimeglumin |
| GIQLI | Gastrointestinal Quality of Life Index |
| GKM | Generalized Kinetic Model |
| GRAPPA | generalized auto-calibrating partially parallel acquisition algorithm |
| HE | Hounfield-Einheiten |
| HRQL | health related quality of life |
| IVIM | intravoxel incoherent motion |
| MDCT | Multidetektor-Computertomographie |
| MRF | mesorektale Faszie |
| MRI | magnetic resonance imaging |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| MTT | mean transit time |
| NCO | nodal cut-off |
| NPV | negativer prädiktiver Wert |
| PF | Plasmafluss |

| | |
|-------|--|
| PMI | Platform for Research in Medical Imaging |
| PPV | positiver prädiktiver Wert |
| PV | Plasmavolumen |
| ROC | Receiver Operating Characteristic |
| ROI | region of interest |
| SF-36 | Short Form 36 |
| TCC | time concentration curve |
| TIC | time intensity curve |
| TME | totale mesorektale Exzision |
| TTP | time to peak |
| TE | time to echo; Echozeit |
| TR | time to repetition; Repetitionszeit |
| TWIST | time-resolved angiography with stochastic trajectories |
| UICC | Union for International Cancer Control |
| VEGF | Vascular Endothelial Growth Factor |
| VIBE | volumetric interpolated breath-hold examination |

8 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungen

| | |
|--|----|
| ABBILDUNG 1. DESMOPLASTISCHE REAKTION VS. TUMOR | 8 |
| ABBILDUNG 2. MESOREKTALE FASZIE (MRF)..... | 12 |
| ABBILDUNG 3. EXEMPLARISCHE ZEIT-INTENSITÄTSKURVE (TIME INTENSITY CURVE; TIC) | 19 |
| ABBILDUNG 4. ARTERIELLE INPUTFUNKTION (AIF) UND RESIDUENFUNKTION..... | 24 |
| ABBILDUNG 5. HÄUFIGE SEMI-QUANTITATIVE KENNZAHLEN EINER ZEIT-INTENSITÄTS-KURVE (TIC) | 25 |
| ABBILDUNG 6. ANALYSE DER MESOREKTALEN FASZIE IN DER MRT | 44 |
| ABBILDUNG 7. ANALYSE MESOREKTALER LYMPHKNOTEN IN DER MRT | 45 |
| ABBILDUNG 8. CT-BILDER VON PATIENTEN MIT VERSCHIEDENEN STADIEN EINER AKUTEN SIGMADIVERTIKULITIS | 51 |

Tabellen

| | |
|---|----|
| TABELLE 1. BEKANNTE KLASSIFIKATIONEN DER DIVERTIKULITIS..... | 15 |
| TABELLE 2. NEUE KLASSIFIKATION DER DIVERTIKULITIS | 16 |
| TABELLE 3. WICHTIGE QUANTITATIVE PARAMETER DER DCE-MRT | 31 |
| TABELLE 4. PARAMETER DER STANDARD-MRT-SEQUENZEN DER STUDIE | 40 |
| TABELLE 5. ERGEBNISSE DER VISUELLEN EVALUATION VON LYMPHKNOTEN UND MRF | 46 |

9 Literaturverzeichnis

1. Beets-Tan, R.G., et al., *Magnetic resonance imaging for the clinical management of rectal cancer patients: recommendations from the 2012 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting*. Eur Radiol, 2013. **23**(9): p. 2522-31.
2. Patel, U.B., et al., *Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience*. J Clin Oncol, 2011. **29**(28): p. 3753-60.
3. Ichikawa, T., et al., *High-B-value diffusion-weighted MRI in colorectal cancer*. AJR Am J Roentgenol, 2006. **187**(1): p. 181-4.
4. Rao, S.X., et al., *The value of diffusion-weighted imaging in combination with T2-weighted imaging for rectal cancer detection*. Eur J Radiol, 2008. **65**(2): p. 299-303.
5. Soyer, P., et al., *Free-breathing diffusion-weighted single-shot echo-planar MR imaging using parallel imaging (GRAPPA 2) and high b value for the detection of primary rectal adenocarcinoma*. Cancer Imaging, 2010. **10**: p. 32-9.
6. Lambregts, D.M.J., et al., *A Pattern-Based Approach Combining Tumor Morphology on MRI With Distinct Signal Patterns on Diffusion-Weighted Imaging to Assess Response of Rectal Tumors After Chemoradiotherapy*. Dis Colon Rectum, 2018. **61**(3): p. 328-337.
7. Alberda, W.J., et al., *Prediction of tumor stage and lymph node involvement with dynamic contrast-enhanced MRI after chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer*. Int J Colorectal Dis, 2013. **28**(4): p. 573-80.
8. Langman, G., A. Patel, and D.M. Bowley, *Size and distribution of lymph nodes in rectal cancer resection specimens*. Dis Colon Rectum, 2015. **58**(4): p. 406-14.
9. Grone, J., et al., *Accuracy of Various Lymph Node Staging Criteria in Rectal Cancer with Magnetic Resonance Imaging*. J Gastrointest Surg, 2018. **22**(1): p. 146-153.
10. Heijnen, L.A., et al., *Nodal staging in rectal cancer: why is restaging after chemoradiation more accurate than primary nodal staging?* Int J Colorectal Dis, 2016. **31**(6): p. 1157-62.
11. Brown, G., et al., *Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison*. Radiology, 2003. **227**(2): p. 371-7.
12. Koh, T.S., et al., *Fundamentals of tracer kinetics for dynamic contrast-enhanced MRI*. J Magn Reson Imaging, 2011. **34**(6): p. 1262-76.
13. Ingrisich, M. and S. Sourbron, *Tracer-kinetic modeling of dynamic contrast-enhanced MRI and CT: a primer*. J Pharmacokinetic Pharmacodyn, 2013. **40**(3): p. 281-300.
14. Sourbron, S., *Technical aspects of MR perfusion*. Eur J Radiol, 2010. **76**(3): p. 304-13.
15. Knutsson, L., F. Stahlberg, and R. Wirestam, *Absolute quantification of perfusion using dynamic susceptibility contrast MRI: pitfalls and possibilities*. MAGMA, 2010. **23**(1): p. 1-21.
16. Ingrisich, M., et al., *Quantification of perfusion and permeability in multiple sclerosis: dynamic contrast-enhanced MRI in 3D at 3T*. Invest Radiol, 2012. **47**(4): p. 252-8.
17. Yu, X.P., et al., *Discrimination of metastatic from non-metastatic mesorectal lymph nodes in rectal cancer using quantitative dynamic contrast-enhanced*

- magnetic resonance imaging*. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2016. **36**(4): p. 594-600.
18. Shen, F.U., et al., *Diagnostic value of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in rectal cancer and its correlation with tumor differentiation*. Mol Clin Oncol, 2016. **4**(4): p. 500-506.
 19. Yao, W.W., et al., *Rectal cancer: 3D dynamic contrast-enhanced MRI; correlation with microvascular density and clinicopathological features*. Radiol Med, 2011. **116**(3): p. 366-74.
 20. Kim, Y.E., et al., *Perfusion parameters of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with rectal cancer: correlation with microvascular density and vascular endothelial growth factor expression*. Korean J Radiol, 2013. **14**(6): p. 878-85.
 21. George, M.L., et al., *Non-invasive methods of assessing angiogenesis and their value in predicting response to treatment in colorectal cancer*. Br J Surg, 2001. **88**(12): p. 1628-36.
 22. Yeo, D.M., et al., *Correlation of dynamic contrast-enhanced MRI perfusion parameters with angiogenesis and biologic aggressiveness of rectal cancer: Preliminary results*. J Magn Reson Imaging, 2015. **41**(2): p. 474-80.
 23. Atkin, G., et al., *Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging is a poor measure of rectal cancer angiogenesis*. Br J Surg, 2006. **93**(8): p. 992-1000.
 24. Lim, J.S., et al., *Perfusion MRI for the prediction of treatment response after preoperative chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer*. Eur Radiol, 2012. **22**(8): p. 1693-700.
 25. Tong, T., et al., *Dynamic contrast-enhanced MRI: Use in predicting pathological complete response to neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer*. J Magn Reson Imaging, 2015. **42**(3): p. 673-80.
 26. Martens, M.H., et al., *Can perfusion MRI predict response to preoperative treatment in rectal cancer?* Radiother Oncol, 2015. **114**(2): p. 218-23.
 27. Ambrosetti, P., C. Becker, and F. Terrier, *Colonic diverticulitis: impact of imaging on surgical management -- a prospective study of 542 patients*. Eur Radiol, 2002. **12**(5): p. 1145-9.
 28. Stock, W., O. Hansen, and F. Graupe, *[Colonic diverticulitis--therapy concepts from the surgical viewpoint]*. Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd, 1998. **115**: p. 166-9.
 29. Klarenbeek, B.R., et al., *Review of current classifications for diverticular disease and a translation into clinical practice*. Int J Colorectal Dis, 2012. **27**(2): p. 207-14.
 30. Ambrosetti, P., et al., *Long-term outcome of mesocolic and pelvic diverticular abscesses of the left colon: a prospective study of 73 cases*. Dis Colon Rectum, 2005. **48**(4): p. 787-91.
 31. Schreyer, A.G., et al., *S2k Guidelines for Diverticular Disease and Diverticulitis: Diagnosis, Classification, and Therapy for the Radiologist*. Rofo, 2015. **187**(8): p. 676-84.
 32. Brix, G., et al., *Pharmacokinetic parameters in CNS Gd-DTPA enhanced MR imaging*. J Comput Assist Tomogr, 1991. **15**(4): p. 621-8.
 33. Tofts, P.S. and A.G. Kermode, *Measurement of the blood-brain barrier permeability and leakage space using dynamic MR imaging. 1. Fundamental concepts*. Magn Reson Med, 1991. **17**(2): p. 357-67.

34. Panting, J.R., et al., *Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging*. N Engl J Med, 2002. **346**(25): p. 1948-53.
35. Calviere, L., et al., *Executive dysfunction in adults with moyamoya disease is associated with increased diffusion in frontal white matter*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2012. **83**(6): p. 591-3.
36. Crane, D.E., et al., *Evaluating quantitative approaches to dynamic susceptibility contrast MRI among carotid endarterectomy patients*. J Magn Reson Imaging, 2013. **37**(4): p. 936-43.
37. MacDonald, M.E., M.R. Smith, and R. Frayne, *Deconvolution with simple extrapolation for improved cerebral blood flow measurement in dynamic susceptibility contrast magnetic resonance imaging during acute ischemic stroke*. Magn Reson Imaging, 2011. **29**(5): p. 620-9.
38. Wang, D.J., et al., *The value of arterial spin-labeled perfusion imaging in acute ischemic stroke: comparison with dynamic susceptibility contrast-enhanced MRI*. Stroke, 2012. **43**(4): p. 1018-24.
39. Fischbein, N.J., et al., *Assessment of metastatic cervical adenopathy using dynamic contrast-enhanced MR imaging*. AJNR Am J Neuroradiol, 2003. **24**(3): p. 301-11.
40. Knopp, M.V., et al., *Pathophysiologic basis of contrast enhancement in breast tumors*. J Magn Reson Imaging, 1999. **10**(3): p. 260-6.
41. Kuhl, C.K., et al., *Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions?* Radiology, 1999. **211**(1): p. 101-10.
42. Leach, M.O., et al., *The assessment of antiangiogenic and antivascular therapies in early-stage clinical trials using magnetic resonance imaging: issues and recommendations*. Br J Cancer, 2005. **92**(9): p. 1599-610.
43. Mayr, N.A., et al., *Pixel analysis of MR perfusion imaging in predicting radiation therapy outcome in cervical cancer*. J Magn Reson Imaging, 2000. **12**(6): p. 1027-33.
44. Preziosi, P., et al., *Enhancement patterns of prostate cancer in dynamic MRI*. Eur Radiol, 2003. **13**(5): p. 925-30.
45. Gordon, Y., et al., *Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: fundamentals and application to the evaluation of the peripheral perfusion*. Cardiovasc Diagn Ther, 2014. **4**(2): p. 147-64.
46. Brix, G., et al., *[Methodological approaches to quantitative evaluation of microcirculation in tissues with dynamic magnetic resonance tomography]*. Radiologe, 1997. **37**(6): p. 470-80.
47. Yankeelov, T.E. and J.C. Gore, *Dynamic Contrast Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Oncology: Theory, Data Acquisition, Analysis, and Examples*. Curr Med Imaging Rev, 2009. **3**(2): p. 91-107.
48. Brix, G., et al., *Microcirculation and microvasculature in breast tumors: pharmacokinetic analysis of dynamic MR image series*. Magn Reson Med, 2004. **52**(2): p. 420-9.
49. Jaspers, K., et al., *Optimized pharmacokinetic modeling for the detection of perfusion differences in skeletal muscle with DCE-MRI: effect of contrast agent size*. Med Phys, 2010. **37**(11): p. 5746-55.
50. Galbraith, S.M., et al., *Reproducibility of dynamic contrast-enhanced MRI in human muscle and tumours: comparison of quantitative and semi-quantitative analysis*. NMR Biomed, 2002. **15**(2): p. 132-42.

51. Walker-Samuel, S., M.O. Leach, and D.J. Collins, *Evaluation of response to treatment using DCE-MRI: the relationship between initial area under the gadolinium curve (IAUGC) and quantitative pharmacokinetic analysis*. *Phys Med Biol*, 2006. **51**(14): p. 3593-602.
52. Lavini, C., et al., *Pixel-by-pixel analysis of DCE MRI curve patterns and an illustration of its application to the imaging of the musculoskeletal system*. *Magn Reson Imaging*, 2007. **25**(5): p. 604-12.
53. van Rijswijk, C.S., et al., *Synovial sarcoma: dynamic contrast-enhanced MR imaging features*. *Skeletal Radiol*, 2001. **30**(1): p. 25-30.
54. Tofts, P.S., *Modeling tracer kinetics in dynamic Gd-DTPA MR imaging*. *J Magn Reson Imaging*, 1997. **7**(1): p. 91-101.
55. Tofts, P.S., et al., *Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols*. *J Magn Reson Imaging*, 1999. **10**(3): p. 223-32.
56. O'Connor, J.P., et al., *Dynamic contrast-enhanced imaging techniques: CT and MRI*. *Br J Radiol*, 2011. **84 Spec No 2**: p. S112-20.
57. Yang, C., et al., *Estimating the arterial input function using two reference tissues in dynamic contrast-enhanced MRI studies: fundamental concepts and simulations*. *Magn Reson Med*, 2004. **52**(5): p. 1110-7.
58. Zwick, S., et al., *Simulation-based comparison of two approaches frequently used for dynamic contrast-enhanced MRI*. *Eur Radiol*, 2010. **20**(2): p. 432-42.
59. Hayes, C., A.R. Padhani, and M.O. Leach, *Assessing changes in tumour vascular function using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging*. *NMR Biomed*, 2002. **15**(2): p. 154-63.
60. Do, R.K., H. Rusinek, and B. Taouli, *Dynamic contrast-enhanced MR imaging of the liver: current status and future directions*. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 2009. **17**(2): p. 339-49.
61. Sourbron, S., et al., *Combined quantification of liver perfusion and function with dynamic gadoxetic acid-enhanced MR imaging*. *Radiology*, 2012. **263**(3): p. 874-83.
62. Kim, I.K., et al., *The impact of lymph node size to predict nodal metastasis in patients with rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy*. *Int J Colorectal Dis*, 2015. **30**(4): p. 459-64.
63. Nougaret, S., et al., *The use of MR imaging in treatment planning for patients with rectal carcinoma: have you checked the "DISTANCE"?* *Radiology*, 2013. **268**(2): p. 330-44.
64. Taylor, F.G., et al., *One millimetre is the safe cut-off for magnetic resonance imaging prediction of surgical margin status in rectal cancer*. *Br J Surg*, 2011. **98**(6): p. 872-9.
65. Landis, J.R. and G.G. Koch, *The measurement of observer agreement for categorical data*. *Biometrics*, 1977. **33**(1): p. 159-74.
66. Kiran, R.P., et al., *Prospective assessment of Cleveland Global Quality of Life (CGQL) as a novel marker of quality of life and disease activity in Crohn's disease*. *Am J Gastroenterol*, 2003. **98**(8): p. 1783-9.
67. Bullinger, M., *German translation and psychometric testing of the SF-36 Health Survey: preliminary results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment*. *Soc Sci Med*, 1995. **41**(10): p. 1359-66.
68. Eypasch, E., et al., *[The Gastrointestinal Quality of Life Index. A clinical index for measuring patient status in gastroenterologic surgery]*. *Chirurg*, 1993. **64**(4): p. 264-74.

69. Long, L., et al., *Value of intravoxel incoherent motion magnetic resonance imaging for differentiating metastatic from nonmetastatic mesorectal lymph nodes with different short-axis diameters in rectal cancer*. J Cancer Res Ther, 2019. **15**(7): p. 1508-1515.
70. Yu, X.P., et al., *Discrimination between Metastatic and Nonmetastatic Mesorectal Lymph Nodes in Rectal Cancer Using Intravoxel Incoherent Motion Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging*. Acad Radiol, 2016. **23**(4): p. 479-85.
71. Granata, V., et al., *Magnetic resonance imaging in the assessment of pancreatic cancer with quantitative parameter extraction by means of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging, diffusion kurtosis imaging and intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging*. Therap Adv Gastroenterol, 2020. **13**: p. 1756284819885052.

10 Publikationsverzeichnis des kumulativen Habilitationsprojekts

10.1 Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor

Kumulativer Journal Impact Factor: 28,607

1. Stöcklein SM, **Brandlhuber M**, Lause SS, Pomschar A, Jahn K, Schniepp R, Alperin N, Ertl-Wagner B. Decreased Craniocervical CSF Flow in Patients with Normal Pressure Hydrocephalus: A Pilot Study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2022 Feb;43(2):230-237. (shared first). Journal Impact Factor: 3,825
2. **Brandlhuber M**, Benhaqi P, Brandlhuber B, Koliogiannis V, Kasperek MS, Mueller MH, Kreis ME. The role of vagal innervation on the early development of postoperative ileus in mice. *Neurogastroenterol Motil.* 2022 Feb;34(2):e14308. Journal Impact Factor: 4,924
3. Armbruster M, D'Anastasi M, Holzner V, Kreis ME, Dietrich O, Brandlhuber B, Graser A, **Brandlhuber M**. Improved detection of a tumorous involvement of the mesorectal fascia and locoregional lymph nodes in locally advanced rectal cancer using DCE-MRI. *Int J Colorectal Dis.* 2018 May 17. Journal Impact Factor: 2,641
4. **Brandlhuber M**, Genzinger C, Brandlhuber B, Sommer WH, Müller MH, Kreis ME. Long-term quality of life after conservative treatment versus surgery for different stages of acute sigmoid diverticulitis. *Int J Colorectal Dis.* 2018 Mar;33(3):317-326. Journal Impact Factor: 2,641
5. **Brandlhuber M**, Armbruster M, Zupanc B, Coan P, Brun E, Sommer W, Rentsch M. A Novel and Sensitive Approach for the Evaluation of Liver Ischemia-Reperfusion Injury After Liver Transplantation. *Invest Radiol.* 2016 Mar;51(3):170-6. Journal Impact Factor: 5,195

6. **Karpitschka M**, Godau-Kellner P, Kellner H, Horng A, Theisen D, Glaser C, Brandlhuber B, Reiser M, Weckbach S. Assessment of therapeutic response in ankylosing spondylitis patients undergoing anti-tumour necrosis factor therapy by whole-body magnetic resonance imaging. *Eur Radiol.* 2013 Jul;23(7):1773-84. *Journal Impact Factor: 4,338*
7. **Karpitschka M**, Augart D, Becker HC, Reiser M, Graser A. Dose reduction in oncological staging multidetector CT: effect of iterative reconstruction. *Br J Radiol.* 2013 Jan;86(1021):20120224. *Journal Impact Factor: 1,533*
8. Mueller MH, **Karpitschka M**, Gao Z, Mittler S, Kasperek MS, Renz B, Sibaev A, Glatzle J, Li Y, Kreis ME. Vagal innervation and early postoperative ileus in mice. *J Gastrointest Surg.* 2011 Jun;15(6):891-900. (shared first) *Journal Impact Factor: 3,510*

11.2 Originalarbeiten als Coautor

Kumulativer Journal Impact Factor: 35,093

1. Koliogiannis VKA, **Brandlhuber M**, Messerschmidt V, Stahl R, Melcher C, Schinner R, Birkenmaier C, Ricke J, Baur-Melnyk A. Is the EOS imaging system as accurate as conventional radiography in grading osteoarthritis of the knee? *Eur Radiol.* 2021 May;31(5):3491-3497. *Journal Impact Factor: 5,315*
2. Braun FM, Holzner V, Meinel FG, Armbruster M, **Brandlhuber M**, Ertl-Wagner B, Sommer WH. Improved assessment of mediastinal and pulmonary pathologies in combined staging CT examinations using a fast-speed acquisition dual-source CT protocol. *Eur Radiol.* 2017 Dec;27(12):4931-4940. *Journal Impact Factor: 4,027*

3. Hellbach K, Sterzik A, Sommer W, **Karpitschka M**, Hummel N, Casuscelli J, Ingrisich M, Schlemmer M, Graser A, Staehler M. Dual energy CT allows for improved characterization of response to antiangiogenic treatment in patients with metastatic renal cell cancer. *Eur Radiol.* 2017 Jun;27(6):2532-2537. *Journal Impact Factor: 4,027*
4. Höink AJ, Weßling J, Koch R, Schülke C, Kohlhase N, Wassenaar L, Mesters RM, D'Anastasi M, Fabel M, Wulff A, Pinto dos Santos D, Kießling A, Graser A, Dicken V, **Karpitschka M**, Bornemann L, Heindel W, Buerke B. Comparison of manual and semi-automatic measuring techniques in MSCT scans of patients with lymphoma: a multicentre study. *Eur Radiol.* 2014 Nov;24(11):2709-18. *Journal Impact Factor: 4,014*
5. Weßling J, Schülke C, Koch R, Kohlhase N, Wassenaar L, Mesters R, Höink AJ, D Anastasi M, **Karpitschka M**, Fabel M, Wulff AM, Pinto dos Santos D, Kiessling A, Graser A, Bornemann L, Dicken V, Heindel W, Buerke B. Therapy response evaluation of malignant lymphoma in a multicenter study: comparison of manual and semiautomatic measurements in CT. *Rofo.* 2014 Aug;186(8):768-79. *Journal Impact Factor: 1,402*
6. Becker HC, Augart D, **Karpitschka M**, Ulzheimer S, Bamberg F, Morhard D, Neumaier K, Graser A, Johnson T, Reiser M. Radiation exposure and image quality of normal computed tomography brain images acquired with automated and organ-based tube current modulation multiband filtering and iterative reconstruction. *Invest Radiol.* 2012 Mar;47(3):202-7. *Journal Impact Factor: 5,460*

7. Mueller MH, **Karpitschka M**, Renz B, Kleespies A, Kasperek MS, Jauch KW, Kreis ME. Co-morbidity and postsurgical outcome in patients with perforated sigmoid diverticulitis. *Int J Colorectal Dis.* 2011 Feb;26(2):227-34. *Journal Impact Factor: 2,927*
8. Gao Z, Müller MH, **Karpitschka M**, Mittler S, Kasperek MS, Renz B, Sibaev A, Glatzle J, Li Y, Kreis ME. Role of the vagus nerve on the development of postoperative ileus. *Langenbecks Arch Surg.* 2010 Apr;395(4):407-11. *Journal Impact Factor: 1,951*
9. Mueller MH, **Karpitschka M**, Xue B, Kasperek MS, Sibaev A, Glatzle J, Kreis ME. Intestinal afferent nerve sensitivity is increased during the initial development of postoperative ileus in mice. *J Gastrointest Surg.* 2009 Mar;13(3):423-31. *Journal Impact Factor: 2,402*
10. Xue B, Hausmann M, Müller MH, Pesch T, **Karpitschka M**, Kasperek MS, Hu WC, Sibaev A, Rogler G, Kreis ME. Afferent nerve sensitivity is decreased by an iNOS-dependent mechanism during indomethacin-induced inflammation in the murine jejunum in vitro. *Neurogastroenterol Motil.* 2009 Mar;21(3):322-34. *Journal Impact Factor: 3,568*

11.3 Übersichtsarbeiten / Reviews

Kumulativer Journal Impact Factor: 1,533

1. **Brandlhuber M.** Moderne Magnetresonanztomographie des Rektumkarzinoms. In: *Onkologe*, Vol. 26, Nr.12: S.1095-1111. Berlin: Springer 2020. *Journal Impact Factor: 0,234*

2. **Brandlhuber M.** Radiologische Diagnostik der Sigmadivertikulitis und Stadieneinteilung. Coloproctology Leitthemenheft 05/2018. Journal Impact Factor: 0,220
3. **Karpitschka M.** Rectal cancer - local staging and imaging under neoadjuvant therapy. Radiologe. 2012 Jun;52(6):519-28. Journal Impact Factor: 0,468
4. **Karpitschka M,** Lang R, Jauch KW, Reiser MF, Weckbach S. Bariatric surgery and associated complications: radiological imaging. Radiologe. 2011 May;51(5):352-65. Journal Impact Factor: 0,611

11.4 Buchkapitel

1. **Brandlhuber M.** Normale Anatomie des Rektums in der MRT. In: Kreis, ME, Asbach P, eds. MRT-basierte Chirurgie des Rektumkarzinoms. Berlin: Springer. 2020
2. **Karpitschka M,** Graser A. Bildgebung und Diagnostik zur Planung des operativen Eingriffs. Kapitel 1 In: Kreis ME, Straßburg J, eds. Moderne Chirurgie des Rektumkarzinoms. Berlin: Springer. 2015
3. **Karpitschka M,** Kreis ME. Experimental models of visceral pain. Methods Mol Biol. 2010;617:115-54. Journal Impact Factor: 1,710

11 Danksagung

Nach mehr als zehn Jahren kontinuierlicher wissenschaftlicher Arbeit gilt es nun denjenigen meinen Dank auszusprechen, die meine Forschung und damit diese Habilitationsschrift gefördert und ermöglicht haben.

Mein herzlichster Dank gilt hier an allererster Stelle Herrn Prof. Dr. med. Jens Ricke, Direktor der Klinik und Poliklinik für Radiologie der LMU München. Er gab mir durch seine Expertise und beständige Unterstützung die Möglichkeit, diese Arbeit zu erstellen. Gleichwohl ganz besonders möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian F. Reiser, FACR, FRCR, bis 2017 Direktor des Instituts für Klinische Radiologie der LMU München bedanken. Unter seiner Leitung durfte ich meine wissenschaftliche Laufbahn beginnen, und seine wohlwollende Förderung hat den Grundstein für diese Habilitationsleistung gelegt.

Mein Dank gilt daneben allen Kollegen an der Klinik und Poliklinik für Radiologie der LMU München, die meine Forschung durch ihre Mitwirkung und Anleitung unterstützt haben und mir mit persönlichem Rat und konstruktiver Kritik zur Seite standen. Neben allen hier nicht genannten seien Herr Prof. Dr. med. Anno Graser, Frau Prof. Dr. med. Sabine Weckbach, Herr Prof. Dr. med. Wieland Sommer und Herr Dr. med. Marco Armbruster besonders erwähnt.

Auch den MTRAs des Instituts, stellvertretend seien hier Frau Denise Friedrich und Herr Michele Picciolo genannt, möchte ich herzlich für die Zusammenarbeit und Unterstützung danken, die weit über ihre Verpflichtungen in der Patientenversorgung hinausging. Ohne ihre Hilfe wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Für ihre technische Hilfe danke ich den Physikern der Klinik, insbesondere Herrn Prof. Dr. Olaf Dietrich und Herrn Prof. Dr. Michael Ingrisch.

Weiter und ganz besonders herzlich danken möchte ich meinem Doktorvater und Mentor Herrn Prof. Dr. med. Martin E. Kreis, seit 2021 Vorstand der

Krankenversorgung der Charité Berlin, für seine langjährige wissenschaftliche Unterstützung und Förderung, die bis heute andauert und mir immer wieder große Freude bereitet.

Mein Dank gilt ebenfalls meinen Kooperationspartnern aus den klinischen Fachdisziplinen für die vertrauensvolle und intensive Zusammenarbeit. Besonders erwähnen möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Markus Rentsch und Herrn Prof. Dr. med. Matthias Siebeck.

Nicht zuletzt durch die Unterstützung meiner Familie war es mir möglich, diesen beruflichen und wissenschaftlichen Weg einzuschlagen. Mein herzlichster Dank gilt meinen Eltern, Dr. med. Ursula und Dr. med. Günther Karpitschka, meinem Bruder Dr. Stefan Karpitschka, meinem Großvater Siegfried Wohlmacher und meiner Schwiegermutter Magdalena Brandlhuber, die meine Arbeit mit viel Interesse verfolgen und mir immer zur Seite stehen. Ganz besonders Danken möchte ich auch Frau R. Jell für ihre inzwischen langjährige Begleitung, durch die ich es geschafft habe, auch in schwierigen Situationen meine wissenschaftlichen Ziele nicht aus den Augen zu verlieren.

Zuletzt und ganz besonders danke ich meinem Mann Bernhard Brandlhuber für seine Unterstützung, Geduld und Liebe, die er mir seit dem ersten Tag unseres Kennenlernens entgegenbringt und auf die ich mich immer vollkommen verlassen kann. Nicht zuletzt durch seine tatkräftige Hilfe bei der Betreuung unserer beiden geliebten kleinen Kinder war es mir möglich, diese Habilitationsschrift fertigzustellen.